

阿加曲班联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床研究

陈丹丹

天津中医药大学第一附属医院 脑血管病科, 天津 300380

摘要:目的 探讨阿加曲班注射液联合硫酸氯吡格雷片治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。方法 选取2016年1月—2018年12月天津中医药大学第一附属医院收治的205例短暂性脑缺血发作患者为研究对象,将所有患者根据危险因素分为对照组(80例)和治疗组(125例)。对照组晨起口服硫酸氯吡格雷片,75 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上加用阿加曲班注射液,60 mg/d,持续静脉泵注48 h,随后20 mg/次,2次/d,持续静脉泵注5 d,随后停用;两组患者治疗14 d。观察两组的临床疗效,比较两组的凝血指标、随访结果。结果 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为83.75%、91.20%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者纤维蛋白原(FIB)显著下降,凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)均明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者凝血指标明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,对照组和治疗组的再发率分别为17.50%、5.60%,恶化率分别为8.75%、3.20%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 阿加曲班注射液联合硫酸氯吡格雷片治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效,能调节凝血指标,降低再发率和恶化率,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 阿加曲班注射液; 硫酸氯吡格雷片; 短暂性脑缺血发作; 凝血功能; 再发率; 恶化率

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)12-3573-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.015

Clinical study on argatroban combined with clopidogrel in treatment of transient ischemic attack

CHEN Dan-dan

Department of Cerebrovascular Diseases, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300380, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of Argatroban Injection combined with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets in treatment of transient ischemic attack. **Methods** Patients (205 cases) with transient ischemic attack in the First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM from January 2016 to December 2018 were randomly divided into the control group (80 cases) and the treatment group (125 cases). Patients in the control group were *po* administered with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets, 75 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were given Argatroban Injection on the basis of the control group, 60 mg/d, continuously intravenous pumped injection for 48 h, then 20 mg/time, twice daily, treated for 5 d. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and coagulation index and follow-up results in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 83.75% and 91.20%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the FIB levels in two groups were significantly decreased, but the PT and the APTT levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the coagulation indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rates in the control and treatment groups were 17.50% and 5.60%, respectively, and the deterioration rates in the control and treatment groups were 8.75% and 3.20%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Argatroban Injection combined with Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets has clinical curative effect in treatment of transient ischemic attack, can adjust coagulation index, reduce recurrence rate and deterioration rate, which has a certain clinical application value.

Key words: Argatroban Injection; Clopidogrel Hydrogen Sulphate Tablets; transient ischemic attack; coagulation function; recurrence rate; deterioration rate

收稿日期: 2019-08-19

作者简介: 陈丹丹, 女, 吉林省吉林市人, 主治医师, 硕士, 从事脑血管病诊断及治疗。E-mail: chendandanchina@126.com

短暂性脑缺血发作是临床上常见的缺血性脑血管疾病,可导致突发、可逆的神经功能障碍^[1]。短暂性脑缺血发作是脑卒中的先兆,既往报道显示,短暂性脑缺血发作后2、7、30、90 d时脑卒中的发病率分别为3.5%、5.2%、8.0%、9.2%。如果短暂性脑缺血发作临床处理得当,90 d时脑卒中发病率可降至1%~3%^[2],因此有效控制短暂性脑缺血发作是预防脑卒中的重要措施,对提高患者预后具有重要意义。国外有大型临床试验结果表明,短暂性脑缺血发作后患者的抗血小板治疗应以单药为主,不推荐常规使用双重抗血小板治疗^[3]。《短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014年)》中指出,对卒中复发风险较高的急性非心源性短暂性脑缺血发作患者应早期使用氯吡格雷联合阿司匹林治疗21 d,随后采用氯吡格雷单药再治疗90 d,随后可用氯吡格雷作为长期二级预防用药^[4]。阿加曲班是精氨酸衍生物,可灭活凝血酶,还有改善血管内皮细胞功能和血管收缩的作用,并下调血清中炎症因子水平^[5]。虽然有学者指出,抗凝不应作为短暂性脑缺血发作的常规治疗^[6],但是有研究发现阿加曲班抗凝治疗可以提高短暂性脑缺血发作的疗效^[7]。因此本研究选取天津中医药大学第一附属医院收治的205例短暂性脑缺血发作患者为研究对象,分析了阿加曲班注射液联合硫酸氯吡格雷片治疗短暂性脑缺血发作的临床有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年12月天津中医药大学第一附属医院收治的205例短暂性脑缺血发作患者为研究对象。其中男124例,女81例;年龄55~75岁,平均(61.59±8.01)岁。本研究已经过医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意,患者或者签订知情同意书。

纳入标准:(1)符合《中国脑血管病防治指南》中短暂性脑缺血发作的诊断标准^[8];(2)影像学检查排除脑出血和脑梗死等;(3)首次发病。

排除标准:(1)有出血患者;(2)血小板减少者;(3)服用华法林;(4)严重肝肾功能异常;(5)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 分组方法

将所有患者根据危险因素分为对照组(80例)和治疗组(125例)。对照组男43例,女37例;年龄(60.98±8.23)岁;高血压15例;糖尿病11例;

吸烟者17例;冠心病9例;发作次数:1次/周18例、2~3次/周26例、>3次/周36例。治疗组男81例,女44例;年龄(61.96±11.02)岁;高血压29例;糖尿病23例;吸烟者36例;冠心病16例;发作次数为1次/周:35例,2~3次/周:42例,>3次/周:48例。两组患者的基本资料的比较无统计学差异,具有临床可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均采用降压、降糖、降脂等常规治疗措施。对照组晨起口服硫酸氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,规格75 mg/片,产品批号6A715、5A535],75 mg/次,1次/d。治疗组在对照组治疗基础上加用阿加曲班注射液(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1609042、1704014),60 mg/d,持续静脉泵注48 h,随后20 mg/次,2次/d,持续静脉泵注5 d,随后停用。两组患者均连续治疗14 d。

1.4 临床疗效评价标准^[9]

显效:头晕、神经功能障碍等症状显著改善,短暂性脑缺血发作得到有效控制,治疗结束2个月内无发作;有效:临床症状有所好转,治疗结束2个月内短暂性脑缺血发作次数小于2次;无效:病情未得到控制,观察期短暂性脑缺血发作次数较治疗前未减少,甚至出现病情恶化或转为脑梗死。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

治疗前后采集患者空腹肘静脉血5 mL,2 500 r/min离心15 min,收集血清。使用Au2700全自动生化检测仪(美国贝克曼有限公司)检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)和活化部分凝血活酶时间(APTT)。

1.6 不良反应观察

治疗期间检测患者的血尿常规和肝肾功能,记录不良反应的发生情况,如牙龈和黏膜出血、脑出血、过敏等。

1.7 随访评价

治疗后,采用门诊随访方式对所有患者进行为期6个月的随访。

1.8 统计学方法

使用SPSS 20.0软件分析数据,本研究数据均符合正态分布,因此计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行独立样本 t 检验或配对 t 检验;计量资料用例(率)表示,组间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 17 例, 有效 50 例, 总有效率为 83.75%; 治疗组显效 49 例, 有效 65 例, 总有效率为 91.20%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组凝血指标比较

治疗后, 两组患者 FIB 显著下降, PT 和 APTT 均明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者凝血指标均明显优于对照组, 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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	80	17	50	13	83.75
治疗	125	49	65	11	91.20*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FIB/(g L ⁻¹)	PT/s	APTT/s
对照	80	治疗前	3.71 ± 0.89	10.20 ± 0.52	22.36 ± 1.01
		治疗后	3.08 ± 0.77*	11.02 ± 0.68*	24.40 ± 0.51*
治疗	125	治疗前	3.92 ± 0.85	10.29 ± 0.41	22.03 ± 0.59
		治疗后	2.01 ± 0.58*	12.01 ± 0.58*▲	25.01 ± 0.44*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

两组患者均未出现颅内出血, 但治疗组有 1 例出现牙龈出血, 1 例出现消化道出血, 对症治疗后好转, 两组不良反应比较无统计学意义。

2.4 两组随访结果比较

随访 6 个月, 治疗组患者短暂性脑缺血发作仍有发作者 7 例, 再发作为 5.60%, 进展为脑梗死 4 例, 恶化为 3.20%; 对照组患者短暂性脑缺血发作仍有发作者 14 例, 再发作为 17.50%, 进展为脑梗死 7 例, 恶化为 8.75%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

短暂性脑缺血发作临床表现为突发性、短暂性、可逆性的神经功能障碍, 呈反复发作性, 每次发作可持续数分钟, 但是一般 24 h 内可恢复, 无后遗症。短暂性脑缺血发作被形象地称为“脑梗死前奏曲”, 其继发脑梗死的发病率、致残率和致死率较高, 临床上主要采用药物治疗, 抗血小板治疗是国内外公认的基石性干预手段^[10]。目前, 短暂性脑缺血发作的抗血小板治疗提倡单一抗血小板治疗。

氯吡格雷是临床上常用的药物, 为 P2Y₁₂ 受体拮抗剂。越来越多的研究显示, 单一或双联 (氯吡格雷和阿司匹林) 抗血小板治疗并不能有效控制短暂性脑缺血发作^[11-12], 因此, 如何选择更有效的治疗手段是现阶段各临床医师的主要研究方向。阿加曲班为合成的左旋精氨酸的哌啶羧酸衍生物, 在人体内主要通过肝脏代谢, 不受肾功能的影响。阿加曲班具有高选择性, 可以直接抑制血凝块中的凝血酶, 极低浓度时就可抑制血小板聚集和纤维蛋白形成^[13]。也有研究显示, 阿加曲班有促进纤溶的作用, 可以灭活游离状态凝血酶和与纤维蛋白结合的凝血酶。在治疗剂量下, 阿加曲班不影响血小板功能, 且不会引起血小板减少症, 量效关系良好。阿加曲班代谢良好, 在体内无蓄积, 不受肾功能的影响; 无免疫原性, 与肝素抗体无任何交叉反应^[14]。阿加曲班临床上主要用于发病 48 h 内缺血性脑梗死急性期患者的神经症状的改善。既往有研究显示, 阿加曲班联合氯吡格雷可以有效治疗急性后循环缺血性脑梗死^[15]。虽然有学者指出, 抗凝不应作为短暂性脑缺血发作的常规治疗^[6], 但是有研究发现阿加曲

班抗凝治疗可以提高短暂性脑缺血发作的疗效^[7]。

本研究采用抗血小板药物氯吡格雷联合抗凝药物阿加曲班对短暂性脑缺血发作患者进行治疗,总有效率为91.20%。治疗期间患者均未发生严重的不良反应,治疗组仅1例出现牙龈出血,1例出现消化道出血,对症治疗后好转。

PT是常用的外源性凝血途径和共同凝血途径的筛检指标;APTT是常用且比较灵敏的内源性凝血系统的筛检指标;凝血酶时间是反映血浆中纤维蛋白原转变为纤维蛋白的筛检指标。本研究结果显示,治疗后治疗组PT和APTT均明显高于对照组,说明阿加曲班联合氯吡格雷的抗凝效果优于单用氯吡格雷,这与陈芳燕^[16]的研究结果类似。

综上所述,阿加曲班注射液联合硫酸氯吡格雷片治疗短暂性脑缺血发作具有较好的临床疗效,能调节凝血指标,降低再发作率和恶化率,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Simmatis L E R, Scott S H, Jin A Y. The impact of transient ischemic attack (TIA) on brain and behavior [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 44.
- [2] Sanders L M, Srikanth V K, Jolley D J, et al. Monash transient ischemic attack triaging treatment: safety of a transient ischemic attack mechanism-based outpatient model of care [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2936-2941.
- [3] Benavente O R, Coffey C S, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9891): 507-515.
- [4] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014年) [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(10): 33.
- [5] Koster A, Faraoni D, Levy J H. Argatroban and bivalirudin for perioperative anticoagulation in cardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(2): 390-400.
- [6] 黄维, 毕齐. 短暂性脑缺血发作新进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(10): 874-879.
- [7] 张艳秋, 邵义泽. 阿加曲班治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(12): 34-35.
- [8] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1-21.
- [9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 154-160.
- [10] Prasad K, Siemieniuk R, Hao Q, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2018, 363: k5130.
- [11] Su Y, Cheng X, Dong Q. Dual antiplatelet therapy of clopidogrel and aspirin in secondary prevention of ischemic stroke: evidence and indications [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(11): 870-876.
- [12] Davis K A, Miyares M A, Dietrich E. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after ischemic stroke: A review of the evidence [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(19): 1623-1629.
- [13] 全柯桦, 马琳, 潘岳松, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中的临床应用 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(9): 869-873.
- [14] Chen L, Cao S, Yang J. Argatroban plus aspirin versus aspirin in acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(10): 862-867.
- [15] 孔伟, 韩晨阳. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 50-53.
- [16] 陈芳燕. 阿加曲班联合氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能及凝血功能的影响 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(3): 358-359.