

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.026

双联抗血小板聚集治疗急性缺血性脑血管病合理用药评价*

邱硕程¹, 谭钰涵¹, 黄志伟¹, 谭家豪¹, 王建欣^{2△}, 杨继章²

(1. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第一医院药学部, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 分析双联抗血小板药物治疗高复发风险的急性非心源性短暂性脑缺血发作(TIA)或轻型缺血性脑卒中(IS)的合理性和疗效。方法 收集河北医科大学第一医院2018年7月至2019年7月收治的926例有高复发风险的急性非心源性TIA或轻型IS患者的病历及慢病管理档案,对双联抗血小板药物的使用合理性进行评价,将患者分为合理组(666例)和不合理组(260例),通过对比两组患者出院90d内的复发率来评价其疗效。结果 926例患者中,双联抗血小板药物使用合理666例,合理率为71.92%;不合理用药病历260例,不合理率为28.08%。其中,未使用双联抗血小板药物78例(8.42%),给药时间不及时23例(2.48%),氯吡格雷首剂量不足300mg 112例(12.10%)和疗程不够102例(11.23%)。合理组出院90d内的复发率为4.05%,明显低于不合理组的11.15% ($P < 0.05$)。结论 双联抗血小板药物的临床使用存在不合理现象,应正确有效使用,以降低复发风险。

关键词:短暂性脑缺血发作;缺血性脑卒中;阿司匹林;氯吡格雷;合理用药

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0087-04

Rational Drug Use of Dual Antiplatelet Aggregation in the Treatment of Acute Ischemic Cerebrovascular Disease

QIU Shuocheng¹, TAN Yuhuan¹, HUANG Zhiwei¹, TAN Jiahao¹, WANG Jianxin², YANG Jizhang²

(1. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050011; 2. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031)

Abstract: Objective To analyze the rationality and efficacy of dual antiplatelet drugs in the treatment of acute non-cardiac transient ischemic attack (TIA) with high risk of recurrence or mild ischemic stroke (IS). **Methods** The medical records and chronic disease management files of 926 patients with acute non-cardiac TIA with high risk of recurrence or mild IS were collected from July 2018 to July 2019 in The First Hospital of Hebei Medical University. According to the rationality of the use of dual antiplatelet drugs, the patients were divided into the reasonable group (666 cases) and the unreasonable group (260 cases). The curative effect was evaluated by comparing the recurrence rates of the two groups within 90 d after discharge. **Results** In 926 patients, there were 666 cases of rational use of dual antiplatelet drugs, with a reasonable rate of 71.92%, while there were 260 cases of irrational drug use, with an unreasonable rate of 28.08%. Among them, 78 patients (8.42%) were not given dual antiplatelet drugs, 23 patients (2.48%) were not given the drug timely, 112 cases (12.10%) with the first dose of clopidogrel less than 300 mg and 102 cases (11.23%) had the insufficient course of treatment. The recurrence rate of the reasonable group within 90 d after discharge was 4.05%, which was significantly lower than 11.15% of the unreasonable group ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical use of dual antiplatelet drugs is unreasonable. It should be used correctly and effectively to reduce the risk of recurrence.

Key words: transient ischemic attack; ischemic stroke; aspirin; clopidogrel; rational drug use

脑卒中是一种常见的脑血管病,现已成为我国致死或致残的首要原因^[1],患病率逐年升高^[2],给患者家庭及社会造成极大的经济负担^[3]。其中,缺血性脑卒中(IS)是由于脑血管发生狭窄、堵塞,脑供血不足所致的脑组织坏死^[4]。短暂性脑缺血发作(TIA)是颈动脉或椎-基底动脉系统短暂性供血不足引起的局灶性脑缺血,一般持续数分钟,可在半小时内恢复,是完全性卒中的危险信号,极易转化为IS^[5]。对于IS和TIA的治疗方法,除血管再通外,对有适应证的患者使用抗血小板聚集药物,是目前有循证医学依据且被国内指南推荐的方法^[6]。《中国脑血管病临床管理指南——缺血性脑血管病临床管理》《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预

防指南2014》《急性缺血性脑血管病的双联抗血小板聚集治疗应用原则》^[7-9]明确指出:对于未接受静脉溶栓治疗的具有高复发风险[TIA早期卒中风险预测工具(ABCD2)评分 ≥ 4 分]的急性非心源性TIA患者或轻型IS患者[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≤ 3 分],应在24h内给予双联抗血小板药物[阿司匹林100mg/d,联合氯吡格雷75mg/d(首日负荷剂量300mg)]治疗21d,可单独给予阿司匹林或氯吡格雷治疗。本研究基于患者病历及慢病管理档案,采用病例对照的研究方法,探讨医院在治疗具有高复发风险的急性非心源性TIA或轻型IS患者时双联抗血小板药物的使用合理性,并评价其疗效。现报道如下。

*基金项目:河北省重点研发计划民生科技专项项目[20377763D];河北医科大学大学生创新性实验计划项目[USIP2020108]。

第一作者:邱硕程,男,大学本科,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiushuocheng@qq.com。

△通信作者:王建欣,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与慢病管理,(电子信箱)wjx1561@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[10]中的相关诊断标准,并经头颅 CT 和/或核磁共振(MRI)确诊;IS 患者 NIHSS 不高于 3 分;TIA 患者 ABCD2 评分不低于 4 分。本研究方案经河北医科大学第一医院医学伦理委员会审查批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:原始资料不全或中途放弃治疗;合并肝、肾、心功能不全;凝血功能异常;已接受静脉溶栓治疗;存在阿司匹林或氯吡格雷用药禁忌证。

病例选择与分组:选取河北医科大学第一医院 2018 年 7 月至 2019 年 7 月收治的急性非心源性高复发风险 TIA 或轻型 IS 患者 926 例,分为合理组(666 例)和不合理组(260 例)。其中,男 503 例,女 423 例;平均年龄(66.89 ± 10.47)岁;高复发风险 TIA 患者 52 例(5.62%),轻型 IS 患者 874 例(94.38%)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	合理组	不合理组	t 值	χ^2 值	P 值
性别(男/女,例)	356/310	147/113	-	0.717	0.397
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	66.72 ± 10.62	67.32 ± 10.04	-0.784	-	0.433
NIHSS 评分($\bar{X} \pm s$,分)	2.29 ± 0.88	2.43 ± 0.49	-0.346	-	0.735
ABCD2 评分($\bar{X} \pm s$,分)	4.66 ± 0.86	4.48 ± 0.71	1.109	-	0.268
糖化血红蛋白($\bar{X} \pm s$,%)	7.14 ± 1.86	6.77 ± 0.80	0.552	-	0.586

1.2 方法

调查住院病历及临床药师为患者建立的慢病管理档案,记录 926 例患者入院时的凝血指标、住院期间的治疗方案、服药疗程、出院 90 d 内的复发情况。依据《中国脑血管病临床管理指南——缺血性脑血管病临床管理》的推荐意见及相关研究文献^[7-9],对上述病例进行评价分析。评价标准:是否使用双联抗血小板药物;是否在发病 24 h 内给予双联抗血小板药物;氯吡格雷首剂量是否为 300 mg;双联抗血小板药物的疗程是否为 21 d。

1.3 干预方法

合理组:发病 24 h 内给予轻型 IS 或高复发风险 TIA 患者启动双联抗血小板治疗,即首日口服阿司匹林肠溶片(Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l., 国药准字 J20171021,规格为每片 100 mg)100 mg,联合硫酸氢氯吡格雷片(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 J20180029,规格为每片 75 mg)300 mg,之后口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d,联用硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d,维持治疗 21 d。

不合理组:未按上述要求用药。

1.4 观察指标与疗效评价标准

采用 NIHSS 评分评估神经功能缺损情况^[7]。以患者

90 d 内再次入院的复发率及治疗前后 NIHSS 评分差异对治疗效果进行评价^[11]。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料用频数或率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合理用药分析

合理用药分析见表 2。疗效评价结果见表 3。

表 2 双联抗血小板药物使用不合理情况($n = 926$)

不合理用药类型	例数	百分比(%)
药物选择不合理	78	8.42
硫酸氢氯吡格雷片首次给药剂量不合理	112	12.10
给药时机不合理	23	2.48
疗程不合理	104	11.23

表 3 两组患者凝血指标、复发率、NIHSS 评分比较($n = 926$)

组别	PLT ($\bar{X} \pm s, \times 10^9$)	FIB ($\bar{X} \pm s, \times 10^6$)	复发/未复发 [例(%)]	NIHSS 评分($\bar{X} \pm s$,分)	
				入院前	入院后
不合理组	216.42 ± 62.36	3.02 ± 0.64	27(4.05)/639(95.95)	2.29 ± 0.88	1.29 ± 0.70
合理组	211.66 ± 46.35	2.99 ± 0.56	29(11.15)/231(88.85)	2.43 ± 0.49	2.14 ± 0.64
t 值	-0.515	-0.234	16.590	-0.346	-2.216
P 值	0.607	0.815	<0.001	0.735	0.047

注:PLT 为血浆血小板,FIB 为血纤维蛋白原。

3 讨论

TIA 和轻型卒中是最主要的脑血管病急症,越早期卒中复发风险越高^[12]。为降低复发风险,应及时启动早期诊治和二级预防,使用抗血小板聚集药物治疗是目前最常用的方法^[13],以阿司匹林和氯吡格雷最常用。阿司匹林可使体内的环氧合酶-1(COX-1)乙酰化,乙酰化产物可抑制体内过氧化物的形成,减少血栓素 A_2 (TXA₂)的生成,减少血小板聚集,预防新血栓形成;清除患者体内自由基,减少对神经的损伤。氯吡格雷可选择性阻断血小板表面的受体与二磷酸腺苷(ADP)的结合,减少血小板表面糖蛋白 IIb/IIIa 受体的活化;通过阻断 ADP 引起的血小板活化扩增,减少血小板聚集;直接清除自由基,防止自由基与多不饱和脂肪酸反应,防止脂质过氧化,减少对脑细胞的进一步损伤,保护血管内皮细胞,进一步改善患者临床症状和神经功能^[14-15]。因此,联用阿司匹林和氯吡格雷,可从不同方面抑制血小板聚集和预防血栓破裂,避免缺血缺氧对神经功能的进一步损伤,降低血小板抵抗的风险;两药联用具有协同作用,显著提高临床疗效,缓解血液的过度调节,改善神经细胞的损伤状态^[16]。合理的抗血小板聚集药物治疗可降低急性缺血性卒中的复发率和病死率,改善预后。

根据指南推荐的治疗方案提示,医院在使用双联抗血小板治疗高复发风险的急性非心源性 TIA 或轻型 IS

时存在用药不合理现象,具体如下:1)未使用双联抗血小板药物治疗。在本次纳入病历中,对于高复发风险的急性非心源性 TIA 或轻型 IS 患者,未使用双联抗血小板药物治疗者有 78 例(占 8.42%)。据文献[13,17-19]报道,阿司匹林联合氯吡格雷治疗的临床效果显著优于阿司匹林或氯吡格雷单独治疗。2)氯吡格雷首剂量未达 300 mg。本次不合理用药的病历中,使用氯吡格雷首剂量不足 300 mg 的病历最多(112 例,占 12.10%)。氯吡格雷首剂量 300 mg 后 75 mg/d 的给药方案能快速起到抗血小板的作用,使用 300 mg 的氯吡格雷负荷剂量可使其抗血小板聚集作用在 5 h 内达 80%,而不给予负荷剂量的抗血小板聚集作用在给药后 24 h 内仅为 22%^[20]。3)未在 24 h 内尽快给药。对于适宜的患者未在 24 h 内给药的病历有 23 例(占 2.48%)。HONG 等^[21]的亚组分析表明,24 h 内给予双联抗血小板治疗较 24~48 h 内给药的卒中复发率降低 10.2%。4)应用时间不足或超过 21 d。共发现 104 例双联抗血小板药物的应用疗程不足或超过 21 d(占 11.23%)。长期应用双联抗血小板治疗较单用阿司匹林的出血风险增加了 1.32 倍^[22]。吴燕子等^[23]的 Meta 分析显示,在短期内阿司匹林联合氯吡格雷的双联治疗和阿司匹林或氯吡格雷的单独治疗,出血事件发生率和不良反应发生率无显著差异。WANG 等^[19]研究表明,对于高复发风险的急性非心源性 TIA 或轻型 IS 患者,采用 24 h 内给予阿司匹林和氯吡格雷,且氯吡格雷首次给予 300 mg 的双联抗血小板治疗 21 d 的方案,可降低 32% 的复发风险和 31% 的血管事件发生风险,且并未增加出血风险。由于双联抗血小板药物的应用时间过长易增加出血风险,而应用时间不足会降低抗血小板的效果,故疗程应严格控制在 21 d,以期在保证临床疗效的基础上,不增加不良反应发生率和出血风险。

2019 年《中国脑血管病临床管理指南——缺血性脑血管病临床管理》中推荐,对于未接受静脉溶栓治疗的急性非心源性高复发风险 TIA 及轻型 IS 患者,在发病 24 h 内使用双联抗血小板治疗(阿司匹林 100 mg/d,联合氯吡格雷 75 mg/d,氯吡格雷首日负荷剂量为 300 mg),并持续 21 d 后可改为单用氯吡格雷 75 mg/d,能显著降低 90 d 的卒中复发(I 类推荐,A 级证据)。该方案在降低卒中复发风险、提高疗效的同时,并未增加出血风险。本研究结果显示,对照组患者出院后 90 d 内复发率明显高于试验组患者,且试验组经治疗后神经功能的改善程度也显著优于对照组,与上述结论相符。通过疗效评价表明,前述不合理用药现象可能会导致患者复发率增加,不利于改善神经功能。因此,治疗急性非心源性高复发风险 TIA 及轻型 IS 患者时,应严格遵守指南要求的 24 h 内双联给药治疗 21 d,且氯吡格雷首次给药 300 mg 的原则。

不合理用药现象的发生,大多是由于患者的治疗依从性差、医务工作者及相关人员的宣教不足、医师未严格遵循指南意见或未注重患者筛选、药师缺乏细致的用药指导与监督等。周立东等^[24]研究表明,医师或药师的用药指导能显著提升患者的出院用药依从性,减少脑卒中的复发率。因此,临床医师应注意药物的合理使用,应用指南指导实际临床工作时,严格注意纳入及排除标准,依据具体卒中病情进行用药选择;使用抗血小板药物时应密切关注患者的出血情况和各项体征,及时调整药物,以获得更好的治疗效果;应在临床工作中重视处方点评工作,对于药物选择不合理、给药剂量不合理等问题,应依据指南及患者具体病情给出相应的用药建议,并与临床药师及时沟通、密切协作,提高药学监护水平。同时,医务人员应在用药方面加强对患者的宣教,提高患者的用药依从性,减少因患者依从性差而导致的不良反应,确保用药安全、有效。

本研究具有一定的局限性,如研究样本的筛选和统计可能存在偏倚或缺漏,研究对象仅为在本院就诊住院的患者,无法收集患者完整病程信息可能导致复发率出现偏差。由于研究对象大多合并高血压,且未排除生活因素等造成的影响,后期仍需加大样本量,全方位完整记录患者的病程,进一步促进临床药师与临床医师的交流和沟通,做好对患者的用药教育,推动双联抗血小板聚集治疗急性缺血性脑血管病方案的应用。

参考文献:

- [1] PALM F, PUSSINEN PJ, AIGNER A, et al. Association between infectious burden, socioeconomic status, and ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 117-123.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨 弋, 等. 《中国脑卒中防治报告 2017》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(11): 611-617.
- [3] 李兰翠, 巫嘉陵, 董 虹. 脑卒中经济负担的影响因素[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(3): 230-232.
- [4] CHANG P, PRABHAKARAN S. Recent advances in the management of acute ischemic stroke[J]. *F1000 Res*, 2017, 6: 484.
- [5] 纪宝平. 阿司匹林联合氯吡格雷对短暂性脑缺血发作的临床效果观察[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(12): 90-91.
- [6] JAUCH EC, SAVER JL, ADAMS HP JR, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [7] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——缺血性脑血管病临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(7): 709-726.
- [8] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [9] 吴川杰, 宋海庆, 王玉平, 等. 急性缺血性脑血管病的双联抗