

- iso-prostaglandin f2alpha formation. J Cardiovasc Pharmacol, 2002, 40: 868-874
- [15] Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. Atherosclerosis, 2005, 178: 387-397
- [16] Wilson TW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Effects of lipid-lowering agents in the Dahl salt-sensitive rat. Hypertension, 1998, 31: 225-231
- [17] Yamashita T, Kawashima S, Miwa Y, et al. A 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzyme A reductase inhibitor reduces hypertensive nephrosclerosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens, 2002, 20: 2465-2473
- [18] Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, 1997, 30: 968-974

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0045-04

短暂性缺血性脑病与脑梗死二级预防中的血压调控

【作者】 马锐华

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 B

近年来尽管有许多针对脑卒中预防的成功努力,但脑卒中复发仍很常见。脑卒中后2年内,25%的患者会再发脑卒中或其他血管性事件,如心肌梗死、猝死等。脑卒中后的5年,42%的男性患者及24%的女性患者会再次发作脑卒中,且其中65%为缺血性脑卒中^[1]。随之而来的问题包括身体残疾、认知障碍及抑郁状态越来越多。

短暂性缺血性脑病(TIA)与非TIA者相比,TIA患者发展为脑卒中的风险增高10倍。对于颈内动脉系统TIA伴颈总动脉狭窄>70%者,40%以上的病例将在2年内发生脑卒中。在牛津郡社区脑卒中计划中,TIA患者的脑卒中风险在7d时为8.1%,1个月时为11.15%,3个月时为18.13%。美国俄亥俄州的研究人员在2005年4月报告中指出,TIA发作后3个月内,超过14%的患者会发生脑卒中^[2]。

病因学研究提示脑卒中复发有一些基本因素,例如高血压或高血糖。但是目前尚不清楚如何控制这些危险因素,预防脑卒中复发^[3],其原因可能是因为脑卒中复发的潜在机制非常复杂,并且是多种因素混杂在一起。一般来说,复发脑卒中一般与初

次脑卒中类型相同。心源性脑梗死的病人同种梗死的复发率最高,其次是非腔隙性脑梗死、非心源性脑梗死、脑出血、腔隙性脑梗死。有些病人有多种危险因素:30%患心源性脑梗死,26%患非腔隙性非心源性脑梗死,37%患腔隙性脑梗死的病人中有3种或3种以上的危险因素^[4]。

TIA或脑卒中预防的水平包括3个层次。第一是健康促进,目标人群包括全体公众。第二是一级预防,目标人群是有脑卒中的危险因素,但尚未发生脑卒中的病人。第三是二级预防,指在脑卒中或其他心血管意外发生后启动的措施^[5],目标人群是有TIA和脑卒中病史的人。脑卒中二级预防的目标是针对既往有脑卒中和短暂性缺血发作的病人。

大部分脑卒中危险因素是可以修正的;目前有很多版本的国家指南、会议决议、系统性评审已经出台,指导医学专家进行一级和二级脑卒中预防。

优秀的循证医疗指南强调对脑卒中二级预防。但是目前预防却被极大地忽视了。二级预防中的有效药物往往不能得到、不能提供或不能合理应

用,反之却在使用一些未经证实的、高花费的或错误的药物和方法,消耗了有限的资源。

血压升高是脑卒中发病的独立危险因素。MONICA 研究也表明我国脑卒中复发率居世界最高水平的范围。2003 年统计我国高血压直接医疗费为 300 亿元人民币,脑血管病为 263 亿元人民币。导致高血压和其他危险因素上升的主要原因是由于我国经济发展,人民生活水平的改善和生活节奏的加快带来的一系列不健康的生活方式所致。其中最重要的是膳食不平衡、吸烟和过量饮酒、缺乏体力活动和心理压力增加。这些不良趋势以及很低的人群高血压控制率,是对我国人群高血压防治的一个严重的挑战,也是一个机遇。

目前的资料提示^[6],降低 TIA 或脑卒中伴高血压患者的血压水平(舒张压 5~6mmHg 和收缩压 10~12mmHg),在 2~3 年就能把他们每年脑卒中的危险性从 7.0%降到 4.8%^[7,8]。在二级预防中抗高血压治疗的最终目标是减少脑卒中的复发率和死亡率,多数高血压患者需要联合使用 1 种以上药物作为初始治疗,才能使血压尽快达标。

高血压知晓率是指可被诊断为高血压的调查对象在调查前就知道自己患有高血压的比例;治疗率是指可被诊断为高血压的调查对象中近 2 周服降压药的比例;控制率是指可被诊断为高血压的调查对象中目前通过治疗血压在 140/90mmHg 以下者的比例。美国高血压的知晓率、治疗率和控制率目前已经达到 70%、59%、34%^[9]。我国 18 岁及以上居民高血压患病率为 18.8%,估计全国患病人数 1.6 亿。我国人群高血压知晓率为 30.2%,治疗率为 24.7%,控制率为 6.1%,与 1991 年比有所提高,但仍处于较差水平。许多试验证实降低血压会使脑卒中危险下降,包括老年人收缩压项目 (SHEP)^[10]、欧洲收缩压试验 (Syst-Eur)^[11]和瑞典老年人高血压试验 (STOP)^[12]。

PROGRESS (培哚普利预防脑卒中复发)^[13]是关于脑卒中二级预防的大型临床试验。包括亚洲、欧洲 172 个多中心联合进行的 PROGRESS 的结果显

示,对有脑卒中或 TIA 病史的患者,服用培哚普利 4mg/d 加吲哒帕胺 2.5mg/d,4 年可使脑卒中再发的危险性降低 43%,无论高血压或非高血压患者效果相似。这两种药可在脑卒中后数周开始服用。此研究为大规模多中心临床随机对照试验,方法可靠,纳入标准宽,包括多数有脑卒中或血管意外的高危人群,甚至“正常”血压或“正常”血脂者;推广性强,几乎可用于无禁忌证的所有脑卒中和其他血管意外高危个体的二级预防。

中国 PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) 研究为随机、双盲、安慰剂对照研究,入选 5665 例有 TIA 史或未遗留严重残疾脑卒中患者,平均血压为 154/93mmHg,平均年龄 60 岁。随机用吲哒帕胺或安慰剂治疗 3 年,结果使血压差别 5/2mmHg,总脑卒中发生相对危险下降 29% ($P < 0.001$)。PROGRESS 研究中国 1520 例患者,随访 6 年表明,降压治疗对中国脑血管病患者的益处更大,不仅能明显降低脑卒中发生危险,而且也减少了总死亡危险。

BPLTTC 研究显示,选择性血管紧张素 II 受体阻滞剂能降低脑卒中危险性^[14]。由于脑卒中发病率的降低依赖于血压的良好控制,ARB 类药物能显著减少脑卒中的危险。

欧洲高血压指南 (ESH/ESC2003) 指出,脑卒中后无论有无高血压,进行降压治疗有益于预防脑卒中复发;无颈动脉狭窄的患者血压目标值 $<140/90$ mmHg;一侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$,收缩压控制在 130~150mmHg;重度颈动脉狭窄/双侧颈动脉狭窄 $\geq 70\%$,收缩压控制在 150~170mmHg。

英国皇家医师学会临床疗效与评价组建议:持续两周的高血压需要治疗(非糖尿病 $<140/90$ mmHg;糖尿病 130/80mmHg)(循证医学 A 级推荐);应使用 ACEI 降压治疗,如果 ACEI 无效,进一步降压联合应用噻嗪类(吲哒帕胺或氢氯噻嗪)(循证医学 A 级推荐)。

ASA 指南建议^[15]:对于缺血性脑卒中或 TIA 及超出超急性期的患者,推荐使用抗高血压药物预防

脑卒中复发及其他脑血管事件 (I 级, 证据水平 A)。不管有无高血压病史, 患者都能从中获益, 这一建议适用于所有的缺血性脑卒中或 TIA 患者 (IIa 级, 证据水平 B)。绝对的目标血压水平及降低幅度是不确定的。应个体化, 但平均降低 10/5mmHg 会获益, JNC-7 定义正常血压水平为 <120/80mmHg (IIa 级, 证据水平 B)。生活方式的改善与血压下降有关, 应成为综合性降压治疗的一部分 (IIb 级, 证据水平 C)。最佳药物治疗方案仍不确定, 但已有的数据支持使用利尿剂及利尿剂与 ACEI 合用 (I 级, 证据水平 A)。选择何种药物及血压目标值应个体化, 结合已有文献并考虑患者的具体情况 (如颅外脑血管闭塞性疾病、肾功能损害、心脏病、糖尿病) (IIb 级, 证据水平 C)。

脑卒中后立刻降低血压可能会使病情恶化, 但长期高血压会导致脑卒中危险性增加^[16]。英国高血压指南建议高血压患者在脑卒中后 1~2 周进行降压治疗。

降压药物治疗原则: ①采用较小的有效剂量以获得可能有的疗效而使不良反应最小, 如有效但不满意, 可逐步增加剂量以获得最佳疗效。②为了有效地防止靶器官损害, 要求每天 24h 内血压稳定于目标范围内, 如此可以防止从夜间较低血压到清晨血压突然升高而致猝死、脑卒中或心脏病发作。要达到此目的, 最好使用每天 1 次给药而有持续 24h 作用的药物。其标志之一是降压谷峰比值 >50%, 此类药物还可增加治疗的依从性。③为使降压效果增大而不增加不良反应, 用低剂量单药治疗疗效不满意的可以采用两种或多种降压药物联合治疗。事实上, 2 级以上高血压为达到目标血压常需降压药联合治疗。④糖尿病降压治疗首先考虑使用 ACEI 或 ARB, 二者为治疗糖尿病高血压一线药物。当单一药有效时, 可优先选用 ACEI 或 ARB, 当需要联合用药时, 也应当以其中一种为基础。

脑卒中中的许多危险因素都是可以减少的, 包括高血压、糖尿病、脂代谢异常、吸烟、饮酒、肥胖、少动等, 因此进行干预就成为脑血管病医生的

重要目标。其中有明确循证医学证据的包括高血压、脂代谢异常、抗血小板药物治疗、脑血管狭窄; 手术治疗包括颈动脉内膜剥脱术、支架治疗; 行为干预包括戒烟、控制体重等健康教育。目前也有很多版本的国家指南出台, 指导医学专家进行一级和二级脑卒中预防。指南是将科学性转换为临床应用的工具之一, 所以制定的指南能否推广, 不仅取决于指南的正确性、适用广泛性和时效性, 而且取决于医生接受的程度。单纯地制定指南并不能改变临床实践, 目前急待建立脑血管病治疗与二级预防服务登记网络, 针对临床脑血管病防治实践现状进行评价, 发现临床实践与证据之间的差距, 从可干预的主要问题和影响因素作为切入点, 制定干预模式, 建立监控规范机制, 以不断提高脑血管病治疗与二级预防的医疗质量。

【参考文献】

- [1] Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke: The Framingham study. *Stroke*, 1982, 13: 290-295
- [2] Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short 2 term prognosis of transient ischemic attack in a population 2 based study. *Stroke*, 2005, 36: 720-723
- [3] Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*, 1993, 24: 1844-1849
- [4] Yamamoto, Haruko, Bogousslavsky, Julien. Chanisms of second and further strokes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1998, 64 (6): 771-776
- [5] Lee H, Schwamm, Arthur Pancioli, Joe E. Acker III, et al. Recommendations for the Establishment of Stroke Systems of Care: Recommendations From the American Stroke Association's Task. *Stroke*, 2005, 36: 690-703
- [6] Hankey, Graeme J, Warlow, et al. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations, *The lancet*, 1999, 354: 1457-1463
- [7] The INDIANA (Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. *Stroke*, 1997, 28: 2557-62

(下转第 15 页)

者, 随机接受坎地沙坦或安慰剂治疗, 平均随访时间 44.6 个月。结果显示, 对高龄老年高血压患者降压是有益的, 坎地沙坦能明显降低轻度高血压老年人非致命性脑卒中的发病率, 同时维持其认知功能。

6.12 VALUE

缬沙坦抗高血压长期应用评价, 是一项大规模、随机、双盲、前瞻性、活性药物对照的国际多中心临床研究, 共入选了 15 313 例高危的高血压患者 (年龄 ≥ 50 岁), 随机接受缬沙坦和氨氯地平治疗, 主要终点事件两组没有显著差别。缬沙坦组脑卒中事件的发生率较氨氯地平组高, 但心力衰竭发生率略低, 但均未达到统计学意义。氨氯地平组较缬沙坦组心肌梗死发病率低, 缬沙坦组较氨氯地平组新发糖尿病危险降低 23%, 达到显著统计学意义。

大规模临床试验显示, ACEI 和 ARB 在降压之

外对心脑血管还有许多益处, 因而是临床上有效、安全的降压药物之一。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (2): 97-106
- [2] 孙宁玲, 徐成斌. 今日高血压. 北京: 中国医药科技出版社, 2000 年 5 月, 第 1 版
- [3] 胡大一, 赵秀丽. 血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗高血压的研究进展. 现代康复, 1999, 10
- [4] 赵秀丽, 胡大一. 新一类抗高血压药物-血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦. 中国高血压杂志, 1998, 6 (1): 56
- [5] 赵秀丽, 胡大一. 血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦的研究进展. 中国心血管杂志, 1998, 3 (3): 214
- [6] 赵秀丽. 高血压药物治疗进展. 临床药物治疗杂志, 2005, 3 (3): 15-18

(上接第 47 页)

- [8] Rodgers A, Neal B, MacMahon S. The effects of blood pressure lowering in cerebrovascular disease. Neurol Rev Int, 1997, 2 (1): 12-15
- [9] 王少石. 高血压与卒中二级预防. 继续医学教育, 2005, 19 (9): 36-39
- [10] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA, 1991, 265: 3255-3264
- [11] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older persons with isolated systolic hypertension. Lancet, 1997, 350: 757-764
- [12] Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet, 1991, 338: 1281-1285
- [13] PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001, 358 (9287): 1033-1041
- [14] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet, 2003, 362: 1527-1535
- [15] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke, 2006, 37: 577-617
- [16] Kennedy R, Lees Phipp M W Bath, A Ross Naylor, et al. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. British Medical Journal Volume 320 (7240), 8 April 2000, pp 991-994