

2011版美国心脏协会/美国卒中学会卒中预防指南解读

高旭光（北京大学人民医院 神经内科，北京 100044）

2010年10月21日，美国心脏协会（American Heart Association, AHA）和美国卒中学会（American Stroke Association, ASA）在线公布了新版缺血性卒中（ischemic stroke, IS）和短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）预防指南，2011年1月正式发表在《Stroke》第42卷上^[1]，现就2011版IS/TIA预防指南（以下简称新版指南）中的一些主要更新内容加予解读。

1 控制危险因素仍是IS/TIA二级预防的重中之重

（1）高血压是IS/TIA最主要的危险因素，要重视降血压获益，强调降血压的个体化治疗。高血压患者应根据个体化原则选择特定的降血压药物和目标值，推荐使用利尿剂或利尿剂+血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）类（I类推荐，A级证据）。应兼顾患者的脑血管颅外段闭塞、肾功损害、心脏疾病和糖尿病等具体情况，基于药物的特点和作用机制，选择有针对性的降血压药物。新版指南并没有提出具体的降血压目标值，仅间接提出收缩压和舒张压平均下降大约10/5 mm Hg可以获益，正常的血压值不应超过120/80 mm Hg。

（2）对伴有糖尿病的患者，新指南并没有提出具体的血糖和血压控制目标值，推荐用现有的指南^[2]进行血糖控制和降血压目标值设定（I类推荐，A级证据）。不推荐千篇一律地强化降糖，糖化血红蛋白的目标值应 $\geq 6.5\%$ 。

（3）新版指南更加重视低密度脂蛋白胆固醇

（LDL-C）与IS/TIA的关系。无冠心病史的高脂血症患者，应将LDL-C降低50%以下（或70 mg/dl）（II a/B）。强化降脂治疗是预防卒中复发的重要手段之一；对高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）低于正常值的患者可加用烟酸或吉非贝齐治疗。④代谢综合征患者，应通过控制饮食、运动和减轻体重等措施减少危险因素（I/C）；合理治疗伴随的脂代谢紊乱和高血压（I/A）。代谢综合征中的各组分均是IS/TIA的危险因素，需要尽早进行干预和控制。⑤与旧版指南一样，新版指南强调改变不良生活方式的重要性，包括戒烟、限酒、规律运动锻炼和控制肥胖。

2 抗血小板药物治疗

（1）为减少非心源性IS/TIA的复发和其他心血管事件的风险，推荐用抗血小板药物治疗，而不是口服抗凝药物（I/A）。

（2）阿司匹林（50~325 mg/d）、阿司匹林25 mg+双嘧达莫200 mg缓释片（aggrenox，2次/天）（I/B）和氯吡格雷75 mg/d（II a/B）单药治疗都是初始治疗的可选方案。应基于患者的危险因素情况、药物费用、耐受性和其他临床特征，个体化选择抗血小板药物。根据WARSS和WASID试验研究^[3,4]，阿司匹林在降低IS再发、出血转变和死亡率等方面均优于华法林，非心源性IS/TIA的二级预防推荐使用阿司匹林（I/A）。不推荐常规给予氯吡格雷+阿司匹林双联抗血小板药物预防治疗（III/A）。新版指南没有像旧版指南对阿司匹林和氯吡格雷二级预防的平行推荐，新版指南推荐力

度有所不同，阿司匹林成为惟一高级别推荐（I/A）的抗血小板药物。

（3）对阿司匹林过敏者，可选择氯吡格雷治疗（IIa/C）。

（4）服用阿司匹林期间仍发生IS者，没有证据表明增加阿司匹林剂量还能获益（IIb/C）；尽管可以用其他抗血小板药物替换，但是在接受过阿司匹林治疗期间发生血管事件的患者中还没有进行过单一或联合用抗血小板药物的研究。

3 心房颤动（房颤）

①对患有阵发性（间歇性）房颤或永久性房颤的IS/TIA患者，推荐使用维生素K拮抗剂（华法林）进行抗凝治疗〔国际标准化比值（international normalized ratio, INR）目标值为2.5，范围2.0~3.0〕（I/A）。②对不能应用口服抗凝药的患者，推荐阿司匹林单药治疗（I/A）。对华法林有出血禁忌证的患者，不推荐氯吡格雷+阿司匹林双联抗血小板药物治疗，2者联用的出血风险与华法林单药治疗的出血风险类似（III/B）（新推荐）。③伴有房颤的高危卒中患者（近3个月内有IS/TIA，CHADS₂评分5~6分，有机械性或风湿性瓣膜病）如需暂时中断口服抗凝药，可以皮下注射低分子肝素（LMWH）作为衔接治疗（IIa/C）（新推荐）。

随着几项大规模临床研究的完成和临床实践的需要，房颤患者的IS二级预防指南更为丰富实用。华法林仍是首选用药，推荐的INR值也没有调整（INR目标值为2.5，范围2.0~3.0）。对于不能应用华法林的房颤患者，推荐阿司匹林单药治疗，旧版指南推荐325 mg/d，新版指南没有给出阿司匹林的具体剂量。鉴于ACTIVE-A研究^[5]的结果，新版指南强调氯吡格雷+阿司匹林双联抗血小板药物治疗与华法林单药抗凝治疗同样具有出血风险，不推荐双联抗血小板药物治疗。新版指南还强调对房颤患者应采用量表进行危险分层，高危的患者如果需要临时停止抗凝药物，给予LMWH皮下注射作为衔接治疗是恰当的。

鉴于华法林同一些药物和食物的相互作用，并且需要不断监测INR值适当调整用药剂量，人们

一直都在努力探索能够替代华法林的新的抗凝药和新方法，达比加群（dabigatran）^[6]和左心耳堵塞术似乎都很有应用前景^[7]，但仍需进一步的研究证据，新版指南未作推荐。

新版指南明确推荐应用LMWH作为特殊过期的治疗策略，规范了临床实践。对于何时开始抗凝二级预防和是否有必要行紧急抗凝治疗，新版指南建议在临床操作中还是要权衡利弊。

4 心肌病、瓣膜性心脏病及其人工瓣膜

新版指南明确指出，对于窦性心律、左室射血分数≤35%的心肌病患者不推荐应用华法林。对于心肌病患者的卒中二级预防，新版指南的推荐与旧版指南一致。在瓣膜性心脏病的卒中二级预防中，权衡治疗获益与出血风险至关重要。新版指南对华法林与抗血小板药物联合应用的态度趋于保守，目的是避免增加出血风险。对人工心脏瓣膜患者的卒中二级预防，新版指南和旧版指南的推荐用药和监测指标范围基本一致。对联用抗凝剂和阿司匹林，新版指南提出需要警惕一些可能增加出血风险的患者，应当进行更加全面的风险评估。

5 症状性颅外段颈动脉病

除了继续保留过去指南中的内容外，新版指南中推荐对所有症状性颅外段颈动脉狭窄和椎动脉狭窄的IS/TIA患者，应当给予最佳的药物治疗方案，包括抗血小板药物治疗、使用他汀类药物和控制危险因素。

6 颅内动脉粥样硬化

除了继续保留旧版指南中的1条内容外，新版指南增加了4条新的推荐。因颅内大动脉狭窄50%~99%导致的IS/TIA患者，推荐使用阿司匹林，不用华法林治疗（I/B）；但阿司匹林的最佳剂量尚不确定，推荐剂量50~325 mg/d（I/B）。因颅内大动脉狭窄50%~99%导致的IS/TIA患者，长期将血压维持在140/90 mm Hg以下和总胆固醇水平低于200 mg/dl可能是合理的（IIb/B）。因颅内大动脉狭窄50%~99%导致的IS/TIA患者，脑血管造影和（或）血管内支架植入术的作用尚不清楚，需要进一步研究（IIb/C）。因颅内大动脉狭窄50%~99%导致的IS/TIA患者，不推荐进行颅外

/颅内动脉搭桥手术（III/B）。说明对颅内大动脉轻~重度狭窄引起的IS/TIA患者，还有许多的问题需要临床经验的积累，需要更多的循证医学证据。新版指南推荐的力度和证据都不是最高级别。

7 高同型半胱氨酸血症

尽管补充叶酸（又称维生素M）疗法能够减少同型半胱氨酸（homocysteine, Hcy）水平，对伴有高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia, Hhe）的IS患者可以考虑此疗法（II b/B），但没有证据表明降低Hcy水平可以预防卒中复发。

队列和病例对照研究均明确表明，Hhe可使卒中的风险增加2倍。通过对临床试验进行荟萃分析评估补充叶酸疗法的有效性显示，补充叶酸可使首次卒中的风险降低18%，对于接受补充叶酸治疗3年以上的患者、Hcy水平降低20%以上的病例以及不食用叶酸添加剂食物的人群，在卒中一级预防方面补充叶酸治疗似乎可以获益。对于已发生过心血管病和卒中患者的二级预防方面，临床上给予三维维生素疗法并没有带来获益。HOPE-2研究^[8]是一项随机、安慰剂对照临床试验研究，对5522例55岁以上的血管病或糖尿病患者（不考虑基线Hcy水平）采用三维维生素疗法（叶酸2.5 mg，维生素B₆ 50 mg，维生素B₁₂ 2 mg）与安慰剂进行对照。入组时大约12%的人群有IS/TIA病史；主要观察终点包括心血管病死亡、心肌梗死或卒中。三维维生素疗法并没有减少主要终点事件，但卒中的风险降低。VISP研究^[9]纳入非心源性栓塞性卒中和轻~中度Hhe患者（男性>9.5 μmmol/L，女性≥8.5 μmmol/L），随机分为大剂量或小剂量三维维生素治疗组，共治疗2年。卒中的风险与Hcy水平相关；大剂量组的平均Hcy降低水平高于小剂量组；大剂量组2年的卒中发生率为9.2%，而小剂量组为8.8%。尽管没有太多循证医学证据表明大剂量三维维生素疗法能够对轻~中度Hhe患者在IS二级预防带来临床获益，但应当鼓励患者每日服用标准剂量的多种维生素制剂，原因是维生素的费用和毒副作用均非常低。有必要进行深入的临床研究，探讨

长期强化维生素疗法是否能对某些人群提供获益。

8 其他

①动脉夹层的新建议，对于颅外段颈动脉或椎动脉夹层的IS/TIA患者，抗血小板治疗比抗凝药物的相对有效性尚不清楚（II b/B）。②卵圆孔未闭的新建议，尚无充分证据证实在卵圆孔未闭患者的卒中二级预防中抗凝治疗和阿司匹林的疗效相同或抗凝治疗优于阿司匹林（II b/B）。

参考文献

- [1] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(1):227-276.
- [2] The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5):457-507.
- [3] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(20):1444-1451.
- [4] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13):1305-1316.
- [5] ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20):2066-2078.
- [6] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12):1139-1151.
- [7] Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9689):534-542.
- [8] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567-1577.
- [9] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(5):565-575.

收稿日期：2011-05-23