

恩必普软胶囊联合用药安全性研究

黄 愁

作者单位:石药集团恩必普药业 051260

【关键词】 苯酞类 脑缺血 联合治疗 安全性

恩必普 (Buvidiphalide 丁苯酞)是由中国医学科学院药物研究所与石药集团有限公司共同研制的化学类国家一类新药,拥有自主知识产权,主要用于缺血性脑卒中的治疗。多年的动物试验研究证明恩必普可以增加缺血区脑血流量和改善缺血脑区微循环;保护线粒体的结构和功能,改善全脑缺血后脑的能量代谢,抑制凋亡;缩小局灶性脑梗死后的脑梗死面积;减轻神经功能损伤的程度等,作用于脑缺血病理的多个环节,对缺血性脑卒中具有较强的治疗作用^[1-7]。根据《中国脑血管病防治指南》,缺血性脑卒中的化学药物治疗主要有抗血小板、降纤、抗凝及恩必普,临床中有合并用药治疗可能,国家一类新药恩必普上市时间相对较短,这方面研究不多。

1 材料和方 法

1.1 材料 入选标准:发病年龄(40~75)岁的男性或女性,发病时间在72h以内的急性颈内动脉系统首次发作的脑梗死;按照美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)对患者神经功能进行评分大于5分;经头颅CT证实为脑梗死;排除脑出血;受试者无意识障碍、检查合作及吞咽功能正常;全部受试者均自愿参加试验并签署书面知情同意书。

排除标准:伴有意识障碍的缺血性脑卒中;有血管性痴呆患者;假性球麻痹伴吞咽困难者;有严重心、肺疾病患者;严重影响药物吸收的胃肠疾病患者;有精神症状无法合作者;过敏体质患者,包括有复方丹参注射液过敏史或芹菜过敏史者;孕妇及哺乳期患者。

1.2 研究方法

1.2.1 药品

①恩必普软胶囊:规格100mg粒,由石家庄制药集团有限公司生产,批号:030812

②复方丹参注射液规格:2ml支,由北京双鹤药业有限公司生产,批号:030801

③降纤酶、低分子肝素、阿斯匹林生产单位不作统一要求。

1.2.2 给药方法 各组基础用药:复方丹参注射液 16ml+0.9%生理盐水 500ml每日静脉点滴1次,连续14天;恩必普软胶囊用药20天,于餐前30分钟服用。A组:降纤酶①隔日1次,共3次,剂量为10U 5U 5U 加入250ml生理盐水中2小时内完成静脉点滴,②每日1次,共3次,剂量及用法同上;B组:低分子肝素 0.4ml皮下注射,每12小时1次,连续10天;C组:阿斯匹林 300mg/d分2次服用。

1.2.3 禁用药或合并用药 受试者入组后,禁用本方案规定以外的其他所有治疗急性脑梗死的药物,但可合并用降糖药、降血脂药、降血压药(尼莫地平和尼群地平禁用)、降颅内压药、抗菌素等用于伴发疾病的治疗,对合并用药情况要在CRF表上做详细记录。

1.2.4 试验方法与操作 符合入选标准的患者或指定代理人在签署知情同意后进入本研究。研究者记录受试者基本资料和病史,对其进行体检、既往病史评分、伴发病评分及NHSS用药前神经功能缺失评分和生活能力状态分级。同时进行CT心电图、胸片、血常规、尿常规、便常规和血液生化学等检查。在治疗后观察并记录不良事件并及时做出评价和处理,对不良反应进行追踪,直至消失。

1.2.5 剔除标准 依从性很差及不合作者应停止试验并更换受试者;脱落患者的结果不用做疗效评价分析。由于疗效不满意或耐受性差提前中断用药者应用于安全性的评价分析。

1.2.6 统计方法 安全性分析,对不良事件发生率采用Fisher确切概率法,比较疗前疗后各实验室数据之均值。以上所有的假设检验采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$ 统计分析软件采用SAS 2

2 结果

2.1 依从性分析 共入组患者357例,其中A组43例, B组65例, C组249例各组脱落率情况比较,无统计学意义。其中A B组无脱落病例, C组脱落率为0.81%。

2.2 受试者的均衡性检验 除性别A组男性多于女性外,入选受试者基础数据、年龄、既往史的评分、伴发病的评分、入组时的神经功能缺失评分和生活能力状态的分级均进行了均衡性检验,所有指标组间检验均没有统计学意义。

2.3 安全性分析 三组不良事件发生率比较无统计学意义,不良反应发生率分别为A组9.30%, B组7.69%, C组6.83%,无统计学意义,其中肝转氨酶增高率为A组9.30%, B组6.15%, C组5.22%,无统计学意义。(见表1)

对肝功主要指标ALT和AST主要以轻度升高为主,分层CMH检验无统计学意义。(见表2)

3 讨论

恩必普是我国脑卒中治疗领域唯一一个拥有自主知识产权的化学类一类新药,经动物试验研究证明对急性缺血性脑卒中有独特的治疗作用,而且经过各期系统临床评价,结

表 1 四组不良反应发生率的比较

项目	组别	无不良 反应	有不良 反应	合计	不良反应 发生率(%)	P
总计	A	39	4	43	9.30	0.898
	B	60	5	65	7.69	
	C	231	18	249	7.23	
转氨酶 升高	A	39	4	43	9.30	0.609
	B	61	4	65	6.15	
	C	236	13	249	5.22	
BUN CR升高	A	43	0	43	0.00	1.000
	B	65	0	65	0.00	
	C	249	0	249	0.00	
恶心、胃 部不适	A	43	0	43	0.00	1.000
	B	64	1	65	1.54	
	C	245	4	249	1.60	
右侧肢体 出现瘀斑	A	43	0	43	0.00	1.000
	B	65	0	65	0.00	
	C	248	1	249	0.40	

注:三组不良反应比较采用 Fisher精确概率计算。

表 2 肝功能异常分级比较(次/人)

肝功 能指 标	组别	肝功能分级					合计	肝功能分 级比较	
		正常	≤1.5 倍正 常值	>1.5倍 正常值, ≤2倍 正常值	>2倍 正常值, ≤3倍 正常值	>3 倍正 常值		统计量	P
ALT	A	39	3/4	1/4	0	0	43	4.295	0.368
	B	62	1/3	1/3	1/3	0	65	.	.
	C	240	7/9	1/9	0	1/9	249	.	.
AST	A	42	1/1	0	0	0	43	0.223	0.894
	B	63	1/1	1/1	0	0	65	.	.
	C	240	7/9	1/9	1/9	0	249	.	.

注:ALT正常值范围为 0~40U/L,AST正常值范围为 0~45U/L,异常率=(总例数-正常例数)/总例数×100%。三组比较采用控制中心效应的 CMH检验。

果表明了该药在急性缺血性脑卒中的治疗中疗效显著,具有良好的安全性^[8-11]。目前在缺血性脑血管病急性期治疗方面主要有溶栓、降纤、抗凝、抗血小板及恩必普、低温治疗^[12],部分患者由于疾病的特点可能采用二种治疗方案联合应用。恩必普作为全新的一类新药,从基础研究及作用机制上尚未

发现与上述治疗的相互作用。本研究的目的是比较临床上比较常用治疗方案恩必普及恩必普与降纤、抗凝、抗血小板联用治疗急性缺血性脑卒中的安全性。

本研究符合 FAS集的入组病例共 357例,根据指南中对采用降纤、抗凝、抗血小板治疗的要求,要根据患者具体情况选择治疗方案,故不能采用随机入组方法。

在恩必普软胶囊临床研究发现 ALT有轻度的一过性升高,停药后恢复。恩必普软胶囊 200mg 3次/日,为治疗基础用药,联用降纤酶、低分子肝素、阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中不良反应的总发生率分别为 9.30%、7.69%、6.83%,无统计学意义(P=0.898)。与同期进行的恩必普软胶囊 200mg 3次/日临床研究相比^[11],没有太大的差异。

总之,本结果表明恩必普软胶囊为基础用药联用降纤酶、低分子肝素、阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中不增加不良反应的发生率,未发现新的不良反应,安全性好。

参 考 文 献

- 冯亦璞,孙亚丁,陈宝泰,等.小鼠缺血后的能量代谢改变和药物作用[J].药学报,1989,24:89-93
- 冯亦璞,胡盾,张丽英,丁基苯酞对小鼠全脑缺血的保护作用[J].药学报,1995,30:741-745
- 熊杰,冯亦璞.丁基苯酞对线粒体呼吸链复合酶活性的影响[J].药学报,1998,34:241-245
- 林建峰,冯亦璞.丁基苯酞对局部脑缺血大鼠神经元迟发性损伤及细胞内钙的影响[J].药学报,1996,31:166-170
- 阎超华,张均田,冯亦璞.丁基苯酞正常及局部脑缺血大鼠纹状体脑血流的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,1998,12:36-39
- 刘小光,冯亦璞.丁基苯酞对局部脑缺血大鼠行为和病理改变的影响[J].药学报,1995,30:896-903
- 熊杰,冯亦璞.丁基苯酞对大鼠缺血再灌注 HSP70mRNA和 c-fos表达的影响[J].药学报,1998,33:401-406
- 崔丽英,李舜伟,吕传真,等.恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心开放临床研究[J].中国脑血管病杂志,2005,2(3):112-115
- 崔丽英,刘秀琴,朱以诚,等.dl-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[J].中华神经科杂志,2005,38(4):251-254
- 崔丽英,李舜伟,dl-3-正丁基苯酞治疗急性缺血性脑卒中:随机双盲对照研究[J].中国现代神经疾病杂志,2006,6(4):263-265
- 崔丽英,李舜伟,张薇薇.恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物对照研究[J].中华神经科杂志,2008,41(11):727-730
- 饶明俐,王文志,黄如训,等.中国脑血管病防治指南[J].2006,30-37

收稿日期:2010-8-27