

论 著

不同剂量氯吡格雷对急性脑梗死患者
神经功能及预后不良事件的影响郑燕红¹, 蔡海明², 张 旭²

(1. 解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院 药学科, 福建 厦门, 363000;
2. 福建省医科大学附属漳州市医院 儿科, 福建 漳州, 363000)

摘要: **目的** 探讨不同剂量氯吡格雷治疗急性脑梗死(CI)患者的效果及安全性。**方法** 选取86例急性CI住院患者, 采用简单随机分组法分为大剂量组($n=43$)与小剂量组($n=43$)。在常规对症治疗基础上, 大剂量组给予氯吡格雷150 mg, 小剂量组给予氯吡格雷常规剂量75 mg, 均持续治疗3个月。比较2组治疗前后血小板计数、血小板聚集率、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、预后不良事件发生情况。**结果** 大剂量组治疗后血小板计数、血小板聚集率、NIHSS评分均较治疗前显著下降($P<0.05$), 且显著低于小剂量组($P<0.05$)。大剂量组短期脑梗死复发率2.33%, 低于小剂量组9.30%, 出血发生率11.63%, 高于小剂量组4.65%, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。大剂量组神经功能恶化率4.65%, 低于小剂量组18.60%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与标准剂量75 mg氯吡格雷比较, 大剂量150 mg氯吡格雷的抗血小板聚集效果更加显著, 能有效促进CI患者神经功能恢复。

关键词: 急性脑梗死; 氯吡格雷; 剂量; 抗血小板治疗; 神经功能; 不良心血管事件

中图分类号: R 743 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)22-024-03 DOI: 10.7619/jcmp.201922009

Effect of different doses of clopidogrel on neurological function and prognosis of patients with acute cerebral infarction

ZHENG Yanhong¹, CAI Haiming², ZHANG Xu²

(1. Department of Pharmacy, The 909th Hospital of Joint Service Support Force of People's Liberation Army, Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, 363000; 2. Department of Pediatrics, Zhangzhou Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian, 363000)

ABSTRACT: Objective To investigate the efficacy and safety of different doses of clopidogrel in the treatment of patients with acute cerebral infarction (CI). **Methods** Totally 86 hospitalized patients with acute CI were randomly divided into high dose group ($n=43$) and low dose group ($n=43$). On the basis of routine symptomatic treatment, the high dose group was treated with 150 mg clopidogrel, while the small dose group was treated with 5 mg clopidogrel. All patients were treated for 3 months. The platelet count, platelet aggregation rate, score of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) before and after treatment as well as adverse events were compared between two groups. **Results** The platelet count, platelet aggregation rate and NIHSS score in the high dose group were significantly lower than those in the low dose group ($P<0.05$). The short-term recurrence rate of cerebral infarction was 2.33% in high dose group and 9.30% in low dose group, and the incidence rate of bleeding was 11.63% in high dose group and 4.65% in low dose group, and all these results showed no significant differences ($P>0.05$). The deterioration rate of neurological function in high dose group was 4.65%, which was significantly lower than 18.60% in low dose group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with the standard dose of 75 mg clopidogrel, the high dose

of 150 mg clopidogrel has better anti-platelet aggregation effect, which can effectively promote the recovery of neurological function in CI patients.

KEY WORDS: acute cerebral infarction; clopidogrel; dose; anti-platelet therapy; neurological function; adverse cardiovascular events

脑梗死(CI)约占全部脑血管疾病的70%,患者多伴有不同程度的神经功能障碍^[1]。CI起病急骤,多数患者发病前无任何前驱症状,发病后病情进展迅速,致残率、致死率均较高。抗血小板药物在CI的治疗及二级预防中发挥着重要作用,能有效抑制血小板聚集,减少预后不良事件的发生^[2]。与传统抗血小板药物阿司匹林相比,氯吡格雷抗血小板聚集的效果更佳,且出血风险相对较低,多项研究^[3-4]也指出,氯吡格雷在缺血性脑卒中的应用获益大于阿司匹林。目前医学界对氯吡格雷在CI治疗和预防领域的最佳剂量尚无明确定论,《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》也仅推荐75 mg作为标准参考剂量,临床具体用药存在较大差异。本研究探讨CI患者应用不同剂量氯吡格雷的效果,报告如下。

1 资料与方法

选取本院2017年2月—2019年3月收治的86例急性CI住院患者。纳入标准:①结合患者临床表现、NIHSS评分、颅脑CT或MRI影像学检查等,均符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[5]中CI诊断标准;②患者年龄40~75岁,性别不限,发病至入院时间<48h;③患者家属对本研究知情同意。排除标准:①近期服用过抗凝药物或对本研究药物存在过敏禁忌者;②合并血液系统疾病、肝肾功能不全、免疫缺陷、脑肿瘤、严重外伤、全身急慢性感染、精神及神经性疾病等;③中途主动退出者。采用随机数表法将86例CI患者分为大剂量组($n=43$)与小剂量组($n=43$)。大剂量组男28例,女15例;年

龄42~75岁,平均(59.25 ± 6.38)岁;发病至入院时间1~7h,平均(3.15 ± 1.02)h;合并高血压20例,糖尿病7例;吸烟史19例,饮酒史21例。小剂量组男26例,女17例;年龄41~75岁,平均(59.30 ± 6.35)岁;发病至入院时间1~8h,平均(3.14 ± 1.01)h;合并高血压19例,糖尿病8例;吸烟史21例,饮酒史18例。2组CI患者上述基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可比性良好。

所有CI患者入院后均给予卧床、镇静、脱水降颅压、改善微循环、神经保护、亚低温治疗等常规对症处理,相关健康教育和康复护理内容均相同。在上述基础上,2组患者均给予氯吡格雷(硫酸氢氯吡格雷片;杭州赛诺菲制药有限公司;75 mg \times 7片)治疗,其中大剂量组给予150 mg,1次/d,小剂量组给予75 mg,1次/d,均持续治疗3个月,治疗期间进行血脂和凝血功能检测、心脑功能检查以及密切观察有无出血倾向等。

分别于治疗前后晨起空腹状态下检测血小板计数和血小板聚集率,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估脑神经功能变化情况,NIHSS量表包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体协调、感觉、语言、构音障碍和知觉感等11个方面,总分42分,得分越高表示神经功能缺损越严重。记录2组预后不良事件的发生情况,包括脑梗死复发、脑神经功能恶化以及出血事件等。

2 结果

2组抗血小板治疗效果及神经功能比较见表1。

表1 2组抗血小板治疗效果及神经功能评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血小板计数/($\times 10^9/L$)		血小板聚集率/%		NIHSS评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大剂量组	43	258.03 \pm 47.69	178.92 \pm 40.27 ^{**}	67.38 \pm 18.05	46.79 \pm 12.53 ^{**}	11.31 \pm 2.57	3.10 \pm 0.85 ^{**}
小剂量组	43	256.70 \pm 48.25	240.21 \pm 41.58	67.50 \pm 17.32	62.09 \pm 14.98	11.28 \pm 2.60	5.27 \pm 1.52 [*]

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与小剂量组比较, # $P < 0.05$ 。

2组均未出现死亡病例,大剂量组短期脑梗死复发率2.33%,低于小剂量组9.30%,出血发

生率11.63%,高于小剂量组4.65%,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。大剂量组神经功能恶化

率 4.65%，低于小剂量组 18.60%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

CI 约占全部脑卒中的 15% ~ 20%，且急性期 CI 病死率高达 5% ~ 15%，CI 已成为中国人死亡的主要原因之一^[6]。抗血小板聚集药物是临床治疗 CI 的主要药物，但许多 CI 患者年龄较大，抗血小板药物治疗的效果较差，因此需谨慎选择抗血小板药物^[7]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》推荐阿司匹林、氯吡格雷作为 CI 的治疗和二级预防药物，但近些年研究^[8]发现，长期服用阿司匹林存在较高的颅内出血、消化道出血等不良事件风险，且易出现阿司匹林抵抗和 CI 复发，因此临床应用逐渐受到限制。氯吡格雷是一种不可逆性抑制血小板聚集的噻吩吡啶类抗血小板药物，口服后迅速吸收，胃肠道副作用较少，主要通过阻断二磷酸腺苷 (ADP) 与血小板表面 P2Y12 受体结合来抑制纤维蛋白原与 P2Y12 受体结合而发挥抗血小板作用，用药 3 ~ 7 d 达到稳定状态，与阿司匹林的抗血小板作用机制存在差异^[9]。目前，氯吡格雷已广泛应用于缺血性脑血管病预防、动脉粥样硬化血栓疾病治疗，但关于不同剂量氯吡格雷的效果差异的研究较少。

汪永飞^[10]研究指出，50 mg 与 75 mg 氯吡格雷治疗非心源性急性 CI 患者的抗血小板作用相当，安全性均较好，提示 50 mg 与 75 mg 治疗急性 CI 的效果并无明显差异。张继中等^[11]研究指出，与标准剂量氯吡格雷比较，负荷剂量氯吡格雷治疗急性 CI 效果更佳，能有效提高临床总有效率及 NIHSS 评分，且不增加不良反应。本研究在未使用负荷剂量条件下，比较标准剂量 75 mg 与大剂量 150 mg 氯吡格雷治疗急性 CI 的临床效果，结果显示，大剂量组治疗后血小板计数明显减少，血小板聚集率、NIHSS 评分显著降低，而小剂量组治疗前后血小板计数及血小板聚集率变化均不显著，NIHSS 评分虽较治疗前显著下降，但仍明显高于大剂量组，提示 150 mg 氯吡格雷的抗血小板聚集效果更强。此外，氯吡格雷还能显著降低血清炎性介质如白介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等表达^[12]，有效减轻脑组织缺血及神经功能损伤，促进患者神经功能恢复，改善生活质

量^[13-15]。本研究显示，大剂量组脑梗死复发率略高于小剂量组，2 组出血发生率无显著差异。

参考文献

- [1] 孙叶飞, 詹娇阳. 循证护理干预对脑梗死后继发癫痫患者治疗依从性及生活质量的影响[J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(4): 377-379.
- [2] 路芳, 刘翠, 聂忆秋. 抗血小板药对急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白 CD62P、CD63 表达的调控作用[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(1): 68-70.
- [3] 毛妮, 张蕾, 郭洪伟, 等. 脑梗死患者抗血小板药物二级预防后脑梗死复发类型及其危险因素研究[J]. 中国医药导刊, 2017, 19(1): 51-52.
- [4] 李欣, 刘兰星, 刘意琼. 阿司匹林用于脑梗死二级预防中发生抵抗的原因分析及氯吡格雷干预效果研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 14(8): 30-33.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 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] 王允, 代大伟, 范宇威, 等. 急性脑梗死溶栓治疗的临床进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(26): 5194-5196.
- [7] 郭婷婷, 黄照, 王玉洁. 抗血小板治疗后血小板高反应性与急性非心源性脑梗死早期神经功能恶化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 926-929.
- [8] 朱浩, 鱼丽萍, 杨霖崧, 等. 脑梗死患者阿司匹林抵抗与复发缺血性血管事件的关系[J]. 海南医学, 2018, 29(24): 35-37.
- [9] 陈勇, 陈道文, 陈飞, 等. 血栓弹力图评价脑梗死患者阿司匹林、氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的作用研究[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(5): 34-36.
- [10] 汪永飞. 不同剂量氯吡格雷对轻型急性脑梗死抗血小板作用短期疗效及安全性比较[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [11] 张继中, 郑远征, 李珂, 等. 负荷剂量氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(3): 54-60.
- [12] 陈灏. 不同剂量氯吡格雷和阿司匹林在急性脑梗死防治中的作用对比[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(20): 5-7.
- [13] 梁慧. 不同剂量硫酸氯吡格雷对缺血性脑卒中的临床效果研究[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(11): 59-61.
- [14] 胡乔乔, 何佳. 不同剂量氯吡格雷对脑梗死患者神经功能的影响[J]. 药事实践杂志, 2017, 35(5): 449-452.
- [15] 唐俊彦, 黄宇. 不同剂量硫酸氢氯吡格雷治疗缺血性脑卒中的疗效比较研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(6): 22-23, 25.