

中国动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者他汀类药物应用现状调查

蒋立新 李希 李静 冯芳 CHEN Yi-ping CHEN Zheng-ming Landray Martin Armitage Jane 代表 HPS2-THRIVE 中国协作组

【摘要】 目的 了解中国动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者他汀类药物的使用现状,分析影响用药的相关因素。方法 借助一项在中国实施的国际多中心大规模临床试验,从国内 10 个城市 39 家三级医院筛查缺血性脑卒中患者 5585 例,利用电子问卷采集基线资料,对其中心他汀类药物使用情况进行统计描述和分析。结果 所有筛查的缺血性脑卒中对象均为他汀类药物适应症者,其中病史在 3 个月至 2 年内的患者占 60%。研究表明,高达 80% 的调查对象并未服用他汀类药物,即使服药,仍有四分之一的患者用药持续时间明显短于其罹患脑卒中的病史时间。合并冠心病的缺血性脑卒中患者,他汀类药物使用的比例高于单纯脑卒中者 3 倍。其中以使用辛伐他汀和阿托伐他汀最为广泛。结论 目前国内动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者,他汀类药物的使用严重不足,应予以高度重视。

【关键词】 脑卒中; 他汀类药物; 二级预防; 现况调查

A cross-sectional study on the use of statin among patients with atherosclerotic ischemic stroke in China JIANG Li-xin^{1,4}, LI Xi^{2,4}, LI Jing^{1,4}, FENG Fang^{1,4}, CHEN Yi-ping^{3,4}, CHEN Zheng-ming^{3,4}, Landray Martin^{3,4}, Armitage Jane^{3,4}. 1 China Oxford Centre for International Health Research Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China; 2 Department of Epidemiology & Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center; 3 Clinical Trial Service Unit, Oxford University, UK; 4 On Behalf of HPS2-THRIVE China Collaborative Group
Corresponding author: JIANG Li-xin, Email: lixin.jiang@fwoxford.org

【Abstract】 **Objective** To investigate the degree and determinants of the use on statin among patients with atherosclerotic ischemic stroke in China. **Methods** In the context of an international multi-center clinical trial being undertaken in China, 5585 patients with atherosclerotic ischemic stroke were screened in 39 prestigious hospitals in 10 cities. The characteristics collected through electronic questionnaire were described and analyzed. **Results** All the screened patients had indications for statins. Among those, 60% of the patients had a history from 3 months to 2 years of suffering from stroke. However, up to 80% of the patients were not using statins when screened. Even in those with statins, about 1/4 of the patients took statins for much shorter period than the history of stroke. The proportion using statins among IS patients with CHD was 4 times more than in those without CHD. Simvastatin and Atorvastatin were most commonly used. **Conclusion** Statins were greatly underused for secondary prevention among patients with atherosclerotic ischemic stroke in China. There was a large gap between evidence and practice. It remains a major challenge for healthcare professionals and policy makers to tackle this problem more positively.

【Key words】 Stroke; Statin; Secondary prevention; Cross-sectional study

脑血管病已成为我国城市和农村人群第一位致残和死亡的原因。目前我国有 700 余万脑血管病患者,其中约 70% 是以动脉粥样硬化为基础的缺血性

脑卒中 (ischemic stroke, IS) 和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA), 随着人口老龄化和经济水平的快速发展,其发病率还会呈明显的上升趋势^[1]。目前我国常用的二级预防药物已使这些高危患者的预后得到一定改善,但发生再次卒中和心肌梗死等严重心血管事件的危险性仍处于较高水平^[2]。因此,寻求更多有效的药物,进一步降低卒中的致残率和病死率具有极其重要的现实意义。大量循证医学证据表明,他汀类药物可明确降低动脉粥样

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.08.021

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院北京协和医学院心血管病研究所阜外心血管病医院 中国牛津国际医学研究中心(蒋立新、李静、冯芳); 北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系(李希); 英国牛津大学临床试验与流行病学研究中心(CHEN Yi-ping、CHEN Zheng-ming、Landray Martin、Armitage Jane)

通信作者: 蒋立新, Email: lixin.jiang@fwoxford.org

样硬化性 IS 患者的主要心血管事件,显著改善预后,是此类患者一、二级预防中不可或缺的重要药物之一^[3]。为了解我国动脉粥样硬化性 IS 患者他汀类药物的使用现状,本研究借助一项在我国实施的大规模多中心临床试验完成本次调查。

对象与方法

1. 调查对象:HPS2-THRIVE 研究是一项调脂治疗的国际多中心大规模随机临床试验。共有 6 个国家参加,入选 25 000 余例高危阻塞性动脉粥样硬化患者。我国有 33 家三级甲等、6 家三级乙等医院参加此项研究(其中 19 家为高等院校的教学医院),包括 32 个心内科、21 个神经科和 5 个内分泌科或混合科室。研究对象入选标准:①年龄 50~80 岁;②至少有明确的心肌梗死、动脉粥样硬化性 IS 或颈动脉血管重建术、外周动脉血管性疾病(即间歇性跛行或血管重建术病史)、糖尿病伴冠心病(CHD)(要求有肯定的客观依据)病史中一项。排除标准:近 3 个月内发生过急性心肌梗死、急性冠脉综合征或脑卒中;严重慢性内科疾病史,如肝、肾功能不全,呼吸系统疾病,活动性消化性溃疡及恶性肿瘤等;既往对他汀类药物有明确不良反应;活动性炎性肌病等。受试者主要来源于各医院符合条件的既往住院病例和少数门诊病例,均为所在城市或近郊的居民,并签署书面知情同意书。

2. 调查方法:调查时间为 2007 年 6—12 月。通过电子问卷收集研究信息,受试者在医院门诊由经统一培训的主管医生直接记录研究信息。问卷包括受试者基本信息、病史以及所有药物的使用情况等。根据受试者口述及其提供的药品说明书、药品包装盒,在电子问卷药物列表中选择填写相应药物名称及剂量。该问卷系统设有自动逻辑和缺漏等检查功能(只有填写完整的问卷方可保存,已保存的问卷不能被删改)。问卷完成当天,通过互联网将数据传输至研究协调中心数据库,并由协调中心的临床研究员负责数据质控(如发现数据录入错误,由协调中心工作人员以电子数据质询方式在研究专用网络管理系统中进行记录,而原始数据不能改动、删除和覆盖)。

3. 统计学分析:采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、频数、百分比(%)分别描述连续性变量和分类变量的分布特征;选取双侧显著性水平 $\alpha=0.05$,采用 χ^2 检验和趋势 χ^2 检验对分类变量分布差异进行统计推断。

结 果

1. 研究对象基本特征:符合入选标准共有 11 838

例,其中动脉粥样硬化性 IS(不含 TIA)患者 5585 例。在调查中各协作医院为获得更高的应答率,大多采用查询病案系统联系近期住院患者的方式。因此 IS 病史在 2 年内的患者超过 60%,其中 3 个月至 1 年以及 1~2 年内的各占 31%。调查对象平均年龄(64±7)岁,约 70%为男性。其中一半以上既往有吸烟史,目前正在吸烟的比例超过 20%。35%以上的患者合并 CHD 和糖尿病,近 75%患者存在高血压(表 1)。

表 1 5585 例动脉粥样硬化性 IS 患者基本特征

基本特征	IS 患者	基本特征	IS 患者
年龄(岁)		IS 病史(年)	
50~	1767(31.6)	<1	1741(31.2)
60~	2253(40.4)	1~2	1731(31.0)
70~80	1565(28.0)	3~5	782(14.0)
性别		>5	408(7.3)
男	3838(68.7)	不确定	923(16.5)
女	1747(31.3)	CHD	1963(35.1)
吸烟		糖尿病	1976(35.4)
从不	2643(47.3)	高血压	4097(73.4)
曾吸烟已戒	1718(30.8)		
现仍在吸	1224(21.9)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%)

2. 他汀类药物使用情况:

(1)服用时间和影响因素:表 2 的研究数据显示,4492 例(>80%)受试者在筛查时未服用他汀类药物。即使在服药者中,仍有 25%的患者用药持续时间明显短于其罹患 IS 的病史时间。调查对象随年龄增加服用他汀类药物的比例逐渐升高,性别间的差异无统计学意义。合并 CHD、糖尿病或高血压的患者其服药比例均明显高于单纯 IS 患者,尤以合并 CHD 患者突出,其比例是未合并者的 3 倍之多。不同病史的 IS 患者之间,服药比例差异无统计学意义(表 3)。

表 2 5585 例不同病程动脉粥样硬化性 IS 患者他汀类药物服用时间分布

IS 病史(年)	不同服药时间(年)的患者例数				
	未服用	<1	1~2	3~5	>5
<1	1492	213	24	9	3
1~2	1484	141	81	21	4
3~5	682	46	28	24	2
>5	348	31	14	13	2
不确定	486	210	150	58	19
合计	4492(80.4)	641(11.5)	297(5.3)	125(2.2)	30(0.6)

注:括号内数据为构成比(%)

(2)服药种类和剂量:服药患者中,辛伐他汀和阿托伐他汀的使用比例最高,分别为 38.2%和 35.4%(表 4),而服用氟伐、普伐和洛伐他汀的总和仅占 26.4%,其中以洛伐他汀最低(5.3%)。57%的患者辛伐他汀的常用日剂量为 20~39 mg,63%的患者阿托

表3 影响服用他汀类药物的因素

影响因素	服药例数 (百分比)	P值	影响因素	服药例数 (百分比)	P值
年龄(岁)		0.003	>5	60(14.7)	
50~	311(17.6)		CHD		<0.001
60~	443(19.7)		是	748(38.1)	
70~80	339(21.7)		否	345(9.5)	
性别		0.722	糖尿病		<0.001
男	756(19.7)		是	497(25.2)	
女	337(19.3)		否	596(16.5)	
IS病史(年)		0.721	高血压		<0.001
<1	249(14.3)		是	864(21.1)	
1~2	247(14.3)		否	229(15.4)	
3~5	100(12.8)		合计	1093(19.6)	

表4 他汀类药物使用种类和剂量

药物	例数	占同种他汀类 药物比例(%)	占所有他汀类 药物比例(%)
辛伐他汀(mg/d)			
<20	147	35.3	13.4
20~39	237	56.8	21.7
≥40	33	7.9	3.0
计	417	100.0	38.2
阿托伐他汀(mg/d)			
<10	24	6.2	2.2
10~19	245	63.3	22.4
≥20	118	30.5	10.8
计	387	100.0	35.4
氟伐他汀			
<40	10	6.5	0.9
≥40	145	93.5	13.3
计	155	100.0	14.2
普伐他汀(mg/d)			
<20	11	14.6	1.0
20~39	62	82.7	5.7
≥40	2	2.7	0.2
计	75	100.0	6.9
洛伐他汀(mg/d)			
<20	31	55.2	2.9
20~39	24	41.4	2.2
≥40	2	3.4	0.2
计	58	100.0	5.3
合计	1092	-	100.0

注: 1例服用瑞舒伐他汀的患者未计算在内

伐他汀常用日剂量为10~19 mg。该两种药物在降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)效能相当的情况下,患者使用阿托伐他汀(20 mg/d)的比例(30.5%)明显高于辛伐他汀(40 mg/d)的比例(7.9%)。

3. 其他常用药物的使用情况: 患者服用阿司匹林的比例约为70%, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)占30%, 钙通道阻滞剂和β-受体阻滞剂分别为34.5%和21.9%, 而各类中药的比例超过50%(表5)。

讨 论

2006年一项随机、双盲、设安慰剂对照的

表5 5585例动脉粥样硬化性IS患者其他二级预防用药情况

药物种类	IS患者	药物种类	IS患者
阿司匹林	3887(69.6)	ARB类	421(7.5)
其他抗血小板药	327(5.9)	钙通道阻滞剂	1925(34.5)
β-受体阻滞剂	1224(21.9)	中药	3017(54.0)
ACEI类	1204(21.6)		

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为用药率(%)

SPARCL研究证实, 使用他汀类强化降脂药物可显著降低非CHD动脉粥样硬化性IS患者发生再次卒中和主要冠脉事件的危险性。相对安慰剂组, 治疗组(阿托伐他汀80 mg/d)5年LDL-C下降的绝对幅度约1.4 mmol/L(治疗组LDL-C的平均水平由基线的3.4 mmol/L降至1.9 mmol/L), 相对应的5年卒中复发绝对风险减少2.2%, 主要冠脉事件减少1.7%。尽管出血性脑卒中患者略有增多, 但其中致死性出血性脑卒中并无明显增加, 同时疾病等其他严重不良反应亦无明显增加。而此前的多项大规模随机对照临床试验也证实, 他汀类药物具有显著降低CHD患者发生IS、心肌梗死等的疗效, 无论患者初始血脂水平如何, LDL-C降低幅度愈大, 持续时间愈长, 获益程度亦相应愈大^[4,5]。因此, 目前国内外的卒中诊治指南均对动脉粥样硬化性IS或TIA患者, 无论其是否合并CHD, 均明确推荐给予他汀类药物进行长期强化降脂治疗^[1,3]。

本调查对象均具有他汀类药物适应证, 其中60%的IS病史在2年内, 但仍有高达80%的调查对象在筛查时未服用他汀类药物, 即使在服药者中, 仍有25%的患者用药持续时间明显短于其罹患IS的病史时间, 表明目前我国动脉粥样硬化性IS患者使用他汀类药物严重不足, 与西方国家差距明显^[6,7]。究其原因: ①他汀类药物降低非CHD的IS患者主要心血管事件的直接大规模随机证据, 仅来自于SPARCL一项研究, 且在近期(2006年)公布, 而显著改善CHD预后的循证医学证据出现较早, 且得到反复验证, 医生及患者的认知度较高, 如本研究中合并CHD的IS患者他汀类药物使用比例较单纯IS患者高3倍。②近年来随着IS患者降脂治疗证据增多, 特别是在SPARCL研究结果发表之后, 这一情况应当有所改善。但遗憾的是, 本研究(完成于2007年下半年)中IS病史在3个月至1年的患者仍有1492例未服他汀类药物, 比例高达86%。该数据与IS病史1~2年者相当, 且分析表明病史长短与服用他汀类药物的比例间并无关联, 说明在短期内神经内科医生对SPARCL等大规模临床试验的接受程度还十分有限。③在临床有人认为血脂水平存在“阈值现

象”，即在阈值水平以下进行降脂治疗，可能会使出血性脑卒中风险增加，因此神经科对他汀类药物的接受程度趋于保守。④临床上仍然按照血脂水平指导用药，认为只有 LDL-C 水平升高才需干预，且血脂降至所谓“正常”后又很快停药未能长期坚持服药。而我国人群平均胆固醇水平要低于西方发达国家，这也可能与他汀类药物使用较低相关。⑤对药物副作用有顾虑。⑥目前该类药物价格普遍偏高，影响长期使用。

大量的循证医学证据表明，LDL-C 水平并无阈值，患者服用他汀类药物的获益程度主要取决于 LDL-C 水平降低的绝对幅度和疾病本底的危险性，而与初始的胆固醇水平关系甚微。若持续 5 年将阻塞性动脉粥样硬化等高危患者的 LDL-C 水平绝对幅度降低 1 mmol/L，无论是从 5 mmol/L 降至 4 mmol/L，还是从 3 mmol/L 降至 2 mmol/L，获益的幅度相似，均可使 CHD 死亡、心肌梗死、脑卒中和血管重建术等危险下降约 24%。从主要血管事件的发生风险来看，动脉粥样硬化性 IS 患者与 CHD 患者接近，5 年发生率分别为 29.8% 和 27.5%。如果同样接受他汀类药物治疗，两类患者的获益幅度也相当，即连续 5 年服用有效剂量的他汀类药物，每治疗 1000 例而减少主要血管事件的绝对数分别为 51 人次和 57 人次^[5]。目前的循证医学证据亦不支持使用他汀类药物在降低 LDL-C 后，可能增加出血性脑卒中及肿瘤风险的观点。他汀类药物在非脑血管病研究对象中完成的大规模临床试验，即使 LDL-C 水平降至 70 mg/dl (1.8 mmol/L) 或更低的 44 mg/dl (1.1 mmol/L)，未显示出出血性脑卒中和肿瘤等风险的明显增加^[8-11]。因此在临床常用剂量范围内，长期使用他汀类药物安全性良好^[4]。

本研究中其他有积极疗效的二级预防药物，如阿司匹林、ACEI 和 ARB 等的使用情况较好^[6]，与他汀类药物使用严重不足形成鲜明对比。但无明确循证医学证据的中药使用比例仍高达 50%。

综上所述，无论是否合并 CHD，他汀类药物对动脉粥样硬化性 IS 患者的疗效和安全性均已被大规模循证医学证实。对于我国这样的脑卒中高发国家，如果现有适宜的 IS 患者均能接受有效剂量的他汀类药物治疗，使 LDL-C 水平的绝对幅度降低 1.5 mmol/L，每年可减少 2.2 万例脑卒中复发，1.7 万例严重 CHD 事件，将大大改善患者预后。但本项调查结果却显示，即使在国内诊疗水平较高的大型医院和医疗条件较好的城市或近郊地区的 IS 患者中，

仍有 80% 以上并未使用他汀类药物，国内的平均应用水平就更不容乐观。因此各级卫生行政主管部门、行业机构以及宣传媒体等应加强对医生、患者的培训和健康宣教，努力缩小临床实践与循证医学证据间的差距，使临床治疗更加科学规范。

参 考 文 献

- [1] Chinese Medical Association Ischemic Stroke Guidelines Working Group. Guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack. Chin J Neurol, 2010, 43: 154-160. (in Chinese)
中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南. 中华神经科杂志, 2010, 43: 154-160.
- [2] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke; a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke, 2006, 37: 1583-1633.
- [3] Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke, 2008, 39: 1647-1652.
- [4] Collaborators cholesterol treatment trialists'. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet, 2005, 366: 1267-1278.
- [5] Group Heart Protection Study Collaborative. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 7-22.
- [6] Raine R, Wong W, Ambler G, et al. Sociodemographic variations in the contribution of secondary drug prevention to stroke survival at middle and older ages: cohort study. BMJ, 2009, 338: b1279-1289.
- [7] Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. Stroke, 2010, 41: 397-401.
- [8] Waters DD, LaRosa JC, Barter P, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) study. J Am College Cardiol, 2006, 48: 1793-1799.
- [9] Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. Circulation, 2002, 106: 1690-1695.
- [10] Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. J Am College Cardiol, 2005, 46: 1411-1416.
- [11] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med, 2008, 359: 2195-2207.

(收稿日期: 2010-04-26)

(本文编辑: 张林东)