

## 指南与共识

## 75 岁以上老年抗栓治疗专家共识

海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会

75 岁以上(≥75 岁)老年人是心血管疾病的高发人群,且随着年龄增长,发病率呈显著增加趋势。约 1/3 罹患心肌梗死和 2/3 因心肌梗死死亡的患者超过 75 岁。制订《75 岁以上老年抗栓治疗专家共识》,旨在通过总结临床研究结果并引入新的出血风险评估系统,提出适合我国 75 岁以上高龄患者的评价体系和抗栓建议。

### 1 高龄患者随年龄增长的病理生理变化

动脉粥样硬化、血管病理和凝血因子均随年龄增加而变化。高龄患者纤维蛋白原、凝血因子 VII 和凝血因子 VIII 等水平均显著升高<sup>[1]</sup>,同时血浆粘稠度增加,形成易栓基础。另外,血管壁淀粉样变是高龄患者出血风险增加的重要影响因素。

老年人肝血流减少、结构改变均会导致细胞色素 P450 酶的 1、2C4 和 2D6 活性下降<sup>[2]</sup>。高龄患者肾血流减少,肾小球滤过率下降,均会导致抗栓药物排出减少。高龄患者肾功能评估不能仅依靠血肌酐水平,而应计算肾小球滤过率<sup>[3]</sup>;否则会高估肾功能,导致药物过量或蓄积。

高龄患者脏器功能衰退,药物吸收、分布、代谢和排泄均出现相应变化。肝肾功能减退导致药物经肝代谢能力下降、肾排泄减少,从而使药物半衰期延长,发生药物蓄积,是影响高龄患者药物应用的重要因素。同时,血浆蛋白水平明显降低,药物的蛋白结合率下降,游离药物浓度增加,也易导致药物蓄积。

## 2 抗血小板治疗

### 2.1 口服抗血小板药物

阿司匹林(Aspirin):阿司匹林是不可逆的血小板环氧化酶-1 抑制剂。心血管风险评估是阿司匹林用于冠心病一级预防的前提。荟萃分析显示,无论低危患者的一级预防研究还是高危患者的二级预防研究,低剂量阿司匹林治疗均存在年龄相关的获益。阿司匹林一级预防中,降低非致命性心肌梗死发生

率是不良心血管事件减少的主要因素。日本一项大规模研究入选了 14 464 例 60~85 岁具有心血管危险因素老年患者,一级预防中应用阿司匹林可使心肌梗死或短暂性脑缺血发作(TIA)发生率下降 50%,但同时也使颅内出血发生率明显增加<sup>[4]</sup>。2016 年,美国预防服务工作组(USPSTF)发表声明指出:在年龄≥70 岁的人群中进行冠心病一级预防时,尚无足够证据评估阿司匹林的利弊。因此,从安全方面考虑,在 75 岁以上人群中,不推荐阿司匹林用于冠心病的一级预防<sup>[5]</sup>。

阿司匹林是动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗和长期二级预防的基石,目前尚无新药可以撼动。年龄是冠状动脉病变和缺血性脑卒中的独立预测因素,在冠心病二级预防中,阿司匹林的获益与一级预防相似。年龄同时也是出血性脑卒中以及严重出血的重要预测因素。高龄患者中,阿司匹林引起的出血风险是非高龄患者的 2~3 倍。75 岁以上患者上消化道出血风险显著增加,既往有胃肠道不适、长期服用非甾体抗炎药物是重要影响因素<sup>[6]</sup>。

### 专家共识推荐:

I:在 75 岁以上人群中,从安全性考虑,不推荐阿司匹林作为冠心病的一级预防用药

II:在具有明显动脉粥样硬化性血栓性疾病的患者中,除存在过敏、活动性出血、既往颅内出血外,推荐使用小剂量阿司匹林,推荐剂量为 75~100 mg 每日 1 次,继续增加剂量会增加消化道出血的风险

噻吩吡啶类(Thienopyridines):是 P2Y<sub>12</sub> 受体竞争性抑制剂。包括噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷等多种药物。

氯吡格雷(Clopidogrel):是目前临床最常用的噻吩吡啶类药物。在稳定冠心病患者中,氯吡格雷

可以作为阿司匹林抵抗或不耐受的替代治疗。急性冠状动脉综合征 (ACS) 或经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后阿司匹林联合氯吡格雷治疗 12 个月是抗血小板治疗的标准方案。CURE 研究中 65 岁以上亚组分析显示, 阿司匹林、氯吡格雷双联抗血小板治疗 (DAPT) 至少 12 个月能明显减少心肌梗死、心源性死亡、脑卒中等终点事件<sup>[7]</sup>。入选 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的 COMMIT 研究中, 接受溶栓及口服阿司匹林的患者, 联合应用氯吡格雷 75 mg/d, 4 周后净获益明显增加, 70 岁以上亚组人群获益类似<sup>[8]</sup>。目前尚缺少年龄相关严重出血事件的研究。近期的 DAPT 相关研究中, 接受 12 个月或 30 个月 DAPT 结果显示, 75 岁以上亚组患者中, 长期应用 DAPT 者较短期应用者缺血事件减少, 小出血事件增加<sup>[9]</sup>。

普拉格雷 (Prasugrel): 是较新的噻吩吡啶类药物。与氯吡格雷相比, 普拉格雷转化成活性代谢产物只需一次反应, 具有更强的抗血小板作用和更短的起效时间。TRITON-TIMI 38 研究发现, 75 岁以上患者难以从普拉格雷中获益。因此在 2012 年 ESC-STEMI 指南中, 60 mg 负荷继以 10 mg/d 维持剂量的普拉格雷不推荐用于 75 岁以上患者。欧洲和美国基于 TRITON-TIMI 38 研究制订的指南中建议 75 岁以上高龄患者可应用 5 mg/d 普拉格雷作为维持剂量<sup>[10]</sup>。

#### 专家共识推荐:

I: 75 岁以上稳定冠心病置入药物洗脱支架 (DES) 患者联合应用阿司匹林和氯吡格雷 6 个月, 置入裸金属支架 (BMS) 患者联合应用阿司匹林和氯吡格雷 1 个月

II: 75 岁以上 ACS 患者接受 PCI, DAPT 至少 12 个月, 如出血风险较高推荐应用氯吡格雷而非普拉格雷或替格瑞洛

III: 75 岁以上高龄患者中, 接受溶栓治疗者不推荐负荷氯吡格雷

IV: 亚洲人群中应用氯吡格雷需注意基因多态性的影响, 对高血栓风险或反复发作血栓事件的高龄患者, 可考虑行基因多态性检测

替格瑞洛 (Ticagrelor): 是新型环戊基三唑嘧啶类口服 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 无需代谢活化、起效迅速, 停药后血小板功能恢复较快, 在接受急诊 PCI 治疗的非 ST 段抬高 ACS (NSTEMI-ACS) 患者中

推荐级别高于氯吡格雷; 抗血小板作用不受具有多态性的药物转运体 (ABCB1) 和代谢酶 (CYP2C19) 基因型的影响; 主要经 CYP3A4 代谢, 原药及代谢产物通过肝代谢, 经胆汁清除<sup>[10]</sup>。

PLATO 研究显示, 接受阿司匹林治疗的 ACS 患者中, 替格瑞洛组 (180 mg 负荷、90 mg 每日 2 次口服维持) 缺血事件及全因死亡率较氯吡格雷组低。高龄患者合并危险因素较多, 因此替格瑞洛组获益更明显。随年龄增加, 相关严重出血事件的发生率无明显增加。老年肾功能不全患者使用替格瑞洛较氯吡格雷获益增加<sup>[11]</sup>。

替格瑞洛通过抑制红细胞膜上平衡型核苷转运体 -1 对腺苷的摄取, 提高血浆腺苷浓度, 增加呼吸困难和缓慢性心律失常发生的风险。因此, 在窦房结功能不良且无起搏器保护患者中, 替格瑞洛的应用需慎重。在有哮喘、慢性阻塞性肺病的患者中, 亦应当谨慎使用<sup>[12]</sup>。

我国进行的大禹研究证实, 中国人群中替格瑞洛治疗的严重出血发生率较低。随访 2 年出血事件发生率仅为 2.3%, 甚至低于 PLATO 研究中替格瑞洛组患者随访 1 年时大出血的发生率 (7.9%), 也低于其他的亚洲人群 (10.0%) 和东亚人群 (8.0%)<sup>[13]</sup>。

#### 专家共识推荐:

I: 75 岁以上 ACS 患者, 没有禁忌证 (如活动性出血、既往颅内出血) 情况下, 可使用替格瑞洛

II: 在心动过缓事件风险较高的 75 岁以上患者中, 如患有病态窦房结综合征、二度 II 型或三度房室阻滞或心动过缓相关晕厥但未植入起搏器, 以及有哮喘、慢性阻塞性肺病的患者使用替格瑞洛时需谨慎

其他口服抗血小板药物: 西洛他唑 (Cilostazol) 选择性地抑制磷酸二酯酶 III 活性, 使血小板及平滑肌细胞内环磷酸腺苷浓度增加, 发挥抗血小板和舒张血管作用。美国胸科医师学会缺血性脑卒中治疗指南推荐西洛他唑用于既往有非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者的二级预防。2016 年美国下肢动脉病指南推荐下肢间歇性跛行患者使用西洛他唑可减轻症状、增加步行距离。有研究显示, PCI 术后应用三联抗血小板治疗 (阿司匹林 + 氯吡格雷 + 西洛他唑), 能增加冠状动脉最小腔内直径, 降低术后 6 个月再狭窄率。目前在高龄患者中的应用较少, 仍需进一步积累证据。沃拉帕沙 (Vorapaxar) 是一种有效的选择性血小板蛋白酶活性受体 -1 拮抗剂。欧

洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)批准沃拉帕沙可用于既往有心肌梗死、外周动脉疾病且无脑卒中/TIA及颅内出血病史的患者<sup>[14]</sup>。该药尚未在中国大陆上市。

### 专家共识推荐:

I: 西洛他唑多作为阿司匹林或氯吡格雷的替代药物应用, 75 岁以上高龄患者中推荐应用剂量为 50~100 mg 每日 2 次

II: 下肢动脉病引发间歇性跛行的 75 岁以上高龄患者, 推荐使用西洛他唑 50~100 mg 每日 2 次, 可减轻症状、增加步行距离

III: 75 岁以上高龄患者中, 由于大出血发生几率明显升高, 沃拉帕沙仅作谨慎推荐; 既往有脑卒中、TIA 及颅内出血史的患者中, 沃拉帕沙为应用禁忌

## 2.2 静脉应用的抗血小板制剂

**糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂:** 依替巴肽(Integrilin)、替罗非班(Tirofiban)

PURSUIT 研究入选 9 461 例 NSTEMI-ACS 患者, PURSUIT 危险评分越高, 死亡或联合终点事件的发生率越高。该危险评分尤其强调年龄的重要性。高龄患者亚组分析显示, 年龄大于 70 岁, 出血风险增加; 年龄大于 80 岁, 中、大量出血风险明显增加, 且 30 天死亡率及心肌梗死发生率均增加。

## 3 口服抗凝药物

### 3.1 老年心房颤动的流行病学

随年龄增长心房颤动的发病率逐年增加。80 岁以上人群中约 35% 发作过心房颤动<sup>[15]</sup>。年龄是缺血性脑卒中和严重出血事件的重要影响因素。RELY 研究显示, 年龄在 75 岁以下, 应用何种剂量的达比加群酯出血风险无差异, 75 岁以上老人应用达比加群酯 150 mg 每日 2 次会导致出血风险增加。

若近期无颅内出血史, 临床医师应常规给予 75 岁以上老年非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝药物治疗。应用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分明确为脑卒中高危风险的患者(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 积分 ≥ 2 分)应进行无限期抗凝治疗, 在年龄 ≥ 75 岁或既往有脑卒中或 TIA 的患者中尤为重要<sup>[16]</sup>。

### 3.2 亚洲人群缺血性脑卒中的发病率

亚洲人群缺血性脑卒中的发病率高于非亚洲人群( $P < 0.05$ )。RELY 研究中, 达比加群酯组亚洲人群与非亚洲人群的年发病率分别为 2.05%/年和 1.14%/年。ROCKET-AF(利伐沙班与华法林比较)

研究中, 利伐沙班组中, 虽然来自亚洲的人群年龄较小(69.6 岁 vs 71.3 岁)且 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分较低(4.4 分 vs 4.9 分), 但年发病率仍高于非亚洲人群(2.12%/年 vs 1.59%/年)。ARISTOTLE 研究(阿哌沙班控制心房颤动患者缺血性脑卒中及其他血栓事件的风险)亚洲人群与非亚洲人群的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分分别为 3.3 分和 3.4 分, 而缺血性脑卒中的年发病率分别为 2.02%/年和 0.98%/年。

### 3.3 老年抗凝治疗的评估体系: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分系统

2010 年欧洲心房颤动指南提出了针对心房颤动患者新的血栓风险评估体系: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分系统。该评分系统有别于以往 CHADS<sub>2</sub> 评分, 将年龄 65~75 岁、脑卒中之外的血管疾病以及女性作为评分标准。当评分 ≥ 2 分, 推荐口服抗凝药物治疗, 如华法林; 1 分可选择口服华法林或阿司匹林, 推荐口服抗凝药治疗。0 分可口服阿司匹林或不用抗凝药物, 推荐不使用抗凝治疗。华法林抗凝治疗必须要达到有效剂量, 即国际标准化比值(INR)目标值为 1.6~2.5, INR < 1.5 为无效抗凝。

亚洲人群中, 在预测缺血性脑卒中方面, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分优于 CHADS<sub>2</sub>。中国台湾地区研究发现 CHADS<sub>2</sub> 评分为 0 分, 脑卒中的发生率仍达 1.7%/年, 而 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分为 0 分则缺血性脑卒中的发生率明显降低, 仅为 1.15%/年。因此, 相较白种人, 亚洲人群应当采用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 作为脑卒中的风险评分。2015 年, 同样来自中国台湾地区的研究, 发现亚洲人群脑卒中发病率升高的年龄区间更低, 当年龄超过 50 岁(50~64 岁)脑卒中的风险为 1.78%/年, 50 岁以下仅为 0.53%/年( $P < 0.001$ ), 因此, 亚洲心房颤动患者需更早预防<sup>[17,18]</sup>。

### 3.4 心房颤动抗凝治疗的出血风险评分

HASBLED 出血评分: 抗凝治疗可能增加患者出血风险, 因此在患者治疗前和治疗过程中必须对出血风险进行评估, 对于高龄患者更应谨慎处理。目前有多种方法评估出血风险, 其中 HASBLED 评分系统被认为是最简单可靠的方案。评分包括以下因素: (1) 高血压: 收缩压 > 160 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa, 1 分); (2) 肾功能异常: 长期透析或肾移植或血清肌酐 ≥ 200 μmol/L (1 分); (3) 肝功能异常: 慢性肝病(如肝硬化)或显著肝功能异常(1 分); (4) 出血: 指既往出血史和(或)出血易感性(1 分); (5) INRs 易变: 指 INRs 不稳定 [INR 值易变 / 偏高或达不到治疗范围(如 < 60%)] (1 分); (6) 药物 / 酒精应用:

指同时应用抗血小板药物、非甾体类抗炎药或酗酒等(药物/酒精各 1 分)。HASBLED 评分是目前指南普遍推荐的评分方法,评分 0~2 分为低出血风险患者,≥ 3 分提示出血高风险。

关于亚洲人群应用指南推荐的口服抗凝药物治疗的差异性:近期发表的关于亚洲心房颤动人群缺血性脑卒中现状的研究中,中国台湾地区和香港地区学者均发现,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分为 0 分的患者,缺血性脑卒中的每年发病率在中国台湾地区和香港地区分别为 1.15% 和 2.41%。这一发病率远大于欧美高加索人群中报导的 0.04%~0.66% 的范围。

### 3.5 口服抗凝药物

**维生素 K (Vit K) 拮抗剂——华法林 (Warfarin):** 随年龄增长,口服 Vit K 拮抗剂抗凝导致严重出血的风险大大增加。心房颤动随机研究中,华法林引起的大出血事件在 75 岁以下患者中发生率为 1.7%~3.0%,在 75 岁以上患者中,则上升至 4.2%~5.2%。较高的出血风险来自多种影响因素,如年龄、药物、食物的相互作用等。因此,高龄患者抗凝治疗中应减少华法林的用量。此外,在服用华法林的高龄患者中,过高的 INR 恢复到目标治疗值所需时间较长,这使得高龄患者更长时间暴露在危险梯度之上<sup>[19]</sup>。老年心房颤动患者服用华法林获益,且不建议阿司匹林替代华法林<sup>[20]</sup>。在几乎所有 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分 ≥ 1 分的中国心房颤动患者中,华法林的净获益均优于阿司匹林和未抗栓治疗者。

#### 专家共识推荐:

I: 75 岁以上瓣膜性或非瓣膜性心房颤动患者,应用阿司匹林带来的风险超过获益,不建议阿司匹林替代华法林

II: 75 岁以上心房颤动患者华法林抗凝的 INR 目标值定为 1.6~2.5

**直接凝血酶抑制剂:** 达比加群酯 (Dabigatran) 是直接凝血酶抑制剂,以浓度依赖的方式特异性阻断凝血酶活性而发挥强效抗凝作用。达比加群酯是前体药物,口服经胃肠道吸收后,转变为活性成份达比加群发挥作用。随达比加群药物浓度增加,活化部分凝血活酶时间 (APTT) 逐渐延长。

在非瓣膜性心房颤动患者中,达比加群酯 150 mg 每日 2 次治疗组较华法林组显著降低脑卒中的发生。但出血的发生率较华法林组显著增加。达比加群

酯约 80% 经肾代谢,当肌酐清除率 (CrCl) 小于 30 ml/min 时,是应用的绝对禁忌证<sup>[21]</sup>。

年龄是达比加群酯血药浓度的重要影响因素。FDA 批准在合用决奈达隆、酮康唑时,推荐使用达比加群酯的剂量为 75 mg 每日 2 次。80 岁以上患者中,欧洲指南推荐使用达比加群酯 110 mg 每日 2 次,75~79 岁患者中适当考虑应用。与非亚洲人群相比,亚洲普通人群采用达比加群酯 150 mg 每日 2 次治疗,较华法林组具有更优异的脑卒中和血栓疾病的预防效果 (55% vs 28%),且大出血风险的发生率也明显较低<sup>[22]</sup>。

#### 专家共识推荐:

I: 达比加群酯预防非瓣膜性心房颤动所致血栓栓塞,具有与华法林同等的临床证据水平,用于 75 岁以上高龄患者安全有效,但应针对栓塞和出血事件进行评估,明确风险获益比;75 岁以上高龄患者,推荐使用达比加群酯 110 mg 每日 2 次

II: CrCl 小于 30 ml/min,是应用达比加群酯的禁忌证

III: 75 岁以上高龄患者在需要联合应用抗血小板及抗凝治疗时,必须严格评估出血风险,达比加群酯拮抗剂已被证实在治疗达比加群酯引起的出血事件中安全有效

**直接 FXa (Xa 因子) 抑制剂:** 利伐沙班 (Rivaroxaban) 是高选择性直接抑制因子 Xa 的口服抗凝药。通过直接抑制因子 Xa 可以中断内源性和外源性凝血途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成。在非瓣膜性心房颤动患者中,ROCKET-AF 研究入选了 14 264 例具有高脑卒中风险的患者 (平均 CHADS<sub>2</sub> 分数 3.5 分,55% 的患者有脑卒中史,年龄在 75 岁以上的患者占 44%)。在预防脑卒中方面,利伐沙班 20 mg 每日 1 次 (CrCl 在 15~49 ml/min 者剂量调整为 15 mg) 与华法林相比差异无统计学意义,且在大出血方面差异无统计学意义。但致命性出血发生较少,消化道出血较多<sup>[23]</sup>。

ARISTOTLE 研究中,31% 的入组人群中年龄在 75 岁以上,阿哌沙班 (Apixaban) 5 mg 每日 2 次 [具有以下任意 2 项危险因素者 (年龄 ≥ 80 岁、体重 ≤ 60 kg、血清肌酐 ≥ 133 μmol/L),采用 2.5 mg 每日 2 次方案],与华法林组比较,脑卒中的发生率更低;出血事件包括颅内出血、致命性出血、大

出血的发生率降低,且总死亡率降低。在 80 岁以上患者中,研究结果一致。合并肾功能不全的患者中,阿哌沙班的优势更明显<sup>[24]</sup>。

ENGAGE AF-TIMI 48 研究(平均 CHADS<sub>2</sub> 2.8 分)中,40% 入选患者年龄在 75 岁以上,依度沙班(Edoxaban) 60 mg 或 30 mg 组,与华法林组相比,脑卒中的发生率更低;出血事件包括颅内出血、致命性出血、严重出血的发生率降低,且总死亡率降低。60 mg 依度沙班组较华法林组消化道出血的发生率增加。30 mg 组中,缺血性脑卒中的发生率高,但消化道出血和总死亡率较华法林组低。该研究是同类研究中入选亚洲人群人数最多(1 943 例)、追踪时间最长(2.8 年)的。FDA 建议:CrCl 在 50~95 ml/min 时,依度沙班可采用 60 mg/d;CrCl 在 15~50 ml/min 时采用 30 mg/d<sup>[25]</sup>。

#### 专家共识推荐:

I: 直接 FXa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)可用于 75 岁以上患者心房颤动、深静脉血栓的抗凝治疗,应用前需进行血栓事件和出血事件量化评分,评估风险获益比

II: 在 CrCl>15 ml/min 的 75 岁以上非瓣膜性心房颤动患者中,推荐应用直接 FXa 抑制剂

III: 75 岁以上非瓣膜性心房颤动患者中推荐剂量:利伐沙班 15 mg 每日 1 次;阿哌沙班 2.5 mg 每日 2 次;依度沙班 30 mg 每日 1 次

IV: 75 岁以上下肢深静脉血栓栓塞和肺栓塞治疗推荐剂量:利伐沙班 15 mg 每日 2 次共使用 21 天,继以 20 mg 每日 1 次,若 CrCl 15~50 ml/min 则减至 15 mg 每日 1 次;阿哌沙班 5 mg 每日 2 次,如符合以下 2 项或以上条件则减至 2.5 mg 每日 2 次:≥80 岁,体重≤60 kg,血清肌酐≥133 μmol/L;依度沙班 60 mg 每日 1 次,若 CrCl 15~50 ml/min 则减至 30 mg 每日 1 次。预防推荐剂量:利伐沙班 10 mg 每日 1 次

## 4 非口服抗凝药物

### 4.1 肝素(UFH)、低分子肝素(LMWHs)

SYNERGY 研究显示,75 岁以上患者出血事件发生率在 LMWHs 组随增龄而增加。一项针对 STEMI 患者的研究发现,LMWHs 组颅内出血发生率较 UFH 组更高(5.5% vs 0.5%)。如果根据年龄和肾功能情况调整 LMWHs 剂量,则 LMWHs 较 UFH 的获益增加,且出血风险无差异<sup>[26]</sup>。

### 专家共识推荐

I: 75 岁以上或严重肾功能不全的患者,UFH 仍可作为口服抗凝药物的替代或桥接选择

II: LMWHs 方面,依诺肝素 75 岁以上患者不需采用负荷剂量,维持治疗剂量由 1 mg/kg 减为 0.75 mg/kg,接受溶栓治疗者必须遵守该原则;如果仅是在 PCI 术中接受静脉注射,则不需要调整剂量

### 4.2 磺达肝癸钠(Fondaparinux)

磺达肝癸钠是一种人工合成的直接 FXa 因子抑制剂,主要经肾代谢,CrCl<20 ml/min 为禁忌证。一项研究入选了 20 078 例 NSTEMI-ACS 患者,磺达肝癸钠 2.5 mg/d 与依诺肝素 1 mg/kg 比较,两组出血事件发生率在 65 岁以上患者分别为 4.1% 和 8.0%,65 岁以下患者分别为 1.5% 和 2.5%<sup>[27]</sup>。在 2011 ESC NSTEMI-ACS 指南中,磺达肝癸钠已经作为 I 类推荐。在接受冠状动脉造影的患者中,则需要联用 UFH 或比伐芦定以预防血栓事件。

#### 专家共识推荐:

I: 75 岁以上深静脉血栓患者中,磺达肝癸钠 1.5 mg 每日 1 次用于 CrCl 20~50 ml/min 的患者

II: 在 NSTEMI-ACS 和未接受直接 PCI 的 STEMI 75 岁以上患者中,推荐使用磺达肝癸钠

III: 在接受非急诊 PCI 治疗的 75 岁以上患者中已用磺达肝癸钠者,推荐联用普通肝素或比伐芦定

IV: 严重的肾功能不全(CrCl<20 ml/min)禁用;CrCl 20~50 ml/min 的 75 岁以上患者中,磺达肝癸钠调整剂量为 1.5 mg 每日 1 次

### 4.3 比伐芦定(Bivalirudin)

比伐芦定可逆性抑制游离以及与纤维蛋白结合的凝血酶,半衰期短,不与血浆蛋白结合,通过蛋白水解和肾清除。HORIZONS-AMI、EUROMAX 等系列研究<sup>[28,29]</sup>表明,与 UFH 联合糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂相比,比伐芦定缺血事件发生率相似,但显著降低接受 PCI 的 STEMI 患者的大出血风险,且带来长期获益。但 HEAT-PPCI 研究<sup>[30]</sup>入选 STEMI 接受直接 PCI 的患者,随机分为 UFH 和比伐芦定组,结果表明比伐芦定组支架内血栓、MACE 发生率均显著高于 UFH 组。2015 年我国 BRIGHT 研究<sup>[31]</sup>显示:与 UFH 或 UFH 联合替罗非班相比,在急性心肌梗死急诊 PCI 围术期应用比伐芦定可降低出血风险。

**专家共识推荐:**

I: 75 岁以上 NSTEMI-ACS 患者接受 PCI 术中推荐使用比伐芦定抗凝治疗, CrCl>30 ml/min 者, 给予 0.75 mg/kg 负荷剂量, 之后以 1.75 mg/(kg·h) 的维持剂量滴注, 术后继续给予 1.75 mg/(kg·h) 维持滴注 3~4 h; CrCl<30 ml/min 者, 首先给予 0.75 mg/kg 的负荷剂量, 而后以 1 mg/(kg·h) 的维持剂量滴注

II: 合并存在肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 的患者, 推荐应用比伐芦定替代 UFH 作为术中抗凝治疗药物

**5 高龄患者出血的预防和管理**

随年龄增加, 抗栓治疗的出血风险逐步增加, 死亡率升高, 因此, 应重视高龄患者出血风险的管理。

**5.1 治疗的强度和持续时间**

指南推荐 ACS 患者接受 DAPT 治疗时间为 12 个月。75 岁以上人群中, 替格瑞洛相关的总死亡风险低于氯吡格雷, 但小出血发生率高于氯吡格雷。

稳定心绞痛患者 DAPT 的治疗时间取决于支架类型和个体出血风险的大小。

接受 PCI 治疗的高龄 ACS 患者中, 植入裸金属支架的 DAPT 治疗时间短于药物涂层支架。

应当尽量避免延长三联抗栓治疗的时间。

虽然目前尚缺少大规模临床研究证据支持, 但已有研究提示 DAPT 治疗中, 停用阿司匹林较停用氯吡格雷能够更有效减少出血的发生。

**5.2 手术相关的抗凝治疗**

接受手术的高龄患者应尽量避免联合应用抗血小板和抗凝治疗; 如此类患者必须接受手术, 应当尽量推迟手术, 直至抗栓疗程终止或可减量时, 并于术前充分评估出血风险(表 1)。

服用华法林的患者, 可根据 INR 值来评估抗凝效果以及是否可行手术治疗。

对于凝血酶直接拮抗剂或 Xa 因子抑制剂, 则需根据肾功能与手术出血风险决定术前停药时机。凝血酶抑制剂: 肾功能尚可 (CrCl>50 ml/min), 出血风险低者术前停 1 天, 高风险者停 2 天; 肾功能差 (CrCl 30~50 ml/min), 出血风险低者术前停 2 天, 风险高者停 3 天。Xa 因子抑制剂在出血风险低者停 1 天, 高风险者停 2 天。

**5.3 PCI 术中穿刺处出血**

尽量选择桡动脉而非股动脉作为穿刺入路。

**表 1 手术风险对照表**

	低出血风险	高出血风险
出血风险极低		左心心律失常射频消融术
浅表手术(皮肤手术)		肝活检
牙龈手术		肾活检
眼睛(青光眼、白内障)		经尿道前列腺切除术
内窥镜检查		脊椎麻醉、穿刺
轻微出血风险		神经手术
内窥镜检查与活检		心血管、胸腔手术
膀胱、前列腺活检		腹部手术
心脏电生理检查、右心心律失常射频消融术		重大骨科手术
心导管冠状动脉检查		体外冲击波碎石
心脏起搏器、除颤器手术		
痔疮手术		
胆囊内窥镜手术		
腹部疝气手术		
关节镜检查		

**5.4 质子泵抑制剂的应用**

在 DAPT 治疗中, 推荐使用质子泵抑制剂作为预防消化道出血的药物。由于缺少以消化道大出血作为观察终点的大规模随机临床试验, 接受单一药物治疗的高龄患者中应用质子泵抑制剂是否获益尚不清楚。由于质子泵抑制剂也主要通过肝 P450 酶系代谢, 参与代谢的同功酶主要是 CYP2C19 和 CYP3A4。因此, 在应用氯吡格雷的患者中, 联合应用质子泵抑制剂时, 应注意两者之间的药物相互作用。奥美拉唑对氯吡格雷的抗血小板作用抑制最明显, 推荐使用具有与 CYP2C19 亲和作用较低的质子泵抑制剂, 如泮托拉唑、雷贝拉唑等。在口服达比加群酯治疗者中, 由于该药在酸性环境中能够更好的吸收, 因此与质子泵抑制剂等抑酸剂合用时会影响该药物的吸收<sup>[32]</sup>。

**5.5 其他**

血压管理、增加出血风险药物的管理(非甾体抗炎药、糖皮质激素等)、应用华法林患者的 INR 监测以及酒精摄入。中国台湾地区心脏学会特别建议: 服用抗凝药物预防脑卒中的高血压患者, 血压目标值应在 130/80 mmHg 以下。

**6 出血的治疗**

按照出血的严重程度或缺血再发几率选择输血、止血(按压止血、镜下止血、手术止血)、部分或完全停用抗栓药物、替代治疗或应用拮抗剂治疗。在血流动力学不稳定或红细胞压积 <25% 及血红蛋白低于 7 g/dl 的患者中, 推荐输血治疗。熟练掌握抗凝、抗血小板药物的作用机制、半衰期以及肾功能的影响, 对于提高治疗的有效性具有重要意义。

**6.1 何时停药以及何时继续治疗**

一些小的出血事件、小范围的操作(如皮肤、经皮穿刺、牙齿、内镜等检查), 不需停用抗栓药物。大出血时应考虑中断重要部位的手术(眼睛球后、脊

髓、颅内)和出血风险高的手术(手术范围大、重建手术、前列腺手术)。在缺血性脑卒中患者中,根据脑卒中范围的大小,非 VKA 的口服抗凝药物停用时间为 3~12 天。颅内出血发生后,重启抗凝治疗应更为慎重。华法林所致小出血如皮肤出血、瘀斑、牙龈出血等严密观察,必要时或大出血情况下给 VitK<sub>1</sub> 5~10 mg 静脉注射。UFH 相关出血可给鱼精蛋白(1 mg 中和 80~100U UFH)。低分子肝素所致出血也可

给鱼精蛋白,但不能完全中和其抗凝活性,用量需增大。

### 6.2 药物的相互作用

年龄在 65 岁以上的患者,往往因合并疾病,存在药物间的相互作用。华法林的药物相互作用涉及范围极广;而新一代的口服抗凝药物,虽然更安全,但与某些特定的药物合用时仍需小心。其中抗真菌药物、免疫抑制剂、决奈达隆等的相互作用已较为明确。具体药物的相关性可参照下表(表 2)。

**表 2 可能与新型口服抗凝药物之间存在药物间相互作用**

相互作用靶点	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
地高辛	P-gp 无影响	无影响	无数据	无影响
维拉帕米	P-gp/wk CYP3A4 +12%~+180%	微小影响	无数据	+53%
地尔硫卓	P-gp 无	微小影响	+40%	无数据
奎尼丁	P-gp +50%	+50%	无数据	+77% (无需调整剂量)
胺碘酮	P-gp +12%~+60%	微小影响(注意 CrCl<50 ml/min)	无数据	+40%
决奈达隆	P-gp/ CYP3A4 +70%~+100% (美国指南, CrCl 在 30~50 ml/min, 采用 75mg 每日 2 次)	中等影响	无数据	+85% (减量 50%)
阿托伐他汀	P-gp/ CYP3A4 +18%	无影响	无数据	无影响
氟康唑	CYP3A4 无数据	+42%	无数据	无数据
伊曲康唑 / 酮康唑 / 泊沙康唑 / 伏立康唑	有效的 P-gp/BCRP 复合 物; CYP3A4 抑制剂 +140%~+150% (美国指南, CrCl 在 30~50 ml/min, 采用 75mg 每日 2 次)	最多 +160%	+100%	+87%~+95% (减量 50%)
环孢菌素 / 他克莫司	P-gp 不推荐	+50%	无数据	+73%
克拉霉素 / 红霉素	P-gp/ CYP3A4 +15%~+20%	+30%~+54%	无数据	无数据
HIV 蛋白酶抑制剂	P-gp 和 BCRP/ CYP3A4 无数据	最多 +153%	明显增加	无数据
利福平 / 金丝桃 / 酰胺咪嗪 / 苯妥英钠 / 苯巴比妥 / 抑酸剂	P-gp 和 BCRP/ CYP3A4/ CYP2J2 GI 吸收剂 -66% -12%~-30%	最多 -50%	-54%	-35%
		无影响	无影响	无影响

注: CrCl: 肌酐清除率; HIV: 获得性人类免疫缺陷病毒; BCRP: 乳腺癌耐药蛋白

从长远看,我国高龄患者不断增加,“不断优化高龄慢病患者的综合干预,强化高龄患者全面健康管理”是未来高龄患者的主要关注方向和研究热点。今后,我国高龄患者的分层管理需要不断深化,《75 岁以上老年抗栓治疗专家共识》即是一次有益尝试,共识的发布将进一步提高对我国高龄患者抗栓治疗的认识,或将对我国血栓栓塞疾病的高龄患者这一特殊人群抗栓治疗有所裨益。

利益冲突: 无

#### 专家委员会名单

顾问: 高润霖(中国医学科学院阜外医院), 沈璐华(首都医科大学附属北京友谊医院), 郭静莹(北京大学第三医院)

主持: 卢长林(首都医科大学附属北京朝阳医院), 俞梦越(中国医学科学院阜外医院), 刘德平(北京医院)

执笔: 钱海燕(中国医学科学院阜外医院), 王征(北京大学第三医院), 何冀芳(首都医科大学附属北京朝阳医院), 陈冠群(台湾振兴医疗财团法人振兴医院), 卢长林(首都医科大学附属北京朝阳医院), 俞梦越(中国医学科学院阜外医院), 刘德平(北京医院)

#### 专家组成员(按姓氏笔画顺序)

马长生(首都医科大学附属北京安贞医院), 王红石(首都医科大学附属北京朝阳医院), 王乐丰(首都医科大学附属北京朝阳医院), 王吉云(首都医科大学附属北京同仁医

院), 王天杰(中国医学科学院阜外医院), 王连生(南京大学附属第一医院), 王征(北京大学第三医院), 王焱(厦门大学附属心血管病医院), 卢长林(首都医科大学附属北京朝阳医院), 叶宏一(台湾马偕医院), 叶涛(厦门大学附属心血管病医院), 刘悦(天津医科大学第二医院), 刘宇(首都医科大学附属北京朝阳医院), 刘德平(北京医院), 任景怡(中日友好医院), 孙英贤(中国医科大学附属盛京医院), 吴永健(中国医学科学院阜外医院), 吴岳平(厦门大学附属医院), 陈红(北京大学人民医院), 陈纪言(广东省人民医院), 陈佳伟(首都医科大学附属北京朝阳医院燕达院区), 陈绍良(南京市第一医院), 陈冠群(台湾振兴医疗财团法人振兴医院), 何青(北京医院), 何奔(上海交通大学医学院附属仁济医院), 何冀芳(首都医科大学附属北京朝阳医院), 李广平(天津医科大学第二医院), 李忠佑(北京大学人民医院), 李拥军(河北医科大学第二医院), 李惟铭(首都医科大学附属北京朝阳医院), 宋俊贤(北京大学人民医院), 沈璐华(首都医科大学附属北京友谊医院), 杨士伟(首都医科大学附属北京安贞医院), 杨进刚(中国医学科学院阜外医院), 杨跃进(中国医学科学院阜外医院), 杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院), 张岩(北京大学第一医院), 张建军(首都医科大学附属北京朝阳医院), 张海澄(北京大学人民医院), 张福春(北京大学第三医院), 苏晔(武汉亚洲心血管病医院), 侯东明(美国印第安纳大学医学中心), 武振林(首都医科大学附属北京朝阳医院燕达院区), 胡中权(香港圣玛丽医院), 洪涛(北京大学第一医院), 俞梦越(中国医学科学院阜外医院), 柯永胜(皖南医学院附属弋矶

山医院), 钱海燕(中国医学科学院阜外医院), 徐亚伟(上海第十人民医院), 徐波(中国医学科学院阜外医院), 殷伟贤(台湾振兴医疗财团法人振兴医院), 夏昆(首都医科大学附属北京朝阳医院), 聂绍平(首都医科大学附属北京安贞医院), 郭炜华(首都医科大学附属北京同仁医院), 郭静莹(北京大学第三医院), 高润霖(中国医学科学院阜外医院), 唐熠达(中国医学科学院阜外医院), 崔鸣(北京大学第三医院), 崔炜(河北医科大学附属第二医院), 傅向华(河北医科大学附属第二医院), 蒋忠想(香港伊丽莎白医院), 雷警输(首都医科大学附属北京朝阳医院燕达院区), 谭宁(广东省人民医院), 霍勇(北京大学第一医院)

### 参考文献

- [1] Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28: 555-568.
- [2] Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44: 33-60.
- [3] Karsch-Volk M, Schmid E, Wagenpfeil S, et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr*, 2013, 13: 92.
- [4] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 312: 2510-2520.
- [5] Bibbins-Domingo K, U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U. S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2016, 164: 836-845.
- [6] Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2373-2383.
- [7] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345: 494-502.
- [8] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1607-1621.
- [9] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155-2166.
- [10] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
- [11] Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 680-688.
- [12] Scirica B, Cannon C, Emanuelsson H, et al. The incidence of arrhythmias and clinical arrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1908-1916.
- [13] 李志华, 张亚晨, 解玉泉, 等. 替格瑞洛在行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者中的疗效和安全性观察. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23: 45-49.
- [14] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1404-1413.
- [15] Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 865-868.
- [16] Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43: 3442-3453.
- [17] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429.
- [18] Chao TF, Wang KL, Liu CJ, et al. Age threshold for increased stroke risk among Patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1339-1347.
- [19] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2002-2012.
- [20] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 493-503.
- [21] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014, 129: 961-970.
- [22] Wang KL, Lip GY, Lin SJ, et al. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke*, 2015, 46: 2555-2561.
- [23] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [24] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- [25] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093-2104.
- [26] Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1827-1833.
- [27] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1464-1476.
- [28] Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2218-2230.
- [29] Mehran R, Lansky AJ, Witzensbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet*, 2009, 374: 1149-1159.
- [30] Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomized controlled trial. *Lancet*, 2014, 384: 1849-1858.
- [31] Han Y, Guo J, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 313: 1336-1346.
- [32] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1708-1713, 1713a-1713b.

(收稿日期: 2017-04-06)

(编辑: 汪碧蓉)