

2015 国际卒中大会亮点研究启示

缺血性卒中：早期启动 积极他汀治疗

▲ 暨南大学附属第一医院神经内科 徐安定



徐安定 教授

国际卒中大会（ISC）开幕式上，美国心脏学会（AHA）主席 Elliott Antman 教授指出，2012、2013 年，美国前十位的死因中，心脏病居首，卒中位居第五。全国健康和营养检查调查发现，2009~2012 年，60~79 岁男性和女性的卒中发生率分别为 6.1% 和 5.2%，而 80 岁以上显著增加，男性和女性分别为 15.8% 和 14.0%。Antman 教授强调，AHA 和美国卒中学会（ASA）已设立积极的健康目标，即在 2020 年前使心脏病和卒中所致死亡和残疾减少 20%。

如何提高卒中综合防治，特别是我国缺血性卒中现状如何，究竟探索何种防治模式方能有效应对卒中？如何立足中国临床实践优化降脂治疗？

小改变 大效果 电子病历改变可增加卒中他汀使用

近年 ISC 年会上，他汀用于卒中的研究备受关注。2014 年 ISC 上，韩国一项对 8340 例急性缺血性卒中的分析表明，卒中前使用他汀较未使用者显著减少美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分（4.6 与 5.4， $P < 0.0001$ ）。因此，卒中前使用他汀与卒中严重度更轻和更好的早期功能性转归独立相关，显示他汀对卒中的神经保护和神经恢复双重益处。

而本次 ISC 会上亦有多篇研究亮相，如美国凯撒医疗机构 Alexander C. Flint 等进行的 S3 研究。结果发现，通过电子病历的简单改变，即可增加缺血性卒中患者住院期间的他汀使用率（研究推荐药物为阿托伐他汀）。特别是在严重卒中患者中还发现，他汀使用率的增加与卒中预后改善相关。

早在 2012 年 5 月，Flint 研究显示，缺血性卒中患者住院期间和之前服用他汀类药物可提高 38% 出院回家。然而，诊断后停止他汀的缺血性卒中

患者，则出院回家减少 23%。研究发现，他汀类药物可降低患者院内死亡率（图 1）。对此研究者指出，缺血性卒中患者应在入院时及时给予他汀类药物治疗（Neurology. 2012;78:1678）。

研究发表后，随之而来的问题是“如何增加缺血性卒中患者院他汀的使用”。然而在此次 ISC 会上所展示的 S3 研究无疑给出了最佳答案。

S3 研究纳入 20 家医院 8993 例缺血性卒中患者，通过对电子病历进行简单改变，即他汀处方由“选择性加入”改为“选择性退出”。结果显示，他汀使用率显著提高，高强度他汀使用提高 2.5 倍，8 h 内他汀使用增加 1.8 倍。在严重卒中患者中，他汀处方的增加（改变前 57.6% 与改变后 62.8%）与 90 d 死亡风险下降相关，还与 2 周内回家相关。

Flint 表示，通过电子病历简单改变，可显著增加缺血性卒中患者他汀使用，意义非凡。

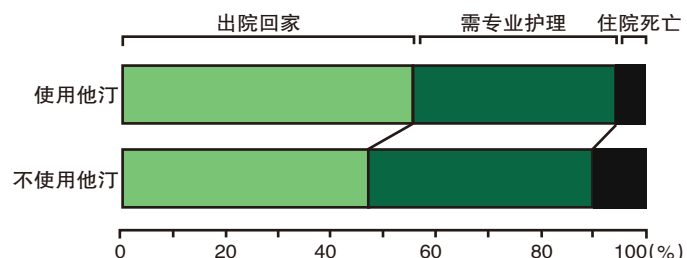


图 1 他汀应用与出院回家并减少住院死亡率相关

证据积累充分 指南推动模式变革

在卒中二级预防中，他汀类药物降脂治疗的益处不断被证实，其在指南和共识中也被推荐用于动脉粥样硬化性缺血性卒中 / 短暂性脑缺血发作（TIA）的防治，使低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低 $\geq 50\%$ 或 LDL-C 水平 $< 1.8 \text{ mmol/L}$ 是达到最佳治疗目标的关键。动脉粥样硬化是缺血性卒中重要的致病因素，与干预危险因素达标的治疗目标相比，靶向治疗动脉粥样硬化斑块可显著提高患者的无事件生存率，日益增多的证据证实，他汀可以延缓甚至逆转动脉粥样硬化斑块。

2013 年 AHA/ASA 急性缺血性卒中患者早期管理指南首次全面涵盖了他在缺血性卒中患者中的一级预防、二级预防和急性期治疗应用，实现了从预防到治疗的飞跃。

2013 年 11 月，美国成人降低胆固醇降低动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）风险



图 2 2014 年美国缺血性卒中及 TIA 的二级预防指南血脂异常部分修订

指南公布，其重新定义了血脂异常人群，取消 LDL-C 目标值，把缺血性卒中定位动脉粥样硬化性事件，不推荐非他汀类药物治疗，并提出新的 ASCVD 风险评估方法。新指南首次将缺血性卒中 / TIA 人群纳入可从强化他汀治疗中获益的 4 类 ASCVD 人群，并依据降脂强度对他汀种类和剂量进行了推荐。由此，该指南引发热议，但肯定的是，指南推荐治疗目的更加明确，治疗理念更

加积极。新指南推荐，中高强度他汀，如阿托伐他汀 40~80 mg 和瑞舒伐他汀 20~40 mg 能降低 LDL-C $\geq 50\%$ （瑞舒伐他汀 40 mg 未获国家食品药品监督管理局批准，且禁用于亚裔人群），并在随机对照试验中显示减少 ASCVD 事件。该指南是他汀强化降脂策略的进一步延续，也为缺血性卒中的他汀策略指明了方向。

2014 年 5 月 1 日，美国缺血性卒中 / TIA 二级预防指南对血脂异

常部分也作出相应修订（图 2），其推荐与 2013 年美国成人降低胆固醇降低 ASCVD 指南保持一致：只要考虑其病因是动脉粥样硬化，或 ASCVD 中有 A1 证据，无论其 LDL-C 水平，均推荐强化他汀，降低卒中及心血管事件风险。不考虑动脉粥样硬化病因，合并其他 ASCVD 的患者，参考 2013 年美成人降低胆固醇降低 ASCVD 指南管理血脂异常，包括生活方式、饮食及药物治疗（I, A）。

立足国情 探求他汀治疗的优化模式

目前，脑血管病已成为我国城市和农村人口的第一位致残和死亡原因，其中，约 70% 为缺血性卒中。我国卒中患病人群特点为男性高于女性、农村高于城市。且需要强调，与欧美国家相比，我国卒中发病年龄提前了 10 岁。2014 年我国的一项流行病学研究也显示，农村是我国心血管病死亡“重灾区”，其中脑血管病死亡是最大原因，占 51.1%。

面对如此严峻的现状，如何依据我国特点，把指南推荐落实到临床实践？

对于缺血性卒中患者，相关指南推荐选择高强度他汀使 LDL-C 降幅 $\geq 50\%$ 。而在中高他汀中，阿托伐他汀是目前唯一被专门在



2015 国际卒中大会现场

缺血性卒中患者中进行的他汀二级预防终点研究证实减少卒中复发的他汀。SPARCL 研究显示，在既往卒中或 TIA 患者中，阿托伐他汀强化治疗可使致死性或非致死性卒中主要终点发生危险显著降低 16%（ $P=0.03$ ），卒中或 TIA 事件发生风险显著降低 23%（ $P < 0.001$ ），主要冠脉事件风险显著降低 35%（ $P=0.003$ ）。多项大

型临床研究也证实，阿托伐他汀可降低卒中高危患者的卒中事件风险，其在亚裔人群的良好安全性证据也进一步支持其成为缺血性卒中 / TIA 患者他汀类药物治疗的选择。

对于在亚裔人群中的安全性，阿托伐他汀拥有明确的大型循证研究证据。2012 年一项纳入 63 项研究的阿托伐他汀回顾性分析证实，阿托伐他汀治疗相关的

不良事件在亚裔人群中非常罕见，其总体安全性与总人群相似；全因和治疗相关不良事件与剂量无相关性；肝脏和肌肉安全性与全体研究人群相似；该研究使阿托伐他汀 10~80 mg 的安全性在亚裔人群中得到证实。

因此，追求患者获益最大化，优选被大型循证证实安全性良好的他汀方案，是我国临床迫切需要转化的方向。