

奥扎格雷与脑得生序贯治疗急性脑梗死的临床观察^Δ

王玉和^{1*},余昌胤^{2#},张骏²,雷显泽²,余娜²,周妮²(1.遵义医学院附属医院药剂科,贵州遵义 563003;2.遵义医学院附属医院神经内科,贵州遵义 563003)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0699-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.08

摘要 目的:观察奥扎格雷与脑得生序贯治疗急性脑梗死的疗效与安全性。方法:采用前瞻性的随机对照试验设计方法,共入选278例急性脑梗死患者,将符合方案分析集的264例患者随机均分为A、B组。两组患者均给予相同的基础治疗。A组患者采用奥扎格雷80 mg 静脉滴注,bid,7 d后改用口服脑得生,每次6粒,tid,至第14天;B组患者采用奥扎格雷80 mg 静脉滴注,bid,连用14 d。根据患者的神经功能缺损评分和日常生活能力评分进行临床疗效评价,并比较两组患者的不良反应发生情况。结果:A组患者的基本治愈率为31.8%,总有效率为96.2%,不良反应发生率为5.8%;B组患者的基本治愈率为31.1%,总有效率为96.9%,不良反应发生率为7.1%。两组患者在疗效及不良反应发生率等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于急性脑梗死的患者,采用奥扎格雷与脑得生序贯治疗同连续静脉滴注奥扎格雷治疗效果近似,安全性均良好。

关键词 急性脑梗死;奥扎格雷;脑得生;序贯治疗;前瞻性;随机对照试验

Clinical Observation of Sequential Therapy of Ozagrel and Naodesheng in the Treatment of Acute Cerebral Infarction

WANG Yu-he¹, YU Chang-yin², ZHANG Jun², LEI Xian-ze², YU Na², ZHOU Ni²(1.Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Dept. of Neurology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the safety and clinical efficacy of sequential therapy of ozagrel and naodesheng in the treatment of acute cerebral infarction. METHODS: By prospective randomized controlled design, 278 patients with acute cerebral infarction were selected. 264 patients were fitted for program, which was randomly divided into 2 groups A and group B. Both groups received same routine treatment. Group A was given ozagrel 80 mg, ivgtt, bid; 7 days later, naodesheng was taken orally instead, 6 pills each time, tid for 7 days. Group B was given ozagrel 80 mg, ivgtt, bid, for 14 days. The neurologic impairment score and activity of daily living were compared after therapy to evaluate the clinical efficacy, and the safety of them were also compared between 2 groups. RESULTS: The basic cure rate of group A was 31.8%, and total effective rate was 96.2%. The incidence of adverse drug reaction was 5.8%. The basic cure rate of group B was 31.1%, and total effective rate was 96.9%. The incidence of adverse drug reaction was 7.1%. There was no statistical significance in clinic efficacy and the incidence of adverse drug reaction ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The clinical efficacy of sequential therapy of ozagrel and naodesheng is similar to that of continuous intervenous drop of ozagrel in the treatment of acute cerebral infarction. Both show good safety.

KEYWORDS Acute cerebral infarction; Ozagrel; Naodesheng; Sequential therapy; Prospective; Randomized controlled trial

急性脑梗死是由各种原因引起的脑部血液供应障碍导致的脑组织缺血缺氧性坏死,是中老年人的常见病、多发病,该病发生率、复发率、致残率和死亡率均较高,严重威胁中老年人的生活质量和生命健康。目前,临床用于治疗急性脑梗死的药物很多,如奥扎格雷、三七总皂苷等^[1]。其中,奥扎格雷是一种强有力的血栓素A₂(TXA₂)合成酶抑制剂,已被广泛应用于临床,疗效较好。而中成药脑得生具有活血化瘀、疏通经络、醒脑开窍的作用,目前常用于脑动脉硬化、缺血性脑中风及脑出血后遗症等的辅助治疗。目前,序贯治疗主要集中于

抗菌药物的临床应用及成本-效果分析上^[2],与急性脑梗死相关的序贯治疗方案目前未见国内、外文献报道。为此,本研究采用前瞻性的随机对照试验方法,评价奥扎格雷与脑得生序贯治疗急性脑梗死的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择在我院住院的患者278例,均符合1995年全国第4届脑血管病学术会议通过的关于脑血管病的诊断标准^[3],诊断为急性脑梗死。患者年龄18~70岁,起病72 h以内;欧洲卒中量表(ESS)评分的意识分在6分以上,总分在80分以下;均为首次发病者,或既往发病的肢体瘫痪后遗症不影响神经功能评分的再发病者;经头颅CT或磁共振成像(MRI)检查排除脑出血。入选患者采用随机数字表法分为两组,A组138例,B组140例。本方案经医院伦理委员会讨论通过,患者或其家属均知情同意并签署了知情同意书。

Δ 基金项目:贵州省卫生厅科学技术基金项目科研课题(No. D-234)

* 主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药学、药物经济学。E-mail: wangyuhe11@163.com

通信作者:主任医师,硕士研究生导师,博士。研究方向:神经内科学。E-mail: yuchangyin68@163.com

1.2 排除标准

过敏体质或对试验药物、基础药物过敏者;正在应用其他相关脑保护剂者;3个月内参加过其他药物试验者;有肝、肾、心功能障碍者;文盲、痴呆及精神病患者;有其他严重系统性或脏器器质性疾病者;妊娠、拟妊娠及哺乳者;依从性差,家属不合作者。

1.3 脱落标准

拒绝继续参与研究者;治疗期间发生了与本药无关的新的病情变化或并发其他疾病者;入组后出现不良事件,肯定或可能与药物有关而需中止治疗者;没有按规定给药或资料不全者;出现了影响疗效与不良反应评价因素者;入组后发现不符合入选条件或患者要求停止试验或撤销知情同意书者;合并了禁用药物者。

1.4 治疗方法

两组患者均保持入组前的降压、降糖等治疗方案不变。在此基础上,A组患者使用奥扎格雷(山东华鲁制药有限公司)80 mg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中静脉滴注,bid,7 d后改用口服脑得生(清华德人西安幸福制药有限公司,规格:0.28 g×72粒),每次6粒,tid,至第14天;B组患者连续使用奥扎格雷14 d,用法用量与A组相同。在试验过程中,可根据病情需要进行对症治疗。

1.5 观察指标与疗效判定标准

分别于治疗前后检查两组患者的血、尿常规,肝、肾功能,空腹血糖及心电图等。

分别于治疗前、治疗14 d及治疗后3个月对两组患者进行ESS和日常生活能力(ADL)评分(即病残程度分级)^[4]。基本治愈:治疗后ESS评分减少91%~100%,病残程度为0级;显著进步:ESS评分减少46%~90%,病残程度为1~3级;进步:ESS评分减少18%~45%;无变化:ESS评分减少≤17%;死亡。总有效率=(基本治愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 F 、 t 检验;计数资料采用Ridit分析, χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究278例患者均进入安全性评价。试验过程中发生严重致残10例,死亡4例,最终符合方案分析集(PPS)的可进行疗效评价的病例共264例,其中A组132例,B组132例。两组患者性别、年龄、体质量、合并疾病等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups[case(%)]

组别	n	性别		年龄,岁	体质量,kg		合并疾病
		男性	女性		男性	女性	
A组	132	93(70.5)	39(29.5)	59.96±9.68	67.31±9.55	56.91±8.88	82(62.12)
B组	132	74(56.1)	58(43.9)	60.01±9.76	66.29±8.88	57.77±9.29	82(62.12)

2.2 两组患者临床疗效比较

A组患者的基本治愈率为31.8%(42/132),总有效率为96.2%(127/132),B组患者基本治愈率为31.1%(41/132),总

有效率为96.9%(128/132),两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	n	基本治愈	显著进步	进步	无变化	总有效率,%
A组	132	42	46	39	5	96.2
B组	132	41	49	38	4	96.9

2.3 不良反应

A组中有4例患者的针刺部位出现皮下出血,2例出现血尿,1例出现皮疹,1例死亡,不良反应发生率为5.8%。B组中有3例患者的针刺部位出现皮下出血,3例发生静脉炎,1例出现血尿,1例出现皮疹,2例死亡,不良反应发生率为7.1%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。除死亡病例外,所有病例停药后均恢复正常。

3 讨论

脑梗死的病因有很多,其中血小板功能异常是参与动脉粥样硬化、脑血栓形成的重要因素,与脑缺血、脑梗死有密切关系。目前普遍认为,人体内的血栓调节机制是由前列腺素 G_2 (PGG_2)和前列腺素 H_2 (PGH_2)在 TXA_2 合成酶的作用下形成 TXA_2 ,从而使血小板聚集形成血栓^[5];而 PGG_2 和 PGH_2 又在前列环素 I_2 (PGI_2)合成酶作用下转化为 PGI_2 ,抑制血栓形成,使血栓溶解。奥扎格雷为 TXA_2 合成酶抑制剂,不仅能抑制 TXA_2 的产生,还能使 PGI_2 的产生增加^[6]。 TXA_2 可使血管收缩和血小板凝集,而 PGI_2 则可使血管扩张,抑制血小板凝集。因此,奥扎格雷钠可从两个方面抑制血栓形成,扩张血管,增加血流量,从而解除或改善缺血区的血流供应,以改善急性脑梗死的临床症状^[7]。

脑得生为中药复方制剂,由三七、川芎、红花、葛根、山楂组成,有较强的抑制血小板聚集的作用,同时还能促进脑出血血肿迅速吸收,对缺血组织具有保护作用,并可促使受损变性的脑细胞功能恢复,降低脑细胞坏死数量^[8],因此对急性脑梗死具有很好的治疗作用。

本研究观察了奥扎格雷与脑得生序贯治疗急性脑梗死的疗效与安全性。结果,与单用奥扎格雷比较,序贯治疗的疗效与安全性均无统计学差异($P > 0.05$),表明两种方案的治疗效果与安全性相似。本研究中两种方案的疗程都为14 d,但采用序贯治疗方案的患者则可在保证疗效的前提下降低药品费用和治疗费用等;同时,还可降低许多院内并发症(如肺栓塞、静脉炎等)的发生,而这一点对于老年住院患者尤为重要。

综上所述,奥扎格雷与脑得生序贯治疗急性脑梗死疗效和安全性均较好。但是,由于本研究样本量有限,所得结论尚待大样本、多中心试验进一步证实。

参考文献

- [1] 刘太平,陈观明.合并不同剂量奥扎格雷治疗急性脑梗死191例[J].中国新药与临床杂志,2003,22(10):609.
- [2] 陈勇川,高振同.抗生素序贯疗法与药物经济学[J].中国药房,1999,10(6):362.
- [3] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点及临床功能缺损程度评分标准:1995[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [4] Bruno A, Saha C, William LS. Percent change on the Na-

重组人胰岛素药物利用评价标准的建立[△]

承华薇^{1,2*}, 史天陆^{2,3}, 朱鹏里², 肖淳纯⁴, 姜玲^{1,2#}, 魏伟¹(1. 安徽医科大学临床药理研究所/抗炎免疫药物教育部重点实验室, 合肥 230032; 2. 安徽医科大学附属省立医院药剂科, 合肥 230001; 3. 安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 4. 安徽医科大学附属省立医院内分泌科, 合肥 230001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0701-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.09

摘要 目的: 建立重组人胰岛素药物利用评价(DUE)标准, 为临床合理用药提供参考。方法: 基于中华医学会糖尿病学分会(CDS)制定的相关指南拟定重组人胰岛素DUE标准草案, 形成专家咨询表, 进行两轮专家咨询调查, 通过相应的统计学分析对标准进行修订完善。结果: 重组人胰岛素DUE标准分为用药指征、用药过程、用药结果三个部分。用药指征包括临床诊断标准、疾病诊断、禁忌证; 用药过程包括给药途径、注射部位、血糖监测、给药剂量间隔与调整、联用其他降糖药情况、合用非降糖药情况、糖尿病教育; 用药结果包括体征症状、控制目标、药品不良反应监测与处置。咨询专家的权威程度系数(Cr) > 0.7, 克隆巴赫系数(α) > 0.6, 说明专家权威性和指标体系内部一致性良好。结论: 建立重组人胰岛素DUE标准适用于医疗卫生机构开展DUE研究, 同时也可为临床药师开展工作提供参考。

关键词 重组人胰岛素; 药物利用评价; 专家咨询法

Establishment of DUE Criteria of Recombinant Human Insulin

CHENG Hua-wei^{1,2}, SHI Tian-lu^{2,3}, ZHU Peng-li², XIAO Chun-chun⁴, JIANG Ling^{1,2}, WEI Wei¹(1. Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University/Key Lab of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Hefei 230032, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 3. Pharmacy College of Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 4. Dept. of Endocrinology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish DUE criteria of recombinant human insulin. METHODS: DUE criteria of recombinant human insulin was developed based on relevant instructions and guidance of Chinese Medical Association Diabetes Society (CDS). Expert consultation questionnaire was formed and Delphi survey was conducted through two rounds of consulting and inquiry to revise and improve the DUE criteria. RESULTS: DUE criteria of recombinant human insulin contained three parts, including medication indications, medication process, medication results. Medication indications included clinical diagnostic criteria, disease diagnosis, contraindications; medication process included route of administration, site of injection, blood glucose monitoring, dose interval and adjustment, combined with other anti-diabetic drugs, combined with non-hypoglycemic, diabetes education; medication results included signs symptoms, objectives control, ADR monitoring and disposal. Authority consultants degree coefficient Cr were > 0.7, and Cronbach coefficient α were > 0.6, indicating that the expert authority and internal index system had good consistency. CONCLUSIONS: Established DUE criteria of recombinant human insulin not only are applied in drug utilization evaluation, but also provide reference for clinical pharmacists.

KEYWORDS Recombinant human insulin; DUE; Expert consulting

糖尿病是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢性疾病群, 久病可引起多系统损害^[1]。多项循证医学研究证明, 严格控制血糖对预防或延缓糖尿病并发症具有重要意义^[2-3]。使用

胰岛素是使糖尿病患者血糖达标的重要手段, 本研究中重组人胰岛素是经重组DNA技术修饰的酵母产生的前体中获得的由51个氨基酸残基组成的人胰岛素, 其有效性和安全性都已

tional Institutes of Health stroke scale: a useful acute stroke outcome measure[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(1):56.

[5] Alexandrova M. Dynamics of free radical processes in acute ischemic stroke Influence on neurological status and

outcome[J]. *Clin Neurosci*, 2004, 11(5):501.

[6] 许英, 刘丹. 尤瑞克林联合奥扎格雷钠治疗老年缺血性脑卒中患者的临床观察[J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(4):705.

[7] 赵伟. 奥扎格雷钠治疗急性脑梗死45例疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(3):51.

[8] 张爱丽, 陈凤鸣, 张惠勇. 脑得生治疗中风病(脑梗塞)30例[J]. *上海中医药杂志*, 2002, 36(3):18.

(收稿日期:2013-07-14 修回日期:2013-09-28)

△ 基金项目: 拜耳胰岛素学院基金

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: aydchw@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学与

药事管理学。电话: 0551-62283366。E-mail: ahslyyj@126.com