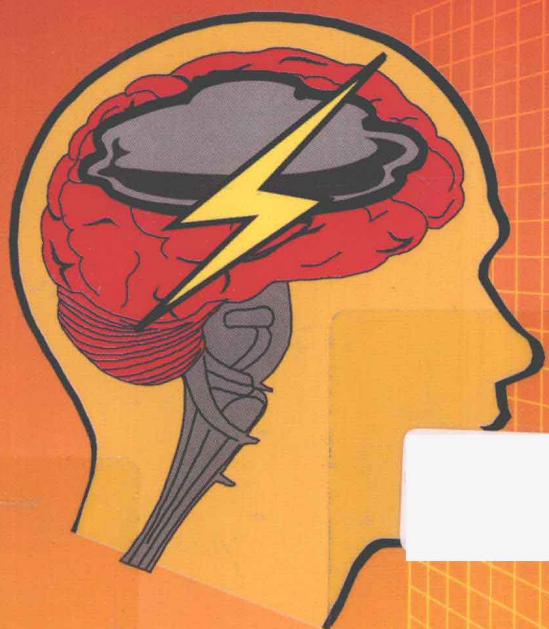


缺血性卒中二级预防 循证医学证据

第2版

Evidence-based Medicine for
Secondary Prevention of
Ischemic Stroke

Second Edition



主编/张 茁 张微微

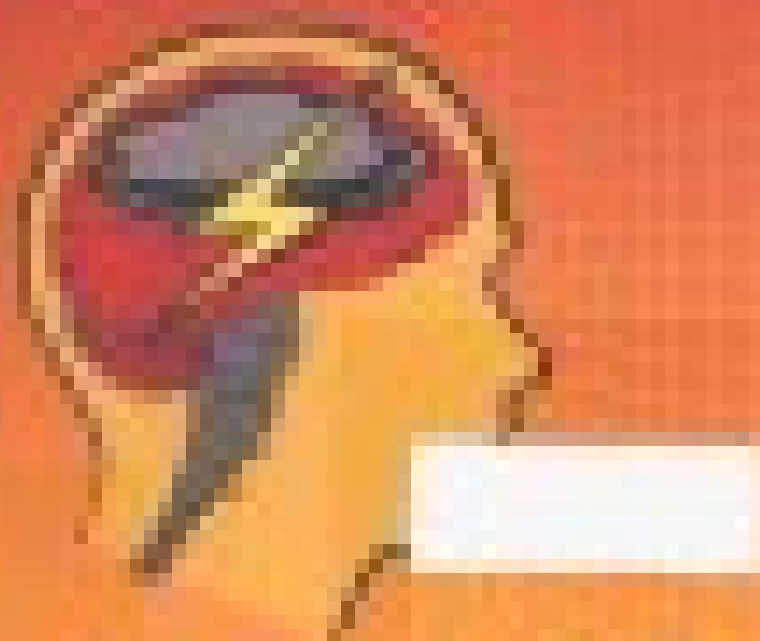


人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

缺血性卒中二级预防

循证医学证据

Stroke Secondary Prevention: Evidence-Based Guidelines
Second Edition
David S. Goldstein, MD, FACP, FRCPC, FRCPC
David A. Asch, MD, FRCPC, FRCPC



主编：王 毅、王 健

人民卫生出版社

缺血性卒中二级预防

循证医学证据

第2版

Evidence-based Medicine for
Secondary Prevention of
Ischemic Stroke

Second Edition

主 编 张 茁 张微微

副主编 董 强 高旭光 贺茂林 李焰生
汪 昕 王少石 王拥军 徐安定
徐希平 曾进胜

编 者 (以姓氏拼音字母顺序排序)

博力杨	陈新平	陈旭升	董 强	冯立群	付耀高	高天理
高旭光	耿介立	郭亚东	郝俊杰	何晓芬	贺茂林	黄 焯
黄立安	黄勇华			伟	李惠娟	李世康
李焰生	林豪杰			磊	刘 伟	刘日霞
楼小琳	孟晓梅	牛凤群	雷儿天	叩 敏	邵蓓丽	施国文
史冬梅	谭泽锋	汪 昕	王 超	王 力	王春雪	王瑞芳
王少石	王彤歌	王拥军	魏 微	徐 民	徐 群	徐安定
徐希平	杨江胜	杨万勇	杨兴东	于 薇	张 茁	张勤奕
张微微	张晓婷	张燕辉	张永丽	赵 颖	郑华光	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.

—2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 2

ISBN 978 - 7 - 117 - 15255 - 6

I. ①缺… II. ①张… III. ①中风 - 预防(卫生)

IV. ①R743. 301

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 256220 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

缺血性卒中二级预防循证医学证据

第 2 版

主 编: 张茁 张微微

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 29 插页: 1

字 数: 742 千字

版 次: 2007 年 4 月第 1 版 2012 年 2 月第 2 版第 4 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 15255 - 6/R · 15256

定 价: 58.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

第2版序

2008年卫生部完成的我国居民第三次死因抽样调查结果显示,脑血管病已成为我国国民第一位的死因。死亡率高于欧美国家4~5倍,是日本的3.5倍,甚至高于泰国、印度等国家。脑卒中已成为我国重大的公共卫生问题,其中北京更为脑卒中的高发地区。我国卒中的问题不仅仅在于现患多和死亡率高,而在于它的急剧快速的发展。卒中的发病率高,致残率高,死亡率高,而且复发率高。据世界卫生组织2003年调查结果显示,北京复发性脑卒中的比例为27%,居世界各国主要城市之首。如果不解除发病的高危因素,卒中就会反复发生,直至患者死亡。同时卒中治疗的经济负担费用高。我国卒中发生率是心肌梗死的4~6倍,但是它所造成的经济负担却是心肌梗死的10倍。

卒中的相关危险因素绝大部分都是可以控制的。除了像年龄、性别、部分遗传问题不可控制以外,其他的危险因素像高血压、高血脂、糖尿病、长期大量的吸烟、肥胖等等都是可以干预和控制的。同时,最近引起我们关注的另外一些重点危险因素,比如像颈动脉的狭窄,这个大动脉非常容易形成斑块造成血管狭窄而引致脑卒中。还有近年提出的H型高血压,也就是伴有同型半胱氨酸升高的高血压,这种H型高血压和非H型高血压相比,卒中的风险要高一倍多。这些因素是导致我国卒中发病率比欧美国家高出很多的原因。这些危险因素,国际大量的研究认为是可以干预的,颈动脉狭窄可以做手术和用支架治疗;同型半胱氨酸增高可以控制它的水平,这些都是可干预的危险因素。对血管已有基础性病变的人群来讲,及早筛查病因及病变程度,给予适当干预,即脑卒中的二级预防,应是一项重要的防控措施。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的医师们所关心的重点与热点。

张茁教授作为我国的神经内科著名专家,他不仅在临床方面有所专长,而且在科研、教学以及脑血管病预防方面也作出了显著的成绩。特别作为一名临床医师,他更致力于脑卒中的二级预防。结合国际大量研究证据,他借鉴和归纳出“卒中二级预防的A、B、C、D、E策略”,对我国卒中二级预防的规范起到了积极的推进作用。大量有关脑卒中临床试验结果的公布,新的循证医学证据和近几年临床指南不断出现。广大的神经科医师迫切需要一本提供最新及最权威循证证据的参考书,以指导和规范脑卒中二级预防的临床和科研工作。张茁教授适应脑血管病防控工作需要,组织相关专家和临床医师,再版了《缺血性卒中二级预防循证医学证据》一书。书中内容概括了脑血管病相关危险因素防治的循证医学证据,并增加了2006年以来大量有关二级预防最新证据;整理了国内一些知名专家在卒中预防领域的精辟论述;摘录了一些国家和权威机构颁布的卒中指南推荐和评估量表。

我相信,再版的《缺血性卒中二级预防循证医学证据》一书对指导和规范临床医师进行脑卒中二级预防一定能起到积极的作用。

王陇德
2011.5.10

(中国工程院院士、中华预防医学会会长、北京大学公共卫生学院院长、浙江大学公共卫生学院院长)

第1版序

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、高死亡率和高致残率,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的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

2006年10月18日

(李舜伟教授是著名神经内科专家,原北京神经科学会主任委员,北京协和医院神经内科前任科主任、教授、博士生导师)

再版前言

循证医学就是遵循证据的临床医学,在医学实践的各个专业,循证医学的应用都可以起到应用前人的研究及经验指导临床工作的作用。临床工作者运用循证医学就是用最新、最有据可循的、可重复的新近研究结果指导临床决策,结合个人经验并考虑患者个体需求来制定最佳治疗方案。

循证医学的运用不仅可以用在缺血性卒中的急性期,指导治疗和预后,更有许多强有力的缺血性卒中二级预防方面的证据,对神经内科医师为患者准确作出防治选择有帮助。

神经内科医师为控制卒中复发、减少卒中患者的致残率及死亡率,对缺血性卒中患者进行有效的二级预防非常重要。如何进行规范而有效的二级预防,真正有效地降低我国卒中的复发率?越来越多的循证医学证据一直在很好地指导我们展开二级预防。为了更新广大的神经内科医师对缺血性卒中二级预防的理念,为同行学者提供最新的神经科学研究成果,我们再版了《缺血性卒中二级预防循证医学证据》这本书,以期对广大神经内科学者的缺血性卒中的二级预防概念及时更新。

本书延续并更新了第一版中的内容,个别观念经过几年的实践及临床试验,可能得出的结论与以往有很大区别。书中不仅介绍了抗血小板及抗凝治疗的循证医学证据,还介绍了缺血性卒中危险因素控制的循证医学证据,包括高血压、糖尿病、血脂异常及冠心病、心房纤颤的控制与处理;另外,对于不同类型脑梗死的防治措施也分别作了阐述。对于有严重的颈动脉和(或)椎基底动脉狭窄的患者,本书还介绍了最新的血管内治疗的循证医学证据。其他的关于卒中预防的生活方式及国内外的最新研究和指南也在本书中有非常准确、细致的介绍。再版目的是从当今神经内科领域国内外的研究出发,介绍最新、最权威的科研证据,为广大神经内科临床医师及时提供新的研究成果并及时更新观念。

我们衷心地希望再版的《缺血性卒中二级预防循证医学证据》一书能为广大神经内科工作者及时提供最新、最科学、最准确的国内外缺血性卒中二级预防的信息,及时更新观念,为临床治疗及广大患者提供更合理的建议和指导。

鉴于编者水平所限,有所疏漏在所难免,恳请广大读者批评指正。

张微微 张苗

2011年5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	2
第一节 阿司匹林的循证医学证据	2
第二节 有关氯吡格雷的循证医学证据	5
第三节 双嘧达莫与阿司匹林联合应用	9
第四节 其他抗血小板药物	13
第五节 抗血小板药物的选择	15
第二章 抗凝治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	20
第一节 抗凝药物	20
第二节 抗凝治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	24
第三章 ACEI/ARB 治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	28
第一节 ACEI/ARB 的研究历史及作用	28
第二节 ACEI/ARB 的临床应用	31
第三节 ACEI/ARB 在缺血性卒中预防中的循证医学证据	32
第四章 高血压治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	37
第五章 调脂治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	46
第一节 他汀类药物治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	46
第二节 降低甘油三酯治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	53
第三节 抗氧化剂的调脂治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	56
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	62
第一节 β -受体阻滞剂的降压机制	63
第二节 β -受体阻滞剂在卒中预防中的循证医学证据	64
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	67
第一节 钙离子拮抗剂概况	67
第二节 钙离子拮抗剂在高血压脑卒中预防中的循证医学证据	68
第三节 钙离子拮抗剂的神经保护作用	70
第四节 钙离子拮抗剂延缓动脉硬化进展的作用	71

第八章 糖尿病治疗在缺血性卒中预防中的循证医学证据	74
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	79
第一节 概述	79
第二节 CEA 在缺血性卒中预防中的循证医学证据	80
第三节 CEA 的适应证、禁忌证及手术注意事项	83
第四节 CEA 与颈动脉血管成形加支架术的比较	90
第五节 CEA 展望	92
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	94
第一节 CAS 研究背景	94
第二节 关于 CAS 的临床试验	95
第三节 CAS 临床应用的评价及治疗面临的问题	101
第四节 关于血管成形与支架术的指征	107
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	112
第一节 戒烟在卒中预防中的循证医学证据	112
第二节 控制体重在卒中预防中的循证医学证据	114
第三节 体育运动在卒中预防中的循证医学证据	116
第四节 调整饮食在卒中预防中的循证医学证据	118
第二部分 专家述评	
第十二章 缺血性卒中二级预防的 ABCDE 策略	126
第十三章 卒中的预防	127
第十四章 卒中预防的现状与展望	134
第十五章 二级预防应该作为急性期医疗的有机组成部分	139
第十六章 循证医学二级预防指南与实践的距离	144
第十七章 重视短暂性脑缺血发作,做好脑卒中的二级预防	147
第十八章 架起指南与实践的桥梁,规范我国缺血性卒中/短暂性脑缺血发作二级预防	152
第十九章 缺血性卒中的预防:抗凝和抗血小板治疗	154
第二十章 预防缺血性卒中的抗血小板治疗	159
第二十一章 西洛他唑在缺血性卒中二级预防中的应用	163
第二十二章 深入理解和规范使用阿司匹林在缺血性脑血管病中的应用	167
第二十三章 非心源性缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防中的抗栓治疗——解读美国卒中协会 2011 版指南	173

第二十四章	抗血小板药物在防治缺血性卒中的应用	180
第二十五章	氯吡格雷在缺血性脑血管病二级预防中的应用	185
第二十六章	预防心源性卒中的新型抗凝药物	196
第二十七章	抗栓药物预防房颤患者心源性脑栓塞	200
第二十八章	卒中的血压管理	206
第二十九章	控制高血压与卒中预防	214
第三十章	H 型高血压和脑卒中二级防治	223
第三十一章	ARB 与脑卒中防治中的血压管理	232
第三十二章	降压预防卒中的新进展:重视降低血压变异性	250
第三十三章	早期识别,积极干预——卒中高危患者的优化降压治疗	255
第三十四章	高血压与卒中二级预防	258
第三十五章	缺血性卒中的预防:他汀类药物评价	263
第三十六章	2011 年美国卒中学会《缺血性卒中和短暂性缺血发作 患者的卒中预防指南》之解读:血脂篇	268
第三十七章	专病门诊提高他汀在卒中二级预防中的使用	274
第三十八章	从 SPARCL 研究看卒中强化他汀治疗的重要性——从关注 危险因素到关注动脉粥样硬化	279
第三十九章	他汀类药物临床应用的安全性	283
第四十章	缺血性脑血管病危险分层下的他汀类药物达标剂量	289
第四十一章	他汀防治卒中——关注三类高危人群	294
第四十二章	卒中二级预防中的血糖控制	297
第四十三章	脑卒中与糖代谢异常	313
第四十四章	控制高血糖防治卒中的临床研究	317
第四十五章	高分辨磁共振与超声对颈动脉硬化评价的对比研究	321
第四十六章	解读 CREST 试验	326
第四十七章	颈动脉病变与脑卒中	330
第四十八章	颈动脉病变在 TIA 及缺血性卒中的作用	336
第四十九章	颈动脉粥样硬化与 CEA	338
第五十章	颈动脉粥样硬化综合治疗策略	342
第五十一章	脑高灌注综合征	345
第五十二章	专病门诊提高对脑卒中二级预防指南的遵循	354

第五十三章	541 例复发缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者二级预防现状	359
第五十四章	北京地区缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作二级预防的研究	363
第五十五章	上海地区 2201 例脑卒中患者危险因素分析	368
第五十六章	上海地区缺血性卒中患者实施规范化二级预防干预的药物 费用负担研究	373

第三部分 指南摘录

第五十七章	2008 年欧洲卒中促进会卒中治疗指南二级预防部分摘录	382
第五十八章	中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010	389
第五十九章	2011 年美国 AHA/ASA 卒中预防指南二级预防部分摘录	398
第六十章	2011 欧洲血脂异常管理指南	405
第六十一章	中国高血压防治指南摘录	408
第六十二章	中国 2 型糖尿病防治指南摘录	430

第四部分 常用量表

第六十三章	国际卒中通用量表	442
-------	----------------	-----

第一章

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,当出现内皮损伤时,血小板通过与黏附在血管内皮下组织的 vonWillebrand 因子结合与内皮下组织发生接触黏附而被活化,分泌释放二磷酸腺苷(ADP)和血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 引起血小板聚集。缺血性卒中患者一般都存在动脉粥样硬化的病变基础,血管壁增厚和管腔狭窄引起血流速度加快,在血流冲击下粥样斑块容易破裂而暴露内皮下成分(如胶原组织)引起血小板的激活,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皮发生炎性反应,导致血栓形成性疾病如心肌梗死及卒中的发生。血小板的活化是动脉血栓形成的起始因素之一,在动脉血栓形成过程中起着重要作用,因此抑制血小板功能,阻止血小板黏附、活化和聚集对预防缺血性卒中有重要意义。对于大多数缺血性卒中患者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措施之一。目前美国 FDA 批准的抗血小板一线药物包括:阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林/双嘧达莫复方制剂,此外抗血小板药物还包括噻氯匹定、西洛他唑、沙格雷酯、血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂等。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,本文将对缺血性脑卒中抗血小板治疗的循证医学证据作一简要介绍。

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,包括英国男性医师研究(BMD)、内科医师健康研究(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名既往无心肌梗死、卒中、TIA病史的美国男性内科医师作为受试者参加了这项研究,阿司匹林组服用阿司匹林每次325 mg,隔天服用一次,平均随访时间为60.2个月。研究显示:阿司匹林组共发生139起心肌梗死事件,安慰剂组为239起,相对危险为0.56(95% CI 0.45~0.70, $P<0.00001$),即阿司匹林组心肌梗死发生率显著降低了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肌梗死达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肌梗死发作达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,39 876例45岁以上的健康女性隔天服用100 mg阿司匹林或安慰剂,随访10年,一级终点为第一次发生的主要心脑血管事件(非致死性心肌梗死和非致死性卒中以及心脑血管疾病引起的死亡);二级终点包括一过性脑缺血发作、冠状动脉重建以及总死亡率。WHS研究显示,阿司匹林组患者发生主要心血管事件的危险性下降9%,但无统计学差异;发生卒中的相对风险下降17%,有统计学差异;一过性脑缺血发作的相对危险下降了22%,有统计学差异;阿司匹林对于心肌梗死、冠状动脉重建以及总死亡率无明显影响;65岁以上女性从阿司匹林中获益更大,发生主要心血管事件的危险性下降了26%,卒中和缺血性卒中发生的危险性分别下降了28%和30%,心肌梗死的危险性下降了34%。研究还表明,一级终点事件并不受是否处于更年期,是否使用激素替代治疗、高血压、体重指数以及糖尿病等的影响。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肌梗死发生率,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。

2011年2月美国更新了女性心血管疾病预防指南,指南指出:①阿司匹林治疗(75~325 mg/d)应该用于有心血管疾病的女性,除外有禁忌证(I级推荐,A级证据);②阿司匹林治疗(75~325 mg/d)用于糖尿病女性是合理的,除外有禁忌证(IIa级推荐,B级证据);③如果高危女性有适应证但不能耐受阿司匹林治疗,可换用氯吡格雷(I级推荐,B级证据);④如果血压控制,阿司匹林(81 mg/d或100 mg隔日一次)对≥65岁女性预防缺血性卒中和心肌梗死是有益的,其益处可能超过胃肠道出血和出血性卒中的风险(IIa级推荐,B级证据),并且对<65岁女性预防缺血性卒中是合理的(IIb级推荐,B级证据);⑤不推荐在<65岁的健康女

性使用阿司匹林预防心肌梗死(Ⅲ级推荐,B级证据)。

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 $\geq 6\% \sim 10\%$ 的患者,其获益大于风险,是一级预防合适人群。2006年AHA/ASA动脉粥样硬化事件一级预防指南建议:阿司匹林应长期用于10年心血管事件风险 $\geq 6\% \sim 10\%$ 的人群,以防止首次心脑血管事件的发生(I级推荐,A级证据)。

二、阿司匹林的二级预防研究

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75 mg/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 ischaemic 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300 mg,1次/天,阿司匹林600 mg,2次/天,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30 mg,1次/天,和阿司匹林283 mg,1次/天,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,包括受试者135 000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件,急性卒中患者避免9件,其他高危因素患者避免22件。荟萃分析证明:抗血小板治疗对绝大多数心脑血管事件具有显著的防治作用。抗血小板治疗降低大多数患者严重心脑血管事件发生的风险,ATC荟萃分析从另一个角度也证实了小剂量阿司匹林防治心脑血管事件是目前循证医学证据最充分的药物。

ATC荟萃分析证实小剂量阿司匹林(75~150 mg)即可有效发挥抗血小板作用,并适合长期使用,低于75 mg/d抗血小板作用尚不确定,但是在发病急性期建议初始剂量至少在150 mg以上。阿司匹林的不良反应主要为胃肠道不适,为剂量依赖性,小剂量阿司匹林的胃肠道不良

反应发生率较低,荟萃分析提示阿司匹林每日小于 75 mg、75 ~ 150 mg 与 160 ~ 325 mg 合并严重额外出血的发生率无明显差异,也没有证据表明发生出血性卒中有明显差异。

阿司匹林在急性缺血性卒中领域的循证医学证据主要包括两大研究,即国际卒中研究(international stroke trial, IST)和中国急性卒中研究(Chinese acute stroke trial, CAST)。这两项研究均以发病 48 小时内的急性缺血性卒中患者为研究对象,其中 IST 研究中受试者随机接受阿司匹林 300 mg 14 天或安慰剂治疗,主要终点事件为 14 天死亡、6 个月死亡或残疾;CAST 研究中受试者随机接受阿司匹林 160 mg 4 周或安慰剂治疗,主要终点事件为 4 周治疗期内死亡或出院时死亡或残疾。IST 和 CAST 共 4 万例受试者荟萃分析显示缺血性卒中急性期应用阿司匹林可使每 1000 例患者中卒中再发人数减少 9 例,如果持续阿司匹林治疗(平均 29 个月),这一数字将增至每 1000 例患者减少 36 例。阿司匹林显著降低急性期缺血性卒中患者死亡率及卒中复发率,而出血性卒中与安慰剂组无显著性差异。因此,缺血性卒中后应尽早应用阿司匹林并应长期坚持以获得最大益处。

2007 年 AHA/ASA 急性缺血性卒中指南中的推荐:对于大多数患者应在卒中发生后 24 ~ 48 小时内服用阿司匹林,初始剂量为 325 mg(I 级推荐,A 级证据)。不推荐在溶栓后 24 小时内给予阿司匹林治疗(Ⅲ级推荐,A 级证据)。阿司匹林不能替代包括静脉溶栓治疗在内的急性期干预措施(Ⅲ级推荐,B 级证据)。不推荐在急性期应用氯吡格雷或阿司匹林+氯吡格雷治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。不推荐静脉使用糖蛋白 II b/Ⅲ a 受体拮抗剂(Ⅲ级推荐,B 级证据)。

在房颤患者的二级预防中阿司匹林不如华法林有效,心房纤颤研究 II(the stroke prevention in atrial fibrillation II, SPAF-II)直接将阿司匹林与华法林进行比较,阿司匹林仅能使相对危险下降 19% 而华法林为 68%,在房颤患者的二级预防中,华法林可能较阿司匹林更有效,阿司匹林应该仅用于不适于接受抗凝治疗的患者。当禁忌应用华法林时,应给予 50 ~ 300 mg 剂量的阿司匹林。

第二节 有关氯吡格雷的循证医学证据

氯吡格雷(clopidogrel)是新一代抗血小板药,能不可逆地与血小板二磷酸腺苷(ADP) p2y₁₂ 受体结合,阻断 ADP 对腺苷酸环化酶的抑制作用,促进血管舒张剂刺激磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)的磷酸化,抑制纤维蛋白原与其血小板受体 GP II b/Ⅲ a 结合而发挥作用。此外,氯吡格雷还能阻断 ADP 释放后引起的血小板活化扩增,从而抑制其他激动剂诱导的血小板聚集,氯吡格雷对血栓素 A₂、前列环素合成及磷脂酶活性没有影响。氯吡格雷本身不具有抗血小板活性,在肝脏内经细胞色素 P450(主要是 CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19)代谢为活性产物后与血小板 ADP 受体结合,不可逆的抑制 ADP 介导的血小板活化和抑制。CYP2C19 具有基因多态性,其活性对氯吡格雷的药效学有相当大的影响。

一、氯吡格雷单药治疗

1996 年发表的缺血事件高危患者氯吡格雷与阿司匹林比较(clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events, CAPRIE)研究第一次证明氯吡格雷的效果优于阿司匹林。这一研究将约 20 000 例近期有缺血性卒中($n=6431$)、心肌梗死($n=6302$)、或有症状周围动脉疾病($n=6452$)的患者随机分到阿司匹林 325 mg/d 组或氯吡格雷 75 mg/d 组,平均随访约 2