

水蛭素合用阿司匹林与氯吡格雷治疗 TIA 的疗效和卫生经济学比较

朱 沂¹, 龙 江¹, 李红燕¹, 周亚丽¹, 谭毓绘¹, 莫合塔尔¹, 张晓莺², 彭颜辉³,
张丽萍⁴, 海 力¹, 玛依努尔¹, 牛晓珊¹, 帕丽达¹, 曼古努尔¹, 施培培¹

(1新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆乌鲁木齐 830001; 2新疆生产建设兵团医院;
3新疆建工医院; 4新疆乌鲁木齐友谊医院)

[摘要] **目的** 比较水蛭素合用阿司匹林与氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作 (TIA) 的疗效和卫生经济学差异。
方法 59 例 TIA 随机分成两组, 实验组口服水蛭素 0.32 g 次, 3 次 /d 阿司匹林 100 mg/d 对照组口服氯吡格雷 75 mg/d 观察治疗后 90 d 内的治疗效果, 比较两组不同时期内缺血性脑血管事件的病例数、出血等不良事件的发生率和治疗费用。**结果** 两组在降低 90 d 内缺血性脑血管事件方面无显著性差异。水蛭素合用阿司匹林组的治疗费用为单用氯吡格雷的 42%。两组出血发生率无显著性差异。**结论** 水蛭素合用阿司匹林降低 TIA 患者 90 d 内缺血性脑血管事件风险的疗效与单用氯吡格雷相似, 而治疗费用显著低于氯吡格雷, 但可能会增加出血的风险。

[关键词] 脑缺血发作; 短暂性; 氯吡格雷; 水蛭素; 阿司匹林

[中图分类号] R743.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1002-266X(2009)04-0026-03

Comparison between hirudin with aspirin and clopidogrel for the treatment of TIA
in therapeutic effect and hygienic economics

ZHU Yi¹, LONG Jiang LI Hong-yan ZHOU Ya-li TAN Yu-hui MOHETAER,
ZHANG Xiao-ying PENG Yan-hui ZHANG Li-ping HAILI MAYINUER,
NIU Xiao-shan PALIDA MANGUNUER SHI Pei-pei

(1 People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, P. R. China)

Abstract **Objective** To Compare the therapeutic effect and hygienic economics between hirudin with aspirin and clopidogrel for the treatment of transient ischemic attack. **Methods** 59 patients with TIA were randomly divided into 2 groups, group A took aspirin 100 mg/d and hirudin 960 mg/d, group B took clopidogrel 75 mg/d, every one was followed up for 90 days. The incidence of cerebral infarction and TIA recurrence were compared between the two groups, bleeding rate and cost were also compared. **Results** No significant difference of incidence of cerebral infarction and TIA recurrence was found between the two groups. The cost in group A was only 42 percent of that in group B. No significant difference of bleeding rate was found either. **Conclusion** The therapeutic effectiveness of hirudin with aspirin was the same as clopidogrel in reducing the risk of TIA recurrence and the incidence of cerebral infarction within 90 days, although the cost was much lower than later, and risk of bleeding may be increased.

Key words: ischaemic attack; transient; clopidogrel; hirudin; aspirin

短暂性脑缺血发作 (TIA) 是缺血性脑血管病常见类型之一, 目前以抗血小板聚集和抗凝治疗为主要手段。研究结果已经显示出氯吡格雷对阿司匹林的优势, 但成本较高。水蛭素作为肝素样抗凝药物, 可能作为阿司匹林联合使用药物的一种选择以提高 TIA 的治疗效果。我们采用随机对照的研究方法对水蛭素合用阿司匹林与氯吡格雷治疗 TIA 的疗效、

安全性和卫生经济学指标进行比较, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选标准: 符合全国第四届脑血管病学术会议制定的 TIA 诊断标准^[1]; 近期发病, 起病 2 周内; 头颅 CT 或 MRI 排除出血; 无全身严重并发症。排除标准: 年龄 > 90 岁; 有意识障碍; 其他脑部器质性疾病如脑肿瘤; 合并严重心、肺、肝、肾等重

要脏器疾病;近期有出血病史;依从性差,家属不配合。选择 2002年 8月~2006年 2月 4家研究单位的住院和门诊患者。符合上述入选标准的 TIA 患者 64例,随机分成实验组和对照组。进入意向性治疗 59例,实验组 30例,男 17例、女 13例,年龄 (64.9±6.86)岁,既往有高血压 19例、糖尿病 4例、脑梗死史 7例, TIA 发作类型为颈动脉系统、椎基底动脉系统各 15例, TIA 发作频率均≤3次 /d。对照组 29例,男 15例、女 14例,年龄 (65.2±7.84)岁,既往有高血压 19例、糖尿病 4例、脑梗死史 6例, TIA 发作类型为颈动脉系统 16例、椎基底动脉系统 13例, TIA 发作≥4次 /d 2例、≤3次 /d 27例。两组临床资料有可比性。

1.2 治疗方法 实验组:阿司匹林 100 mg/d 水蛭素 (商品名脑血康) 0.32 g 3次 /d口服,连续使用 90 d。对照组:氯吡格雷 (商品名波立维) 75 mg/d 连续口服 90 d。允许合并用药:抗高血压药、降糖药、他汀类降血脂药。禁止合并使用溶栓、其他抗凝或降纤药物。

1.3 随访时间、方法 每例患者随访时间为 90 d。由固定专科医生对每位患者按照随访要求填写随访表。按照盲法的要求进行随访。本地患者要求来医院门诊随访,外地患者通过电话了解病情。分别记录治疗后≤3 d、4~10 d、11~30 d、31~60 d、61~90 d等不同观察时期的病情变化。

1.4 观察指标和终点 观察指标:不同观察时期 TIA 再发作即复发的例数;不同观察时期脑梗死发生的例数;皮肤黏膜出血、便血或其他不良事件发生的时间和病情。终点:脑梗死;出血;其他严重不良事件。如有不良事件发生,立即进行相应处理。卫生经济学指标:计算每人每日药物费用。

1.5 统计学方法 应用 PEMS 3.1 软件对数据进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。相对危险度 (RR) 统计采用危险度分析的队列研究 (双侧, $\alpha=0.05$)。

2 结果

2.1 治疗有效性比较 两组在治疗后 90 d 内 TIA 复发和进展为脑梗死的病例分布情况见表 1。两组发生缺血性脑血管事件 (包括 TIA 复发和脑梗死) 16例 (27.12%), 其中实验组 7例 (23.33%), 对照组 9例 (31.03%)。实验组与对照组比较, 相对危险度 $RR=0.7519$, $P=0.5701$ 。两组共有 4例 (6.78%) 发生脑梗死, 其中实验组 1例 (3.33%), 发生在治疗 30 d 后; 对照组 3例 (10.34%), 均发生在治疗后第 2 天。实验组与对照组比较, $RR=0.3222$, P

$=0.3011$ 。TIA 复发率实验组为 20.69%, 对照组为 23.08%, $RR=0.8966$, $P=0.8499$ 。

表 1 两组 90 d 内 TIA 复发和进展为脑梗死的病例分布 (例)

观察时间	对照组			实验组		
	复发	梗塞	合计	复发	梗塞	合计
≤3 d	5	3	8	2	0	2
4~10 d	1	0	1	2	0	2
11~30 d	0	0	0	1	0	1
31~60 d	0	0	0	1	1	2
61~90 d	0	0	0	0	0	0
合计	6	3	9	6	1	7

2.2 安全性评价 本研究中共有 2例 (3.38%) 发生出血性不良事件, 且均发生在实验组, 两组间比较无统计学差异 ($\chi^2=0.4832$, $P=0.4870$)。1例于治疗 30 d 时出现皮肤出血点, 1例于治疗后 60 d 出现黑便, 均停止试验并作相关治疗。无其他不良事件发生。

2.3 卫生经济学评价 两组药物治疗费用统计, 对照组每人每天使用氯吡格雷的费用为 22.71 元; 实验组每人每天使用水蛭素的费用为 9.00 元, 合用阿司匹林后费用增加到 9.59 元。水蛭素合用阿司匹林后, 平均费用约为氯吡格雷的 42%。

3 讨论

TIA 90 d 内发生卒中的危险性在 10% 以上, 约 5% 在 48 h 内发生缺血性卒中^[2-3], 因此 TIA 90 d 内的治疗选择十分重要。本研究结果显示, 在使用氯吡格雷或水蛭素合用阿司匹林后, 90 d 内缺血性脑血管事件的总发生率 (包括脑梗死和 TIA 复发) 为 27.12%, 而脑梗死的发生率只有 6.78%, 低于文献报道的水平, 提示以上治疗都能有效减少脑梗死的发生。

国际卒中大会颁布的“卒中和 TIA 二级预防指南”^[4]将氯吡格雷列为一线选择药物, 适用于所有非心源性栓塞的卒中和 TIA 患者。氯吡格雷属于第二代抗血小板药物, 通过抑制 ADP 诱导的血小板活化而抑制血小板聚集。CAPRIE 等研究已经证实氯吡格雷对缺血性卒中的预防疗效优于阿司匹林^[5]。由于氯吡格雷比阿司匹林具有更好的耐受性和治疗效果, 近年来有将其使用范围进一步扩大的趋势。但是由于氯吡格雷的治疗费用相对比较高, 在应用过程中存在一定的障碍, 本组资料中有 2 例因为经济问题退出研究。

针对阿司匹林疗效不佳的状况, 目前国际上双重抗血小板治疗的临床试验主要有阿司匹林联合双嘧哒莫等^[6], 联合用药后显示出较单药的疗效优势, 但双嘧哒莫的头痛等副作用相对较大而使其应用受到一定的限制。在抗血小板联合抗凝药物治疗

缺血性脑血管病方面尚缺乏更多的循证医学证据。文献报道阿司匹林短期联合低分子肝素治疗急性脑梗死的方法有一定的近期疗效^[7]。

在本研究中,我们采用水蛭素合用阿司匹林治疗 TIA 的方法。水蛭素是一条含 65 个氨基酸的单链多肽,作用于凝血酶的非活性底物识别位点和酶活性中心位点,以 1:1 的方式形成紧密的非共价结合的可逆复合物,具有肝素样的抗凝作用,被广泛用于治疗血栓性疾病。水蛭素主要通过影响内源性凝血途径抑制血栓形成,凝血酶与水蛭素结合后激活血小板的作用也减弱^[8-9]。

本研究结果显示,水蛭素合用阿司匹林在降低 90 d 内缺血性脑血管事件发生率方面与单用氯吡格雷接近,而治疗药费用约为氯吡格雷的 42%,在卫生经济学方面显示出一定的优势。本研究结果提示对于经济条件较差的 TIA 患者,水蛭素联合阿司匹林可能是一种较好的选择。2 例出血性不良事件均发生在水蛭素合用阿司匹林组,尽管发生出血的病例较少,没有显示两组间的显著性差异,也应引起足够重视。水蛭素合用阿司匹林是否显著增加出血的风险,尚需要增加样本和延长观察时间进一步研究。

[参考文献]

[1] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.

[2] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABC-CD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack [J]. Lancet 2005, 366(9479): 29-36.

[3] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA [J]. JAMA. 2000, 284(22): 2901-2906.

[4] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association Council on Stroke, cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline [J]. Stroke 2006, 37(2): 577-617.

[5] Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherosclerosis (CAPRIE trial) [J]. Am J Cardiol 2002, 90(7): 760-762.

[6] ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial [J]. Lancet 2006, 367(9523): 1665-1673.

[7] 张东君, 朱士文, 崔贵祥, 等. 低分子肝素钙、阿司匹林联合治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(8): 634-636.

[8] Beat JM, Zuan JB, James H, et al. Dissolution of mural thrombus by specific thrombin inhibition with Hirudin [J]. Circulation 1998, 97(7): 681-685.

[9] 李红燕, 张小宁, 朱沂, 等. 水蛭素和阿司匹林合用对脑梗死患者凝血功能影响的研究 [J]. 中国临床神经科学, 2005, 13(3): 286-288.

(收稿日期: 2008-12-05)

· 告读者 ·

《山东医药》北京编委会人员名单

主任委员

田 伟

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

于 力 陈继营 沈中阳 郑静晨 胡文立 党爱民

委员 (以姓氏笔画为序)

于立新	于春水	王 广	王 宏	王 茜	王 浩	王玉堂	王志强
王建六	王春雪	王晓雷	王培昌	王新伟	王蔼明	韦 洮	牛晓辉
叶 平	叶颖江	邢湘君	吕超贤	朱世殊	朱智明	许 乐	刘 宇
刘玉兰	刘亚波	刘庆春	孙志明	孙常太	孙福成	李为民	李玉秀
李冬梅	李帮清	李捍卫	李盛林	严晓伟	吴 镒	吴新宝	邱宝安
汪德清	陈 凌	陈 凇	陈红松	陈良安	张 川	张 东	张 清
张 晶	张 强	张 巍	张乐萍	张志成	张建中	张荣葆	张培瑞
张新卿	林剑浩	周大彪	周卫东	周迎生	周敬安	柳志红	赵扬玉
赵志刚	赵荣生	姜冠潮	耿 力	夏志伟	夏维波	徐小川	倪 鑫
郭淮莲	唐佩福	展玉涛	曹越辉	梁 萍	梁治矢	康 骅	韩学尧
(韩新巍)	蒋协远	董会卿	窦京涛	臧运金	翟建军	薛连璧	魏 东