

## 阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的疗效观察

王宏艳, 高志欣, 李 玮

天津市第一医院, 天津 300400

**摘要:** **目的** 观察阿加曲班治疗急性脑梗死患者的临床疗效及安全性。**方法** 采用随机、阳性对照研究, 将42例急性脑梗死患者随机分为对照组(20例)和治疗组(22例)。治疗组患者第1、2天每天用阿加曲班60 mg以500 mL生理盐水稀释, 24 h持续静脉泵注; 其后的5 d用阿加曲班20 mg以100 mL生理盐水稀释, 分早晚2次持续静脉泵注, 每次3 h, 持续治疗7 d。对照组患者第1、3天, 每天用巴曲酶10 BU, 以生理盐水100 mL稀释, 第5天巴曲酶5 BU以生理盐水100 mL稀释, 静脉滴注, 1 h内滴完; 巴曲酶共间隔治疗5 d。两组患者在上述治疗的基础上均给予疏血通6 mL, 1次/d, 静脉滴注14 d, 口服阿司匹林100 mg、阿托伐他汀20 mg, 同时控制血压、血糖、对症等基础治疗, 延续至出院后60 d。根据治疗前、后14 d NIHSS评分评定即刻疗效; 根据治疗前及治疗后60 d mRS得分来评价患者临床预后和生活自理能力, 同时观察两组患者的不良反应。**结果** 两组治疗后14 d NIHSS评分均明显低于治疗前( $P < 0.05$ ), 两组比较差异无统计学意义; mRS评分治疗组低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组均未出现出血、皮疹等不良反应。**结论** 阿加曲班治疗急性脑梗死, 疗效确切、安全, 无明显不良反应, 患者后期生活自理能力优于巴曲酶注射液。

**关键词:** 阿加曲班; 巴曲酶; 急性脑梗死

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)04-0581-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.029

## Curative observation of Argatroban Injection in treatment of acute cerebral infarction

WANG Hong-yan, GAO Zhi-xin, LI Wei

Tianjin First Hospital, Tianjin 300400, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of argatroban in the treatment of acute cerebral infarction. **Methods** The patients (42 cases) diagnosed as acute cerebral infarction were randomly divided into treatment (22 cases) and control (20 cases) groups, and the studies were positive controlled. The patients in the treatment group were treated with argatroban (60 mg diluted with 500 mL physiological saline) through 24 h continuous iv pump infusion on the first 2 d. The next 5 d they were treated with argatroban (20 mg diluted with 100 mL physiological saline), through continuous 3 h iv infusion twice daily in the morning and evening. They were treated for 7 d. The patients in the control group were treated with batroxobin (10 BU diluted with 100 mL physiological saline) on the days 1 and 3. On the day 5, they were injected with batroxobin (5 BU diluted with 100 mL physiological saline) through 1h iv drip. Every other day the therapy was continued for the patients until the day 5. The patients in the two groups on the basis of the above treatments were iv infused with Shuxuetong 6 mL, once daily for continuous 14 d, and *po* administered with Aspirin 100 mg and Atorvastatin 20 mg, while the blood pressure and blood sugar were controlled. The other basic symptomatic treatment was continued until 60 d after discharge. The effects were evaluated by index of NIHSS before and 14 d after the treatment. The clinical prognosis and self-care ability were evaluated by index of mRS before and 60 d after the treatment, while the side effects of the two groups were observed. **Results** Within 14 d after the treatment, the NIHSS scores of the two groups were significantly lower than those before the treatment ( $P < 0.05$ ), and the difference between the two groups was not statistically significant. The mRS score in the treatment group was lower than that in the control group, with the significant difference ( $P < 0.05$ ). The patients in the two groups had no bleeding, rash, or other side effects. **Conclusion** Argatroban used for the treatment of acute cerebral infarction is effective and safe with no significant side effects. The patients with argatroban treatment have better self-care ability in the later life than those with Batroxobin Injection.

**Key words:** argatroban; batroxobin; acute cerebral infarction

收稿日期: 2013-04-23

作者简介: 王宏艳(1968—), 女, 副主任医师, 研究方向为脑血管病。Tel: (022)86662963 E-mail: wanghongyanmei@163.com

急性脑梗死是严重危害人类健康的主要疾病之一，是长期致残的首位病因，其病死率排在心肌梗死和癌症之后，居第三位，且复发率较高。急性脑梗死患者发病 24~72 h 内大脑半暗带区仍有被救活的希望。超早期动脉介入溶栓或静脉溶栓的治疗方案是安全有效的，但因治疗时间窗仅为 4.5~6 h，使多数患者不能在有效的窗口内到达医院就诊，另外，还受经济条件及设备的限制，溶栓治疗率也很低，不及 4.3%。

对错过溶栓治疗时间窗及不能溶栓的患者如何抢救、降低致残率是目前临床医师比较关注的热点。防止脑梗死患者早期复发、血栓的延长及防止堵塞远端的小血管继发血栓形成，及早促进侧枝循环建立对急性脑梗死患者同样有重要意义，因此抗栓治疗包括降纤、抗血小板聚集、应用脑保护剂等应贯穿整个脑梗死急性期的治疗过程。本研究以巴曲酶作为对照组，阿加曲班做治疗组，治疗发病超出溶栓时间窗，但在 48 h 内的急性脑梗死患者，取得较好临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

入选病例为天津市第一医院自 2012 年 8 月—2013 年 3 月脑内科住院发病 6~48 h 内急性脑梗死患者 42 例。所有患者均进行详细的病史调查、全面体格检查、凝血四项、血小板、心电图、颅脑 CT 扫描。患者均符合 1995 年全国脑血管病学术会议修订的急性脑梗死诊断标准<sup>[1]</sup>。

### 1.2 入选标准

年龄 45~80 岁；首次发病或既往有静息性脑卒中；无意识障碍，血压控制在 180/100 mmHg (1 mmHg=133 Pa) 以下，NIHSS 评分 3~20 分；颅脑 CT 排除脑出血，责任病灶未显影；未使用抗凝药及抗血小板聚集药；家属同意并签署溶栓协议书。

### 1.3 排除标准

半年内有出血性疾病；严重心、肝、肾功能不全及有血液病者；体温在 38℃ 以上；近期有手术、大创伤者；凝血异常，血小板计数  $<8 \times 10^{10}/L$ ；。

### 1.4 终止标准

病情恶化，出现出血性症状；患者或代理人要求终止治疗者；用药前或首次用药后纤维蛋白原水平低于 1.2 g/L、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 超过正常值 15 s 以上者；其他原因不得不终止治疗者。

## 1.5 药品

阿加曲班注射液由天津药物研究院药业有限责任公司生产，产品批号 120406，规格 20 mL : 10 mg/支，2 支/盒；巴曲酶注射液由北京脱毕西药业有限公司生产，产品批号 20100115；疏血通由牡丹江友博药业有限公司，产品批号 11121912，10 mL/支；阿司匹林由拜耳公司生产，规格 100 mg/片，30 片/盒；阿托伐他汀钙片由北京嘉林药业有限公司生产，批号 20120402，规格 20 mg/片，7 片/盒。

## 1.6 方法

所有患者随机分为治疗组 (22 例) 和对照组 (20 例)。治疗组男 15 例，女 7 例，平均年龄 (65.0 ± 8.2) 岁，其中合并基础疾病高血压 20 例，糖尿病 9 例，颈内动脉系统血栓 14 例，椎动脉系统 8 例。对照组男 13 例，女 7 例，平均年龄 (61.8 ± 7.6) 岁，合并高血压 19 例，糖尿病 8 例，颈内动脉系统血栓 17 例，椎动脉系统 3 例，其中 1 例 10 个月前有脑出血史，无后遗症。两组治疗前临床资料比较无显著差异，具有可比性。

治疗组患者第 1、2 天每天用阿加曲班 60 mg 以 500 mL 生理盐水稀释，24 h 持续静脉泵注；其后的 5 d 用阿加曲班 20 mg 以 100 mL 生理盐水稀释，分早晚 2 次持续静脉泵注，每次 3 h，持续治疗 7 d。对照组患者第 1、3 天每天用巴曲酶 10 BU，以生理盐水 100 mL 稀释，第 5 天巴曲酶 5 BU 以生理盐水 100 mL 稀释，静脉滴注，1 h 内滴完；巴曲酶共间隔治疗 5 d。两组患者在上述治疗的基础上均给予疏血通 6 mL，1 次/d，静脉滴注 14 d，口服阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d，同时控制血压、血糖、对症等基础治疗，延续至出院后 60 d。

## 1.7 疗效评定标准

采用美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS)<sup>[2]</sup> 进行功能缺损评分，在治疗前、治疗后 14 d 各记录 1 次，分值越高，功能缺损越重。基本治愈：NIHSS 评分减少 91%~100%；显著进步：NIHSS 评分减少 46%~90%；进步：NIHSS 评分减少 18%~45%；无效：NIHSS 评分减少或增加 17% 以下。

评定临床预后采用改良 Rankin 量表 (mRs)<sup>[2]</sup> 评分，治疗前及治疗后 60 d 追踪、随访患者，并记录、评价。预后分 0~5 级，逐级加重，0 级为无症状，5 级最重 (卧床尿失禁，日常生活完全依赖他人)。

总有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) / 总例数

### 1.8 不良反应

两组患者在治疗前及治疗后 2 d、7 d，测定凝血四项，分别记录纤维蛋白原、TT、APTT。如果纤维蛋白原 < 1.8 g/L，TT、APTT 延长超过正常值 20 s，则停用 1 d，次日继续治疗。

### 1.9 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件，各组数据采用 *t* 检验，临床疗效采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗组基本治愈 1 例，显著进步 9 例，进步 9 例，总有效率 86.36%，对照组基本治愈 2 例，显著进步 11 例，进步 3 例，有效率 80.00%，两组比较无统计学差异，见表 1。

两组治疗后 14 d 与治疗前比较 NIHSS 评分均可明显降低，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，但治疗后，两组 NIHSS 评分差异无统计学意义。两组治疗后 60 d 随访与治疗前 mRs 评分均可明显降低，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，治疗后，两组 mRs 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较  
Table 1 Comparison on clinical efficacy in two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无变化/例	总有效率/%
对照	20	2	11	3	4	80.00
治疗	22	1	9	9	3	86.36

表 2 两组治疗前后 NIHSS、mRs 评分比较  
Table 2 NIHSS and mRs scoring of two groups before and after treatment

组别	n/例	NIHSS 评分/分		mRs 评分/分	
		治疗前	治疗 14 d	治疗前	治疗后 60 d
对照	20	10.59 ± 0.78	5.36 ± 0.50*	3.18 ± 0.22	0.91 ± 0.20*
治疗	22	9.70 ± 0.48	4.25 ± 0.58*	3.00 ± 0.25	1.75 ± 0.14*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$  与对照组比较: ▲ $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment ▲ $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 不良反应

两组均未出现出血、皮疹等不良反应。治疗组治疗后 2 d TT、APTT 高于治疗前，7 d 后低于 2 d，纤维蛋白原无变化；对照组治疗后 2 d 纤维蛋白原低于治疗前，7 d 后高于 2 d，TT、APTT 无变化。两组均未出现影响治疗的不良反应。

## 3 讨论

血浆纤维蛋白原是参与血栓形成的重要因素，巴曲酶可以降解纤维蛋白的降解产物 D-二聚体，从而达到治疗急性脑梗死的目的，临床证实其安全、有效，因此本研究选用巴曲酶注射液作为对照组。但有时当患者纤维蛋白原低于 1.2 g/L 时，出血风险增加，纤维蛋白原恢复至正常值需要较长时间；但患者的病情还在进展，因此巴曲酶的用药受到限制。

由于凝血酶在血栓形成过程中起核心作用，因此抑制凝血酶的活性防止血栓进一步进展是治疗的关键。阿加曲班对凝血酶具有较强的选择性抑制作用，极低浓度即可抑制由凝血酶所致的纤维蛋白形

成和血小板聚集。阿加曲班是一种低分子直接凝血酶抑制剂，与凝血酶结合阻断凝血酶与其底物结合，不但可以灭活游离的凝血酶，还可以灭活与纤维蛋白结合的凝血酶，发挥抗凝作用<sup>[3]</sup>。阿加曲班易于透过血脑屏障，对凝血酶具有高度的亲和性，只与凝血酶活性部位结合，结合速度非常快，这一过程完全可逆，可防止血小板介导的动脉血栓的形成<sup>[4]</sup>，其抗凝效果可以通过活化部分凝血酶原时间 (APTT) 来监测，具有良好的量效关系<sup>[5]</sup>，通常 APTT 延长到正常值的 1.5~3 倍，停止用药 2~4 h 后 APTT 会恢复到正常水平。

本研究结果表明，对发病 48 h 内的急性脑梗死患者，与治疗前相比，阿加曲班可明显降低 NIHSS、mRs 评分，即刻疗效与巴曲酶注射液治疗效果相当，但远期预后以及患者的生活自理能力均优于巴曲酶注射液，同时出血等不良反应少，药物代谢快，用药安全。因此，阿加曲班是治疗急性脑梗死的有效药物之一，尤其适合在基层医院推广应用。

## 参考文献

- [1] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病诊断要点及临床功能缺损程度评分标准 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(26): 379.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病防治指南(试行版) [S]. 2005: 81-84.
- [3] Escolar G, Bozzo J, Maragall S. Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anti-coagulant actions [J]. *Drugs Today(Barc)*, 2006, 42(2): 223-236.
- [4] Jang I K, Gold H K, Ziskind A A, *et al.* Prevention of platelet-rich arterial thrombosis by selective thrombin inhibition [J]. *Circulation*, 1990, 81(1): 219-225.
- [5] Engstrom M, Rundgren M, Schott U, *et al.* An evaluation of monitoring possibilities of argatroban using rotational thromboelastometry anartial and avated parital thromboplastin time [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54: 86-91.