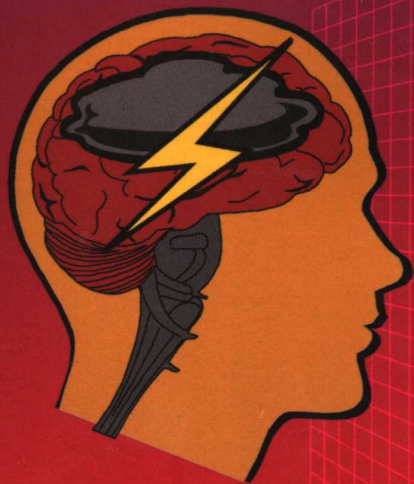


缺血性卒中二级预防 循证医学证据

Evidence-based Medicine for
Secondary Prevention of
Ischemic Stroke



主编 / 张 苗 张微微



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

缺血性卒中二级预防 循证医学证据

Evidence-based Medicine for Secondary Prevention of Ischemic Stroke

主 编 张 茁 张微微

副主编 董 强 高旭光 李焰生

汪 昕 王少石 王拥军

编 者 (按姓氏拼音字母顺序排列)

毕 齐 陈新平 董 强 冯立群

高天理 高旭光 黄勇华 李焰生

林豪杰 林毅勇 刘 磊 刘 伟

刘日霞 楼小琳 马锐华 孟晓梅

史冬梅 汪 昕 王 超 王 力

王少石 王拥军 魏 微 杨兴东

张 婧 张 茁 张微微 张燕辉

周小英

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

缺血性卒中二级预防循证医学证据/张茁等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 5

ISBN 978-7-117-08621-9

I. 缺… II. 张… III. 中风—预防(卫生)

IV. R743. 301

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 044070 号

缺血性卒中二级预防循证医学证据

主 编: 张 茁 张微微

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 12

字 数: 219 千字

版 次: 2007 年 5 月第 1 版 2007 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08621-9/R · 8622

定 价: 27.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序

我国是个脑血管病的高发国家,不仅具有高患病率、高发病率、高死亡率和致残率,而且还有高复发率,据中国 MONICA 研究资料统计,我国男、女性的脑血管病复发率均占世界首位。这一点,不得不使我国的神经科和脑血管病专家们深感忧虑,也觉得肩上的责任之重。因此,脑血管病的二级预防自然便成为神经科医师,特别是从事脑血管病防治医师们所关心的重点与热点。这些医师迫切需要一本能反映国内外前沿性知识的,有关脑血管病二级预防的参考书,用以指导临床工作,为患者解除脑血管病复发的后顾之忧。

《缺血性卒中二级预防循证医学证据》正是在这种情况下编著完成的,综观其内容概括了各种脑血管病二级预防的循证医学证据,如抗栓治疗、抗高血压治疗、抗高血脂治疗、合并冠心病和合并心房纤颤的治疗等等,特别是对神经内科医师相对生疏的介入治疗和外科治疗作了详尽的介绍。国外有不少脑血管病防治指南已经发表了多年,而且在工作中证明确实有指导作用,在本书中也一一列入,供大家参考。读者尤其可以与我国的脑血管病防治指南进行对照阅读,以利取长补短,开拓思路。

应当指出,本书的编著者绝大多数是从事神经科和脑血管病临床工作的中、青年专家,有的已经当了多年的科主任和学科带头人,平时工作繁忙,业务活动众多。但他们不辞辛劳,参阅大量的国内外文献,编纂了这本极具分量的参考书,我们应当感

谢他们的辛勤劳动。对我本人来说,我特别感到一种发自内心的喜悦,因为我看到了神经科的蓬勃发展,后继有人。这些中、青年专家们虽然来自全国不同地区,但他们以学术为重,团结一致,奋发进取,奉献了自己的一份力量。“长江后浪推前浪”,在神经科发展史上有这么一股新生力量,可以预料,今后几年神经科和脑血管病的临床工作一定会有更大的进展和成就,我期待着!

李舜伟

2007年3月18日

前言

卒中是世界范围内人口死亡的第三位病因和成人残疾的首要原因,同时,它还是老年人认知功能障碍和情感障碍的重要病因之一。我国为卒中高发国家,卒中中年发病率为 185~219/10 万,估计每年有 200 万人新发卒中,每年有 150 万人死于脑血管病,有卒中存活者 700 万人。脑血管病是我国人口死亡的第二位原因,2/3 的卒中患者死亡或遗留不同程度的残疾,给国家和家庭造成巨大的社会经济负担,估计每年卒中治疗费用约 120 亿元。

缺血性卒中占有所有类型卒中的 85% 左右。流行病学调查发现,我国近年来的出血性卒中发病率明显下降,缺血性卒中则明显上升。复发性卒中占有所有卒中的 1/4 左右,初次缺血性脑血管事件后的卒中风险很高。总体而言,卒中存活者在 6 个月内的复发率为 8.8%,5 年内为 15%。约半数患者的卒中病因为动脉粥样硬化性血栓形成,其他患者则归咎于小血管疾病(25%)和心源性栓塞(20%)。来自卒中登记处的资料显示,动脉粥样硬化性血栓形成性卒中患者的 30 天复发率最高(18.5%),而腔隙性梗死或心源性栓塞的复发率分别为 1.4% 和 5.3%。

虽然超早期溶栓治疗能够显著降低缺血性卒中患者的病死率和残疾率,但由于诸多原因,即使在欧美发达国家,其溶栓率仍然相当低。在社区医院中,只有 1.6%~2.7% 的缺血性卒中患者接受溶栓治疗;在三级医院或专科卒中中心,这一比例也仅为 4.1%~6.3%。

在这种情况下,卒中二级预防的地位显得越来越重要。但是,目前我国在卒中二级预防方面十分混乱,既不科学也不规范,错误地认为只要定期输液就可以防止缺血性卒中的再发。2003年WHO的MONICA调查结果显示:中国北京复发性脑卒中为27%,居世界各国主要城市之首。面对这一严峻形势,为了提高广大医师对新知识新观念的认识,用科学的方法指导缺血性卒中的二级预防,真正有效地降低我国缺血性卒中的复发,为此,我们编写了《缺血性卒中二级预防循证医学证据》这本书。

《缺血性卒中二级预防循证医学证据》一书供神经内科、心血管内科、急诊科、老年科和全科医师阅读参考。

本书第1章和第2章主要介绍抗栓治疗的循证医学证据;第3~8章介绍了血管性危险因素防治的循证医学证据,包括抗高血压、调脂、高血糖和糖尿病治疗以及冠心病和房颤的相关研究;第9~10章是关于介入和外科治疗颈动脉病预防卒中的循证医学证据。关于改变生活方式的研究专门叙述在第11章。从第12章到第29章,分别编译整理了卒中预防的精辟论述并根据大量循证医学证据和国际上一些国家和权威机构的指南推荐,提出科学、规范的缺血性卒中二级预防应采用ABCDE策略。最后,本书提供给大家一些缺血性卒中二级预防循证医学证据摘译,供读者参阅。

我们衷心地希望《缺血性卒中二级预防循证医学证据》一书能为广大学者提供最新、最科学、最完整的中文国际脑血管病防治信息,为科技兴国发挥作用。

鉴于编者水平有限,疏漏之处在所难免,恳请广大读者给予批评指正。

张 茁 张微微

2007年3月

目 录

第一部分 循证医学证据

第一章	抗血小板治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据.....	3
第二章	抗凝治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	30
第三章	ACEI/ARB 治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	40
第四章	高血压治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	54
第五章	他汀类药物治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	68
第六章	β -受体阻滞剂在缺血性卒中预防中的循证医学证据	84
第七章	钙拮抗剂治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	93
第八章	糖尿病治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据.....	105
第九章	症状性颈动脉内膜剥脱术治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据.....	123
第十章	颈动脉血管成形和支架术治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据.....	146
第十一章	戒烟、控制体重、调整饮食、锻炼身体	

在缺血性卒中预防中的循证医学证据·····	169
-----------------------	-----

第二部分 专家述评

第十二章 卒中的预防·····	193
第十三章 循证医学二级预防指南与实践的距离·····	205
第十四章 二级预防应该作为急性期医疗的有机 组成部分·····	211
第十五章 缺血性卒中急性期抗血小板药物治疗 ——AHA/ASA 指南解析 ·····	221
第十六章 氯吡格雷在缺血性脑血管病二级预防 中的应用·····	227
第十七章 缺血性卒中的预防:抗凝和抗血小板治疗 ·····	244
第十八章 缺血性卒中的预防:他汀类药物评价 ·····	253
第十九章 高血压与卒中二级预防·····	263
第二十章 重视短暂性脑缺血发作,做好脑卒中的 二级预防·····	273
第二十一章 缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作 二级预防指南的新认识·····	280
第二十二章 卒中预防的现状与展望·····	288
第二十三章 缺血性卒中二级预防的 ABCDE 策略 ·····	297

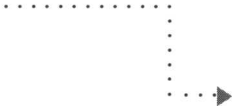
第三部分 指南摘要

第二十四章 2003 年欧洲卒中促进会卒中治疗指南 二级预防部分摘录·····	301
第二十五章 2004 年英国国家卒中临床指南二级预防 部分摘录·····	309
第二十六章 2006 年美国 AHA/ASA 卒中预防指南二级 预防部分摘录·····	313
第二十七章 中国高血压防治指南摘录·····	324

第二十八章 中国糖尿病防治指南摘录.....	339
------------------------	-----

第四部分 常用量表

第二十九章 国际卒中通用量表.....	359
---------------------	-----



第一部分

循证医学证据

第一章 抗血小板治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据

血小板是循环在人体血管内的无核细胞,它们的主要作用是监视血管内皮。当出现急性血管损伤和外渗时,通过与暴露的胶原蛋白接触血小板被激活,聚集在伤口处开始凝结,伤口止血。因此血小板的主要作用是形成一个物理性的塞子堵住出血的血管。动脉硬化斑块帽的破裂或血管内皮的轻度损伤或由于高血压、高胆固醇血症、抽烟导致血小板黏附在动脉内壁,这种突发性的黏着及血小板的激活促使血管内膜发生炎性反应,并且导致血栓形成性疾病如心肌梗死及卒中。在止血过程中血小板的聚集是受到严密控制的。卒中后,应用抗血小板药物进行二级预防旨在调节这种正常控制。因此,对于大多数缺血性卒中病人的二级预防措施中必须包括抗血小板治疗。抗血小板治疗是缺血性卒中二级预防中的基本治疗,2004年的欧洲卒中治疗指南指出对于没有进行抗凝治疗的所有缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者均应给予抗血小板药物治疗。目前抗血小板药物主要有阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷、噻氯匹定、血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,近年来有众多临床试验针对抗血小板药物的有效性、安全性、不

同抗血小板药物之间的疗效比较以及联合应用抗血小板药物进行研究,试图为心脑血管疾病高危患者找出最佳的抗血小板治疗方案,作者将对缺血性脑卒中抗血小板治疗的循证医学证据做一简要介绍。

第一节 阿司匹林的循证医学证据

阿司匹林是目前最廉价、研究最多、应用最广泛的抗血小板聚集药物,它通过乙酰化的不可逆反应来抑制环氧化酶,从而抑制血小板血栓素 A_2 的合成(TXA_2)以及内皮细胞合成前列环素(PGI_2), TXA_2 与 PGI_2 的作用相反, TXA_2 促进血小板聚集,有收缩血管的作用, PGI_2 抑制血小板聚集,有扩张血管的作用。阿司匹林对 TXA_2 合成的抑制作用是不可逆的,因为血小板没有细胞核,不能重新产生环氧化酶,而对内皮细胞合成 PGI_2 的抑制作用却是短暂的,因为内皮细胞可以很快重新产生环氧化酶。研究表明小剂量的阿司匹林可以有效抑制 TXA_2 的合成而不明显抑制 PGI_2 的生成。目前至少已完成 145 项与阿司匹林有关的临床随机对照试验,病例数超过 10 万例。

一、阿司匹林一级预防研究

心脑血管事件一级预防指对于未发生血栓闭塞性血管事件的患者(患者可以患高血压、糖尿病等其他疾病),使用药物预防首次事件发生。迄今共进行了 6 项阿司匹林一级预防研究,包括英国男性医生研究(BMD)、内科医生健康研究(PHS)、血栓预防研究(TPT)、高血压最佳治疗国际研究(HOT)和女性健康研究(WHS),其中 PHS 和 WHS 是参加人数最多的两项一级预防试验。

PHS 是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,旨在确定小剂量阿司匹林是否能减少心血管事件。总共 22 071 名既往无心梗、

卒中、TIA 病史的美国男性内科医生作为受试者参加了这项研究,阿司匹林组服用阿司匹林 325mg/次,隔天服用一次,平均随访时间为 60.2 个月。研究结果显示:阿司匹林组共发生 139 起心梗事件,安慰剂组为 239 起,相对危险为 0.56[95%CI (0.45,0.70), $P<0.000\ 01$],即阿司匹林组心梗发生率显著降低了 44%。阿司匹林组发生 10 起致死性心肌梗死死亡事件,安慰剂组为 26 起,相对危险为 0.34[95%CI(0.15,0.75), $P=0.007$],即阿司匹林显著降低致死性心梗达 66%。同时,阿司匹林组出血性卒中发生率和胃肠道不良事件发生率都和安慰剂组无显著差异,提示小剂量阿司匹林是安全的。

2005 年在新英格兰医学杂志发表了女性健康研究(women's health study, WHS)。此前的 5 项阿司匹林一级预防大规模随机临床对照研究已经证明小剂量阿司匹林显著减少首次心梗发作达 35%,但是:①女性受试者比例仅占 21%,证据相对不充分;②对卒中一级预防是否有效尚无证据。女性健康研究(WHS)是首次针对女性进行的阿司匹林一级预防研究,近 39 876 例 45 岁以上的健康女性隔天服用 100mg 阿司匹林或安慰剂,随访 10 年,主要终点为心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中。WHS 研究证实:①阿司匹林对女性心脑血管事件一级预防有效;②显著降低 45 岁以上健康女性首次卒中发生率达 24%;③对于 65 岁以上女性具有预防首次心梗、卒中双重作用:显著降低首次缺血性卒中危险达 30%;显著降低首次心梗危险达 34%。此外,在 WHS 中,小剂量阿司匹林组出血性卒中发生率和胃肠道不良事件发生率都和安慰剂组无显著差异。说明小剂量阿司匹林安全性好,其获益远远大于风险。WHS 研究受试者 10 年冠心病风险仅为 2.5%(低危人群),阿司匹林也可以显著降低其卒中和心梗发生率。因此,WHS 的结果可能会导致指南的更新和修改,将阿司匹林的应用扩展到低危人群,进一步加强小剂量阿司匹林在心脑血管事件一级预防中的

地位和作用。综合分析 WHS 的研究结果:小剂量阿司匹林在降低健康女性心肌梗死和卒中危险的同时,未增加出血性卒中危险和胃肠道不良事件发生率,说明其获益远远大于风险。这一点对于一级预防来说尤为重要,表明健康人群也可以安全服用阿司匹林,并获得重要收益。

2002 年前的 5 项一级预防研究荟萃分析结果显示:随着受试者预期冠心病风险增加,其获益随之增加,而风险不变;5 年冠心病风险 3%(即 10 年风险 6%)受试者,每治疗 1000 例患者 1 年可避免 8 例冠心病事件,发生出血性卒中 1 例和消化道出血 3 例;5 年冠心病风险 5%受试者,每治疗 1000 例患者 1 年可避免 14 例冠心病事件,发生出血性卒中 1 例和消化道出血 3 例,其获益远远大于风险,有指征使用阿司匹林作为一级预防。一级预防总的原则:阿司匹林应该用于所有获益大于风险的人群,从上述荟萃分析可以看出,对于 10 年冠心病风险大于等于 6%~10%的患者,其获益大于风险,是一级预防合适人群。

美国心脏病协会(AHA)在 2002 年颁布了心血管疾病和卒中一级预防指南,对于阿司匹林在心脑血管事件一级预防中应用推荐为:对于 10 年冠心病风险大于等于 10%的患者,小剂量阿司匹林的获益远远大于风险,长期使用阿司匹林 75~160mg/d 预防心脑血管事件。

二、阿司匹林的二级预防研究

1988 年抗栓协作组(antithrombotic trialist collaboration, ATC)发表的荟萃分析评价了抗血小板药物在心脑血管疾病二级预防中的有效性。其中阿司匹林的剂量为 300~1500mg/d,证实能够将脑血管事件发生的风险降低 22%,从那时起阿司匹林的治疗剂量就成为了争论的焦点。

1991 年发表的三项关键性研究证实小剂量阿司匹林的治疗效果优于安慰剂,并且不同剂量的阿司匹林的有效性无显著

性差异。瑞典小剂量阿司匹林研究(the swedish aspirin low-dose trial, SALT)是一项多中心、随机、安慰剂对照双盲研究,纳入 1360 例在 3 个月内发生过小卒中、TIA、视网膜动脉闭塞的患者,比较阿司匹林 75mg/d 相对于安慰剂的有效性。结果显示,阿司匹林将卒中和非卒中性死亡的相对危险降低 18%,证实小剂量阿司匹林较安慰剂有效。英国短暂性脑缺血发作研究(United Kingdom transient ischemic attack study, UK-TIA)是一项多中心安慰剂对照双盲研究,纳入 2435 例在 3 个月内发生过缺血性小卒中或 TIA 的患者,随机接受阿司匹林 300mg qd、阿司匹林 600mg bid 以及安慰剂。大剂量阿司匹林组和小剂量阿司匹林组在有效性方面无显著性差异。Dutch-TIA 研究为一项随机对照研究,纳入 3131 例在 3 个月内发生过 TIA 或缺血性小卒中的患者,随机接受阿司匹林 30mg 每天一次和阿司匹林 283mg 每天一次,结果显示大剂量阿司匹林组和小剂量阿司匹林组在有效性方面无显著性差异。

2002 年发表在英国医学杂志(British medical journal, BMJ)上的抗栓协作组荟萃分析是缺血性脑卒中二级预防中抗血小板治疗最有影响力的证据,包括了 1997 年 9 月之前获得结果的 287 项随机对照研究,受试者超过 200 000 例,比较了在闭塞性血管疾病的高危患者中抗血小板治疗的效果以及不同抗血小板药物之间疗效的差异,主要终点事件为严重的血管性事件,包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中和血管性死亡。荟萃分析结果显示,在血管性疾病高危患者中(既往有卒中病史、心肌梗死史、外周动脉疾病史或糖尿病史)抗血小板治疗能够将血管性事件的危险降低四分之一,其中使非致死性心肌梗死的危险下降了三分之一,使非致死性脑卒中的危险下降了四分之一,使血管性死亡的危险下降了六分之一。调整后每治疗 1000 例患者能避免的心脑血管事件数分别为:既往心肌梗死患者避免 36 件,急性心肌梗死患者避免 38 件,既往卒中/TIA 患者避免 36