

· 临床经验 ·

阿司匹林与氯吡格雷联用与阿司匹林单独应用在房颤性脑卒中后二级预防中的对比研究

孙 毅, 刘喜平

[摘要] 目的 比较阿司匹林与氯吡格雷联用与阿司匹林单独应用在房颤性脑卒中后二级预防中的疗效及安全性。方法 对我院近五年来 88 例房颤性脑卒中后的高龄患者,在抗凝治疗二级预防中随机分成氯吡格雷与阿司匹林联合用药组和单用阿司匹林组,均在发生脑卒中或/短暂性脑缺血发作(TIA)的早期使用,联合用药组首日 300 mg 氯吡格雷后,以氯吡格雷 75 mg + 阿司匹林 75 mg/d;单独用药组阿司匹林 100 mg/d。对两组患者进行长期密切随访,对患者脑卒中复发、TIA 事件及不同类型出血事件统计分析,分别评价疗效与不良反应。结果 阿司匹林与氯吡格雷联合应用与阿司匹林单独应用相比,降低了房颤性脑卒中的发生($P < 0.05$);TIA 发生率的比较则无显著差异($P > 0.05$);而联合用药组出血事件的总发生率亦较高($P < 0.05$)。结论 与阿司匹林单独应用相比,阿司匹林与氯吡格雷联合应用在减少高龄房颤性脑卒中复发率方面更有效,但在随访期内不能减少 TIA 的发生率,却增加了出血的不良事件。

[关键词] 阿司匹林;氯吡格雷;房颤性脑卒中;短暂性脑缺血发作;预防

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** B doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.028

阿司匹林广泛用于非心源性脑卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的二级预防。有研究显示^[1],阿司匹林用于脑卒中的二级预防,可以使所有类型脑卒中的相对危险降低 15%。尽管阿司匹林治疗与出血性脑卒中发生风险的增加有关,但对于大多数人群,使用阿司匹林预防缺血性脑卒中利大于弊^[2]。而对于急性缺血性脑卒中的患者,抗血小板药物的单独应用仅可减少 0.54% 的再发脑卒中的风险^[3]。在过去的十余年里,阿司匹林与氯吡格雷联合应用在缺血性心脏病治疗中逐渐增加,但对于缺血性脑卒中或 TIA 患者,缺乏阿司匹林与氯吡格雷联合使用的证据,且疗效存在争议,目前的治疗指南也不推荐作为缺血性脑卒中或 TIA 的常规二级预防疗法^[4-5]。为此进行此项研究,以评价阿司匹林与氯吡格雷联合应用治疗房颤性脑卒中或 TIA 等血管疾病事件的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2006 年 1 月 - 2011 年 1 月在我院入住的、确诊高龄持久性心房颤动 88 例,其中男 33 例,女 55 例,年龄 70 ~ 101 (84.81 ± 7.28) 岁;心功能不全 49 例,高血压病 51 例,2 型糖尿病 18 例;所有患者既往均有脑栓塞史,并且排除凝血功能障碍、活动性消化性溃疡、重度高血压等禁忌证。随机分为阿司匹林与氯吡格雷联合用药组 43 例,

单用阿司匹林组 45 例。两组性别差异较大,其他因素包括年龄,疾病等均无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 方法 联合用药组,氯吡格雷首日给药 300 mg 之后每日服用氯吡格雷 75 mg + 阿司匹林 100 mg;单用阿司匹林组,每日服用阿司匹林 100 mg。全部患者用药与随访周期均 > 2 年,并注意服用抗血小板药物与其他药物的相互影响;治疗前均检查肝肾功能、血常规、尿常规及粪便隐血,并定期复查。所有患者每半年做一次随访评估,根据近期检查化验及内科查体评价出血风险,根据需要复查头颅 CT,记录主要终点事件:①复发血栓栓塞,包括头颅 CT 证实的新发缺血性卒中、外周动脉栓塞、短暂性脑缺血发作;②出血事件:颅内出血、消化道出血、泌尿道及皮肤黏膜出血。患者随访时间 24 ~ 60 个月。**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

联合用药组和单用阿司匹林组各种临床事件比较见表 1,阿司匹林与氯吡格雷联合应用与阿司匹林单独应用相比,降低了房颤性脑卒中的发生($P < 0.05$);TIA 发生率的比较无显著差异($P > 0.05$);但阿司匹林与氯吡格雷联合用药组总出血事件的发生率更高($P < 0.05$),两组间严重和非严重出血(轻微出血)比较则无显著差异($P > 0.05$)。

表 1 联合用药组和单用阿司匹林组各种临床事件比较[n(%)]

组别	n	脑卒中	TIA	总出血事件	严重出血	轻微出血
联合用药组	43	6(13.95)*	6(13.95)	14(32.56)*	4(9.3)	10(23.26)
阿司匹林组	45	15(33.33)	11(24.44)	6(13.33)	2(4.44)	4(8.89)

注:与阿司匹林组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

心房颤动是临床最常见的心律失常之一,随着老龄化进展加速和生活条件的显著改善,使冠心病、高血压病、糖尿病增多,老年房颤患者的发病也显著上升。其中非瓣膜性房颤患者的缺血性卒中的发生率(约 5%)是非房颤患者的 2~7 倍。年龄与房颤患者的卒中发生率也密切相关,有资料^[6]显示,50~59 岁组中房颤性脑卒中发生率为脑卒中总数的 6.7%,在 80~89 岁组中为脑卒中总数的 36.2%,虽然不能推断出房颤性脑卒中发生风险的阈值年龄,但房颤性脑卒中的风险随着年龄逐渐增加是无疑的^[7]。房颤的治疗主要是控制或减慢心室率及预防血栓栓塞两方面,而其最大危害莫过于血栓所致并发症。栓塞风险评估目前多采用 CHADS2 评分法,对 CHADS2 评分 ≥ 2 分的非瓣膜性房颤患者的二级预防措施是:对于未予抗凝治疗的病人,在发病 24 h 内应用阿司匹林抗血小板治疗,出院时所有病人均应使用抗栓治疗(阿司匹林、氯吡格雷或华法令)^[8]。华法林作为口服抗凝药物预防血栓的作用是显著的,但实际住院房颤患者华法林抗凝治疗率不高,门诊亦广泛应用抗血小板治疗^[9]。本研究中高龄老人均有脑栓塞史,按照 CHADS2 评分普遍存在高栓塞风险,抗凝治疗适应证强,但大部分患者出血风险的 HAS-BLED 评分值亦高,加上高龄老人认知力减退、器官功能减退等其他原因,最好选择使用联合用药或单用阿司匹林方案,心房扑动的抗栓治疗也遵循房颤患者的原则执行^[10]。有关研究^[11]指出,氯吡格雷+阿司匹林联合用药增加严重出血的风险,本研究中两组间总出血事件有显著差异($P < 0.05$),而两组间严重和非严重出血分开对比却均无明显差异,可能与病例数偏少有关。国外的研究^[12-13]认为,氯吡格雷+阿司匹林联合应用能够更有效地降低随访期 3 个月内所有类型卒中的发生率,而超过 3 个月后联合用药与单用阿司匹林在降低所有类型卒中发生率方面没有统计学差异。另有研究^[14]显示,在发生脑卒中或 TIA 的 1 个月内用药,联合用药能够更有效地降低随访期所有类型卒中的发生率;而发生脑卒中或 TIA 后 1 个月以上开始

用药,则在降低所有类型卒中发生率方面没有统计学差异,表明卒中或 TIA 后一个月内给药具有更好的疗效。

本研究通过对比分析高龄房颤患者以阿司匹林和氯吡格雷联合应用与阿司匹林单独应用的随访资料,表明在随访期内,以阿司匹林和氯吡格雷联合应用可以减少所有类型脑卒中的发生率,但并不能减少 TIA 的发生率,联合用药也增加了各种出血的不良事件。目前对于给药剂量、给药时间和联合用药持续时间均有争议,期待有更多的研究加以探讨。

【参考文献】

- [1] Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE et al. Metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(11):1248-1253.
- [2] He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 1998, 280(22):1930-1935.
- [3] Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis. [J]. Health Technol Assess, 2011, 15(31):1-178.
- [4] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. [J]. Stroke, 2011, 42(1):227-276.
- [5] Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 25(5):457-507.
- [6] 黄德嘉, 马长生, 张 澍, 等. 2012 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(11):916-920.
- [7] Frost L, Vukelic Andersen L, Godtfredsen J, et al. Age and risk of stroke in atrial fibrillation: evidence for guidelines? [J]. Neuroepidemiology, 2007, 28(2):109-115.
- [8] 王拥军. 老年缺血性脑血管病的进展[J]. 实用老年医学, 2002, 16(5):232-233.
- [9] 郑丽樊, 陈 慧. 高危老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗调查[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(4):874-878.
- [10] 黄从新, 张 澍, 马长生, 等. 2012 心房颤动:目前的认识和治疗建议[J]. 中华心律失常学杂志, 2012, 16(4):246-289.

[11] 龚玮琦,陈巍,刘玥.老年心房颤动高危患者抗凝治疗的药物选择及安全性[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(8):817-820.

[12] 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.

[13] Kennedy J,Hill MD,Yckborst KJ,et al. Fast assessment of stroke

and transient ischaemic attack to prevent early recurrence(FASTER): a randomised controlled pilot trial[J]. Lancet Neurol,2007(6):961-969.

[14] Hankey GJ,Johnston SC,Easton JD,et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke:a substudy of the CHARISMA trial[J]. Int J Stroke,2011,6(1):3-9.

(收稿日期:2013-07-31;修回日期:2013-09-15)
(本文编辑:张仲书)

· 短 篇 ·

耐寒锻炼预防手冻疮的疗效

胡成彪,王孝奎,解放,陈启忠

[关键词] 亚热带部队;手冻疮;耐寒锻炼
 [中图分类号] R821;R275 [文献标志码] B
 doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.034

某部属驻皖部队,冬季持续时间长,气温低且空气湿度较高;每年有部分新兵来自较炎热的南方地区,部分新兵会发生冻疮。本研究建立简单易行的冷习服耐寒锻炼方案,明显降低了我部手部冻疮发病率和严重程度,现将观察结果报告如下。

1 临床资料

1.1 对象 驻皖某部 2012 年 12 月入伍的新兵 257 例,均为男性;年龄 17~24 岁,平均 19.3 岁。随机分为观察组 127 例,对照组 130 例,组间各要素均无统计学差异。

1.2 方法 两组新兵均于入伍 1 周基本适应当地环境后进行实验观察。观察组于午饭后休息 30 min,在室内温度 10℃ 环境下将双手浸于自来水中,平均水温约 4℃,深度达到全部掌指关节,连续浸泡 10 min,然后脱离,立即用干毛巾擦干,自然复温。晚饭后休息 30 min,重复上述训练。共不间断锻炼 4 周,锻炼期间不进行任何负重训练。对照组不采取任何干预措施。结束后,统计 8 周内观察组和对照组手冻疮的发病率及严重程度。

1.3 判断标准 根据《军队卫生学》冻疮临床诊断标准^[1],将 I、II 度冻疮作为轻度病例,III、IV 度冻疮作为重度病例。

1.4 统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 结果 观察组累计手冻疮发病 8 例(6.3%),对照组 29 例(22.3%),两组比较差异非常显著($P < 0.01$)。观察

组重度手冻疮发病 0 例,对照组 7 例(5.4%),两组比较差异非常显著($P < 0.01$)。

2 讨论

冻疮是冰点以上气温(0~10℃)或低温高湿环境暴露所致的一种局限性皮肤炎症,其临床表现为红斑(或紫红斑)及肿胀,皮下结节,水肿伴有灼痛与瘙痒感,有的出现水疱、溃疡、糜烂。一旦出现冻疮,病程时间较长,治疗效果差,复发率高,甚至每年发作,可迁延数周至数月不愈,且发病率高,严重影响部队的训练和生活。

本研究参照我军《部队耐寒锻炼方案》和国外相关资料^[2],结合基层部队实际情况,建立简单易行的冷习服耐寒锻炼方案。有学者认为机体长时间负重锻炼反而阻碍冷习服的建立^[3],为此将每天的耐寒锻炼时间定为午饭后和晚饭后 30 min,在此期间不得进行任何负重锻炼。

本研究建立的耐寒锻炼方法比较适合本地区部队预防手冻疮,值得推广运用。

【参考文献】

[1] 郭俊生,晁福寰.军队卫生学[M].北京:人民军医出版社,2007:306-312.

[2] Daanen HA,van Ruiten HJ. Cold-induced peripheral vasodilation at high altitudes-a field study[J]. High Alt Med Biol,2000,1(4):323-329.

[3] O'Brien C,Frykman PN. Peripheral responses to cold:Case studies from an arctic expedition[J]. Wilderness Environ Med,2003,14(2):112-119.

(收稿日期:2013-06-07;修回日期 2013-07-09)
(本文编辑:潘雪飞)