

负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗后循环 短暂性脑缺血发作疗效观察

张全新¹, 吴霞², 李家翠³

(莱芜市新矿集团莱芜中心医院 1. 神经内科, 2. 心血管内科, 3. 莱芜市里辛卫生院, 山东省莱芜市 271103)

[关键词] 负荷剂量氯吡格雷; 阿司匹林; 后循环; 短暂性脑缺血发作

[摘要] **目的** 观察负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗后循环短暂性脑缺血发作(TIA)的疗效和安全性。**方法** 选择本院2011年5月至2013年10月住院的后循环TIA患者84例,随机分为两组,42例给予口服阿司匹林为对照组,42例给予负荷剂量氯吡格雷及阿司匹林为治疗组,治疗4周后评价治疗效果,并比较两组血小板计数及脑微出血等不良反应情况。**结果** 治疗4周后,治疗组疗效显著优于对照组(显效率为57.14%比35.71%, $P < 0.05$;总有效率为85.71%比54.76%, $P < 0.05$);两组内治疗前后及治疗后组间血小板计数、脑微出血比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗后循环TIA安全有效,无明显不良反应,值得临床推广。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Observation of Clinic Efficacy of Load-dose Clopidogrel Combined with Aspirin on Transient Ischemic Attack of Posterior Circulation

ZHANG Quan-Xin¹, WU Xia², and LI Jia-Cui³

(1. Department of Neurology, 2. Department of Cardiovascular, Laiwu Central Hospital of Xinwen Mining Group Co. LTD, 3. Lixin Health Hospital of Laiwu City, Laiwu, Shandong 271103, China)

[KEY WORDS] Load-dose Clopidogrel; Aspirin; Posterior Circulation; Transient Ischemic Attack

[ABSTRACT] **Aim** To research the therapeutic effect of load-dose clopidogrel combined with aspirin on transient ischemic attack (TIA) of posterior circulation. **Methods** A total of 84 patients with transient ischemic attack of posterior circulation hospitalized at our hospital between May 2011 and October 2013 were randomly bisected into therapy group and control group. 42 patients in control group were administrated with aspirin, while 42 patients in therapy group were administrated with load-dose clopidogrel combined with aspirin. After 4 weeks' treatment, curative effects, platelet count and cerebral microbleeds (CMB) were compared between the two groups. **Results** After 4 weeks' treatment, therapy group showed better curative effects than those in control group (incidences of significant efficiency: 57.14% vs. 35.71%, $P < 0.05$; incidences of efficiency: 85.71% vs. 54.76%, $P < 0.05$). The platelet count and CMB of the two groups before and after the treatment had no statistical difference ($P > 0.05$). Neither group had systemic bleeding and other serious adverse events. **Conclusions** Load-dose clopidogrel combined with aspirin has a significant curative effect on transient ischemic attack of posterior circulation. Efficiency and safety suggest the worth of clinic promotion.

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是完全性脑卒中的重要危险因素。TIA在发作后的2天内有5.30%的患者出现卒中,3个月内有11.11%的患者发展成卒中,故如何阻止这一过程至关重要,近年来国内外学者提出了多种预测模型^[1]。本研究采用负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗后循环TIA患者,疗效显著,现给予报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2011年5月至2013年10月我院住院患者,全部患者符合2009年美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)提出TIA的标准,同时符合后循

[收稿日期] 2014-07-04

[修回日期] 2015-04-21

[作者简介] 张全新,副主任医师,研究方向为脑血管病的规范化治疗,E-mail为862653740@qq.com。通讯作者吴霞,副主任医师,研究方向为高血压、冠心病及心律失常的诊断与治疗。李家翠,主治医师,研究方向为内科及预防医学。

环 TIA 标准,并排除出血性疾病、消化性溃疡、血小板减少症、严重肝功能不全等。按 Johnston 等提出的 ABCD2 评分标准对入选的 84 例患者进行评分,将所有患者按发生卒中的风险程度分组:0~3 分为低危组,4~7 分为中高危组,然后随机分成两组:治疗组 42 例,男 31 例,女 11 例,年龄 48~73 岁,平均 64.31 ± 4.02 岁,ABCD2 评分 185 分,其中跌倒发作 7 例,眩晕 25 例,复视 10 例,共济失调 8 例,交叉性瘫痪 9 例;发作频率 ≤ 2 次/天 24 例, > 2 次/天 18 例,TIA 发作持续时间 ≤ 1 h 33 例, > 1 h 9 例;头颅 CT 检查显示,37 例无异常,5 例显示非责任病灶的腔隙性脑梗死;其中伴有高血压史 32 例,糖尿病史 21 例,冠心病史 23 例,高脂血症史 31 例。对照组 42 例,男 29 例,女 13 例,年龄 44~76 岁,平均 61.12 ± 3.10 岁,ABCD2 评分 169 分,其中跌倒发作 5 例,眩晕 28 例,共济失调 10 例,复视 8 例,交叉性瘫痪 7 例;发作频率 ≤ 2 次/天 19 例, > 2 次/天 23 例,TIA 发作持续时间 ≤ 1 h 28 例, > 1 h 14 例;头颅 CT 检查显示,35 例无异常,7 例显示非责任病灶的腔隙性脑梗死;其中伴有高血压史 28 例,糖尿病史 19 例,冠心病史 24 例,高脂血症史 21 例。治疗组与对照组年龄、性别、ABCD2 评分经统计学分析差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

治疗组入院行颅脑 CT 排除脑出血后,即刻给予氯吡格雷(商品名波立维)300 mg 顿服,次日开始给予氯吡格雷 75 mg 口服,1 次/天;阿司匹林 0.1 g,1 次/天。对照组应用阿司匹林 0.1 g,1 次/天。治疗前后测定血小板计数及凝血常规。两组持续治疗 1 个月,并对有高血压、糖尿病、高脂血症者予以相应治疗,避免使用其他抗血小板制剂及抗凝药。

1.3 观察指标

观察患者神经功能缺失的症状、体征的改善,如眩晕、复视等。治疗前后检测血小板计数,并采用 GE 美国 1.5T 磁共振 SWI 序列计数脑微出血数目。

1.4 疗效评定标准^[2]

显效:治疗后 3 天内 TIA 发作得以控制,1 个月内无复发;有效:治疗后 3~14 天内 TIA 发作频率减少,1 个月内发作显著减轻(发作频率减少 $\geq 50\%$);无效:治疗 14 天后 TIA 发作未得以控制,1 个月内发作频率无显著减少或较之前增加;恶化:转为脑梗死;总有效例数 = 显效例数 + 有效例数。

1.5 统计学分析

计数资料组间比较用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示,组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗 4 周后,治疗组有效率、显效率均明显高于对照组($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 两组疗效比较(例)

Table 1. Comparison of efficacy in the two groups (Case)

分 组	显效	有效	无效	恶化
治疗组	24(57.14%) ^a	12(28.57%) ^a	4(9.52%)	2(4.76%)
对照组	15(35.71%)	8(19.05%)	12(28.57%)	7(16.67%)

a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 治疗前后血小板的变化

两组内治疗前后血小板计数差异无统计学意义,治疗后两组间血小板计数差异也无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

表 2. 两组治疗前后血小板计数比较($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

Table 2. Comparison of platelet count before and after treatment in the two groups($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)

分 组	治疗前	治疗后
治疗组	164.12 ± 23.13	169.23 ± 34.12
对照组	187.32 ± 65.36	179.12 ± 45.10

2.3 治疗前后脑微出血比较

两组内治疗前后脑微出血数目差异无统计学意义,治疗后两组间脑微出血数目差异也无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

表 3. 两组治疗前后脑微出血数目比较($\bar{x} \pm s$, 个)

Table 3. Comparison of cerebral microbleeds before and after treatment in the two groups($\bar{x} \pm s$, Number)

分 组	治疗前	治疗后
治疗组	5.37 ± 2.59	5.35 ± 2.64
对照组	4.86 ± 2.19	4.97 ± 2.23

3 讨论

TIA 如不及时治疗,约有 25%~43% 的患者 2~3 年内将发生严重的缺血性脑血管病^[3]。1997 年同步发表的两个大规模随机对照研究,即 IST^[4] 和 CAST^[5],确认了阿司匹林治疗急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的有效性和安全性。但

阿司匹林抵抗越来越引起人们的重视。有证据表明氯吡格雷在预防进一步血管事件方面可能略比阿司匹林有效。但近年来临床过程中逐渐又发现了氯吡格雷抵抗问题 (clopidogrel resistance, CR), 在缺血性卒中患者中可高达 44%, 可能存在基因多态性影响^[6], 一些研究表明, 与氯吡格雷单药治疗相比, 与其他抗血小板药联合应用可降低 CR 发生率并减少 MACCE 的发生^[7-8]。FASTER 研究是一项以 TIA 或小卒中 (NIHSS ≤ 3 分) 为对象的双盲随机预研究, 联合用药组 198 例和单用阿司匹林组 194 例, 结果发现, 与单用阿司匹林相比, 阿司匹林和氯吡格雷的联合使用虽然稍微增加症状性出血风险, 但降低卒中绝对风险^[9]。另有研究发现, 在缺血性卒中急性期, 首次负荷剂量氯吡格雷 (300 mg) 然后以维持量 (75 mg/d) 治疗, 可能会降低氯吡格雷抵抗, 更好地改善患者预后^[10]。北京天坛医院王拥军教授主持进行的氯吡格雷联合阿司匹林与阿司匹林单独治疗急性非致残性脑血管事件高危人群研究 (colopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events, CHANCE) 显示, 在 TIA 或小卒中后相对短期应用阿司匹林和氯吡格雷联合治疗在降低卒中复发风险方面优于阿司匹林单独治疗, 且不伴有严重出血并发症风险的显著增加。

与前循环相似^[11], 后循环 TIA 与动脉粥样硬化性狭窄也联系密切, 且进展为卒中事件的风险并不低于颈内动脉系统。后循环卒中曾被认为是预后极差的脑梗死类型, 其一周病死率可高达 78.6%。而且, 由于后循环血管供应区更易导致严重后果, 因此及时有效的临床筛选以及积极的药物治疗对后循环 TIA 患者可能更为重要^[12]。

本研究中, 治疗组疗效优于对照组。治疗组无效 5 例, 2 例发展为脑梗死, 而对照组 7 例发展为脑梗死, 说明负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林对控制发作及预防复发、防止其恶化为永久性脑梗死均有明显疗效。其治疗前后血小板计数无明显变化, 两组治疗前后脑微出血数目比较差异无统计学意义, 氯吡格雷继续口服治疗, 无明显出血现象发生, 说明负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗出血的不良反应小, 安全可靠, 与郭刚等^[13]报道的观点相符。

故我们认为, 对短期内反复发作的 TIA 特别是后循环 TIA, 应作为神经科急症进行积极处理, 在常规治疗基础上采用负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗, 疗效显著, 不良反应小, 可考虑临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 徐艳国, 李宁宁. 短暂性脑缺血发作早期卒中风险评估研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志[J], 2013, 40 (2): 163-168.
- [2] 刘宏顺, 张春良, 顾莹辉, 等. 短暂性脑缺血发作后短期进展为脑梗死的风险分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2011, 22 (9): 648.
- [3] 李培育, 左寒璐, 王复新, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作 38 例临床分析[J]. 中国医药科学, 2011, 1 (17): 94-95.
- [4] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke[J]. Lancet, 1997, 349 (9065): 1569-581.
- [5] Cast Collaborative Group. Chinese Acute Stroke Trial (Cast): randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke[J]. Lancet, 1997, 349 (9066): 1 641-649.
- [6] 董丹红, 宋杰, 郑红艳, 等. CYP2C19681G > A 和 636G > A 基因多态性对冠心病行 PCI 术后服用氯吡格雷患者血小板活性及临床预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (7): 639-643.
- [7] Ainetdinova DKh, Udovichenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome[J]. Kardiologiya, 2008, 48; 35-39.
- [8] Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: result of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients with Clopidogrel Resistance) randomized study[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 1 101-109.
- [9] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial[J]. Lancet Neurol, 2007, 6: 961-969.
- [10] 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-endpoint trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9 (5): 489-497.
- [11] 倪立新, 袁建新, 冯玉婧, 等. 颈内动脉系统短暂性脑缺血发作患者脑动脉狭窄的分布特征[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21 (6): 545-548.
- [12] Mayda-Domac F, Somay G, Misirli H, et al. Ischemic stroke in the vertebrobasilar system. Risk factors, etiology, and localization [J]. Neurosciences (Riyadh), 2006, 11 (2): 78-83.
- [13] 郭刚, 吴秋义, 徐庶. 负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗 TIA 的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29 (3): 266-277.

(此文编辑 文玉珊)