

阿加曲班在血液净化抗凝治疗中的临床研究进展

孙雪峰, 肖 青

中国人民解放军总医院 肾脏疾病国家重点实验室暨全军肾脏病研究所 北京 100853

摘 要: 直接凝血酶抑制剂阿加曲班具有半衰期短、不依赖抗凝血酶Ⅲ、与肝素诱发的血小板减少症抗体无交叉反应、良好的剂量耐受性等独特的药理和药动学特点。目前已广泛应用于血液净化、经皮冠状动脉介入、心脏外科手术等体外循环的抗凝治疗。随着阿加曲班临床应用的日益广泛, 其临床用药经验也越来越丰富。综述了阿加曲班在血液净化抗凝治疗中的临床研究进展, 为今后的深入研究和合理应用提供帮助。

关键词: 阿加曲班; 血液净化; 抗凝治疗

血液净化的抗凝治疗是指在评估患者凝血状态的基础上, 个体化选择合适的抗凝剂及其剂量, 并对其定期进行监测、评估和调整, 以期达到有效抗凝的目的。这样不仅能够保证血液透析的顺利实施, 而且可以减少患者血液与体外人工管路接触导致的炎症反应, 提高生物相容性, 保证血液净化的顺利进行。抗凝治疗是血液透析的重要组成部分, 寻找安全、有效的抗凝剂一直是血液净化领域的重要课题^[1-2]。

尽管普通肝素和低分子肝素是目前血液净化的主要抗凝剂, 应用于 90% 以上血液透析或持续性肾脏替代治疗的患者^[3], 但是这两者并非理想的抗凝剂, 主要表现在 (1) 作为全身抗凝剂, 影响患者的体内凝血状态, 具有出血风险, 不适合于伴有活动性出血或高危出血风险的患者; (2) 抗凝作用依赖于患者体内抗凝血酶Ⅲ (Antithrombin Ⅲ, AT Ⅲ), 不适合于先天性或后天性 AT Ⅲ缺乏的患者; (3) 可发生肝素诱发的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 导致血栓栓塞性疾病, 并影响患者的长期生存; (4) 长期应用可引起骨质疏松、脂代谢异常、加重尿毒症患者的骨矿物质代谢异常、增加心血管并发症的风险^[1]。阿加曲班作为直接凝血酶抑制剂, 可逆性作用于凝血酶的催化部位, 直接抑制凝血过程; 同时具有半衰期短、不依赖 AT Ⅲ, 不引起 HIT 等特点^[4]。1996 年日本批准将阿加曲班应用于 AT Ⅲ缺乏患者的血液透析抗凝治疗, 通过近 20 年的临床应用, 其安全性和有效性得到了很好的证明。天津药物研究院独家研发生产的达贝 (阿加曲班注射液) 也已于 2005 年上市, 近年来在国内血液净化的应用逐年增多。国家卫生部

颁布的《血液净化标准操作规程 (2010 版)》也将阿加曲班推荐为 AT Ⅲ缺乏、合并 HIT 及伴有出血风险的血液净化患者的抗凝用药^[5]。但是, 目前国内血液净化的医护人员对阿加曲班的认识尚不充分, 临床应用中也经常存在一些问题。因此, 我们对阿加曲班在血液净化抗凝治疗的临床研究进行综述和归纳, 以便为今后的临床深入研究和合理应用提供帮助。

1 药理及药动学特点

阿加曲班是一种小分子的左旋精氨酸衍生物, 相对分子质量为 5.27×10^5 , 可选择性地与凝血酶的催化活性位点进行可逆地结合, 直接抑制凝血酶, 其作用不需依赖抗凝血酶Ⅲ。阿加曲班相对分子质量小, 因此能深入到血栓内部, 直接灭活已经与纤维蛋白结合的凝血酶, 从而有效抑制纤维蛋白的形成、血小板的聚集以及凝血因子 V、Ⅷ、XⅢ的活性^[6]。此外, 阿加曲班还可调节内皮细胞功能, 抑制血管收缩, 下调各种导致炎症和血栓的细胞因子^[7]。阿加曲班静脉给药后与血浆蛋白结合率为 54%, 清除半衰期 39~51 min, 且不受年龄、性别和肾功能的影响; 静脉注射应用时, 低剂量以活化部分凝血活酶时间 (APTT) 监测, 大剂量以活化凝血时间 (ACT) 监测, 剂量与抗栓水平呈良好的线性关系, 具有较好的量效关系; 阿加曲班具有良好的剂量耐受性, 在相当宽的抗栓浓度范围内无出血等不良反应的发生^[6,8]。

阿加曲班在肝脏代谢, 通过胆汁、粪便排出, 因此肾功能不全时不需要减量, 但肝功能不全时应当加强监测, 并适当减量。中度肝功能损害的患者, 阿加曲班的清除率降低 4/5, 半衰期增加 3 倍 (达

152 min), 故剂量应相应调低至 $1/4^{[9]}$ 。阿加曲班在体内主要有3种代谢产物 M1、M2、M3, 其中 M1 保留了较弱的抗凝血酶活性, 但在常规剂量下 M1 在临床上并没有表现出抗凝作用^[10]。阿加曲班不产生任何中和或者非中和抗体, 效价恒定^[11]。16%~23%阿加曲班从肾脏清除, 约 20%由透析器清除, 但两者均不影响抗凝效果, 血液净化治疗时无需频繁调整剂量^[12-13]。

综上所述, 我们将阿加曲班的总体特点归纳如下 (1) 对凝血酶具有高度的亲和性, 与凝血酶的结合快速可逆; (2) 直接灭活凝血酶活性, 作用不依赖于 AT III; (3) 对凝血酶的产生无直接作用, 但可通过阻断凝血瀑布的正反馈, 间接抑制凝血酶的产生; (4) 不仅灭活液相凝血酶, 还能灭活与纤维蛋白血栓结合的凝血酶; (5) 半衰期短, 停药后短期内凝血功能即可恢复; (6) 经肝脏代谢, 肾功能不全时不需要减量; (7) 无免疫原性, 与 HIT 抗体没有交叉反应; (8) 治疗剂量下, 对血小板功能无影响, 不会导致血小板减少症的发生; (9) 与 aPTT 或 ACT 相关性良好, 便于临床监测, 并具有良好的剂量-反应关系, 抗凝效果和安全性可以预测。

阿加曲班具有以上独特的作用机制和良好的药动学特点, 因此可以克服肝素和低分子肝素的许多不足之处, 为急慢性肾功能不全以及同时又需要血液净化治疗的患者提供安全、充分的抗凝作用。

2 作为血液净化抗凝剂的临床应用

阿加曲班作为抗凝剂可应用于血液透析、血液滤过、连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT), 特别是对 AT III 缺乏、合并 HIT 的患者以及具有明显出血风险的患者有显著的治疗优势。

2.1 应用于先天性或后天性 AT III 缺乏的血液净化患者

肝素和低分子肝素本身都不具备抗凝活性, 只是通过增强 AT III 作用而发挥抗凝作用。因此, 对于先天性或继发于大量蛋白尿导致 AT III 缺乏的患者, 肝素和低分子肝素的抗凝作用将明显降低。先天性 AT III 缺乏是一种常染色体显性遗传性疾病, 可引起严重的静脉血栓栓塞性疾病; 并且由于纤维蛋白在肾小球的沉积或肾静脉血栓的形成, 最终可导致终末期肾脏疾病, 需要进行肾脏替代治疗^[14]。代谢性酸中毒、高脂蛋白血症、肝硬化、播散性血

管内凝血、腹水丢失、肠道炎性疾病、肾病综合征均可引起 AT III 活性降低。由于 AT III 相对分子质量与白蛋白相近, 在大量蛋白尿引起低蛋白血症的患者, 其血液中 AT III 水平将与血清白蛋白同步降低; 同时维持血液透析治疗一年以上的患者也可出现 AT III 活性降低^[15]。当血液中 AT III 活性低于 50% 时, 肝素和低分子肝素都难以发挥抗凝作用。而阿加曲班可直接作用于凝血酶的催化部位, 抑制凝血级联反应, 其抗凝作用不依赖于 AT III, 因此对于先天性或后天性 AT III 缺乏的血液净化患者同样有效。

Ota 等^[16]在日本进行的一项回顾性调查中, 对于 AT III 低于正常 70% 的透析患者, 抗凝剂从普通肝素改用阿加曲班后, 透析器凝血由 88.1% 降至 28.8%; 透析管路的凝血由 78.2% (动脉壶)、81.8% (静脉壶) 分别降至 21.8%、27.3%; 82.5% 的患者未出现不良反应, 仅 1 例出现出血倾向, 1 例出现凝血酶原时间 (PT) 延长。表明阿加曲班用于先天或后天性 AT III 缺乏患者血液透析是安全有效的。

2.2 应用于 HIT 的血液净化患者

HIT 是指因使用肝素类制剂而诱发的血小板减少、同时合并血栓形成或原有血栓加重的一种病理生理现象。1.5%~3.8% 应用肝素治疗, 0.1%~0.4% 应用低分子肝素治疗的患者可发生 HIT^[17]。血液透析患者发生 HIT 多在肝素治疗后 1 个月内, 发病率 0~1.2%。发生 HIT 后 100 d 内若再次应用肝素或低分子肝素可诱发伴全身过敏反应的急性 HIT^[18], 因此发生 HIT 的患者禁用肝素或低分子肝素。

阿加曲班不与血小板第 4 因子 (platelet factor 4, PF₄) 结合, 也不被 PF₄ 抑制^[19], 与 HIT 患者体内的 HIT 抗体不存在交叉反应, 不增加 HIT 患者的风险^[20], 因此对于需要进行血液净化治疗的 HIT 患者, 阿加曲班是一有效和安全的抗凝剂。从 2000 年起美国、加拿大批准阿加曲班用于发生 HIT 或存在 HIT 危险患者的治疗; 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 发布的急性肾损伤诊疗指南中也明确 “HIT 患者, 必须停止肝素应用, 建议使用直接凝血酶抑制剂 (阿加曲班) 或 Xa 因子抑制剂 (达那肝素或磺达肝素), 而不是其他或不使用抗凝剂 (1A); 对无严重肝功能衰竭的 HIT 患者, 建议使用阿加曲班而不是其他的凝血酶或 Xa 因子抑制剂 (2C)”^[21]。

Link 等^[22]对伴有 II 型 HIT 和急性肾功能衰竭的重症患者, 应用阿加曲班作为抗凝剂进行连续性

肾脏替代治疗。阿加曲班首剂量 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉推注后, 维持剂量每分钟 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续静脉追加。每 24 h 更换一次滤器和导管。结果显示以阿加曲班作为抗凝剂的患者, 98% 可保证正常的更换频率, 无需提前, 同时没有出现严重的出血事件, 这就提示阿加曲班对伴有 HIT 需进行连续性肾脏替代治疗的重症患者是一种合适的抗凝剂。

2.3 应用于伴有活动性出血或高危出血风险的血液净化患者

血液净化的体外循环管路中仅仅有 150 mL 左右的血液, 因此在血液净化管路动脉端输入较小剂量的阿加曲班就能达到滤器和管路的充分抗凝。而体内有效循环血容量约 4 000 mL, 加之阿加曲班的半衰期较短, 因此阿加曲班回输入体内后, 经稀释和快速代谢, 对体内凝血过程影响很小。选择合适剂量的阿加曲班经血液净化管路持续注射能达到单纯体外抗凝的效果。基于此, 阿加曲班可以应用于伴有活动性出血或高危出血风险的血液净化患者的抗凝治疗。国家卫生部颁布的《血液净化标准操作规程 (2010 版)》也将阿加曲班推荐为伴有出血风险的血液净化患者的抗凝用药。

对 115 例伴有活动性出血或高危出血风险, 同时需要进行持续性肾脏替代治疗的患者进行研究, 将其随机分为无抗凝剂治疗组和阿加曲班组。其中无抗凝剂治疗组的 10 例患者因发生管路凝血, 其中 9 例转为阿加曲班组, 除去资料不完整的病例, 最终获得无抗凝剂治疗组 44 例, 阿加曲班组 57 例; 无抗凝剂治疗组完成 142 次间断性静脉-静脉血液滤过 (IVVH) 治疗; 阿加曲班组完成 185 次 IVVH。阿加曲班使用方案为 (1) 首剂量 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 追加剂量 0.4~0.6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$; (2) 以 APTT 检测结果进行剂量调整; APTT 控制目标是动脉端 APTT < 基础值 1.2 倍, 静脉端 APTT > 基础值 1.5~3.0 倍; 当管路动脉端采血样本 APTT > 基础值 1.2 倍, 减少阿加曲班追加剂量 0.02~0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 当管路静脉端采血样本 APTT < 基础值 1.5 倍, 增加剂量 0.02~0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$; 并每 2 h 管路动、静脉端同时采血监测 APTT。结果显示, (1) IVVH 治疗期间, 阿加曲班组的跨膜压明显低于无抗凝剂治疗组 (图 1); (2) 治疗结束后无抗凝剂治疗组患者血浆 D-双聚体水平明显升高, 而阿加曲班组则是降低趋势; (3) IVVH 治疗期间和治疗结束后, 管路动脉端采血样本的 APTT 均无明显变化; (4) 治疗观察期间全部

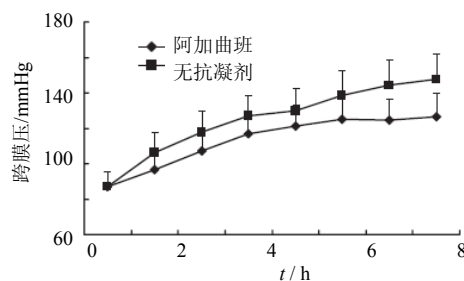


图 1 在 IVVH 治疗过程中患者跨膜压的变化

患者均无明显的出血加重现象。上述结果提示对于伴有出血风险的患者, 阿加曲班作为肾脏替代治疗的抗凝剂安全有效^[23]。

2.4 作为血液透析的新型抗凝药物

从 20 世纪 80 年代起, 国外学者就已经将阿加曲班作为新型抗凝剂应用于血液透析治疗, 并证实了其安全性和有效性^[12,24-26]。国内有学者将 104 例 5 期慢性肾脏病患者随机分为阿加曲班组和普通肝素组两组, 所有患者在右侧颈内静脉置管后接受连续 2 d 的 2 次诱导血液透析, 阿加曲班以 1.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 由动脉端持续给药, 透析结束前 20 min 停用; 肝素在透析前 15 min 给予首剂量 50 U/kg, 追加剂量 500 U/h, 透析结束前 40 min 停用。结果发现, 两组透析器凝血情况无明显差异, 但阿加曲班组颈内静脉置管处出血较普通肝素组显著降低。透析 1 h 时, 阿加曲班组静脉端 APTT、ACT 分别为 (56.0±7.5)、(182±23) s, 明显高于动脉端的 (47.5±6.1)、(159±18) s, 显示出阿加曲班体外的抗凝活性强于体内的抗凝活性^[27]。

对不同抗凝剂对血液透析过程凝血状态影响的研究发现, 与普通肝素比较, 阿加曲班和低分子肝素不影响血液透析过程中血浆血小板表面 α -颗粒膜蛋白 (GMP-140) 的水平 (图 2), 提示其对血小板活化无明显影响; 但与普通肝素和低分子肝素显著降低血液透析过程中血浆凝血酶原片段 $1+2$ (PF_{1+2}) 水平不同, 阿加曲班组血液透析过程中 PF_{1+2} 水平进行性升高 (图 3), 说明与肝素和低分子肝素抑制凝血酶生成的药理机制不同, 阿加曲班不能抑制血液透析过程中凝血活化和凝血酶的生成, 而是通过对凝血酶的直接抑制作用发挥抗凝作用。考虑到阿加曲班半衰期较短, 因此对于伴有凝血亢进或血液高凝状态的患者, 阿加曲班可能具有增加血栓栓塞事件的风险, 不适合于此类患者的血液透析抗凝治疗^[28]。

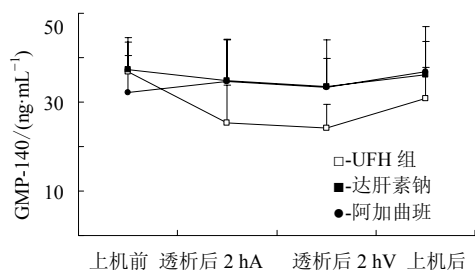


图2 血液透析过程中血浆血小板表面 α -颗粒膜蛋白(GMP-140)的变化

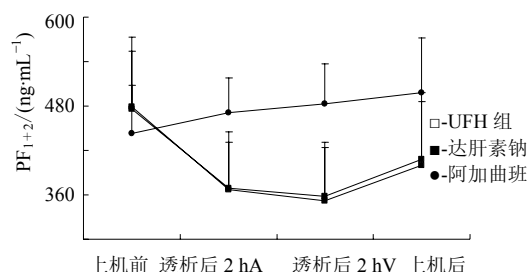


图3 血液透析过程中PF₁₊₂水平变化

3 临床监测和用量

3.1 临床监测指标及其目标值

阿加曲班可以影响 APTT、ACT、PT 以及国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 因此临床可以选用 ACT 和/或 ACT 监测其抗凝活性^[29]。应用阿加曲班应检测基础的 APTT, 初始给药后 2 h 再次监测 APTT, 直到 APTT 稳定延长 1.5~3.0 倍 (不能超过 100 s); 或给药后 5~10 min 开始监测 ACT, 保持 150~250 s^[8]。

对于伴有高危出血风险或活动性出血的患者, 应用阿加曲班作为抗凝剂进行血液净化治疗时, 推荐定期监测管路动脉端和静脉端的凝血指标。理想状态是维持治疗过程中或结束后管路动脉端采集血样, PT、ACT 和 APTT<基础值的 1.5 倍, INR>1.5; 治疗过程中管路静脉端采集血样, PT 和 ACT 为基础值的 1.5~2.5 倍, APTT 为基础值的 1.5~3.0 倍, INR 1.5~2.5。

3.2 临床使用方案

3.2.1 剂量和使用方法 关于阿加曲班的用法用量, 各家报道不一。Beiderlinden 等^[30]证明, 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的阿加曲班即可维持体外膜肺氧合治疗的顺利进行, 可使 APTT 从 (46 ± 6) s 延长到 (65 ± 14) s, 凝血酶时间 (TT) 从 (18 ± 8) s 延长到 (45 ± 11) s。Murray 等^[31]研究表明, 三种给药方案 (A: 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静推, 2 h 后若 ACT<基线值的 140%,

则再给予 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静推; B: 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静推, 伴以 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静滴; C: 血透前 4 h 开始 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的持续静滴) 可使血液透析患者 1 h 时的 ACT 由 (131 ± 14) s 分别增加至 (153 ± 24) 、 (200 ± 30) 、 (197 ± 33) s。Tang 等^[32]对伴有 HIT 患者的研究发现, 在进行连续性静-静脉血液滤过时, 阿加曲班在 0.5~2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 抗凝剂量下滤器对阿加曲班清除很少, APTT 维持在 (70.6 ± 21.4) s。有研究也提示, 对于采用高容量、前稀释模型的连续性静-静脉血液滤过治疗的患者, 持续 0.02~0.06 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 剂量的阿加曲班能达到有效的抗凝效果, 且不会发生严重的出血事件^[33]。此外, 关于儿童进行肾脏替代治疗时阿加曲班的有效剂量研究不多, Hursting 等^[34]报道了 5 例 2.5 月龄~16 岁接受肾脏替代治疗的 HIT 患者, 阿加曲班用量为 1~2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 患儿没有发生出血现象。

《血液净化标准操作规程 (2010 版)》推荐阿加曲班用法是, 血液透析、血液滤过治疗时, 一般首剂量 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 追加剂量 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 或 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续滤器前给药; 持续性肾脏替代治疗时, 一般 1~2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 持续滤器前给药, 也可给予一定的首剂量 (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 左右); 血液净化治疗结束前 20~30 min 停止追加, 依据患者 APTT 监测并调整剂量^[5]。阿加曲班半衰期较短, 因此应用阿加曲班作为血液净化的抗凝剂, 应持续透析器/滤器前追加, 而不是间断性追加。

3.2.2 剂量调整 阿加曲班在肝脏代谢, 其代谢产物由胆管系统排泄出体外, 肝脏功能不全的患者阿加曲班的清除可减少 75%, 半衰期延长 2~3 倍。伴有轻、中度肝功能不全、接受外科手术治疗和合用其他抗凝剂的患者应酌情减量; 严重肝功能不全的患者禁用阿加曲班。临床应用时应结合患者的具体情况以及 APTT 或 ACT 的监测结果灵活调整, (1) 治疗过程中或结束后管路动脉端采集血样, PT、ACT 和 APTT>基础值的 1.5 倍, INR>1.5; 或者治疗过程中管路静脉端采集血样, PT 和 ACT>基础值的 2.5 倍, APTT>基础值的 3.0 倍, INR>2.5 时, 应减量或暂停追加剂量, 待回复到目标值后再适当调整应用。(2) 治疗过程中管路静脉端采集血样, PT、ACT 和 APTT<基础值的 1.5 倍, INR<1.5; 或者治疗结束后管路动脉端采集血样, 血小板计数下降, D-双聚体水平升高, 则应适当增加剂量。

4 药物相互作用及联合用药

阿加曲班与肝素、华法林等抗凝药,尿激酶、链激酶、去纤酶等促纤溶药物,以及奥扎格雷钠、盐酸噻氯匹定等抗血小板药物合用时,可增加出血风险,应注意减量^[4]。与阿司匹林、红霉素、对乙酰氨基酚、利多卡因和地高辛等药物在药动学和药效学上不存在相互作用,联合应用时不需调整剂量^[35-37]。此外有研究表明,阿加曲班与活化的 X 因子抑制剂 PD0313052 有协同作用,低剂量即可减少血凝块量^[38]。

阿加曲班与华法林的药理作用靶点不同,因而两者连用时对 PT 和 INR 的延长程度大于单独应用华法林时的效果^[39]。当华法林与 2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 阿加曲班合用 INR 达到 4.0 时,相当于单用华法林时的 INR 为 2~3 水平^[40]。两者联用时若 INR>4,应停用阿加曲班 4~6 h 后再次复查。与单独使用华法林相比,联合应用阿加曲班对维生素 K 依赖性的凝血因子并没有影响^[10]。

5 不良反应^[4]

5.1 出血

单位时间内使用抗凝剂剂量过大有发生出血的危险。对于合并脑梗塞以及脑出血、消化道出血等出血性疾病的患者,使用时应密切观察,定时检测 APTT,预防出血性疾病的发生和加重。由于目前尚未发现可拮抗阿加曲班抗凝作用的制剂,因此如果出现出血风险时可通过停止追加或减少使用剂量,利用阿加曲班半衰期短的特点,减少出血倾向;合并明显出血性疾病时可给予凝血酶原制剂或新鲜血浆,促进体内凝血酶的生成,以此减少阿加曲班的抗凝作用。

5.2 药物过敏

应用阿加曲班的患者,有可能出现荨麻疹、血压降低、呼吸困难等过敏症状,严重者可发生过敏性休克。因此,使用时应密切观察,一旦发现过敏症状应终止给药,并给与抗过敏治疗。

6 结语

阿加曲班因其独特的药理和药动学特点,能够作为新型抗凝剂应用于血液透析、血液滤过及连续性肾脏替代治疗,并发挥适宜的抗凝效果,主要适用于先天性或后天性 AT III 缺乏、合并 HIT 以及临床上存在活动性出血或高危出血风险的患者。目前对阿加曲班在血液净化中的临床研究取得了一定的成果,但是仍有一些问题亟待解决,例如在血液灌

流、血浆置换等其他血液净化领域中如何应用等问题。随着国产阿加曲班(达贝)在国内日益广泛的临床实践,用药经验愈加丰富,相信阿加曲班在血液净化领域的临床应用必将得到更加深入、更加全面的认识。

参考文献

- [1] 孙雪峰. 如何选择血液透析的抗凝治疗方案 [J]. 中国血液净化, 2008, 7(6): 335-337.
- [2] 孙雪峰. 持续性肾脏替代治疗的抗凝方案的确立和存在的问题 [J]. 中国血液净化, 2008, 7(9): 501-503.
- [3] 孙雪峰, 肖青, 王禹, 等. 七个血液净化中心 842 例血液透析患者抗凝方法的流行病学调查及分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(9): 577-581.
- [4] 肖青, 孙雪峰. 阿加曲班在血液净化中的应用 [J]. 中国血液净化, 2009, 8(4): 223-225.
- [5] 陈香美. 血液净化标准操作规程 [M]. 人民军医出版社: 北京, 2010: 43-49.
- [6] Swan S K, Hursting M J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3): 318-329.
- [7] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins: argatroban [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 7(1): 127-138.
- [8] Swan S K, St Peter J V, Lambrecht L J, et al. Comparison of anticoagulant effects and safety of argatroban and heparin in healthy subjects [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(7): 756-770.
- [9] Kam P C, Kaur N, Thong C L. Direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance direct thrombin inhibitors: pharmacology and clinical relevance [J]. *Anaesthesia*, 2005, 60(6): 565-574.
- [10] Walenga J M. An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32 (suppl 3): 9-14.
- [11] Walenga J M, Ahmad S, Hoppensteadt D, et al. Argatroban therapy does not generate antibodies that alter its anticoagulant activity in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2002, 105(5): 401-405.
- [12] Murray P T, Reddy B V, Grossman E J, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2446-2453.
- [13] Tang I Y, Cox D S, Patel K. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2): 231-236.

- [14] Hara T, Naito K. Inherited antithrombin deficiency and end stage renal disease [J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(11): RA346-354.
- [15] Yoshida K, Saka M, Kaneko Y, *et al.* Study of serum level of antithrombin-III antigen, antithrombin activity, and its ratio of AT-III-heparin complex formation in maintenance hemodialysis patients [J]. *Jap J Nephrol*, 1989, 31: 1171-1177.
- [16] Ota K, Akizawa T, Hirasawa Y, *et al.* Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8): 1623-1630.
- [17] Martek N, Lee J, Wells P S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis [J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2710-2715.
- [18] Keeling D, Davidson S, Watson H, *et al.* The management of heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133(3): 259-269.
- [19] Weitz J I, Bates E R. Direct thrombin inhibitors in cardiac disease [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2003, 3(1): 13-25.
- [20] Eriksson B I, Dahl O E. Prevention of venous thromboembolism following orthopaedic surgery: clinical potential of direct thrombin inhibitors [J]. *Drugs*, 2004, 64(8): 577-595.
- [21] Mizuno T, Sato W, Ishikawa K, *et al.* KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Criteria Could Be a Useful Outcome Predictor of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury [M]. *Oncology*, 2012, 82(6): 354-359.
- [22] Link A, Girndt M, Selejan S, *et al.* Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care Med*, 2009; 37(1):105-110.
- [23] Sun X, Chen Y, Xiao Q, *et al.* Effects of argatroban as an anticoagulant for intermittent veno-venous hemofiltration (IVVH) in patients at high risk of bleeding [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9): 2954-2959.
- [24] Ota K, Kawaguchi H, Nakagawa S, *et al.* Clinical evaluation of a new thrombin inhibitor available for haemodialysis [J]. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 1983, 20: 144-149.
- [25] Matsuo T, Nakao K, Yamada T, *et al.* Effect of a new anticoagulant (MD 805) on platelet activation in the hemodialysis circuit [J]. *Thromb Res*, 1986, 41(1): 33-41.
- [26] Matsuo T, Chikahira Y, Yamada T, *et al.* Effect of synthetic thrombin inhibitor (MD805) as an alternative drug on heparin induced thrombocytopenia during hemodialysis [J]. *Thromb Res*, 1988, 52(2): 165-171.
- [27] 石明, 程晖, 刘红燕, 等. 阿加曲班在中心静脉置管诱导血液透析中的应用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(7): 609-611.
- [28] 张莉, 孙雪峰, 张冬, 等. 不同抗凝剂对血液透析过程凝血状态的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(5): 335-340.
- [29] Kondo L M, Wittkowsky A K, Wiggins B S. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2001, 35(4): 440-451.
- [30] Beiderlinden M, Treschan T, Gorlinger K, *et al.* Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Artif Organs*, 2007, 31(6): 461-465.
- [31] Murray P T, Reddy B V, Grossman E J, *et al.* A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease [J]. *Kidney Int* 2004, 66: 2446-2453.
- [32] Tang I Y, Cox D S, Patel K, *et al.* Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2): 231-236.
- [33] 王涌, 陈香美, 孙雪峰, 等. 高容量血液滤过治疗中阿加曲班抗凝剂量的探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(4): 240-242.
- [34] Hursting M J, Dubb J, Verme-Gibboney C N. Argatroban anti-coagulation in pediatric patients: a literature analysis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006, 28(1): 4-10.
- [35] Clark R J, Mayo G, Fitzgerald G A, *et al.* Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man [J]. *Circulation*, 1991, 83(5): 1510-1518.
- [36] Tran J Q, DiCicco R A, Sheth S B. Assessment of the potential pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between erythromycin and argatroban [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39(5): 513-519.
- [37] Inglis A M, Sheth S B, Hursting M J, *et al.* Investigation of interaction between argatroban and acetaminophen, lidocaine, or digoxin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(13): 1258-1266.
- [38] Nielsen V G, Kirklin J K. Hydroxyethyl starch enhances argatroban-mediated decreases in clot propagation and strength by diminishing thrombin-fibrinogen interactions [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(1): 49-54.
- [39] Walenga J M, Fasanella A R, Iqbal O, *et al.* Coagulation laboratory testing in patients treated with argatroban [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25(suppl 1): 61-66.
- [40] Kathiresan S, Shiomura J, Jang I K. Argatroban [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2002, 13(1): 41-47.