

- [4] Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD et al. Rationale and design of the Valsartan Heart Failure Trial: a large multinational trial to assess the effects of valsartan, an angiotensin-receptor blocker, on morbidity and mortality in congestive heart failure, *J Card Fail*, 1999, 5:155~160
- [5] Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al. Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail*, 1999, 5:276~282
- [6] Dahl, f B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study. Rationale, design and methods, *Am J Hypertens*, 1997, 10:705~713
- [7] Hansson L, Lithell H, Skoog I et al. Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE), *Blood Press*, 1999, 8:177~183
- [8] Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension Rationale and design. *Blood Press*, 1998, 7:176~183
- [9] Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMMAL trial design. *Am J Cardiol*, 1999, 83:477~481
- [10] The results of both IRMA 2 and IDNT were presented at the American Society of Hypertension (ASH) Sixteenth Annual Scientific Meeting on May 19, 2001 and at the European Society of Hypertension (ESH) Eleventh European Meeting on Hypertension on June 16 and 17, 2001
- [11] Lithell H, Hansson L, Shoog I, et al. (SCOPE Study Group). The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21(5):875~886

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0010-04

## 缺血性脑卒中的药物治疗

【作者】 龙洁

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R743. 3; R973. 2

【文献标识码】 B

脑卒中发病主要有3方面的原因: 脑血管的异常; 血液学异常; 血液动力学的异常。本文重点对缺血性脑卒中的药物治疗进行讨论。

### 1 抗血小板治疗

在病理情况下, 血液巾存在着各种使血小板活化的因素。卒中患者或卒中高危个体(如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等情况) 体内存在着诸多激活血小板的因素, 因此血液处于高凝状态(hypercoagulable state), 随时有发生血栓的可能, 这种现象被称为血栓前状态。为了避免这些患者发生血栓, 有必要改变这种高凝状态, 因此临床上选用抗血小板剂, 以期达到治疗和预防缺血性脑卒中的目的。主要的抗血小板药物有:

#### 1.1 阿司匹林(Aspirine, ASA)

1.1.1 历史回顾 早在1950年Craven就已报告ASA可以减少脑梗死和心肌梗死的发生率, 但并未引起人们的重视。直到1970年以后相继8个前瞻性临床试验证实了其预防缺血事件的作用, ASA的抗血小板作用才引起医学界的关注。

1.1.2 作用原理 小剂量ASA可以抑制血小板膜磷脂花生四烯酸(AA)代谢形成TXA<sub>2</sub>而不抑制内皮细胞膜磷脂经AA代谢成PGI<sub>2</sub>, 前者有促进血管痉挛, 促进血栓形成的作用; 后者可缓解血管痉挛, 防止血栓形成。因此, 小剂量ASA有预防缺血性卒中的作用。ASA对血小板的抑制作用是不可逆的, 血小板功能一旦被抑制, 在其整个生命周期(9~11d)都不会再恢复。

1.1.3 ASA预防缺血事件的疗效 ASA预防缺血事件的疗效是肯定的。ASA与安慰剂对比, 可以使

缺血性中风、心肌梗死和血管性死亡的综合缺血事件的相对危险性下降 25%。对于脑中风的预防作用报告不一 (1.6% ~ 42%)。中国急性卒中试验组用 ASA 160mg/d, 缺血性卒中再发率降低 1.6%, 死亡率下降 14%。美国房颤性卒中研究组结论, 325mg/d ASA 可使血栓栓塞发生率降低 42%。

1.1.4 ASA 的用量问题 关于 ASA 预防缺血性脑卒中的用量问题, 国际上一直没有统一的意见。由于世界各地人种分布、药物代谢类型的不同, 在 ASA 用量上也不可能完全一致。大体上讲, 欧洲国家用量较低, 为 150 ~ 325mg/d; 美国、加拿大用量较大, 为 650 ~ 1300mg/d; 而我国用量为 50 ~ 150mg/d。美国 FDA 推荐的 ASA 预防缺血性脑卒中剂量为 30 ~ 1300mg/d。近年来国际上有主张小剂量应用 ASA 的趋势。

1.1.5 ASA 抵抗 (Aspirin Resistance) ASA 抵抗又称为 ASA 失败 (Aspirin Failure), 指某些患者在服用 ASA 过程中, 血小板聚集未被控制, 甚至仍发生脑梗死。

1.1.6 ASA 不良反应 ①皮疹。②胃肠道反应: 与剂量大小关系密切, 一般来讲, 剂量越大, 反应越重。轻者有上腹部不适, 重者可有糜烂性胃炎、溃疡及胃肠道出血。③出血: 皮肤、粘膜、消化道、泌尿系均可见出血, 严重者可有颅内出血。据报道, 每日口服剂量在 30 ~ 300mg 之间均可见到出血的不良反应。

1.1.7 ASA 应用中的注意事项 ①注意监测血小板的功能: 由于患者的个体差异, 不同患者对 ASA 的敏感程度不同, 因此为了选择合适的剂量, 避免不良反应, 在用药过程中应监测血小板功能, 进行个体化治疗, 避免盲目用药。②注意观测 ASA 的不良反应, 发现不良反应应予以重视, 酌情给予处理, 严重时应停药。

## 1.2 噻氯匹定 (抵克立得, Ticlopidine)

1.2.1 作用原理 噻氯匹定的化学结构为噻吩并吡啶衍生物, 为一种合成的强效抗血小板药物, 主要通过抑制 ADP 与血小板上的 ADP 受体相结合, 使血小板膜上的纤维蛋白原结合部位不能活化, 纤维

蛋白原桥不能形成, 血小板不能活化和聚集, 起到对血小板的抑制作用。同 ASA 一样, 噻氯匹定对血小板的抑制作用是不可逆的。

1.2.2 应用剂量 国际推荐剂量为 0.25mg bid; 中国的推荐剂量为 0.25mg qd., 此剂量对国人是否为最佳剂量, 仍有待于进一步观察与研究。

1.2.3 不良反应 ①皮疹, 发生率 3.4%。②胃肠道反应。③严重者可有中性粒细胞及血小板减少、骨髓抑制, 报道的发生率为 2.4%, 严重者为 0.8%, 多出现在用药的头 3 个月。一般为可逆性, 停药后可恢复, 但少数可发生再生障碍性贫血。④出血: 皮肤、粘膜、消化道出血, 严重者颅内出血。

1.2.4 应用中的注意事项 ①监测血小板功能, 以防盲目应用。②监测白细胞、血小板计数。③应用中密切观察病人有无药物不良反应, 不良反应严重时应停药。④尽量避免与同类药物联合应用, 否则会加重出血等不良反应 (特殊情况如 PTCA 支架术除外)。

## 1.3 氯吡格雷 (Clopidogrel)

1.3.1 作用机理 氯吡格雷结构与噻氯匹定相似, 也属于噻吩并吡啶的衍生物, 作用机理同样通过抑制 ADP 与血小板上的 ADP 受体结合, 抑制血小板膜上的纤维蛋白原结合部位的活化, 而起到抑制血小板活化与聚集的作用。同样氯吡格雷对血小板的抑制作用也是不可逆的。

1.3.2 应用剂量 氯吡格雷 75mg/d 的剂量相当于噻氯匹定 250mg bid 的剂量。

1.3.3 不良反应 ①皮疹 (6.02%)。②腹泻 (4.46%)。③中性粒细胞下降 (0.1%)。④出血: 总的发生率为 9.27%, 颅内出血发生率为 0.35%。氯吡格雷与噻氯匹定相比, 骨髓抑制、中性粒细胞及血小板下降的不良反应低于后者, 而出血不良反应低于 ASA (325mg/d)。

## 1.4 双嘧达莫 (潘生丁)

双嘧达莫与 ASA 合用, 对于一过性脑供血不足 (TIA) 的预防有较好的作用。目前 25mg ASA 和 200mg 双嘧达莫缓释剂组成的混合胶囊已在美国使用, 推荐剂量每次 1 粒, bid。

## 1.5 其他抗血小板药物

大量临床及基础研究证实,多种活血化瘀中药具有抗血小板作用。

## 2 抗凝治疗

### 2.1 肝素(普通肝素 Heparin, UH)及低分子肝素(Fraxiparin, LWMH)

**2.1.1 作用机理** 肝素是从动物肝、肺、肠粘膜等内脏中提取的粘多糖物质,分子结构是以氨基葡聚糖为基本单位组成的肽链。糖单位多少决定了肽链长短及分子量的大小。UH的结构以超过18个糖单位的长链结构为主,平均分子量为15 000道尔顿。UH与血浆中的抗凝血酶 III(AT III)结合,再与 II a 结合,形成三元复合物,从而抑制了 II a 的活性,同时也抑制了 X a 的活性,起到强有力的抗凝作用。此外, UH 对血小板活化与聚集有一定的抑制作用。低分子肝素是 UH 通过解聚和分离而得到。其分子结构中,大多数肽链为小于18个糖单位的短肽链,因此分子量小,平均分子量为4 500道尔顿。小于18糖单位的短肽链保留了和 AT III 结合的能力,但不能与 II a 结合成三元复合物,结果对 II a 的灭活作用减弱,但保留了对 X a 的灭活能力。

**2.1.2 临床应用** 肝素应用于临床已有80余年,20世纪60年代起在世界各国得到了广泛的应用。神经科临床主要用于反复发作的 TIA,进展性缺血性中风和心源性栓塞,尤其是多发性脑栓塞或脑栓塞合并身体其他部位的栓塞。

**2.1.3 不良反应** 肝素的不良反应主要是出血,包括消化道、泌尿系统、皮肤粘膜及颅内出血,尤其是颅内出血可造成严重后果。应用过程中要严密观察患者有无出血倾向,同时要检测凝血指标。低分子肝素的出血不良反应少,无需每日监测凝血指标。少数患者有过敏反应及注射部位出血,罕见血小板减少。治疗前及治疗中应每周2次监测血小板计数。

### 2.2 口服抗凝剂

香豆素类:如双香豆素、新双香豆素、华法林等均有抗凝作用。主要机理为拮抗维生素 K 的作用,使维生素 K 依赖的诸多凝血因子不能活化,而起到

抗凝作用。临床应用的适应证及用药中的监测指标同肝素。

### 2.3 抗凝剂的疗效评价

**2.3.1** 目前仅一项临床试验资料证实低分子肝素对急性脑卒中有效,在此项研究中10d及3个月时无效,仅6个月时见到疗效。其他数个多中心试验未能见到急性脑卒中用 UH 或 LWMH 治疗有效。

**2.3.2** 华法林用于有房颤的卒中高危个体的一级预防和二级预防,可使缺血性卒中的发生率明显降低(RRR 68%和70%)。目前尚无用华法林治疗急性脑卒中的临床试验资料。

## 3 溶栓治疗

### 3.1 溶栓药物的作用机理

溶栓疗法指人为地应用某些药物(溶栓剂),使脑动脉内的血栓或栓子溶解,堵塞的血管再通,脑血流恢复正常,从而达到使局部脑缺血、缺氧造成的神经功能缺损的症状、体征得以缓解或减轻的目的。

### 3.2 溶栓药物简介

**3.2.1 第1代溶栓剂** ①链激酶:由于其有较大的出血副作用,目前已不主张应用。②尿激酶(Urokinase, UK):尿激酶为人尿或肾组织细胞培养液中提取的一种蛋白水解酶,可静脉全身给药,也可以动脉局部给药,用量各家报道相差悬殊。目前多主张1次大剂量给药法,每次2 000~4 000 U/kg,溶于适量生理盐水或5%葡萄糖溶液中,10min内静脉推完或滴完,随后2 000~4 000 U/(kg·h)持续12h,但总量不超过200万U;也可100万~200万U首日一次静脉滴注(30min~1h滴完),以后再给抗凝剂维持数天。

**3.2.2 第2代溶栓剂** ①组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA):为存在于血管内皮细胞和其他组织器官的丝氨酸蛋白酶,能直接激活纤溶酶。全身静脉给药或局部动脉给药。国外试验结果显示,剂量以0.9mg/kg为宜,总量不超过100mg,超过此剂量,颅内出血副作用明显增加。国内应用尚无成熟的经验。②重组型组织型纤溶酶原激活物(rt-PA):1983年Pennica等人通过

DNA 重组技术在体外获得大量的 t-PA，故称之为重组型组织型纤溶酶原激活物（rt-PA）。其药理作用、用药方法及药量与 t-PA 完全相。此外还有组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator, t-PA）。

3.2.3 第3代溶栓剂 第3代溶栓剂系指应用分子生物学技术，如基因重组技术、联接导向抗体等，使 PA 发生结构上的变化或制成导向溶栓剂，使 PA 对血栓或栓子内的纤维蛋白更有亲和力、半衰期更长，从而达到溶栓作用更强、更持久的效果。但目前第3代溶栓剂仍在实验研究阶段，尚未应用于临床。

### 3.3 溶栓治疗的不良反应

3.3.1 出血 包括脑内出血和其他部位出血。影响出血的因素：①溶栓治疗前的血压水平：经验表明，治疗前血压大于 180/110~120mmHg（24~26.7/14.7~16Kpa）者，溶栓治疗中易合并出血。

②年龄：老年人溶栓治疗中容易发生颅内血肿。

3.3.2 再闭塞及再灌注损伤。

### 3.4 溶栓治疗时机的选择

发病 3h 内为最佳治疗时机，发病 6h 内的溶栓

治疗也可以收到一定的疗效。

### 3.5 溶栓治疗给药途径的问题

主要有两种途径，一种是全身静脉给药，一种是局部动脉给药。

### 4 降纤治疗

血浆纤维蛋白原含量增多，是增加血浆粘度和全血粘度的主要影响因素。主要降纤药物有国产降纤酶、日本东菱克栓酶、蚓激酶等。

### 5 其他治疗药物

此外，可用于缺血性脑卒中的药物尚有：①具有活血化瘀作用的中药，可改善脑血流，促进侧枝循环；②神经保护剂及促进脑细胞代谢药物，如钙离子拮抗剂尼莫地平，兴奋性氨基酸受体阻断剂及抑制性氨基酸受体激动剂，NO 合成酶抑制剂，胞磷胆碱，吡咯烷酮类如吡拉西坦（脑复康）、阿尼西坦（三乐喜）等，麦角毒碱类、神经肽类及神经营养因子等。在缺血性脑中风治疗时应用神经营养剂的临床疗效问题，尚缺乏循证医学的验证资料，临床医生可根据患者的具体情况酌情选用。

文章编号：1672-3384（2004）-01-0013-04

## 老年顽固性高血压的诊断与治疗

【作者】 刘国仗 陈改玲

中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病研究所阜外心血管病医院 （北京 100037）

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 B

高血压是严重危害老年人健康的常见病。有效控制血压可减少老年患者心肌梗死、脑卒中、心力衰竭、肾功能衰竭等并发症的发生，提高生活质量。因此有效控制高血压对老年患者来说尤显重要。近年来尽管新药不断问世，但仍有一些患者血压控制不理想，“HOT”研究证实高血压病人中服用 3 种或 3 种以上降压药物，有 93% 患者能将舒张压控制

在 90mmHg 以下，但仍有 7% 的原发性高血压患者无法把血压控制在此标准，这些患者的高血压病属于顽固性高血压<sup>[1]</sup>。

### 1 顽固性高血压的概念

1999 年 WHO/ISH 公布的高血压治疗指南中将顽固性高血压定义为：通过调整生活方式和使用足够剂量的药物联合应用后，仍不能使典型原发性高血压患