

## 阿加曲班注射液治疗急性脑梗死患者的有效性和安全性观察

陈长青, 赵伟苗, 贺同页, 杨晓丹

中国人民解放军第254医院 神经内科, 天津 300142

**摘要:** **目的** 观察阿加曲班注射液对急性脑梗死患者的有效性和安全性。**方法** 2010年12月—2012年12月在中国人民解放军第254医院住院的急性脑梗死患者60例随机分为治疗组(30例)和对照组(30例), 两组患者均给予降脂、调控血压、控制血糖等对症支持治疗, 对照组在此基础上口服阿司匹林片, 1片/次, 1次/d; 治疗组给予阿加曲班注射液, 第1、2天每天用阿加曲班注射液60 mg, 以500 mL生理盐水稀释, 24 h持续静脉滴注; 其后5 d每天用阿加曲班注射液10 mg以250 mL生理盐水稀释, 分早晚2次持续静脉滴注, 每次3 h, 两组均连续治疗7 d。观察、统计两组患者治疗7、14 d的NIHSS评分改善情况和不良反应发生情况。**结果** 两组治疗后7、14 d与治疗前比较NIHSS评分均明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组较对照组降低更明显, 两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组与对照组总有效率分别为93.3%、76.7%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者均无严重不良反应发生。**结论** 阿加曲班注射液对急性脑梗死有较好的治疗效果, 且无不良反应发生。

**关键词:** 阿加曲班注射液; 阿司匹林; 急性脑梗死

**中图分类号:** R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)05-0749-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.024

## Observation of efficacy and safety on Argatroban Injection in treatment of patients with acute cerebral infarction

CHEN Chang-qing, ZHAO Wei-miao, HE Tong-ye, YANG Xiao-dan

Department of Neurology, Chinese PLA 254 Hospital, Tianjin 300142, China

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of Argatroban Injection in the treatment of the patients with acute cerebral infarction. **Methods** The patients (60 cases) diagnosed as acute cerebral infarction in Chinese PLA 254 Hospital from December 2010 to December 2012 were randomly divided into treatment (30 cases) and control (30 cases) groups. The two groups were given the treatment to reduce blood fat, and control blood pressure and sugar. In addition, the patients in the control group was *po* administered with Aspirin, 1 pill/time, once daily. The treatment group was treated with Argatroban Injection (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 Injection (10 mg diluted with 250 mL physiological saline), through continuous 3 h iv infusion twice daily in the morning and evening. The patients in the two groups were treated for 7 d. NIHSS scoring and adverse reactions were observed and evaluated after the treatment for 7 d and 14 d, at the same time. **Results** Within 7 d and 14 d after the treatment, the NIHSS scores of the patient in the two groups were significantly lower than those before the treatment ( $P < 0.05$ ), and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The efficiency for the patients both in the treatment and control groups were 93.3% and 76.7% with the significant difference ( $P < 0.05$ ). There was no adverse reaction in the two groups. **Conclusion** Argatroban Injection has an accurate curative effect on the progressive cerebral infarction, but has no adverse reaction.

**Key words:** Argatroban Injection; aspirin; acute cerebral infarction

脑梗死又称缺血性脑卒中, 是指由于脑部血液供应障碍, 缺血、缺氧引起的局限性脑组织的缺血性坏死, 急性脑梗死患者约占全部脑梗死的60%~80%, 其高致残率、致死率给家庭和社会带来沉重

负担。急性脑梗死治疗方法很多, 包括溶栓、抗血小板聚集、抗凝、降纤等。在有限的时间(0~6 h)窗内进行溶栓治疗是挽救缺血半暗带、恢复再灌注、降低神经损伤的有效方法, 然而多数患者都错过了

收稿日期: 2013-09-10

作者简介: 陈长青, 男, 现工作于中国人民解放军第254医院神经内科。

最佳的时间窗。同时,多个国家的指南也列出了使用抗凝治疗的范围及可行性建议。直接凝血酶抑制剂阿加曲班与其他抗凝剂相比,机制明确,具有直接高效可逆抑制血凝块中的凝血酶、起效迅速、效价稳定、出血倾向小、无免疫原性等优势。本研究对超过溶栓时间窗但在发病 48 h 以内的急性脑梗死患者,参照新版卒中指南及新版 AHA/ADA 指南<sup>[1-2]</sup>,采用阿加曲班注射液进行抗凝治疗。阿司匹林是美版指南中针对急性脑梗死患者疗效确切的治疗药物,为此选择同期阿司匹林治疗的患者作对照。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

2010 年 12 月—2012 年 12 月在中国人民解放军第 254 医院住院的急性脑梗死患者 60 例,其中男 33 例,女 27 例,42~70 岁,平均年龄(63.5±6.4)岁,均符合全国第四届脑血管学术会议制定的诊断标准<sup>[3]</sup>。纳入标准:年龄大于 18 周岁;发病 48 h 内入院;行弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)确诊急性脑梗死。排除标准:脑出血、恶性高血压、心功能不全,严重的肝肾功能障碍的患者。所有患者均因各种原因无法进行溶栓治疗,治疗方案经过患者及家属知情同意。

### 1.2 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 100912、110320、121114,规格 20 mL:10 mg/支,2 支/盒;阿司匹林由德国拜耳公司生产,产品批号 bj10163,规格 0.1 g/片。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为治疗组和对照组,治疗组男 17 例,女 13 例,年龄 45~68 岁,平均(61.3±6.7)岁;对照组男 16 例,女 14 例,年龄 42~70 岁,平均(64.3±5.8)岁,两组间患者发病时间、年龄、性别组成、伴发疾病、既往史、神经功能缺损程度比较,差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予降脂、调控血压、控制血糖等对症支持治疗,对照组在此基础上口服阿司匹林片,1 片/次,1 次/d;治疗组给予阿加曲班注射液,第 1、2 天每天用阿加曲班注射液 60 mg,以 500 mL 生理盐水稀释,24 h 持续静脉滴注;其后 5 d 每天用阿加曲班注射液 10 mg,以 250 mL 生理盐水稀释,分早晚 2 次持续静脉滴注,每次 3 h,两组均连续治疗 7 d。用药期间禁忌溶栓药物、蛇毒制剂、抗凝药物、抗血小板药物。观察、统计两组患者治

疗 7、14 d 的 NIHSS 评分改善情况,同时对患者进行随访。

### 1.4 疗效评定

分别在治疗前、治疗后 7、14 d 进行 NIHSS 评分,参照全国第四届脑血管病学术会议制订的临床疗效判定标准评定<sup>[3]</sup>:基本治愈:症状和体征基本恢复正常,神经功能缺损评分减少大于 90%;显著进步:神经功能缺损评分减少 45%~90%;进步:神经功能缺损评分减少 17%~44%;无效:神经功能缺损评分减少 17%以下。同时,对患者出院后进行定期随访,观察远期疗效,预防疾病反复发作。

总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.5 不良反应

治疗期间测定患者血常规和凝血状况,观察并记录两组患者有无出血、过敏、胃肠道等不良反应的发生。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$ ,并行 *t* 检验,疗效比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组 NIHSS 评分比较

两组治疗后 7、14 d 与治疗前比较 NIHSS 评分均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组较对照组降低更明显,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

Table 1 NIHSS scoring of two groups before and after treatments ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=30$ )

组别	治疗前/分	治疗后 7 d/分	治疗后 14 d/分
治疗	8.2±1.2	5.6±1.1* <sup>▲</sup>	2.5±1.3* <sup>▲</sup>
对照	8.1±1.4	6.0±1.3*	4.4±1.6*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较 <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group

### 2.2 临床疗效比较

治疗组基本治愈 15 例,显著进步 12 例,进步 1 例,总有效率 93.3%,对照组基本治愈 11 例,显著进步 9 例,进步 3 例,总有效率 76.7%,治疗组总有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

3 个月内临床随访过程中,对照组 1 例患者复发脑梗死,治疗组未见病情复发,提示阿加曲班注射液治疗急性脑梗死远期效果较好。

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
治疗	30	15	12	1	2	93.3*
对照	30	11	9	3	7	76.7

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

### 2.3 不良反应

所有患者均未发生出血性脑梗死和其他部位的严重出血,用药前后血常规、肝肾功能检查结果均在正常范围,心率、血压、心电图无明显变化。

### 3 讨论

急性脑梗死发病早期进行静脉溶栓治疗是其最有效的治疗手段,溶栓时间窗为发病后6 h之内,然而大多数急性脑梗死患者不能在此时间内就诊并接受相关溶栓治疗,即使在美国也只有不到3%的脑梗死患者能接受溶栓治疗<sup>[4]</sup>。脑缺血超过6 h后,在不可逆的缺血中心部位周围存在半暗带区,血流恢复后,一部分半暗带区的细胞会发生迟发性死亡,这些细胞引起兴奋性氨基酸释放、神经细胞钙内流、氧自由基产生等一系列连锁反应,致使神经细胞损伤,使患者神经功能受损。

阿加曲班通过与凝血酶催化位点可逆性结合,其抗血栓作用不需要辅助因子抗凝血酶III,直接抑制凝血酶催化或诱导的反应(包括血纤维蛋白的形成,凝血因子V、VIII的活化,蛋白酶C的活化及血小板聚集),从而发挥其抗凝血作用,同时,阿加曲班对凝血酶具有高度选择性;因此,阿加曲班注射液可用于发病48 h的缺血性脑梗死患者,抑制凝血酶诱导的血小板聚集、抑制炎症因子释放从而抑制

血栓进展,改善患者的神经症状<sup>[5]</sup>。本研究中,阿加曲班注射液对患者神经功能的改善显著优于阿司匹林,3个月内阿加曲班治疗组患者未发生脑梗死复发,提示预后良好。同时,阿加曲班对急性脑梗死起效迅速,半衰期39~51 min,代谢快,易于控制药物的抗凝水平,安全性高,不良反应小,值得临床应用。

### 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [2] Jauch E C, Saver J L, Adams H P, *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.
- [3] 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- [4] Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, *et al.* Argatroban therapy for heparin-induced thrombocytopenia during pregnancy in a woman with hereditary antithrombin deficiency [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(4): 749-752.
- [5] 胡午辉, 丁玲. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. 卒中与神经疾病杂志, 2011, 18(3): 184-186.