

· 老年人合理用药专栏 ·

老年人脑血管病的合理用药

邵 文, 杜怡峰*

(山东大学附属山东省立医院神经内科, 济南 250021)

【摘 要】脑血管疾病是一类发病率高、致残率高和死亡率高的疾病, 急性脑血管病又称为脑卒中。老年卒中患者较青年卒中患者预后较差。规范化诊疗有利于降低其死亡率和致残率。药物治疗为脑血管病治疗的主要方式之一, 但老年人存在代谢慢、血管弹性差、常并发多器官疾病等特点, 应考虑其特殊性给予合理用药。急性缺血性脑卒中 (AIS) 和脑出血 (ICH) 为老年人中最常见的脑血管病, 本文主要针对其合理药物治疗进行总结和概述。

【关键词】脑血管障碍; 急性缺血性脑卒中; 脑出血; 药物治疗

【中图分类号】 R592; R743

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.131

Rational medication in cerebrovascular disease for the elderly

SHAO Wen, DU Yi-Feng*

(Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, China)

【Abstract】 Cerebrovascular diseases are a group of brain dysfunctions related to disease of the blood vessels supplying the brain, and characterize by high incidence, high morbidity and high mortality. Acute cerebrovascular disease is also known as stroke. Elderly stroke patients have poor prognosis than those young. Standardized diagnosis and treatment of stroke are helpful to reduce the mortality and morbidity. Drug therapy is one of the main options in the treatment of the disease. However, the elderly patients have the characteristics of slow metabolism, poor elasticity of blood vessels and commonly co-existing multiple organ disorders. In this paper, we summarized and overviewed the rational use of medication for acute ischemic stroke (AIS) and intracerebral hemorrhage (ICH), the most common types of cerebrovascular diseases in the elderly.

【Key words】 cerebrovascular disorders; acute ischemic stroke; cerebral hemorrhage; drug therapy

Corresponding author: DU Yi-Feng, E-mail: duyifeng2013@163.com

脑血管疾病是一类发病率高、致残率高和死亡率高的疾病, 急性脑血管病又称为脑卒中。脑卒中的发病率随着年龄的增长而升高, > 55岁每10年约增长1倍。且研究表明, 老年卒中患者较青年卒中患者预后较差, 死亡率较高, 原因可能与老年人常常合并有高血压、心血管病、糖尿病等疾病有关^[1,2]。

规范化诊疗及恰当的时机选择合理的治疗方案, 可降低患者死亡率和致残率。对于老年患者, 其常常存在有代谢缓慢、血管弹性差、常并发多器官疾病等特点, 应考虑其特殊性给予合理化治疗。急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 和脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 为老年人

中常见的脑血管病, 本文主要对其合理药物治疗进行总结和概述。

1 急性缺血性脑卒中

AIS是最常见的脑卒中类型, 其发病率随着年龄的增长而升高, 且致死率、致残率及复发率高, 给社会及家庭造成很大的经济负担^[3,4]。AIS治疗有多种方式, 药物治疗是最常用的治疗方式之一。主要包括一般支持药物治疗和针对卒中本身、协助恢复脑血流量的特殊药物治疗。

1.1 一般支持药物治疗

1.1.1 吸氧 为了防止缺血低氧和神经损伤的潜在恶化, 需要保持足够的组织氧。必要时给予吸氧,

使氧饱和度维持在 > 94%。

1.1.2 心脏监护及心脏病变治疗 AIS患者尤其是老年患者,经常出现心脏损伤。应密切观察心脏情况,必要时进行治疗;慎用增加心脏负担的药物。

1.1.3 控制血压 AIS发生24~48h内,很多患者出现高血压,且与其不良预后呈一定相关性。各国指南关于卒中发生后是否立即降压及降压目标并不完全一致。2014中国AIS诊治指南中指出:准备溶栓者,血压应控制在收缩压 < 180mmHg (1mmHg = 0.133kPa)、舒张压 < 100mmHg;缺血性脑卒中后24h内血压持续升高,收缩压 ≥ 200mmHg或舒张压 ≥ 110mmHg或伴有严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病的患者可给予降压治疗,并严密观察血压变化^[5]。达到降压指标后,需选用合适的降压药物,如拉托贝尔等,并严密监测血压变化。老年人对降压药敏感,血压波动大,应从小剂量开始,并避免使用短效并迅速降低血压的药物,如舌下服用钙通道阻滞剂等;老年患者常常合并有肾功能减退与肾动脉狭窄,所以一般不推荐使用对肾功能有影响的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素受体阻滞剂。

1.1.4 退热 体温升高可能导致脑卒中患者不良预后,当体温 > 38℃时需进行退热治疗,以物理降温为主。当存在感染时,可合理应用抗生素进行抗感染治疗。老年患者应避免应用对肾功能有影响的药物,如氨基糖苷类。

1.1.5 控制血糖 临床研究表明,高血糖与AIS患者的不良预后相关。血糖 > 10mmol/L时可给予胰岛素治疗,使血糖值控制在7.7~10.0mmol/L。对于老年患者,应加强血糖监测,注意防止低血糖发生。

1.1.6 纠正电解质紊乱 AIS尤其是老年患者易发生电解质紊乱,如低血钾、低血钠、高血钠等,应严密监测水电解质并及时加以纠正,纠正速度不宜过快。

1.2 特殊药物治疗

1.2.1 溶栓药物 溶栓治疗是缺血性脑卒中恢复血流的最有效治疗措施之一。目前临床上常用的主要有尿激酶和重组型组织型纤溶酶原激活物 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)。

尿激酶在6h内应用剂量为 $(1 \sim 1.5) \times 10^6 \text{IU}$,溶栓相对安全、有效;静注rt-PA是唯一获得美国FDA认可的AIS溶栓药物。已有多个研究针对rt-PA的治疗时间窗做出探索并进行疗效、安全性评价。研究的治疗时间窗主要包括发病后3h内及3~4.5h。最早

在1996年美国国立神经系统疾病与脑卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 研究中,3h内给予rt-PA治疗可以总体上改善AIS预后^[6]。2008年,欧洲协作性急性卒中研究-3 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS-3) 试验结果证实了在卒中发病后3~4.5h静脉使用rt-PA的有效性和安全性,并拓宽了溶栓的治疗时间窗^[7]。

溶栓治疗的最主要的并发症为症状性脑出血,且与AIS的不良预后相关。老年患者中,因其常常存在老年性脑淀粉样血管病和高血压血管病,且其血管脆性大,易导致其出血率增加。很多研究对于 > 80岁老年人溶栓治疗是否利大于弊存在一定的争议^[8-10]。一般溶栓治疗指南都将年龄 > 80岁作为溶栓禁忌证。近期,有荟萃分析表明,在发病4.5h内给予rt-PA,不论年龄 (其中包括 > 80岁的老年人) 或卒中的严重程度,尽管使得颅内出血的风险增加,但极大地提高了缺血性卒中的良好预后比例,并且治疗越早获益越大^[11]。所以临床医师对于老年患者尤其是 > 80岁患者,应全面掌握病情,谨慎处理。在接下来的临床研究中,仍需对这类人群的溶栓治疗安全性和有效性做进一步的探讨。

1.2.2 抗凝药物 有荟萃分析针对应用抗凝药物 (普通肝素、低分子肝素、类肝素、口服抗凝剂和凝血酶抑制剂) 研究进行分析。结果表明,虽然抗凝治疗能降低缺血性脑卒中的复发率、降低肺栓塞和深静脉血栓形成发生率,但被症状性颅内出血增加所抵消;抗凝治疗并不能改善AIS患者短期及长期预后,不支持AIS患者常规应用抗凝治疗^[12,13]。

对大多数老年AIS患者不经选择盲目应用抗凝治疗,易导致症状性脑出血,弊大于利。医师应用抗凝治疗之前,必须权衡向出血性脑卒中转换的风险、神经缺损的严重程度或在CT上的梗死范围及卒中复发的风险。

1.2.3 降纤药物 对于不适合溶栓治疗的患者可以选择降纤治疗,尤其是高纤维蛋白血症者。目前临床使用的降纤药物主要有蛇毒制剂、巴曲酶 (batroxobin) 和安克洛酶 (ancrod) 等。有研究表明,降纤酶治疗能有效地改善发病 < 12h的急性脑梗死患者的神经功能并降低复发率,发病 < 6h开始疗效更显著。但有增加颅内出血事件的风险,且出血事件的发生与血浆纤维蛋白原水平相关^[14]。目前有很多针对安克洛酶的研究,但研究结果尚不一致^[15,16]。

1.2.4 抗血小板药物 常用的抗血小板聚集的药物包括阿司匹林 (aspirin)、双嘧达莫 (dipyridamole) 和氯吡格雷 (clopidogrel) 等。有两项大型临床试验: 中国急性卒中试验 (Chinese Acute Stroke Trial, CAST) 和国际卒中试验 (International Stroke Trial, IST) 针对 AIS 患者应用阿司匹林效果进行探究和评价^[17,18]。两项研究均表明, 48h 内服用阿司匹林 (CAST 160mg/d, IST 300mg/d) 可降低 AIS 的死亡率及复发率, 且仅轻度增加症状性颅内出血的风险。对未进行溶栓的 AIS 患者应在发病后尽早给予口服阿司匹林 150~300mg/d; 溶栓治疗者, 阿司匹林等抗血小板药物应在溶栓 24h 后开始使用, 以免增加出血风险^[5]。

1.2.5 神经保护治疗药物 神经保护药物旨在通过阻止可挽救的神经细胞死亡, 从而限制脑卒中发生后的缺血性损害。尽管在基础实验和动物实验中取得了较乐观的研究成果, 但迄今仍无确切的临床试验证明其有效。然而, 目前有一些临床试验仍在研究中。

目前已开发上市的神经保护治疗药物主要包括 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体拮抗剂、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (alpha amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate, AMPA) 受体拮抗剂、自由基清除剂、钙拮抗剂等。这些药物对动物被证明有效, 但其临床效果却有限。美国心脏联合会 (American Heart Association, AHA) /美国卒中协联合会 (American Stroke Association, ASA) 2013 版指南中提出应用他汀类药物进行神经保护治疗。指南推荐, 如患者在服用他汀类的过程中发现脑血管病, 建议可继续服用^[19]。

1.2.6 其他治疗药物 改善脑循环的药物, 如丁苯酞 (butylphthalide) 被证实有效, 可考虑个体情况给予治疗; 对于低血压或低灌注的老年患者可考虑扩容治疗, 但应谨防脑水肿、心力衰竭等。

综上所述, AIS 的药物治应全面、规范, 尤其是对于老年患者, 应考虑其特殊性进行干预。AIS 支持性治疗措施包括维持正常血氧、血糖、体温及治疗严重高血压等; AIS 患者在卒中发生后短的时间窗内尽早溶栓治疗从而获得最佳的治疗效果, 但对于老年患者应谨慎处理; 若错过溶栓治疗时间窗, 严格评估患者实际情况, 谨慎应用抗凝治疗或抗血小板治疗, 注意出血等并发症; 其他辅助治疗包括有神经保护治疗、改善循环等。

2 脑出血

ICH 是卒中相关死亡和残疾的重要原因。在美国, ICH 占有卒中中的 10%~15%^[20]。而亚洲国家占卒中的比例可达 20%~30%^[21]。发生 ICH 后 30d 内患者的死亡率约为 40%~50%^[22]。ICH 治疗的基本原则为降低颅内压、减轻脑水肿、调整血压、防止再出血、防止并发症等。

2.1 降低颅内压

ICH 后, 由于血肿的占位效应及血肿周边水肿引起的脑疝是 ICH 早期死亡的主要原因。减轻脑水肿和降低颅内压, 进而防止和纠正脑疝至关重要。目前认为当临床表现及辅助检查提示颅内高压、或是颅内压 $> 20\text{mmHg}$ 时, 应给予降低颅内压治疗。常用的药物有甘露醇 (mannitol)、甘油 (glycerol) 或甘油果糖 (glycerol fructose)、呋塞米 (furosemide)、血清白蛋白 (serum albumin) 等。对于老年患者, 应用脱水利尿药时应注意监测电解质, 及时纠正水电解质紊乱; 用甘露醇时需快速静滴, 但对于心肾功能不好的老年患者不可快速静滴或者换用其他利尿药。

2.2 降压药物

急性 ICH 患者常常伴有血压升高, 且与 ICH 的血肿扩大及不良预后有关, 可增加 ICH 患者残疾、死亡等风险, 所以有效地管理血压在急性 ICH 中至关重要。关于 ICH 的降压目标, 在以往教科书中指出, 降压目标为 160/90mmHg。而近期, 针对急性 ICH 的降压目标, 在急性 ICH 强化降压治疗试验 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial, INTERACT) 和 INTERACT-2 研究中显示, 将收缩压控制在 $< 140\text{mmHg}$ 可降低血肿体积, 改善患者功能预后, 但对 3 个月内致死率和致残率无明显改善^[23,24]。2015 AHA/ASA 指南中指出, 对于收缩压 150~220mmHg 的住院患者, 在没有急性降压禁忌证的情况下, 快速降压至 140mmHg 可能是安全的, 且可改善患者预后^[25]。常用静脉降压药物有尼卡地平 (nicardipine)、乌拉地尔 (urapidil)、硝酸甘油 (nitroglycerin) 等; 常用的口服降压药物有长效钙通道阻滞剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β_1 肾上腺素能受体阻滞剂等。老年患者降压治疗应注意加强血压监测, 以免降压过快导致低灌注; 且老年患者常合并有肾功能减退与肾动脉狭窄, 所以一般不推荐使用对肾功能有影响的药物如血管紧张素转换酶抑制剂与血管紧张素受体阻滞剂。

2.3 止血药物

对于凝血功能正常的患者,一般不常规使用止血药物。研究表明,服用华法林的患者ICH的发生风险增加7倍^[26],且死亡率增加60%^[27],这可能与服用华法林的患者发生ICH产生的血肿较大有关^[28],对于这种类型的患者,可应用维生素K、新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物止血;合并严重凝血因子缺乏或严重血小板减少的患者应适当补充凝血因子或血小板^[25];对于服用肝素的急性ICH患者可考虑采用鱼精蛋白(protamine)治疗^[25]。

2.4 并发症的防治

2.4.1 抗癫痫药物 尽管亚临床性癫痫约占所有ICH患者的25%,但研究表明,预防性应用抗癫痫药物可增加患者死亡率^[29]。所以,仅对临床出现抽搐或脑电图出现癫痫样放电的患者才给予抗癫痫药物治疗。

2.4.2 血糖管理 血糖过高或过低都可能导致ICH的不良预后。因此,应该密切监测血糖,并将血糖控制在合理范围之内。

2.4.3 抗感染治疗 ICH患者常并发肺部感染或尿路感染,可先根据经验选用抗生素治疗,随后根据标本培养以及药物敏感试验结果进一步调整抗生素。老年患者应避免用对肾功能有损害作用的抗生素如氨基糖苷类等。

2.4.4 应激性溃疡 老年患者急性期易发生应激性溃疡,可预防应用H₂受体阻滞剂或质子泵抑制剂;一旦出血应针对上消化道出血进行常规治疗。

2.4.5 纠正电解质紊乱 ICH患者尤其是老年患者易发生电解质紊乱,如低血钾、低血钠等,应严密监测水电解质并及时加以纠正,纠正速度不宜过快。

综上所述,老年ICH患者需要及时、合理治疗,以便最大程度地改善功能预后、降低病死率和致残率:降低颅内压以防脑疝形成;减低动脉压有助于减少血肿扩大和改善功能预后;对于服用抗凝药物的患者,应注重逆转抗凝药物的治疗;同时对于老年ICH患者应注意防治各种并发症,并全面考虑老年人群的特点进行合理用药。

【参考文献】

- [1] Rojas JJ, Zurru MC, Romano M, *et al.* Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old—risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(8): 895–899.
- [2] Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, *et al.* Deaths: final data for 2006[J]. *Natl Vital Stat Rep*, 2009, 57(14): 1–134.
- [3] Wang Y, Zhao X, Liu L, *et al.* Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663–669.
- [4] Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 341–348.
- [5] Group of Cerebrovascular Disease, Neurology Society, Chinese Medical Association. Acute Ischemic Stroke Diagnosis and Treatment Guidelines in China 2014[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 246–257. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246–257.]
- [6] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581–1587.
- [7] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317–1329.
- [8] Uyttenboogaart M, Schrijvers EM, Vroomen PC, *et al.* Routine thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in acute ischaemic stroke patients aged 80 years or older: a single centre experience[J]. *Age Ageing*, 2007, 36(5): 577–579.
- [9] van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J. Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(3): 375–377.
- [10] Asdaghi N, Butcher KS, Hill MD. Risks and benefits of thrombolysis in the elderly[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(2): 142–149.
- [11] Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929–1935.
- [12] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD000024. doi: 10.1002/14651858.
- [13] Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD000024. doi: 10.1002/14651858.CD000024.
- [14] Study Group of Clinical Reevaluation on Defibrase in China. Clinical reevaluation on treatment of acute cerebral infarction with defibrase[J]. *Chin J Neurol*, 2005,

- 38(1): 11–16. [全国降纤酶临床再评价研究协作组. 降纤酶治疗急性脑梗死临床再评价(Ⅱ)[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(1): 11–16.]
- [15] Levy DE, del Zoppo GJ, Demaerschalk BM, *et al.* Ancreod in acute ischemic stroke: results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the Ancreod Stroke Program[J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 3796–3803.
- [16] Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, *et al.* Intravenous ancreod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancreod Trial: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9550): 1871–1878.
- [17] Group CCASTC. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1641–1649.
- [18] Group ISTC. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349(9065): 1569–1581.
- [19] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870–947.
- [20] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): e2–e220.
- [21] Toyoda K, Steiner T, Epple C, *et al.* Comparison of the European and Japanese guidelines for the acute management of intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(5): 419–429.
- [22] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, *et al.* Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167–176.
- [23] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2355–2365.
- [24] Delcourt C, Huang Y, Arima H, *et al.* Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study[J]. *Neurology*, 2012, 79(4): 314–319.
- [25] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, *et al.* Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032–2060.
- [26] Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, *et al.* Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population[J]. *Neurology*, 2013, 81(6): 566–574.
- [27] Fang MC, Go AS, Chang Y, *et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages[J]. *Am J Med*, 2007, 120(8): 700–705.
- [28] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, *et al.* Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas[J]. *Neurology*, 2008, 71(14): 1084–1089.
- [29] Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL, *et al.* Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 38–44.

(编辑: 周宇红)