

氯吡格雷对比阿司匹林预防缺血性脑梗死再发的临床观察

曾令斌^{1*}, 谭晓梅^{1#}, 刘 铮¹, 李 瑜², 钟程霆³(1. 中山大学附属第一医院, 广州 510700; 2. 中山大学中山眼科中心, 广州 510060; 3. 广州白云山拜迪生物制药有限公司, 广州 511495)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4157-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.10

摘要 目的: 观察氯吡格雷对比阿司匹林预防缺血性脑梗死再发的疗效和安全性。方法: 选取首次发生缺血性脑梗死患者96例, 将其按照随机数字表法分成试验组(49例)和对照组(47例)。试验组患者给予氯吡格雷150 mg, 口服, qd; 对照组患者给予肠溶阿司匹林100 mg, 口服, qd。两组患者皆连续服药24周。记录患者治疗前后颈动脉粥样硬化斑块面积、颈动脉管腔直径(CCAD)、内中膜厚度(IMT)、斑块性质、血浆黏度、全血低切黏度、血小板最大聚集率(MAR), 并观察患者脑梗死复发情况及治疗过程中的不良反应发生情况。结果: 治疗后试验组患者总有效率高于对照组($P < 0.05$); 试验组患者颈动脉粥样硬化斑块面积、IMT、斑块总数、低回声斑块数、全血低切黏度、血浆黏度以及MAR均小于对照组, 而CCAD大于对照组($P < 0.05$); 试验组患者脑梗死复发率和不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论: 氯吡格雷比阿司匹林能更有效地稳定和逆转缺血性脑梗死患者易损斑块, 改善血液流变学, 而且能够降低脑梗死再发的概率, 安全性亦较好。

关键词 氯吡格雷; 阿司匹林; 缺血性脑梗死; 复发; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Clopidogrel vs. Aspirin for Preventing the Recurrence of Ischemic Cerebral Infarction

ZENG Ling-bin¹, TAN Xiao-mei¹, LIU Zheng¹, LI Yu², ZHONG Cheng-ting³(1. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510700, China; 2. Zhongshan Ophthalmic Centre, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 3. Guangzhou Baiyunshan Baidi Biotechnology Co., Ltd., Guangzhou 511495, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of clopidogrel vs. aspirin for preventing the recurrence of ischemic cerebral infarction. METHODS: 96 patients who got cerebral infarction for the first time were randomly divided into trial group (49 cases) and control group (47 cases). Trial group was given clopidogrel 150 mg/d, and control group was given enteric coated aspirin 100 mg/d. The plaque area, CCAD, IMT, plaque quality, blood viscosity, the function of blood coagulation and MAR were recorded before and after treatment. The recurrence of cerebral infarction and the occurrence of ADR were observed. RESULTS: The effective rate of trial group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$); the carotid atherosclerosis plaque area, IMT, total number of atherosclerosis plaque and low echo-level plaque, whole blood low shear viscosity, plasma viscosity and MAR in trial group were lower than in control group, which CCAD of trial group was higher than that of control group ($P < 0.05$). The recurrence rate of cerebral infarction and the incidence of ADR in trial group was lower than in control group; there was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Clopidogrel is more effective and safer than aspirin in stabilizing and reversing vulnerable plaque in patients with ischemic cerebral infarction, improving hemorrheology, and reducing the reoccurrence of cerebral infarction.

KEYWORDS Clopidogrel; Aspirin; Ischemic cerebral infarction; Recurrence; Therapeutic efficacy; Safety

- 尼用于妇科腹腔镜手术病人麻醉的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(4): 263.
- [7] 路耀军, 韩潮, 耿桂启, 等. 瑞芬太尼复合丙泊酚麻醉在妇科腹腔镜手术中的应用[J]. 中国综合临床, 2013, 29(1): 96.
- [8] 陈秀贞. 靶控输注丙泊酚全凭静脉麻醉与静吸复合麻醉临床观察[J]. 河南外科学杂志, 2010, 16(6): 68.
- [9] 丁爱平, 金理照. 瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注全静脉麻醉与七氟醚吸入麻醉的比较[J]. 中国基层医药, 2010, 17(13): 1 812.
- [10] 魏文伟. 瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注麻醉在妇科腹腔镜手术中的效果比较[J]. 当代医学, 2012, 18(36): 7.
- [11] 沈翔. 瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注在妇科腹腔镜手术中的应用效果分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(29): 111.
- [12] 李晓光, 徐丽. 靶控输注舒芬太尼与瑞芬太尼在腹腔镜卵巢囊肿剔除术中的前瞻性随机对照研究[J]. 中国微创外科杂志, 2013, 13(4): 329.
- [13] 张云珍, 习建华, 程远, 等. 妇科腹腔镜手术右美托咪啶复合丙泊酚瑞芬太尼靶控输注34例[J]. 中国药业, 2012, 21(21): 53.
- [14] 杨军. 瑞芬太尼丙泊酚靶控静脉麻醉用于妇科腹腔镜手术的效果评价[J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(1): 84.
- [15] 李扬帆, 李扬慧, 李金清. 瑞芬太尼伍用丙泊酚在妇科腹腔镜手术中的应用[J]. 中国医药指南, 2010, 8(31): 104.
- (收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-10-11)

缺血性脑梗死是由于脑内血液供应受阻而导致组织缺血缺氧,进而出现坏死。阿司匹林作为解热镇痛药,具有抑制血小板聚集的作用^[1]。有研究表明,阿司匹林能治疗和预防缺血性脑梗死^[2]。但是,部分患者存在阿司匹林抵抗(AR)现象,加大治疗剂量不仅不能达到治疗目的,而且不良反应增加^[3]。氯吡格雷为新一代抗血小板药物,其抑制血小板聚集的作用亦逐渐被临床认可^[4]。目前在脑梗死治疗方面,氯吡格雷是否优于阿司匹林尚无定论。因此,笔者观察了氯吡格雷对比阿司匹林预防缺血性脑梗死再发的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年7月—2014年7月在中山大学附属第一医院就诊的首次发生缺血性脑梗死的患者96例。入选标准:符合脑血管病学术会议制定的诊断标准^[5];经过CT检验核实;脑部不具有其他的器质性疾病;患者心、肝、肾功能比较健全;对用于本次治疗的两种药物无过敏反应。将所有患者按随机数字表法分为两组。试验组49例,其中男性26例,女性23例;年龄45~80岁,平均年龄(53.3±2.8)岁;相关疾病:23例原发性高血压,17例糖尿病,20例高血脂症,4例冠心病。对照组47例,其中男性21例,女性26例;年龄48~81岁,平均年龄(51.8±3.1)岁;相关疾病:25例原发性高血压,14例糖尿病,17例高血脂症,5例冠心病。两组患者性别、年龄、相关疾病等数据比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经过医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均进行控制血压或者血糖的基础治疗,并给予常规的脑梗死治疗药物,急性期给予脱水剂(20%甘露醇)及脑细胞营养药(胞二磷胆碱、脑活素等)并加用地塞米松。急性期后再给予活血化瘀药,如阿魏酸钠、血栓通注射液等。在此基础上,试验组患者早餐后口服氯吡格雷(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,规格:每片75 mg)150 mg,qd;对照组患者早餐后口服阿司匹林(桂林南药股份有限公司,规格:每片50 mg)100 mg,qd。两组患者皆连续服药24周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

检测双侧的颈部总动脉和内动脉。检测项目有颈动脉管腔直径(CCAD)、内中膜厚度(IMT)和颈动脉粥样硬化斑块面积,并分析斑块性质变化,以及两组患者治疗前后的血浆黏度、全血低切黏度、血小板最大聚集率(MAR)、肝肾功能以及血常规等。同时,观察并记录两组患者脑梗死再发情况及治疗过程中的不良反应发生情况。

当1.1 mm≤IMT≤1.6 mm,提示有动脉粥样硬化;当IMT>1.6 mm,提示有斑块形成。以斑块的变化情况来判定疗效。显效:斑块面积变小,数量减少;有效:斑块面积和数量基本维持不变;无效:斑块面积增大,数量增加^[6]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用统计软件SPSS 17.0对数据进行分析。正态分布计

量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后试验组患者的总有效率为89.8%,对照组为53.2%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
试验组	49	24	20	5	89.8
对照组	47	9	16	22	53.2
<i>P</i>					<0.05

2.2 两组患者治疗前后斑块面积、IMT、CCAD比较

治疗前,两组患者斑块面积、IMT、CCAD比较差异无统计学意义;治疗后,两组患者斑块面积变小、IMT变薄、CCAD变大,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.01$),且组间比较差异亦有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后斑块面积、IMT、CCAD比较(cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	斑块面积, cm ²		IMT		CCAD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	49	0.31±0.17	0.13±0.10**	0.19±0.07	0.06±0.03**	0.51±0.40	0.81±0.42**
对照组	47	0.30±0.18	0.24±0.14*	0.20±0.07	0.13±0.04*	0.48±0.41	0.65±0.43*

与治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.01$; vs. control group: # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后斑块性质变化比较

治疗后,两组患者的斑块总数和低回声斑块数均显著少于治疗前($P<0.01$),且试验组患者显著少于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗前、后高回声斑块数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后斑块性质变化比较(个)

表3 Comparison of plaque quality between 2 groups before and after treatment (piece)

组别	<i>n</i>	斑块总数		高回声斑块数		低回声斑块数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	49	59	40**	22	23	37	17**
对照组	47	58	51*	23	24	35	27*

与治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.01$; vs. control group: # $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较

治疗后,两组患者全血低切黏度、血浆黏度以及MAR较治疗前均显著改善($P<0.01$),且试验组患者改善程度显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 两组患者治疗后脑梗死再发情况

治疗后,试验组2例患者再发脑梗死,脑梗死再发率为4.1%;对照组6例患者再发脑梗死,脑梗死再发率为12.8%,两

组脑梗死再发率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of hemorheology between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	全血低切黏度, mPa·s		MAR, %		血浆黏度, mPa·s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	49	11.31±1.71	6.99±1.34**	65.4±15.7	34.6±13.3**	1.63±0.22	1.18±0.11**
对照组	47	11.52±1.92	9.14±1.54*	64.4±14.6	52.3±14.5*	1.61±0.16	1.46±0.17*

与治疗前比较: * $P<0.01$; 与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.01$; vs. control group: # $P<0.05$

2.6 不良反应发生情况

治疗后, 试验组发生1例胃黏膜出血, 不良反应发生率为2.0%; 对照组发生5例胃黏膜出血, 不良反应发生率为10.6%, 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肝、肾功能及血常规检查结果均无异常。

3 讨论

缺血性脑梗死是中、老年人常见的疾病之一, 其致死率、致残率非常高^[7-9]。该病在度过急性期后, 经常会有后遗症性的功能障碍, 对患者的自理能力和生活质量造成很大的危害, 因此该病的有效治疗至关重要, 而且应在医治过程中积极预防该病的再发。初发的患者中约有30%~70%会出现脑梗死再发, 且相当一部分有1次以上的再发^[9-10]。脑梗死发生的基础是动脉粥样硬化^[11], 出现易损斑块是血栓形成的条件^[12]。斑块的形成会造成动脉管路狭窄, 而当斑块遭受血流冲击进而脱落后, 会随血液流动, 形成血栓, 该过程可能使得供血发生障碍, 进而导致部分脑组织因缺血、缺氧而出现功能缺失。所以, 在预防脑梗死再次发生时, 应该从增强易损斑块的稳定性、减小其面积以及减少其数量三方面入手。这样有利于改善血管通畅性, 对于预防脑梗死再次发生至关重要。

目前, 医学界已经完全确认了抗血小板药物对预防和治疗动脉粥样硬化的作用。阿司匹林曾经是抗血小板药物的首选, 但是这些年氯吡格雷由于其良好的效果也获得了广泛的应用。相关研究显示, 服用氯吡格雷患者卒中的发生率比阿司匹林低8.7%^[13]。而且氯吡格雷的耐受性好, 胃肠道安全性更高。本研究结果显示, 氯吡格雷预防缺血性脑梗死再发的效果优于阿司匹林, 无论是治疗粥样硬化斑块的总有效率, 还是治疗前、后斑块性质变化以及血液流变学变化方面对比, 氯吡格雷都表现得更加优秀。安全性方面, 试验组患者不良反应发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义, 说明氯吡格雷的安全性好于阿司匹林。

综上所述, 氯吡格雷比阿司匹林能更有效地稳定和逆转缺血性脑梗死患者易损斑块, 改善血液流变学, 而且能够降低脑梗死再发的概率, 安全性亦较好。由于纳入研究样本量较小, 该结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] Arauz A, Ros LF, Hernandez B, et al. Aspirin versus anticoagulation in young patients with cerebral infarction secondary to primary antiphospholipid syndrome[J]. *Rev Neurol*, 2011, 53(10):584.
- [2] El-Mitwalli A, Azzam H, Abu-Heqazy M, et al. Clinical and biochemical aspirin resistance in patients with recurrent cerebral ischemia[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(7): 944.
- [3] 陈少媚, 李勇, 谢坚. 阿司匹林联合氯吡格雷对阿司匹林抵抗患者预防缺血性脑卒中的疗效评价[J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(7):66.
- [4] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-end-point trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5):489.
- [5] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381.
- [6] 陈晓, 杨敏, 付睿, 等. 瑞舒伐他汀联合普罗罗治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的疗效的临床随机对照研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(8C):2799.
- [7] 方健, 危丽琴, 罗崇彬, 等. 1例急性重症脑梗死患者的药理学监护[J]. *海南医学*, 2013, 24(3):411.
- [8] 刘春苗. 76例青年脑梗死患者危险因素分析[J]. *海南医学*, 2012, 23(18):89.
- [9] Barletta JF, Figueroa BE, Deshane R, et al. High glucose variability increases cerebral infarction in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5):798.
- [10] Yasuda S, Tokunaga S, Matsuki Y, et al. Left atrium ball thrombus in a patient with hemorrhagic cerebral infarction[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6):2236.
- [11] 薛满忠, 李永杰, 高旭光, 等. 脑梗死患者颅内动脉粥样硬化性狭窄及影响因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(11):762.
- [12] 袁蕾, 滕继军, 李秋菊, 等. 静止性脑梗死88例临床分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(35):41.
- [13] Paul S, Annett P, Kai B, et al. Differential effect of clopidogrel and aspirin on ischemic cerebral infarction[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 12(8):104.

(收稿日期:2014-03-27 修回日期:2014-10-15)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅