

阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的疗效观察

孔 伟¹, 韩晨阳²

1. 河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061001

2. 承德医学院, 河北 承德 067000

摘要: **目的** 探究阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年1月河北省沧州中西医结合医院神经内科收治的急性后循环缺血性脑梗死患者100例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗基础上给予阿加曲班注射液, 60 mg/d, 24 h持续静脉滴注, 连续治疗2 d, 第三天将剂量改为10 mg/次, 2次/d, 持续5 d。两组均连续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组NIHSS评分、BI指数、mRS评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为88.0%、94.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗7、14 d, 两组患者NIHSS评分均显著降低, BI指数显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗7、14 d, 治疗组NIHSS评分低于对照组, BI指数高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组mRS评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死具有较好的临床疗效, 可降低NIHSS评分和mRS评分, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 硫酸氢氯吡格雷片; 急性后循环缺血性脑梗死; NIHSS评分; BI指数; mRS评分

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)01-0050-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.012

Clinical observation on argatroban combined with clopidogrel in treatment of acute posterior circulation ischemic cerebral infarction

KONG Wei¹, HAN Chen-yang²

1. Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM Hebei, Cangzhou 061001, China

2. Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy of argatroban combined with clopidogrel in treatment of acute posterior circulation ischemic cerebral infarction. **Methods** Patients (100 cases) with acute posterior circulation ischemic cerebral infarction in Neurology Department of Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM Hebei from January, 2015 to January, 2017 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *iv* administered with Argatroban Injection on the basis of the control group, 60 mg/d for 2 d. On the third day, the dosage should be changed to 10 mg/time, twice daily for 5 d. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS score, BI, mRS score in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 88.0% and 94.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). On the treatment of 7 and 14 d, NIHSS scores in two groups were decreased, but BI were increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). On the treatment of 7 and 14 d, NIHSS scores in the treatment group was lower than that in the control group, but BI was higher than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban combined with clopidogrel has clinical curative effect in treatment of acute posterior circulation ischemic cerebral infarction, can reduce NIHSS score and mRS score, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; acute posterior circulation ischemic cerebral infarction; NIHSS scores; BI; mRS scores

收稿日期: 2017-10-30

作者简介: 孔 伟, 研究方向是神经内科疾病的诊疗。Tel: (0317)2179093 E-mail: 15632490595@163.com

伴随中国老龄化社会进程的不断加速,脑梗死的发病率不断升高,其中后循环缺血性脑梗死的患者具有极高的致死率和致残率,为患者家庭和社会带来沉重负担^[1]。目前,针对急性后循环缺血性脑梗死临床治疗方案主要进行抗凝、抗血小板、扩容、降纤治疗,患者的预后较差。溶栓治疗虽然对于急性缺血性脑梗死有良好的治疗效果,但大多数患者就诊时已经超过了最佳溶栓的时间窗^[2]。阿加曲班是一种新型的抗凝药物,主要成分是合成低分子左旋精氨酸衍生物,通过与凝血酶的催化位点进行可逆性结合,进而达到抑制凝血酶的效果^[3]。氯吡格雷是二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂,可抑制ADP与血小板受体的结合,阻止由ADP介导的IIb/IIIa受体活化,进而不可逆地抑制血小板聚集^[4-5]。本研究采用阿加曲班联合氯吡格雷治疗错过溶栓治疗时间窗的急性大脑后循环缺血梗死患者,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月—2017年1月在河北省沧州市中西医结合医院神经内科就诊并住院治疗的发病时间小于48 h的急性后循环缺血性脑梗死患者100例,其中男67例,女33例。年龄47~77岁,平均年龄(63.3±8.9)岁。

纳入标准 符合急性脑梗死的诊断标准^[6];发病在6~48 h;年龄为18~80岁,性别不限;神经功能损伤程度,NISHH评分为3~20分;患者首次发病或过去发病,未存在肢体残疾者,改良Rankin量表(mRS)评分≤1分;头颅影像学检查无出血征象,提示为大脑后循环缺血性脑梗死者;患者住院治疗,并签署本次临床试验治疗的知情同意书。

排除标准 存在严重心、肝、肾及血液系统疾病患者;凝血功能异常患者;短暂性脑缺血发作患者;颅内出血及3个月内存在脑出血患者;3个月内手术、创伤史患者;合并其他严重的颅内疾病(脑血管畸形、脑炎、脑积水等);孕妇、哺乳期妇女及过敏体质者;大面积脑梗死及合并脑疝患者;存在较为严重的意识障碍脑梗死患者(NIHSS评分≥20分);长期服用阿司匹林等药物,并且体内的有效血药浓度未消除者;近期注射肝素类药物导致血小板减少症的患者;拒绝参加本次临床试验者。

1.2 药物

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,规格20 mL:10 mg,产品批号20140620、20170620;硫酸氢氯吡格雷片由赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格75 mg/片,产品批号20140517、20170517。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中,对照组男34例,女16例;年龄49~77岁,平均年龄(63.4±9.3)岁。治疗组男33例,女17例;年龄47~75岁,平均年龄(63.3±7.6)岁。经统计学分析两组患者在年龄、性别组成、病程、梗死类型、NIHSS评分及BI指数^[9]等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗。对照组口服硫酸氢氯吡格雷片,1片/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上给予阿加曲班注射液,60 mg/d,24 h持续静脉滴注,连续治疗两天,第2天将剂量改为10 mg/次,2次/d,持续5 d。两组均连续治疗14 d。治疗期间,密切关注患者的病情变化,根据患者的个体差异,酌情给予患者控制血压、控制血糖、利尿、脱水、脑保护等治疗。

1.4 疗效评估标准^[6]

治愈:神经功能缺损评分降低大于90%,肌力为IV级以上,无瘫痪,没有后遗症,恢复生活质量与工作能力。显效:神经功能缺损评分降低45%~90%,肌力III~IV级,瘫痪完全恢复,生活能基本自理,但仍略感肢体麻木,或语言障碍。有效:神经功能缺损的评分降低15%~45%,肌力II~III级,瘫痪基本恢复,生活仅能稍自理,仍无工作能力。无效:神经功能缺损评分降低小于15%,肌力0~II级,瘫痪无改善,语言障碍者。

总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗7、14 d对两组患者进行NIHSS评分^[7]、BI指数评价^[8];治疗后对两组患者进行mRS评分^[9],评估两组患者在短期内神经功能改善情况。

1.6 不良反应

对患者治疗前后的肝肾功能、血常规、血生化、凝血功能进行评估,此外,对两组患者进行相关影像学检查,判断是否发生了新的颅内出血等。治疗期间,随时关注不良反应的发生,随时监测凝血功能指标的变化。

1.7 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对研究数据进行统计分析。

计量资料符合正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 26 例, 显效 12 例, 有效 6 例, 总有效率为 88.0%; 治疗组治愈 32 例, 显效 10 例, 有效 5 例, 总有效率为 94.0%, 两组总有效

率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分和 BI 指数比较

治疗 7、14 d, 两组患者 NIHSS 评分均显著降低, BI 指数显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 7、14 d, 治疗组 NIHSS 评分低于对照组, BI 指数高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	26	12	6	6	88.0
治疗	50	32	10	5	3	94.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 BI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS score and BI between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS 评分			BI 指数		
		治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
对照	50	14.70 $\pm$ 4.13	12.93 $\pm$ 5.35*	8.97 $\pm$ 0.96*	42.97 $\pm$ 2.65	50.62 $\pm$ 10.02*	66.32 $\pm$ 23.19*
治疗	50	15.10 $\pm$ 3.71	10.27 $\pm$ 5.19* [▲]	4.88 $\pm$ 0.47* [▲]	43.80 $\pm$ 2.21	57.22 $\pm$ 10.78* [▲]	83.19 $\pm$ 11.78* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment

2.3 两组治疗后 mRS 评分比较

治疗后, 治疗组 mRS 评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 治疗后两组 mRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on mRS score between two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	治疗后 mRS 评分
对照	50	2.54 $\pm$ 1.93
治疗	50	1.78 $\pm$ 0.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.4 安全性分析

两组肝肾功能、凝血功能均未出现明显异常。治疗组有 1 例患者出现上消化道出血, 1 例患者出现了肉眼血尿。对照组有 4 例患者出现了上消化道出血, 5 例患者出现了肉眼血尿, 2 例患者出现了黑便。给予患者常规的对症治疗后, 患者的症状均消失。两组患者均未出现新的颅内出血。

3 讨论

伴随我国老龄化社会进程的加快, 急性缺血性

脑梗死的发病率不断上升, 其中后循环缺血性脑梗死患者由于血栓阻断了脑干等区域的供血, 极易诱发严重瘫痪甚至死亡, 随着脑梗死的时间延长, 患者凝血功能异常极易形成血栓及血栓扩大, 因此患者在临床上发病后 48 h, 神经缺损症状呈现逐渐加重呈阶梯式发展, 因此, 早期诊断、早期治疗、及时康复、预防复发, 在发现的第一时间内给予患者溶栓、抗凝、抗血小板、扩容、降纤等治疗是急性缺血性后循环脑梗死治疗的关键。

新型的凝血酶抑制剂阿加曲班可以直接抑制凝血酶, 阻止红色血栓的形成, 还具有作用时间短、起效快、出血倾向小等优点。阿加曲班主要成分是合成低分子左旋精氨酸衍生物, 通过与凝血酶的催化位点进行可逆性结合, 进而达到抑制凝血酶的效果。由于阿加曲班作用位点具有特异性, 在与凝血酶直接作用时对胰蛋白酶、激肽释放酶、血纤维蛋白溶解酶等丝氨酸蛋白酶等并不产生抑制作用^[10]。阿加曲班注射液可增加凝血酶的作用时间, 抑制依附在凝血块及血栓中的凝血酶, 与传统抗凝药物相比, 阿加曲班抗凝的过程具有快速、可逆、不产生

相关抗体等优点。在临床效果评估中,对于阿加曲班的抗凝效果主要是通过检测活化部分凝血活酶时间(APTT)来评价,经过大量临床数据显示,阿加曲班可使患者的APTT延长到正常值的2倍左右,在停药2~3 h后,患者的APTT逐渐恢复到正常水平^[11]。氯吡格雷为ADP受体拮抗剂,抑制血小板受体与ADP结合,阻断ADP介导的IIb/IIIa受体活化及继发纤维蛋白原与IIb/IIIa受体的结合,达到不可逆性的抑制血小板聚集的作用^[12]。此外,氯吡格雷具有抑制血栓中巨噬细胞迁移以及增殖的作用,与抗凝剂联合使用可通过阻断血小板活化的多种途径,抑制释放和表达的炎症介质和动脉粥样硬化病变的进一步发展^[13-14]。

治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为88.0%、94.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗7、14 d,两组患者NIHSS评分均显著降低,BI指数显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗7、14 d,治疗组NIHSS评分低于对照组,BI指数高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组mRS评分显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死具有较好的临床疗效,可降低NIHSS评分和mRS评分,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 张利丽,张丽,陈天凤,等.后循环缺血患者脑血管病变的特点[J].临床神经病学杂志,2011,24(5): 375-377.
- [2] 徐晨辉.早期静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(17): 92-93.
- [3] 袁莉娟,刘爱民,刘蕾.新型凝血酶抑制剂阿加曲班[J].中国新药杂志,2005,14(2): 230-234.
- [4] 高英,王国团,范太根.氯吡格雷临床应用进展[J].中国实用神经疾病杂志,2009,10(1): 369-370.
- [5] 舒可,郭莹莹,朱榆红.脑梗死患者氯吡格雷抵抗及临床策略[J].临床医药实践,2014(8): 608-612.
- [6] 中华医学会神经科分会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6): 379-380.
- [7] 中华医学会神经科分会.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 1995[J].中华神经科杂志,1996,29(6): 381-382.
- [8] 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等.中文版Barthel指数的信度与效度研究[J].临床荟萃,2012,27(3): 219-221.
- [9] 柯将琼,黄健康,王小同,等.三种量表预测自发性脑出血患者预后的研究[J].中国脑血管病杂志,2008,5(5): 199-202.
- [10] 许俊堂.阿加曲班临床应用的进展[J].血栓与止血学,2007,13(4): 180-182.
- [11] 牟振弘,李斌,张玉香,等.阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(1): 57-60.
- [12] 徐大飞,李凯,陈海波.氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的临床疗效和安全性[J].实用临床医药杂志,2014,20(16): 28-32.
- [13] 杨熠,何小云.硫酸氯吡格雷的药理作用研究[J].中国新药杂志,2000,9(10): 712-714.
- [14] 杜希.氯吡格雷的药理作用与临床评价[J].首都医药,2002,9(7): 47.