

米屈肼注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的 多中心 II 期临床研究

朱益 赵钢 张光运 李德帅

中国人民解放军第四军医大学第一附属医院神经内科,陕西省西安市 710032

摘要:目的 观察米屈肼注射液治疗急性脑梗死的有效性和安全性。方法 227 例急性脑梗死患者采用米屈肼注射液进行随机、双盲、双模拟、平行对照的多中心临床研究。试验组 113 例、对照组 114 例,试验组给予屈肼注射液,对照组给予马来酸桂哌齐特注射液。基础用药给予拜阿司匹林。评价 2 周后神经功能缺损评分(NIHSS 评分)和 Barthel 指数的变化、实验室检查 and 安全性评级等。结果 试验组和对对照组的主要疗效评价指标 NIHSS 评分、Barthel 指数差别均无统计学意义($P > 0.05$)。两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 米屈肼注射液治疗急性脑梗死临床疗效肯定,而且安全性好。

关键词:米屈肼注射液;急性脑梗死;临床试验

Efficacy and safety of mildronate injection in treatment of acute ischemic stroke: a multi-center phase II trial

ZHU Yi, ZHAO Gang, ZHANG Guang-Yun, LI De-Shuai. Department of Neurology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of mildronate injection in treating acute cerebral infarction. **Methods** A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, and multicenter clinical trial of mildronate injection was performed in 227 patients with acute cerebral infarction. These patients were divided into test group ($n = 113$) and control group ($n = 114$). The test group was given mildronate injection, while the control group was given cinpezide maleate injection. In addition, both groups were given Bayaspirin as basic treatment. After two weeks of treatment, the efficacy was evaluated using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Barthel Index, and the safety was evaluated based on laboratory testing and adverse events. **Results** There were no significant differences in NIHSS score and Barthel Index score between the test group and control group ($P > 0.05$). The two groups had similar incidence rate of adverse events ($P > 0.05$). **Conclusions** Mildronate injection has comparable efficacy and safety to those of cinpezide maleate injection in treating acute cerebral infarction.

Key words: mildronate injection; acute cerebral infarction; clinical trial

米屈肼是 20 世纪 80 年代由前苏联拉脱维亚“有机合成研究所”合成的一种化合物,主要用于治疗局部缺血性发作,能改善受损心肌的能量代谢、抗心律失常,同时对慢性脑缺血损伤也具有保护作用,还被建议加入糖尿病的治疗方案中^[1-3]。米屈肼在治疗合并症方面具有一定优势,如治疗缺血脑病合并糖尿病,它可明显提高这类患者的抽象

和具体思维能力、提高记忆能力^[4]。目前米屈肼在治疗急性脑缺血损伤上已经有基础研究报道^[5],部分的临床证据也显示对卒中治疗有效^[6],但缺少一个正规系统的随机对照的临床试验。我们于是设计了随机、双盲、双模拟、平行对照的多中心临床试验研究米屈肼注射液治疗急性脑梗死的有效性和安全性,现报告如下。

收稿日期:2013-04-22;修回日期:2013-06-09

作者简介:朱益(1986-),男,在读博士,主要从事脑血管病研究。

通讯作者:赵钢(1960-),男,主任医师、教授,博士生导师,主要从事脑血管病、神经系统感染等研究。E-mail:zhaogang@fmmu.edu.cn。

1 资料与方法

1.1 资料与分组

本研究为随机、双盲、双模拟、平行阳性对照的多中心临床试验。凡符合入选条件的病人,按病人的来院就诊顺序,采用第四军医大学自主研发的基于网络的中心随机化系统(<http://ret.fmmu.edu.cn>),随机进入试验组或对照组,进入 14 d 的试验期。保证试验组和对照组病例数为 1:1,且在性别、年龄段、病情轻重、病程长短等因素上保持均衡。试验分别在第四军医大学第一附属医院、西安交通大学医学院第一附属医院、浙江大学医学院附属第二医院、河北省人民医院、中国人民解放军白求恩国际和平医院、中国医科大学附属第一医院、中国人民解放军沈阳军区总医院多家临床单位神经内科进行,纳入样本各 120 对。

病例纳入标准:①符合颈内动脉系统急性脑梗死诊断标准、发病在 7 d 以内、经头部 CT 或核磁共振证实;②年龄在 18~80 岁,性别不限(≥ 70 的受试者要求身体其他状态良好);③NIHSS 评分 ≥ 5 分, ≤ 22 分;④实验室检查肝肾功能指标在正常值上限的 1.5 倍以内;⑤自愿接受本药物试验并签署了知情同意书者。

病例排除标准:①经检查证实由颅内占位性病变、脑出血、脑外伤、脑寄生虫病、代谢障碍等引起者;②妊娠或哺乳期妇女;③对研究用药过敏者;④合并有心血管、肝、肾及造血系统严重原发疾病;⑤已经进行溶栓治疗的患者;⑥精神疾病患者;⑦使用了本研究规定的禁用药物者;⑧酒精依赖者;⑨镇静药物依赖者;⑩3 个月内参加其它临床试验者。

符合本试验的患者均签署知情同意书并经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 药品名称及规格 试验药:米屈肼注射液,规格:500 mg/5 ml/支(沈阳格林制药有限公司生产,批号:20080301)。对照药:马来酸桂哌齐特注射液,规格:80 mg/2 ml/支(北京四环制药有限公司生产,批号:20080321)。基础用药:拜阿司匹林肠溶片,规格:100 mg/片(拜耳医药保健有限公司生产)。

1.2.2 剂量与用法 试验组:米屈肼注射液,以 500 mg(5 ml)溶于 250 ml 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中,连续静脉滴注,滴速 2~

3 ml/min,每日 1 次。对照组:马来酸桂哌齐特注射液,以 160 mg(4 ml)溶于 250 ml 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中,连续静脉滴注,滴速 2~3 ml/min,每日 1 次。基础用药:拜阿司匹林 100 mg,口服,每日 1 次;连续 14 d。试验期间禁止使用改善循环及扩张血管、神经保护相关的中药和西药,其他合并用药应如实记录。

1.3 疗效观察指标及评分标准

1.3.1 主要疗效指标 2 周后神经功能缺损评分(NIHSS 评分)变化。

1.3.2 次要疗效指标 2 周后 Barthel 指数变化。

1.3.3 安全性评价指标 实验室检查指标的异常变化(包括血常规、尿常规、血生化)、不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 统计学软件进行统计学分析。对所有受试者均采用意向性分析,所有的统计学检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。计量资料用均数、中位数、标准差、最大值、最小值进行统计描述;计数资料或等级资料用频数、频率表述。主要疗效指标 NIHSS 评分治疗前后变化比较采用协方差分析。次要疗效指标日常生活能力、社会能力评估采用非参数分析方法;复发率及死亡率比较采用考虑中心效应的 CMH 法。安全性分析采用 χ^2 检验比较两组不良反应的发生率,并描述实验室检查结果在治疗前和治疗后正常/异常的变化情况。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共入组 227 例(试验组 113 例、对照组 114 例),其中完成试验 214 例(试验组 105 例、对照组 109 例),脱落 13 例(试验组 8 例、对照组 5 例),脱落率为 5.73%(试验组 7.08%、对照组 4.39%),符合方案的病例有 212 例(试验组 104 例、对照组 108 例),占入组病例的 93.39%(试验组 92.04%、对照组 94.74%)。两组受试者的人口学、临床资料特征中年龄、身高、体重、性别、民族、病程、既往病史、药物过敏史、治疗史、患者基础用药、患者合并用药,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 有效性评价

2.2.1 主要疗效指标 两组患者 NIHSS 评分在治疗前及治疗后 8 d、14 d 的变化值分别进行比

较,两组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

表1 纳入病例人口学和临床基线统计资料 [$\bar{x} \pm s$; $n(\%)$]

| 指标 | 试验组 | 对照组 | 组间比较(P 值) |
|----------|-------------------|-------------------|--------------|
| 年龄(岁) | 59.71 \pm 10.71 | 59.98 \pm 10.86 | 0.8471 |
| 体重(kg) | 70.29 \pm 10.19 | 70.11 \pm 11.70 | 0.9248 |
| 身高(cm) | 168.49 \pm 7.05 | 168.01 \pm 6.51 | 0.6719 |
| NIHSS 评分 | 7.87 \pm 3.74 | 8.23 \pm 3.94 | 0.4796 |
| 病程(d) | 3.54 \pm 1.94 | 3.04 \pm 1.76 | 0.0502 |
| 民族 | 汉族 | 111(98.23) | 0.9929 |
| | 其他 | 2(1.77) | |
| 性别 | 男 | 77(68.14) | 0.5135 |
| | 女 | 36(31.86) | |
| 过敏史 | 无 | 103(91.15) | 0.9835 |
| | 有 | 10(8.85) | |
| 既往病史 | 无 | 74(65.49) | 0.2731 |
| | 有 | 39(34.51) | |
| 治疗史 | 无 | 72(63.72) | 0.7438 |
| | 有 | 41(36.28) | |

表2 治疗组与对照组 NIHSS 评分变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| | 治疗组 | 对照组 | P |
|------|-----------------|-----------------|--------|
| 治疗前 | 7.87 \pm 3.74 | 8.23 \pm 3.94 | 0.4796 |
| 8 d | 2.10 \pm 1.61 | 2.41 \pm 1.87 | 0.1755 |
| 15 d | 3.94 \pm 2.40 | 4.12 \pm 2.38 | 0.5606 |

2.2.2 次要疗效指标 两组患者 Barthel 指数治疗前及治疗后8 d、14 d的变化值分别进行比较,两组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

3 讨论

缺血性脑卒中是由于血管狭窄或闭塞阻断血流而引起局部脑组织坏死,具有高发病率、高死亡率和致残率的特点,严重威胁人类健康,给社会和家庭带来沉重负担。寻找有效的神经保护剂一直是临床和基础神经科学工作的热点和难点^[7]。

前人的临床研究已表明米屈肼对心血管病人、脑血管病有一定疗效。包括抗心律失常作用,阻止室性期外收缩和减少无力^[8];降低心衰病人的血液中铁血红蛋白水平,改善磷酸盐平衡(2,3-二磷酸甘油酸盐)控制血红蛋白的氧运输^[9];改善慢性脑缺血性患者的认知功能损害神经系统症状、脑血液动力学、脑电生理和神经心理学测试^[2];减轻失重引起的免血流动力学紊乱、改善氧平衡,减轻脑组织水肿^[10]。本研究发现米屈肼治疗组 NIHSS 评分在治疗后15 d与马来酸桂哌齐特对照组比较,差别均无统计学意义,两组 Barthel 指数在治疗后

表3 治疗组与对照组 Barthel 评分变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| | 治疗组 | 对照组 | P |
|------|--------------------|--------------------|--------|
| 治疗前 | 52.57 \pm 26.58 | 50.27 \pm 24.74 | 0.5013 |
| 8 d | -12.26 \pm 14.31 | -10.93 \pm 13.60 | 0.4756 |
| 15 d | -20.40 \pm 18.88 | -20.22 \pm 17.49 | 0.9418 |

2.3 安全性评价

2.3.1 实验室检查 对血常规、尿常规和血生化等实验室检查结果进行比较,结果显示两组患者治疗前后的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.2 安全性评级 两组间安全性评级结果显示,组间差异无统计学意义,即两组的安全性相当($P > 0.05$),见表4。

表4 治疗组与对照组安全性评级结果 [$n(\%)$]

| 安全性评级 | 治疗组 | 对照组 | P |
|-------------|------------|------------|--------|
| 1级 | 104(94.55) | 108(95.58) | 0.7927 |
| 2级 | 4(3.64) | 4(3.54) | |
| 3级 | 1(0.91) | 0(0.00) | |
| 4级 | 1(0.91) | 1(0.88) | |
| 合计(Missing) | 110(3) | 113(1) | |

注:1级:安全,无任何不良反应;2级:比较安全,有轻度不良反应,不需做任何处理可继续给药,安全性指标检查无异常;3级:有安全性问题,有中度程度的不良反应,或安全性指标检查有轻度异常,做处理后可继续给药;4级:因严重不良反应中止试验或安全性指标检查明显异常。

15 d变化比较,差别均无统计学意义,即两组的治疗急性脑梗死的效果相当。此结果与前期的研究结果相符,并更明确了其适应症。

安全性分析结果显示,米屈肼与马来酸桂哌齐特治疗急性脑梗死大多数无不良反应。虽然两组都各存在1例严重不良反应,鉴于急性脑梗死疾病的性质,此在可以控制范围内。另外总结众多米屈肼临床研究,罕有严重不良事件的报道;在多年的临床使用期间,也未见不良反应的案例报告。米屈肼的安全性符合要求。

米屈肼的作用机制可能与以下几点有关:①米屈肼是肉毒碱的结构类似物,其作用部位在线粒体,能竞争抑制丁酸甜菜碱羟化酶,而抑制肉毒碱的生物合成以及肉毒碱依赖的脂肪酸在线粒体的转运,从而在细胞水平改善能量代谢^[11];②米屈肼能够促使缺氧肺细胞的能量代谢从脂肪酸氧化转化为需氧量更少的葡萄糖氧化,即参与糖酵解过

程。同时,米屈肼具有抗氧化剂活性,通过对抗脂质过氧化作用^[12]。③米屈肼通过抑制肉毒碱乙酰转移酶,提高线粒体内各种代谢途径对乙酰胆碱利用率,防止 ATP 和 ADP 浓度下降,保持细胞能量供应^[13]。④米屈肼具有抗细胞凋亡作用^[14]。

另外对照组的设计是本研究值得探讨的部分。安慰剂平行对照试验一向是临床试验的金标准,但考虑米屈肼治疗急性脑梗疗效的不确定性和患者的权益,因而先设计了阳性对照试验。马来酸桂哌齐特是新一代具有弱钙拮抗作用的内源性腺苷增效剂,具有扩张血管和促进细胞营养代谢的双重作用,其机理方面与米屈肼存在相似性。国内外的临床研究也已证实马来酸桂哌齐特临床疗效佳。日本东京大学医学院等 75 家机构采用随机双盲对照法观察 511 例脑血管功能失调病人,马来酸桂哌齐特组 260 例,脑益嗪 251 例。两组的总有效率分别为 80% 和 71.5%,对脑出血患者,两组的总有效率分别为 87.2% 和 67.6%,经统计学处理,均有显著差异^[15]。国内采用随机双盲对照法验证马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者的临床疗效,结果表明马来酸桂哌齐特可改善急性脑梗死的症状、神经功能缺损、日常生活能力^[16]。在本试验结束之后课题组补充设计了一个安慰剂对照的临床研究,验证本研究的结果并为治疗急性脑梗死提供更多的选择。

综上所述,本研究提示米屈肼注射液治疗急性脑梗死临床疗效肯定,而且安全性好。

参 考 文 献

- [1] Karpov RS, Koshelskaja OA, Vrublevskij AV, et al. Clinical efficacy and safety of mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure [in Russian]. Kardiologija, 2000, 6: 69-74.
- [2] Dziak LA, Golik VA. Use of mildronate for the treatment of patients with circulatory encephalopathy against a background of stenosis of major arteries of the head. Lik Sprava, 2003, (5-6): 98-101.
- [3] Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. Eur J Pharmacol, 2011, 658(2-3): 277-283.
- [4] Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova M, et al. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. Eksp Klin Farmakol, 2003, 66(3): 32-35.
- [5] Svalbe B, Zvejniece L, Vavers E, et al. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats. Behav Brain Res, 2011, 222(1): 26-32.
- [6] Dziak LA, Golik VA. Use of mildronate for the treatment of patients with circulatory encephalopathy against a background of stenosis of major arteries of the head. Lik Sprava, 2003, (5-6): 98-101.
- [7] 赵真,包正军,许宏伟. 氯吡格雷与阿司匹林联合应用在急性脑梗死治疗中的疗效评定. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 117-120.
- [8] Ol'binskaia LI, Golokolenova GM. Use of mindronate in cardiac insufficiency in patients with ischemic heart disease. Klin Med (Mosk), 1990, 68(1): 39-42.
- [9] Sisetskii AP, Artiukh VP, Sakharchuk II, et al. The characteristics of the action of mildronate (dihydrate 3-(2, 2, 2-trimethylhydrazine) propionate) on the red blood parameters in heart failure. Eksp Klin Farmakol, 1992, 55(3): 20-21.
- [10] Beketov AI, Mametova AN, Polevik IV, et al. Comparative characteristics of cerebrovascular protective effects of mildronate, riboxine, and their combination during modeling of cerebral hemodynamics disturbance. Eksp Klin Farmakol, 2000, 63(6): 18-21.
- [11] Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med, 2002, 12(6): 275-279.
- [12] Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova M, et al. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. Eksp Klin Farmakol, 2003, 66(3): 32-35.
- [13] Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. J Enzyme Inhib Med Chem, 2009, 24(6): 1269-1275.
- [14] Pupure J, Isajevs S, Skapare E, et al. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule. Neurosci Lett, 2010, 470(2): 100-105.
- [15] Fujishima M. Agents to improve cerebrovascular circulation and cerebral metabolism—cinepazide. Nihon Rinsho, 1985, 43(2): 379-382.
- [16] 杨文臣,许莹,张淑峰. 马来酸桂哌齐特注射液联合阿司匹林肠溶片治疗急性脑梗死的临床观察. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(5): 386-387.