



· 药物与临床 ·

阿司匹林二级预防对急性脑卒中患者静脉溶栓后颅内出血发生的影响及停用时机分析

陈柯良 (中南大学湘雅医院药学部 410008)

摘要: **目的** 探讨阿司匹林二级预防对急性脑卒中患者静脉溶栓后颅内出血发生的影响及其停用时机。**方法** 将2005年8月至2006年7月于我院诊治的93例行静脉溶栓急性脑卒中患者采用随机数字表法分为两组。在抗凝治疗二级预防中对照组给予氯吡格雷与阿司匹林联合长期用药,观察组给予阿司匹林长期用药。对两组患者用药3年、5年、7年及10年后的溶栓有效率、颅内出血及病死率进行统计观察,进而分析阿司匹林二级预防对急性脑卒中患者静脉溶栓后颅内出血发生的影响及其停用时机。**结果** 观察组各时点溶栓有效率、颅内出血率低于对照组($P < 0.05$);两组各时点病死率组间比较无统计学意义($P > 0.05$)。用药5年观察组溶栓有效率(75.45 ± 7.68)%较用药3年(63.21 ± 5.78)%显著较高($P < 0.05$),颅内出血率及病死率与用药3年(比较无统计学意义($P > 0.05$))。但继续用药10年观察组溶栓有效率(71.53 ± 4.82)%较用药5年(75.45 ± 7.68)%显著较低,颅内出血率(23.02 ± 5.26)%、病死率(9.59 ± 3.36)%较用药5年(17.25 ± 2.46)%、(7.31 ± 2.37)%显著较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在急性脑卒中患者二级预防中,单用阿司匹林的溶栓疗效虽低于氯吡格雷与阿司匹林联合,但颅内出血率显著较低、安全性更高;且可将连续用药5年作为其停用时机。

关键词: 阿司匹林二级预防 急性脑卒中 颅内出血 停用时机**中图分类号:** R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2017)07-182-02

急性脑卒中是一种常伴有明显植物神经症状的脑血管性疾病。脑卒中患者因伴发神经功能的损伤,具有较高的复发率、致残率及病死率^[1]。有研究显示,抗血小板聚集治疗在脑卒中二级预防中极为重要,而阿司匹林在缺血性脑卒中的二级预防中起着极为关键的作用^[2]。但目前对脑卒中二级预防时阿司匹林是否需联合其他抗血小板药物治疗研究较少,且对阿司匹林停用时机还有待研究^[3]。现将93例行静脉溶栓急性脑卒中患者作为研究对象,在二级预防中给予不同抗血小板药物治疗措施。结果如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料:选择2005年8月至2006年7月于我院诊治的行静脉溶栓急性脑卒中患者93例。所有患者均符合缺血性脑卒中的临床诊断标准;且均无凝血功能异常、活动性消化性溃疡、重度高血压等溶栓禁忌证。本研究经我院医学伦理委员会批准。将上述患者采用随机数字表法分为两组。观察组47例中,男22例,女25例;年龄65~88岁,平均(76.54 ± 9.82)岁。对照组46例中,男22例,女24例;年龄65~89岁,平均(76.78 ± 10.23)岁。两组年龄、病程等基线资料比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法:对照组二级预防时用药方法:阿司匹林肠溶片(规格25mg,江苏平光制药有限责任公司,国药准字H32026317)口服,100mg/d,1次/d;联合硫酸氢氯吡格雷片(规格75mg,深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20120035)口服,第一天给予300mg/d,1次/d,之后75mg/d,1次/d。观察组二级预防时单用阿司匹林肠溶片口服,100mg/d,1次/d。两组均随访20年。

1.3 观察指标:采用Rankin量表(mRS)对患者用药3年、5年、7年及10年后的临床疗效进行评分,评分在0~2分为溶栓有效;2~6分为溶栓不良。同时结合两组患者各时点颅内出血及病死率来分析最佳停药时机。

1.4 统计学方法:选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析和处理,计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比进行t值检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异和统计学意义。

2 结果

2.1 随访:所有患者随访期间因更换联系方式、家庭住址变更等原因失联,观察组失联2例,对照组失联1例。最终纳入病例90例。

2.2 两组溶栓各时点溶栓有效率的比较:观察组各时点溶栓有效率均较对照组显著较低($P < 0.05$);用药5年两组溶栓有效率均较用药3年显著较高($P < 0.05$);继续用药10年两组溶栓有效率较用药5年显著较低($P < 0.05$)。见表1。

表1: 两组各时间点溶栓有效率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 用药3年 | 用药5年 | 用药7年 | 用药10年 |
|----------|----|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 观察组 | 45 | $63.21 \pm 5.78^*$ | 75.45 ± 7.68 | $76.15 \pm 10.47^*$ | $71.53 \pm 4.82^*$ |
| 对照组 | 45 | $74.13 \pm 7.35^*$ | 90.23 ± 9.27 | $91.21 \pm 5.46^*$ | $86.02 \pm 6.36^*$ |
| χ^2 | | 7.834 | 8.236 | 8.556 | 12.181 |
| P值 | | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |

注:与用药5年比较,* $P < 0.05$,[#] $P > 0.05$ 。

2.3 两组溶栓各时点颅内出血率的比较:观察组各时点颅内出血率均较对照组显著较低($P < 0.05$);用药5年两组颅内出血率与用药3年比较无统计学意义($P > 0.05$);继续用药10年两组颅内出血率较用药5年显著较高($P < 0.05$)。见表2。

表2: 两组各时间点颅内出血率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 用药3年 | 用药5年 | 用药7年 | 用药10年 |
|----------|----|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 观察组 | 45 | $16.37 \pm 2.23^*$ | 17.25 ± 2.46 | $18.35 \pm 3.06^*$ | $23.02 \pm 5.26^*$ |
| 对照组 | 45 | $25.21 \pm 4.78^*$ | 26.25 ± 2.43 | $27.15 \pm 3.27^*$ | $29.63 \pm 4.82^*$ |
| χ^2 | | 11.243 | 17.460 | 13.181 | 6.215 |
| P值 | | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 | < 0.05 |

注:与用药5年比较,* $P < 0.05$,[#] $P > 0.05$ 。

2.4 两组溶栓各时点病死率的比较:两组各时点病死率组间比较无统计学意义($P > 0.05$);用药5年两组病死率与用药3年比较无统计学意义($P > 0.05$);继续用药10年两组病死率较用药5年显著较高($P < 0.05$)。见表3。

表3: 两组各时间点病死率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 用药3年 | 用药5年 | 用药7年 | 用药10年 |
|----------|----|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 观察组 | 45 | $7.28 \pm 2.54^*$ | 7.31 ± 2.37 | $8.37 \pm 3.01^*$ | $9.59 \pm 3.36^*$ |
| 对照组 | 45 | $7.63 \pm 2.63^*$ | 7.94 ± 2.13 | $8.12 \pm 3.16^*$ | $10.32 \pm 4.11^*$ |
| χ^2 | | 0.642 | 1.326 | 0.384 | 0.922 |
| P值 | | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |

注:与用药5年比较,* $P < 0.05$,[#] $P > 0.05$ 。**3 讨论**

随着我国步入老龄社会、饮食结构的调整,脑卒中的患病率在我国呈逐年上升的趋势,已成为影响我国老龄患者寿命的第三大原因^[4]。三级预防原则是临床上用于改善患者预后,提高其生存率的有效措施。而二级预防是指对既往有脑卒中病史的患者实施早期诊断、治疗措施,以达到防止患者发生严重脑血管病的目的^[5]。大量实验资料显示,有效的预防措施可降低脑卒中的复发率,提高患者的生存率^[6]。

本研究显示,观察组各时点溶栓有效率低于对照组($P < 0.05$),表明氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑卒中患者的溶栓疗效显著;但观察组颅内出血率低于对照组($P < 0.05$),表明氯吡格雷联合阿



司匹林可显著增加患者颅内出血事件的发生率；两组各时点病死率组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)，可能与本研究所选取的样本量较小有关。氯吡格雷与阿司匹林在抑制血小板聚集作用上具有协同作用，二者联用，势必会显著提高患者的溶栓疗效^[7]。张德华^[8]在对52例进展性卒中患者给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗时，研究发现阿司匹林联合氯吡格雷对提高脑卒中患者疗效的可行性。本研究还显示用药5年观察组溶栓有效率较用药3年显著较高 ($P < 0.05$)，颅内出血率及病死率与用药3年、用药7年比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。但继续用药10年观察组溶栓有效率较用药5年显著较低，颅内出血率、病死率较用药5年显著较高，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明在卒中二级预防中长期服用阿司匹林在提高患者5年内生存率是可行的；但继续用药疗效不显著，且会因长期使用阿司匹林导致患者的颅内出血率提高，这可能与患者长期用药出现阿司匹林抵抗、药物不良反应等因素引起。因而可以将用药5年作为脑卒中二级预防中阿司匹林的停用时机。但本研究对阿司匹林停用时的分析研究还有些不足，随访中未评估患者的服药依从性等因素对两组患者用药疗效及颅内出血率的影响。因而本研究还有待完善。

综上，脑卒中二级预防中阿司匹林单用患者的溶栓疗效虽低于阿司匹林联合氯吡格雷治疗组，但其颅内出血率较低，安全可靠。同时可将用药5年作为脑卒中二级预防中阿司匹林的停用时机。

参考文献

(上接第179页)

析意义 ($P < 0.05$)；两组的 β -HCG 和黄体酮水平在治疗后都有了明显升高 ($P < 0.05$)，观察组与对照组相比， β -HCG 和黄体酮水平升高更明显，且有统计学分析意义 ($P < 0.05$)；观察组的不良反应率比对照组低4.48%。这一结果也进一步说明了烯丙雌醇联合盐酸利托君的方法在临床治疗中疗效较好，能够显著提高妊娠的成功率，且不良反应较小，可在临床中运用推广。

参考文献

[1] 袁金兰, 杨岚. 烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产的疗效

[1] 戴杰, 周永, 李新玲, 等. 影响后循环脑梗死急性期阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板治疗预后的相关因素[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(1):22-25.

[2] 郝冬琳, 吴波娜, 毛伦林, 等. 强化抗血小板治疗在缺血性卒中复发高危患者二级预防中的临床研究[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(6):637-641.

[3] 孙毅, 刘喜平. 阿司匹林与氯吡格雷联用与阿司匹林单独应用在房颤性卒中后二级预防中的对比研究[J]. 东南国防医药, 2013, 15(6):632-634.

[4] 蒲明军, 陈军, 杨伟业, 等. 阿司匹林联合氯吡格雷对缺血性轻度颈动脉狭窄患者卒中二级预防的作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(9):925-929.

[5] 吴惠民. 阿托伐他汀、阿司匹林、氯吡格雷联合治疗进展性卒中临床疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(11):1701-1702.

[6] 王天瑶, 代大伟, 范宇威, 等. 缺血性卒中二级预防中的抗血小板治疗及其研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2014, (5):573-576, 593.

[7] 温宏峰, 王瑞彤, 李继来, 等. 缺血性卒中患者阿司匹林或氯吡格雷及其联合应用抗血小板治疗的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(3):180-182.

[8] 张德华. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性卒中中的疗效及其机制探讨[J]. 山东医药, 2013, 53(8):51-53.

观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015(12):1580-1582.

[2] 谢红雨. 利托君与烯丙雌醇联用治疗习惯性流产的效果观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 2013, 22(12):105-105.

[3] 李绮环. 应用烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产的临床疗效[J]. 中国处方药, 2015, 13(1):41-42.

[4] 孔庆颖. 探讨烯丙雌醇联合利托君治疗习惯性流产的临床疗效[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(31):121-122.

[5] 黎俊伶. 习惯性流产临床治疗体会[J]. 成都医学院学报, 2013, 7(02):96-96.

(上接第180页)

参考文献

[1] 赵帅, 韩冰, 孟祥伟. 大剂量阿司匹林肠溶片联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的临床疗效与安全性[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(17):132-133.

[2] 夏柳录, 王瑜清. 大株红景天注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(05)

:518-521.

[3] 邓艳梅. 奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 19(12):87-88.

[4] 王小凤, 许为勇, 吴雪松. 丁苯酞联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(13):14-15.

[5] 李红飞, 何松彬. 疏血通注射液联合奥扎格雷钠治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(19):44-47.

(上接第181页)

离, 阻止 Ca^{2+} 进入细胞内, 使血管平滑肌舒张, 外周小动脉扩张, 外周阻力减轻了, 血压也下降了。其拥有长达35h~50h的半衰期, 接近10%谷峰比值, 降压效果强效、持久、平稳, 是一种老年高血压的基础用药, 能够很好的控制清晨血压及血压变异性^[7]。马来酸依那普利是一种长效血管紧张素转换酶抑制剂类药物, 此药服用后药效虽慢, 但其能较长时间维持, 可对基础血压起到较好地控制。

本次研究选择服用苯磺酸氨氯地平分散片与马来酸依那普利片的患者资料, 分别对比其治疗社区老年高血压病的效果, 结果表明氨氯地平、依那普利对治疗社区老年高血压病均安全长效, 但氨氯地平比依那普利控制血压的效果更优。为了能够更好的控制社区老年高血压患者的清晨血压, 笔者团队试着将两药联合使用, 发现联合用药在控制血压方面同样比马来酸依那普利片更好, 不过将其与苯磺酸氨氯地平分散片进行对比, 不具有统计学意义 ($P < 0.05$)；尽管联合用药对血压的控制的效果与苯磺酸氨氯地平分散片相似, 但如果从降压达标率上来看, 两药联用可有效控制血压的达标率, 治疗效果更加明显。不过为了让本次研究结论成立, 有待更进一步加大样本量分析。

综上所述, 氨氯地平、依那普利对治疗社区老年高血压病均安全

长效, 但氨氯地平比依那普利控制血压的效果更优, 若两药联用可有效控制血压的达标率, 治疗效果更加明显。

参考文献

[1] 孙曙平. 不同剂量缬沙坦联合氨氯地平治疗老年高血压的临床效果评价[J]. 中国医药导报, 2014, 11(4):81-83.

[2] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2010年修订版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.

[3] 陈树根, 丁家崇, 刘显庆, 等. 氨氯地平联合依那普利在老年高血压治疗中的疗效[J]. 中外医学研究, 2014, 15(1):1-2, 3.

[4] 宋海宁, 赖海燕, 李茜. 依那普利或厄贝沙坦联合氢氯噻嗪治疗中重度高血压的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16):1563-1565.

[5] 沈小梅, 张巨艳. 清晨高血压的发生机制及防治措施的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(4):446-448.

[6] 葛均波. 从《清晨血压临床管理中国专家指导建议》看清晨血压临床实践的重要性[J]. 中华高血压杂志, 2015(6):513-515.

[7] 阎焜. 国产与进口苯磺酸氨氯地平治疗高血压病的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(3):452-453.