

阿加曲班的研究进展

肖桂芝¹, 胡雅萍², 邵文¹, 田红¹, 赵丽嘉¹, 陈常青¹

1. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

2. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300193

摘要: 凝血酶是一种关键酶, 在正常血液凝固和病理血液凝块过程中发挥重要作用, 因此凝血酶成为一个重要的靶点。阿加曲班是一种有效的、可逆的直接凝血酶抑制剂 (DTI)。在日本作为抗凝血剂应用于临床已有 20 多年, 包括急性脑血栓, 抗凝血酶缺乏者的血液透析和肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 等。此外, 阿加曲班已获得美国, 加拿大和一些欧洲国家的批准上市, 用于成年人 II 型肝素诱导的血小板减少症 (HIT II 型) 的抗血栓治疗。在欧盟, 阿加曲班也被批准用于 HIT 患者经皮冠状动脉介入治疗。介绍阿加曲班的详细信息, 包括作用机制、合成路线、药效学、药代学、药物相互作用和临床研究等。

关键词: 阿加曲班; 急性缺血性脑卒中; 血液净化; 肝素诱导的血小板减少症; 凝血酶抑制剂

Progress of argatroban

XIAO Gui-zhi¹, HU Ya-ping², TAI Wen¹, TIAN Hong¹, ZHAO Li-jia¹, CHEN Chang-qing¹

1. Center of Information, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. TIPR Pharmaceutical Responsible Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Thrombin is a key enzyme in the generation of a hypercoagulable state and pathologic blood clot formation. The regulation of thrombin activity is, therefore, an important therapeutic target. Argatroban is a potent, reversible direct thrombin inhibitor (DTI) that has been used clinically as an anticoagulant for over 20 years in various thrombotic conditions in Japan, including acute cerebral thrombosis, hemodialysis in antithrombin (AT) deficiency and heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Additionally, it has been approved and launched in the US, Canada and certain European countries as an anticoagulant for use in adult patients with heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT type II) who require parenteral anti-thrombotic therapy. It is also approved in the EU for the treatment of HIT in patients undergoing percutaneous coronary intervention. This paper reviews detailed information of argatroban, which includes the mechanism of action, synthetic route, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interactions, clinical studies and so on.

Key words: argatroban; acute ischemic stroke; blood purification; heparin-induced thrombocytopenia; thrombin inhibitor

抗凝是治疗心脑血管疾病, 特别是急性缺血性脑卒中、急性冠脉综合征、肺栓塞和深静脉栓塞等血栓性疾病的重要措施之一。凝血酶在凝血和血小板活化过程中起到核心作用, 是控制血栓形成的一个重要靶点。早在 1916 年肝素作为一种血浆凝血系统抑制剂已在临床广泛使用, 但有一定的局限性, 其作用依靠抗凝血酶 III 的水平, 对已凝结的血块没有作用, 能被血小板因子 IV 和肝素酶灭活等, 特别是可以出现肝素诱导的血小板减少 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 可出现血栓栓塞, 导致普通肝素应用的安全性降低。鉴于间接凝血酶抑制剂

如肝素潜在的副作用, 直接凝血酶抑制剂的开发成为研究热点。直接凝血酶抑制剂的作用不依赖于体内的抗凝血酶, 直接与凝血酶结合和灭活, 药理作用和药动学特点比间接凝血酶抑制剂更加优越, 代表药物有水蛭素、重组水蛭素、比伐卢定和阿加曲班等。本文将综述阿加曲班的研究进展。

1 基本信息

商品名: Arganova[®]; Argatra[®]; Novastan[®]; Slonnon[®]; Exembol[®]

异名: Argipidine; DK 7419; GN 1600; MCI 9038; MD 805; OM 805; MCI-9038

分子式: $C_{23}H_{36}N_6O_5S$

化 学 名: 1-(5-((aminoiminomethyl)amino)-1-oxo-2-(((1,2,3,4-tetrahydro-3-methyl-8-quinoliny) sulfonyl)amino)pentyl)-4-methyl-2-Piperidine carboxylic acid

CAS 号: 74863-84-6

结构式:

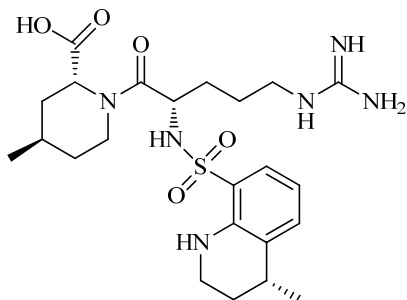


图 1 阿加曲班分子结构式

相关 CAS 号: 141396-28-3 (一水化物)

作用机制: 凝血酶抑制剂; 肽链内切酶抑制剂; 蛋白酶抑制剂; 水解酶抑制剂

原研公司: 日本三菱

物理性状: 阿加曲班为白色、无臭的结晶或结晶性粉末, 易溶于冰醋酸, 微溶于乙醇, 不溶于丙酮、醋酸乙酯和乙醚。阿加曲班由 R 和 S 构型混合物组成, 其比例约为 65 : 35。

原始专利: EP8746, 优先权日: 1978-8-31 (美国)

2 研发历程

阿加曲班最早发现于 20 世纪 70 年代日本^[1-2], 它是一种合成的单价小分子直接凝血酶抑制剂, 为 L-精氨酸衍生物。可选择性地与凝血酶的催化位点

进行可逆性地结合, 从而发挥竞争性的抑制作用。

早在 20 世纪 80 年代初, 阿加曲班首次在日本上市, 用于临床治疗周围动脉闭塞性疾病。在日本, 阿加曲班被批准为治疗动脉血栓 (1990 年), 急性脑血栓形成药物 (1996 年) 和抗凝血酶不足的血液透析患者的抗凝血药物 (1996 年)。2000 年, 阿加曲班经美国 FDA 批准上市, 用于预防和治疗 II 型 HIT (肝素诱导的血小板减少症) 相关的血栓形成, 2001 年, 韩国批准阿加曲班为治疗慢性动脉闭塞症和急性脑血栓药物, 同年加拿大批准阿加曲班为治疗 HIT 患者的抗凝药物^[3], 2011 年 5 月 20 日, 日本厚生劳动省批准日本田边三菱制药的“Novastan®”与第一三共的“SLONNON®”的新适应症: 用于 II 型肝素诱导血小板减少症患者接受经皮冠状动脉介入术 (PCI) 治疗时抗凝血, 2011 年 5 月 10 日, 山德士公司生产即用型凝血酶抑制剂阿加曲班获 FDA 批准。该公司市售的阿加曲班注射液 (以氯化钠溶液配制而成) 为两支单剂瓶装, 每支 125 mg/125 mL。2011 年 6 月 29 日和 2012 年 1 月 5 日, Eagle 制药公司和 HIKMA 药业有限公司分别获得美国 FDA 批准为阿加曲班注射液新生产企业, 适应症为预防或治疗患有肝素诱导血小板减少症 (HIT) 的成年患者血栓形成, 肝素诱导血小板减少症 (含有发病风险的) 患者接受经皮冠状动脉介入术 (PCI) 治疗时抗凝血。Eagle 制药公司市售的阿加曲班注射液规格为 50 mg, 50 mL/瓶。HIKMA 药业有限公司市售的阿加曲班注射液规格为 250 mg, 2.5 mL/瓶 (100 mg/mL), 见表 1。2012 年阿加曲班被英国批准为 HIT/HITTS 治疗药物。

表 1 阿加曲班的研发状态

状 态	适应症	国家
上市	动脉栓塞, 卒中	日本
	肝素诱导的血小板减少症及血栓症	日本, 奥地利, 加拿大, 丹麦, 欧盟, 德国, 冰岛, 意大利, 荷兰, 挪威, 瑞典, 英国 (2012 年), 美国
	外周动脉闭塞性疾病 (原研药)	中国
	卒中 (国产)	中国
注册	肝素诱导的血小板减少症及血栓症	法国, 西班牙, 芬兰
注册前	-	比利时, 希腊, 爱尔兰, 卢森堡, 葡萄牙, 西班牙
注册前停止	卒中 (原研药)	中国
II 期临床停止	心肌梗死	加拿大, 欧洲, 日本, 美国
	卒中	美国
	不稳定型心绞痛	法国, 日本, 美国

3 阿加曲班的合成

精氨酸 (**1**) 在稀硫酸作用下与硝酸胺硝化^[4]得到化合物 **2**, 然后化合物 **2** 用叔丁氧羰基保护^[5]得到中间体 **3**。

苯胺 (**4**) 以丙酸酐化得到化合物 **5**, 化合物 **5** 在 DMF 下与三氯氧磷反应环合得到化合物 **6**, 化合物 **6** 经 Pd/C 催化氢解脱氯后得到化合物 **7**, 化合物 **7** 再与氯磺酸反应得到中间体 **8**^[6-7]。

化合物 **9** 与二碳酸二叔丁酯反应得化合物 **10**,

化合物 **10** 在仲丁基锂存在下与氯甲酸苄酯 (ClCO₂Bn) 加成得到化合物 **11**, 在酸性条件下化合物 **11** 脱叔丁氧羰基后得到化合物 **12**, 在氯甲酸异丁酯存在下化合物 **12** 与化合物 **3** 经过缩合反应得到化合物 **13**, 然后化合物 **13** 经柱色谱分离得到单一异构体 **14**。在含有三乙胺的二氯甲烷溶液中 **14** 与中间体 **8** 反应得 **15**, **15** 经 Pd/C 催化氢化还原后脱苄基得到阿加曲班^[8-9]。

合成路线见图 2。

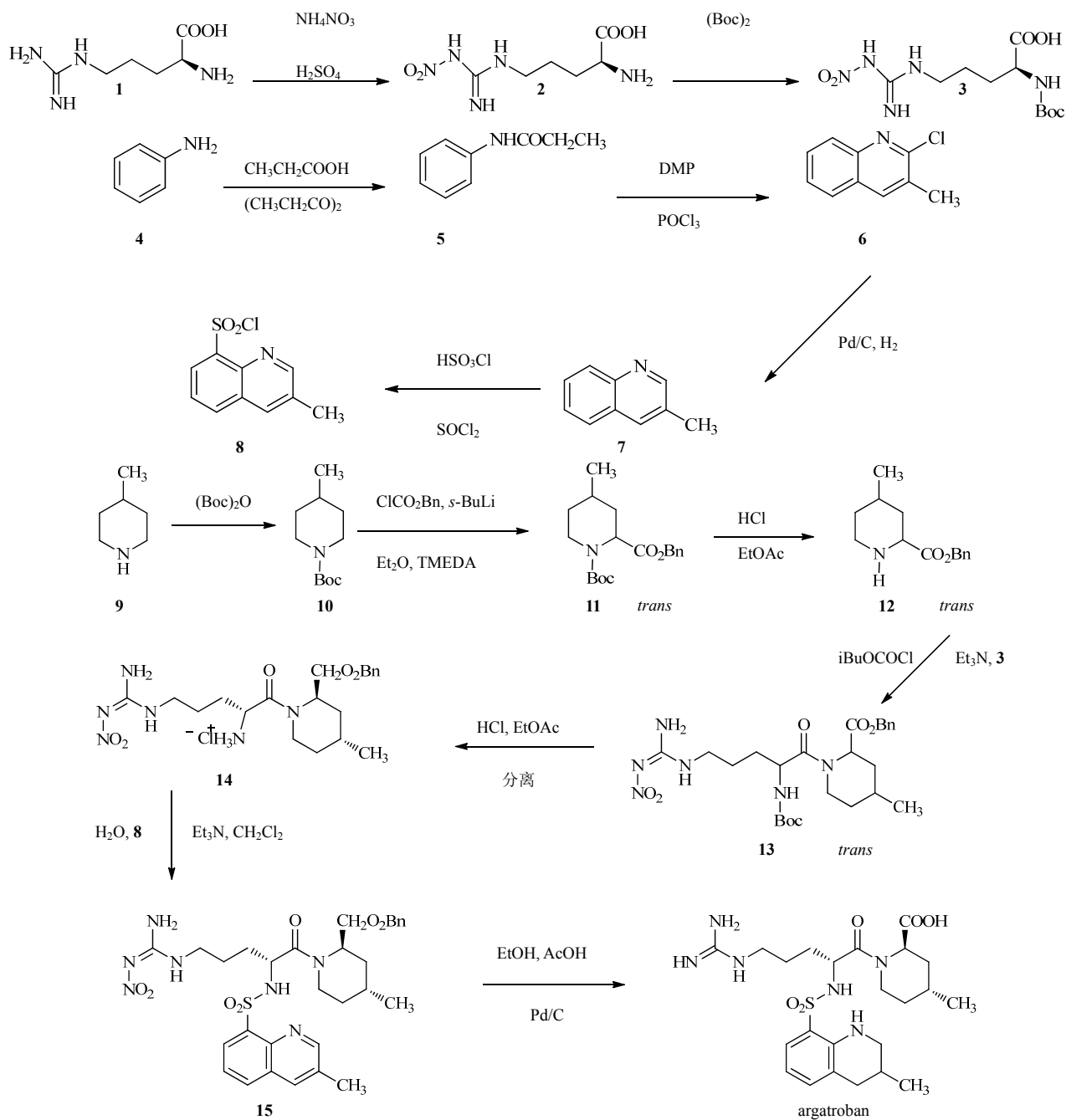


图 2 阿加曲班的合成

4 阿加曲班的药理作用和毒理研究

4.1 药理作用

阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,在体内外都有活性,可逆地与凝血酶催化活性位点结合。阿加曲班的抗凝血作用不需要辅助因子抗凝血酶III,而是通过抑制凝血酶催化或诱导的反应,包括血纤维蛋白的形成,凝血因子V、VIII和XIII的活化,蛋白酶C的活化,及血小板聚集发挥其抗凝血作用,阻断凝血瀑布的正反馈,间接抑制凝血酶的产生,治疗剂量下对血小板功能无影响,不导致血小板减少症,具有良好的剂量-效应关系,效果和安全性可以预测,与部分凝血活酶时间(aPTT)或者活化凝血时间(ACT)相关性良好。

阿加曲班对凝血酶具有高度选择性。治疗浓度时,阿加曲班对相关的丝氨酸蛋白酶(胰蛋白酶,Xa因子,血纤维蛋白溶酶和激肽释放酶)几乎没有影响。阿加曲班不但可以同血循环中溶解状态下的凝血酶相结合,而且可以穿过纤维蛋白栅栏有效作用于与血凝块相结合的凝血酶,发挥抗凝作用。阿加曲班与肝素诱导的抗体间没有相互作用。对接受多剂量给药的12名健康志愿者和8名病人血清的评价,显示没有形成阿加曲班抗体。

4.2 毒理研究

遗传毒性:在Ames试验、中国仓鼠卵母细胞(CHO/HGRT)正相突变试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞及WI-38人胎儿肺细胞非程序DNA合成(UDS)试验,或者小鼠微核试验中,阿加曲班均没有显示有遗传毒性。

生殖毒性:阿加曲班静脉给予剂量达27 mg/(kg·d⁻¹)(以mg/m²计,为人最大推荐剂量的0.3倍)对雄性和雌性大鼠的生育力及生殖行为没有影响。

大鼠静脉给予27 mg/(kg·d⁻¹)(以mg/m²计,为人最大推荐剂量的0.3倍)及兔子静脉给予10.8 mg/(kg·d⁻¹)(以mg/m²计,为人最大推荐剂量的0.2倍)的致畸研究没有发现对生育力及胎儿的损害。但是,尚无充分和严格对照的孕妇研究。由于动物生殖研究不能完全预测人体的反应,只有当明确需要时孕期才使用本品。

大鼠研究显示,乳汁中可检测到阿加曲班。尚不知本品是否在母乳中分泌。由于许多药物在母乳中分泌,并且由于阿加曲班对哺乳婴儿潜在的严重不良反应,考虑药物对母亲的重要性时,应决定是

停止哺乳还是停止用药。

5 阿加曲班的药效学和药动学研究

5.1 分布

阿加曲班经静脉给药后,稳态分布容积为174 mL/kg(70 kg成人的为12.18 L),因此阿加曲班主要存在于细胞外液中,阿加曲班在血液中大约有54%与血浆蛋白结合(20%与白蛋白结合,34%与糖蛋白结合)。

5.2 代谢

阿加曲班主要是经过肝代谢,3-甲基四氢喹啉的羟基化和芳香化。在体外,阿加曲班经人肝微粒体细胞色素P450酶CYP3A4/5代谢的产物有4种。主要的代谢产物(M1)在体外有一定的抗凝作用,但仅为阿加曲班的1/3~1/5。血浆中,阿加曲班原形是主要的存在形式。M1的血浆浓度范围介于母体药物的0~20%。其他代谢物(M2-M4)在尿中含量极少,在血浆和粪便中未检测到,因为在使用红霉素抑制CYP3A4/5后,阿加曲班的药动学特性并不会发生变化,上述的数据都表明了体内,阿加曲班经CYP3A4/5的代谢不重要。全身总清除率约5.1 mL/(kg·min⁻¹)[0.31 L/(kg·h⁻¹)],输液剂量为40 μg/(kg·min⁻¹)。阿加曲班的消除半衰期为39~51 min。

5.3 排泄

阿加曲班主要通过胆汁从粪便排出体外。相对于总剂量,原形药在尿和粪便中的排泄量分别为16%和14%。

性别、年龄(成人)对阿加曲班的药物代谢动力学和药效学无显著的影响。重病儿童患者用药后,阿加曲班的清除率下降。在15名重病儿童患者[0.16 L/(h·kg⁻¹)]参与的研究中,发现阿加曲班的清除率要比在健康成人体内[0.31 L/(h·kg⁻¹)]的清除率低了50%。四名胆红素升高儿童患者(继发心脏病并发症或肝功能不全)的清除率平均值,与胆红素水平正常的儿童患者相比降低了80%,为0.03 L/(h·kg⁻¹)。

肾损伤患者:肾功能不全无需调整阿加曲班的剂量。阿加曲班在6名肾功能正常,18名轻度、中度以及严重肾功能不全受试者的研究中,Cl_{cr}均值各自为(95±16)、(64±10)、(41±5.8)、(5±7) mL/min。当阿加曲班的给药剂量达到5 μg/kg/min时,肾功能不全未明显影响阿加曲班的药动学和药效学。

肝功能不全:肝功能不全患者应该减少阿加曲

班的剂量。经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 试验未纳入肝功能不全患者。Child-pugh 评分 6 以上的肝功能不全患者, 在静滴阿加曲班 [$2.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 时, 会降低清除率 [$1.9 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$], 延长半衰期 (181 min)^[10]。

5.4 药物相互作用

5.4.1 阿加曲班与华法林 在一项随机、交叉研究中, 12 例健康受试者 (5 名女性, 7 名男性, 年龄在 19~44 岁) 参与 3 个治疗周期的试验研究, 其洗脱期为 9 d, 给药方法包括单次口服华法林 7.5 mg, 单独静脉滴注阿加曲班 100 h [$1.25 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 及两者合用。阿加曲班与华法林一同服用时, 阿加曲班的主要药代动力学参数 CL 和 k_{el} (clearance, apparent first-order elimination rate constant) 相对保持不变, 表明静滴阿加曲班 $1.25 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$ 与口服华法林 7.5 mg 之间没有显著的药物相互作用。单独使用阿加曲班或者与华法林合用, 阿加曲班都具有良好的耐受性。在研究过程中, 没有出现死亡或严重不良反应事件, 10 名受试者出现了中度或轻度的不良反应。最常见的不良反应为头痛和腿抽筋, 偶发轻微牙龈出血 (单独静滴阿加曲班, 或者二者合用都有出现, 很少有出血事件, 但都无需治疗而自愈^[11]。

5.4.2 阿加曲班与对乙酰氨基酚、地高辛、利多卡因 一项考察阿加曲班与对乙酰氨基酚、利多卡因、地高辛是否有相互作用的试验, 共包含了三项随机、交叉研究。在第一项研究中, 11 名受试者参与完成 3 个治疗期试验 (洗脱期为 5 d), 受试者在 0、6、12、18、24 h 各服用 2 片 500 mg 的对乙酰氨基酚, 从第 12~30 h 静脉滴注阿加曲班 [$1.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$], 或者合用二者。在第二项研究中, 12 名受试者同样参与完成了 3 个治疗期试验 (洗脱期为 5 d), 静脉滴注盐酸利多卡因 [首剂量 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h}^{-1})$ 滴注 10 min 后, 改为 $2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h}^{-1})$] 16 h, 静脉滴注阿加曲班 [$1.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 16 h, 或者合用二者。第三项研究中, 12 名受试者参与完成了 2 个治疗期试验 (洗脱期为 7 d), 口服地高辛 ($0.375 \text{ mg}/\text{d}$) 15 d, 从第 11~15 d, 静滴安慰剂或者阿加曲班 [$2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 二者选其一。主要考察阿加曲班和合并给药的药物浓度-时间曲线下面积和稳态浓度两个药代动力学参数。结果显示, 对乙酰氨基酚、利多卡因、地高辛和阿加曲班之间没有药动学影响 (单独定义每项研究), 但是三者都能延长活化

部分凝血活酶时间, 约基线值的 1.6~1.8 倍。与三者合并用药时, 阿加曲班均显示良好耐受性。在实践中, 阿加曲班与上述常用的处方药合用时, 不需要调整剂量。死亡, 意外不良反应, 临床显著改变均未发生^[12]。

5.4.3 阿加曲班与阿司匹林 一项双盲、安慰剂对照、交叉研究, 纳入了 9 名男性健康志愿者 (20~35 岁)。在研究中, 单独静脉滴注阿加曲班, 或者与阿司匹林 (162.5 mg)、安慰剂合用。研究结果表明, 阿加曲班的抗凝作用和血浆浓度都未受阿司匹林的影响。阿加曲班单独注射时没有增加出血时间, 与阿司匹林合用时没有进一步延长出血时间 (和单纯口服阿司匹林对照组相比)^[13]。

5.4.4 阿加曲班与红霉素 一项开放、交叉研究中, 14 名健康男性志愿者参加, 其洗脱期为 5 d。给药方式包括单独静脉滴注阿加曲班 [$1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 5 h, 经过 5 d 洗脱期, 再口服红霉素 500 mg (每日 4 次), 并连服 7 d, 在服用红霉素的第 6 d 再次静滴阿加曲班 [$1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min}^{-1})$] 5 h 后, 测定阿加曲班的浓度和活化部分凝血酶原时间 (aPTT)。单独静滴阿加曲班组和二者合并用药组的试验结果表明, 阿加曲班的药物浓度-时间曲线下面积, 最大血药浓度以及半衰期的均值很相似, 红霉素不会显著影响阿加曲班的药动学及药效学, 同时也进一步说明阿加曲班的体内代谢虽然有 CYP3A4/5 参与, 但并不是最重要的代谢途径, 因此当阿加曲班与 CYP3A4/5 抑制剂合用时, 不需要调整阿加曲班的剂量。在研究过程中, 没有出现严重不良反应或者出血事件^[14]。

6 阿加曲班临床研究概况

目前, 阿加曲班广泛应用于肝素诱导的血小板减少症、经皮冠状动脉介入、急性心肌梗死溶栓、血液净化和外科手术的抗凝治疗、急性缺血性脑卒中、外周动脉闭塞性疾病等疾病。

6.1 阿加曲班在肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 中的应用

肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 是一种潜在的严重的肝素治疗并发症, 与静脉和动脉血栓形成紧密联系在一起。最初, 治疗 HIT 的方法是停止肝素用药, 采用抗凝剂预防和治疗血栓事件。多项有效性和安全性研究试验都表明阿加曲班能够有效治疗 HIT 和 HITTS。

一项 III 期临床试验评价了阿加曲班在 304 例 HIT 患者中的作用^[15], 研究分为 2 组, 一组是 160

例单纯 HIT 患者,另一组为 144 例肝素诱发血小板减少和血栓形成综合征患者,以 2 ug/kg/min 起始剂量静脉滴注阿加曲班,连续 2 h 达到活化部分凝血酶时间 (aPPT) 后调整剂量,使 aPPT 维持在基础值的 1.5~3 倍,但不超过 100 s。结果与 193 例(147 例 HIT 患者,46 例 HITTS 患者)对照组比较,从死亡率(所有原因)、截肢率(所有原因)、37 d 的治疗和随访期内新血栓形成率方面评价,三个方面统称为复合临床终点,结果表明:HIT 阿加曲班治疗组与对照组的终末点分别为 25.6%, 38.8% ($P=0.014$),HITTS 阿加曲班治疗组与对照组终末点分别为 43.8%, 56.5%^[16]。

6.2 阿加曲班与经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)

肝素诱导的血小板减少症(HIT)是一种免疫介导的综合征,与血栓形成密切相关。在经皮冠状动脉介入治疗发生 HIT 时需要替代肝素的抗凝剂。ARG-216, ARG-310, ARG-311 三项试验评估了阿加曲班作为肝素替代剂应用于 PCI。91 例 HIT 患者,经历过 112 次 PCI,并且用阿加曲班治疗(350 $\mu\text{g/kg}$ 负荷剂量后,静滴 25 $\mu\text{g/kg/min}$),使 ACT 维持在 300~450 s, 97.8% 的患者达到了足够的抗凝血水平。仅有 7 例患者(7.7%) 在 PCI 术后 24 h 出现了不良事件,分别为死亡(0 例)、心肌梗死(4 例)、或血运重建(4 例)。另有 1 例患者(1.1%) 在围手术期有较多出血。后来 21 例住院患者(平均 150 d 的间隔期)参与重复 PCI 时使用阿加曲班抗凝治疗的试验,结果令人满意^[17]。试验结果与历史上报道的肝素治疗结果相当。

大量的研究已经评估了无 HIT 患者 PCI 时阿加曲班抗凝效果。在一项开放标签,非随机试验研究中,阿加曲班(250~300 $\mu\text{g/kg}$ 负荷剂量后,静滴 15 $\mu\text{g/kg/min}$) 与 abciximab 或者 eptifibatide 合并使用。阿加曲班能够有效地抗凝,虽然有出血风险但是可以接受^[18]。

在 30 d 中,2.6% 的患者发生心肌梗死或紧急血管重建术,2 例(1.3%) 经历了一次大的出血。糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂与阿加曲班联合用药,不会改变阿加曲班的药代动力学^[19]。随后,一项单中心研究证明了阿加曲班在 HIT 患者 PCI 时,无论是否使用 GPIIb/IIIa 拮抗剂,都是有效(包括有死亡、心肌梗死或紧急血管重建)并且安全的(心肌梗死出血的溶栓治疗)^[20]。提示 PCI 时,联合应用阿加

曲班和 GPIIb/IIIa 拮抗剂有效并且安全。

6.3 阿加曲班在急性冠脉综合症中的应用

一项研究考察了阿加曲班治疗急性冠脉综合症的疗效和副作用。将 64 例急性冠脉综合征患者随机分为阿加曲班治疗组和普通肝素治疗组。阿加曲班组给予生理盐水加阿加曲班 20 mg 静脉滴注,普通肝素组给予生理盐水加普通肝素 100 mg 静脉滴注,分别比较两组患者治疗前和治疗后 2 h、4 h、12 h、24 h、48 h 的血小板计数、活化部分凝血活酶时间变化情况并观察两组病例疼痛、心梗发生情况及出血等不良反应发生情况。结果发现阿加曲班治疗组和普通肝素治疗组治疗前和治疗后 2 h、4 h、12 h、24 h、48 h 活化部分凝血活酶时间出现不同程度的变化,对疼痛改善、心梗发生情况两组比较无差异。阿加曲班治疗组对血小板影响小,有少量不良反应,普通肝素治疗组对血小板有一定影响,存在出血等不良反应^[21]。

一项随机、开放剂量、双盲的研究比较阿加曲班与肝素联合溶栓剂阿替普酶(alteplase)治疗 ST 段抬高心肌梗死的安全性和有效性,研究纳入了 92 例 ST 段抬高心肌梗死发病 6 h 内的患者^[22]。

试验中根据 aPTT 调整阿加曲班和肝素的剂量,在给予 alteplase 之前,输注阿加曲班(负荷剂量 100 $\mu\text{g/kg}$,静滴 3 $\mu\text{g/kg/min}$);输注肝素(负荷剂量 5000 U,后改为 1000 U/h)。在输液开始 90 min 后和第 5 d 进行冠状血管造影术。研究终点没有显著的差异。76% 的阿加曲班治疗的患者和 82% 的肝素治疗的患者达到 TIMI 血流分级的 2~3 级。5.3% 的阿加曲班治疗患者发生再闭塞,但是肝素组没有发生。阿加曲班组和肝素组的出血并发症率比较接近,分别为 19% 和 20%。在研究过程中,阿加曲班组和肝素组分别有 2 名和 1 名患者出现非致死性心肌梗死。

6.4 阿加曲班在血液透析中的应用

血液净化作为一种体外循环,抗凝治疗是其重要组成部分;因此寻找合适的抗凝剂一直是血液净化的重要课题。在凝血联级反应中,凝血酶是中心环节,有效抑制凝血酶是充分抗凝治疗的关键。凝血酶抑制剂分为间接凝血酶抑制剂和直接凝血酶抑制剂。由于普通肝素和低分子肝素等间接凝血酶抑制剂存在许多不足,因此直接凝血酶抑制剂成为近年抗凝治疗的热点。直接凝血酶抑制剂不需要辅助因子参与,直接与凝血酶结合、并抑制其活性。根据其作用机制,分为一价抑制剂和二价抑制剂:一

价直接凝血酶抑制剂以阿加曲班为代表,可逆性作用于凝血酶的催化部位,目前应用于临床的有静脉用阿加曲班以及口服或皮下给药制剂的 ximelagatran、达比加群、美拉加群;二价直接凝血酶抑制剂不可逆的同时作用于凝血酶的催化部位和底物识别部位,包括水蛭素、来匹卢定、地西卢定、比伐卢定。1986 年日本开始将阿加曲班用于血液净化抗凝治疗^[23]。

一项前瞻、随机、对照研究,观察了阿加曲班对中心静脉置管诱导透析患者的抗凝效果和出血事件以及药物不良反应的情况。方法为将 104 例患者随机分为普通肝素组和阿加曲班组。所有患者在置入右侧颈内静脉置管后接受连续 2 d 的 2 次诱导血液透析,阿加曲班抗凝剂量按 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持续由动脉端给予。测定透析前后患者的血常规、肝肾功能、电解质和凝血功能并采用评分方法评价透析器凝血和置管处出血和血肿情况。结果发现普通肝素组和阿加曲班组透析器凝血情况无明显差异,但是颈内静脉置管处出血情况,阿加曲班组较普通肝素组显著降低 ($P<0.05$),在相同透析器凝血情况下,阿加曲班组 APTT 和 ACT 值较肝素组低 ($P<0.01$)。在透析 1 h 时同时检测阿加曲班组动脉端和静脉端 APTT 值,两者有统计学差异 ($P<0.05$)。在达到同样抗凝效果时,阿加曲班较普通肝素所需的 APTT 和 ACT 值更低,而且阿加曲班体外的抗凝作用强于体内^[24]。

一项研究探讨了小剂量阿加曲班在连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 中的抗凝效果和出血事件。研究方法为给予 67 例 CRRT 患者小剂量阿加曲班,首剂 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,微量泵持续追加 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$,测定实施治疗前、治疗结束后 1 h、结束后 2 h 及治疗中每 2 h 凝血功能,采用评分方法评价血滤器凝血和穿刺(置管)处出血及血肿情况。结果发现血滤器凝血情况治疗前后无明显差异,穿刺(置管)处未见明显出血及血肿,活化部分凝血酶时间 (APTT) 和血浆凝血酶原时间 (PT) 治疗后 1 h 与治疗前有显著差异 ($P<0.05$);治疗后 2 h 与治疗前无差异。治疗 1 h 时同时检测动脉端和静脉端 PT 和 APTT 值,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$),达到治疗抗凝效果时,所需阿加曲班剂量较小,且未发生出血事件,小剂量阿加曲班用于连续性肾脏替代治疗抗凝效果安全可靠^[25]。

一项研究对比了阿加曲班与肝素类药物在血液透析抗凝治疗中的疗效及安全性。方法为将 80 例血液透析患者按不同抗凝药物随机分为阿加曲班组 (30)、普通肝素组 (25) 和低分子肝素组 (25),于血液透析前后监测患者的活化部分凝血活酶时间 (APTT)、PLT 值及 H-PF4 抗体,并对血液透析器进行凝血分级评分,同时观察患者出血情况。结果发现阿加曲班组与肝素类组透析器凝血情况比较无统计学差异,APTT 值、H-PF4 抗体等与低分子肝素组比较无差异,但显著优于普通肝素组。阿加曲班组出血发生率 0%,普通肝素组出血发生率为 24%,低分子肝素组出血发生率为 12%。血液透析时动脉端输入阿加曲班,抗凝效果与肝素类药物相当,且对体内凝血状态影响较小,很少并发出血,没有诱发 HIT 的风险^[26]。

6.5 阿加曲班与缺血性脑卒中

一项研究观察了阿加曲班治疗进展性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响。首先将 48 例进展性脑梗死患者随机分为治疗组和对照组各 24 例,对照组给予奥扎格雷钠治疗,治疗组给予阿加曲班治疗,于治疗前、治疗后 3、7、14 d 对患者进行神经功能缺损程度评分评价其临床疗效,监测患者给药前及治疗后第 14 d 血液流变学指标。结果发现治疗组神经功能缺损程度在短期内明显改善,与对照组比较有显著性差异 ($P<0.05$);治疗组 14 d 总有效率为 83.33%,明显高于对照组 70.83% ($P<0.05$);与对照组比较,治疗组全血粘度、血浆粘度和纤维蛋白原改善更明显^[27]。

一项随机,安慰剂对照的研究 ARGIS-1,评价阿加曲班治疗急性缺血性中风安全性。包括安慰剂组 (54 例),低剂量 [1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] 和高剂量 [3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] 阿加曲班组分别为 58 例和 59 例。调整阿加曲班的剂量使 aPTT 值保持在基础值的 1.75~2.25 倍。各组间的症状性颅内出血的发生率无明显差异 (高剂量组 5.1%,低剂量组 3.4%,安慰剂组为 0, $P=0.18$)。

此项研究未评价阿加曲班的抗凝效果^[28]。

一项多中心、随机、开放性临床研究,考察阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的疗效及安全性。研究随机选择发病 48 h 内的急性缺血性脑卒中患者 132 例,静脉输入阿加曲班,阿加曲班 10 mg 用 100 mL 生理盐水稀释 (现用现配),以 30 mL/h 的速度持续静脉泵入,4 h 完成。在开始的第 1~2 d,6 次/d,

2 d 不间断给药;第3~7天,2次/d,早上和下午各给药一次。治疗7 d后观察美国国立卫生研究院卒中量表评分和改良 Rankin 量表及实验室检查和不良事件发生率。结果发现,与治疗前比较,治疗后患者美国国立卫生研究院卒中量表评分明显降低、改良 Rankin 量表评分 ≤ 2 分所占比例明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试验过程中未发生出血性脑卒中和脑出血等严重不良事件^[29]。其他临床研究情况见表2。

一项名为 Randomized Controlled Trial of Argatroban With tPA for Acute Stroke (NCT01464788) 的研究开始于2011年10月,仍在招募中,计划招募105人,估计研究完成时间为2015年12月份。此项研究为双盲、随机、多中心的II期临床试,目的是评估阿加曲班整体治疗的优越性(改善残疾),治疗对象是用重组组织型纤维蛋白酶原激活剂(rt-PA)治疗的中风患者,他们被随机分为低剂量、高剂量阿加曲班以及不给药组^[30]。

阿加曲班是一种选择性的凝血酶抑制剂,以前有研究提议PCI后应用阿加曲班能潜在地预防再闭塞。但是,没有阿加曲班治疗颅内支架置入术后再次狭窄的大样本研究。

一项名为 Rgatroban for preventing occlusion and restenosis after intracranial and extracranial artery stenting (APORIAS) 的4期研究(NCT01163604)仍在进行中,为随机、标签开放性试验。本研究开始于2010年8月,计划结束于2012年8月,估计招募140人。截止到2012年9月份未见有试验结果的报道。本研究将评估阿加曲班的安全性和有效性,用于防止颅内、外动脉支架置入术患者的闭塞和再狭窄^[31]。

6.6 阿加曲班在静脉血栓中的应用

一项研究比较了常规使用肝素和阿加曲班治疗下肢深静脉血栓(DVT)患者的临床疗效。研究将188例下肢DVT患者按照随机数字表分成阿加曲班组($n=94$)和对照组(低分子肝素钙+尿激酶, $n=94$),比较2组患者治疗前、后双侧肢体周径差和疗效的差异,并在治疗过程中监测凝血指标(PT、APTT及PIT)变化。结果发现阿加曲班组治疗10 d后,双侧肢体周径差较治疗前明显减小($P < 0.05$),总有效率(97.87%)优于对照组(89.37%), $P < 0.05$ 。阿加曲班组无血小板减少症(HIT)发生,对照组发生2例HIT;阿加曲班组PT、APTT和PIT变化

均处于正常范围,与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)^[32]。

6.7 阿加曲班在儿童患者中的应用

越来越多的儿童血栓患者需要抗凝治疗,包括使用肝素。一些抗凝治疗病人发展为肝素诱导的血小板减少症(HIT),因此需要抗凝替换药物。一项前瞻性、多中心、开放标签的研究纳入了18例16岁及以下患者(年龄为1.6周~16岁),他们被考虑为HIT或者HIT高风险患者,或者需要非肝素抗凝剂患者^[33]。研究考察阿加曲班用于儿童患者抗凝的有效性和安全性以及剂量的调整。患者接受连续的阿加曲班抗凝治疗或心导管插入术。一例导管术患者静脉推注250 $\mu\text{g/kg}$ 阿加曲班,其余17例患者连续静脉滴注阿加曲班平均值为1.1 $\mu\text{g/kg/min}$ (范围为0.3~12)。终末点为考察血栓形成,血栓栓塞并发症,出血等。30 d之内,5例患者出现血栓(2例在治疗中),没有人需要截肢或治疗过程中死于血栓形成,2例患者大出血。药物计量学分析表明最优初始阿加曲班剂量为0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ (如果肝功能正常),肝功能受损者需要降低阿加曲班的剂量。

不需要肝素抗凝的儿童患者使用阿加曲班抗凝,阿加曲班能够迅速地发挥足够的抗凝水平且耐受性良好。对于儿童患者的连续抗凝治疗,推荐调整阿加曲班的剂量为0.75 $\mu\text{g/kg/min}$ (肝损伤患者为0.2 $\mu\text{g/kg/min}$),以达到治疗aPTTs值的1.5~3倍基线值(不超过100 s)。有多个关于阿加曲班用于治疗儿童HIT患者的研究报道^[34]。

7 阿加曲班的不良反应

7.1 不良反应

1) 有时会出现出血性脑梗塞的症状,所以要进行密切观察,一旦发现异常情况应终止给药,进行适当的处理。

2) 可能有脑出血、消化道出血出现,所以要进行密切观察,一旦发现异常情况应终止给药,进行适当的处理。

3) 可能有休克、过敏性休克(荨麻疹、血压降低、呼吸困难等)出现,所以要进行密切观察,一旦发现异常情况应终止给药,进行适当的处理。

7.2 禁忌症

1) 颅内出血、出血性脑梗塞、血小板减少性紫癜、由于血管功能异常导致的出血倾向,血友病及其他凝血障碍、月经期间、手术期间、消化道出血、尿路出血、咯血、流产分娩后等伴生殖器官出血的

表 2 阿加曲班临床试验统计

Phase	Status	Study
2	Recruiting	Randomized controlled trial of argatroban with tpa for acute stroke Condition: ischemic stroke Intervention: argatroban
4	Recruiting	Argatroban for preventing occlusion and restenosis after intracranial and extracranial artery stenting Condition: cvd Interventions: argatroban; non-argatroban treated group
4	Terminated	Argatroban versus lepirudin in critically ill patients Condition: heparin induced thrombocytopenia (hit) Interventions: argatroban; lepirudin
2	Completed	Study on safety and effectiveness of three doses of argatroban as anticoagulant in percutaneous coronary intervention (pci) Conditions: coronary artery disease; angina, unstable Interventions: argatroban; heparin
4	Terminated	A comparative study comparing argatroban® iv vs desirudin sc for suspected hit with or without thrombosis syndrome Condition: suspected heparin-induced thrombocytopenia Interventions: desirudin or argatroban®; desirudin vs argatroban
4	Terminated Has results	Significance of antibodies to heparin/platelet factor 4 complex in vein graft patency and potential role of argatroban for prevention of vein graft occlusion Conditions: coronary artery bypass graft surgery; presence of heparin/platelet factor 4 antibody Intervention: argatroban and warfarin
1, 2	Completed Has results	Argatroban tpa stroke study Condition: acute ischemic stroke Intervention: argatroban
3	Completed	Efficacy and safety study of argatroban to treat heparin-induced thrombocytopenia Condition: heparin-induced thrombocytopenia Intervention: argatroban
2	Completed	Clinical management of argatroban in patients with heparin induced thrombocytopenia type ii Condition: heparin-induced thrombocytopenia type ii Intervention: argatroban
4	Completed	Pharmacokinetics/pharmacodynamics of argatroban injection in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis Conditions: kidney failure, chronic; renal disease, end-stage Intervention: argatroban
4	Completed	Edaravone and argatroban stroke therapy study for acute ischemic stroke Condition: stroke Intervention: edaravone
4	Completed	Evaluation of argatroban injection in pediatric patients requiring anticoagulant alternatives to heparin Conditions: thrombocytopenia; thrombosis Intervention: argatroban
—	Completed	Has results retrospective registry of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia type ii Condition: acute hit ii (heparin-induced thrombocytopenia type ii) Interventions: lepirudin; danaparoid; argatroban; fondaparinux
4	Withdrawn	Fondaparinux in patients with acute heparin-induced thrombocytopenia (hit) Condition: heparin-induced thrombocytopenia Interventions: fondaparinux; argatroban or lepirudin

孕产妇等。

2) 脑栓塞或有可能患脑栓塞症的患者。

3) 伴有严重意识障碍的严重梗塞患者。

4) 对本品成分过敏的患者。

7.3 慎用患者

1) 有出血可能的患者。消化道溃疡、内脏肿瘤、消化道憩室炎、大肠炎、亚急性感染性心内膜炎、有脑出血既往史的患者，血小板减少的患者，重症高血压病和严重糖尿病患者

2) 正在使用抗凝剂、具有抑制血小板聚集作用的抑制剂、溶栓剂或有降低血纤维蛋白原作用的酶抑制剂的患者。

3) 严重肝功能障碍患者。

7.4 重要注意事项

严重肝功能障碍患者应用本品过程中，应严格进行出凝血功能的监测、CT 检查及充分临床观察，有出血时，应立即终止给药。在必须与抗凝剂、血小板聚集抑制剂、溶栓剂等合用时，需十分谨慎，注意减少剂量，并进行严密的临床监测(出血症状)。

7.5 其它注意事项

因关于妊娠中给药的安全性尚未确立，所以孕妇或有可能怀孕的妇女不宜使用，除非当使用的益处大于风险时。在动物实验(大鼠)因有阿加曲班转移至乳汁中的报告，所以对哺乳中的妇女给予本品时应停止哺乳。对 18 岁以下小儿等的安全性尚未确立(无用药经验)。一般高龄者，因生理功能降低，应注意减量。

8 阿加曲班几种适应证及用法用量

8.1 慢性动脉栓塞症(血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症)引起的四肢溃疡、静态疼痛、发冷

成人，1 日 2 次、1 次 1 支(阿加曲班水合物 10 mg)用输液稀释并在 2~3 h 内静脉滴注。视年

龄、症状适当调整药量。

8.2 改善发病 48 h 以内的脑血栓急性期(除腔隙性梗塞)患者的神经功能障碍(运动麻痹)、日常活动(步行、起立、坐姿保持、进食)不便

成人，首 2 日每天 6 支(阿加曲班水合物 60 mg)用适量的输液稀释并在 24 h 内连续静脉滴注。之后 5 日内每天早晚 2 次、1 次 2~3 h 内静脉滴注。视年龄、症状适当调整药量。

8.3 防止先天性抗凝血酶Ⅲ缺乏患者、伴有抗凝血酶Ⅲ偏低(抗凝血酶Ⅲ低于正常值的 70%以下且用了肝素钠、肝素钙仍无法让透析过程中的凝血现象)

成人，在血液透析开始时将 1 支(阿加曲班水合物 10 mg)药物投放于回路内，开始后以每小时 2.5 支(阿加曲班水合物 25 mg)的药量开始给药。视凝血时间延长、回路内凝血(残血)、透析率及透析结束时的止血情况等项指标调整给药量，目标在每小时 0.5~4 支(阿加曲班水合物 5~40 mg)。

8.4 防止 II 型肝素诱导血小板减少症引起血栓症

以适量输液稀释本品，成人，从 0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 开始静脉滴注、连续给药。不过，对肝功能异常患者、有出血危险的患者要由低药量开始给药。根据 APTT 调整每位患者的给药量。

有关治疗水平的临床研究表明，在停药后 2~4 h 抗凝参数即可恢复到基线值，肝功能不全的患者可能需要更长的时间逆转抗凝血作用。目前，尚无有效的阿加曲班解毒剂。如果药物过量，无论是否有出血现象，应立即停止或减少剂量。进行 APTT 及其他凝血试验检测，并给予对症治疗。

9 阿加曲班批准生产情况

截止到 2012 年，批准阿加曲班生产情况见表 3、4。阿加曲班的上市，不仅减轻了广大患者的痛苦，也给企业带来一定的经济效益。

表 3 美国 FDA 批准阿加曲班情况

活性成分	剂型，给药途径	规格	适应症	公司	批准日期
argatroban	Injectable; injection	250 mg/2.5 mL (100 mg/mL)	HIT 成年患者抗凝血	Pfizer	2000-06-30
	Injectable; iv (infusion)	125 mg/125 mL (1 mg/mL)	HIT 成年患者抗凝血；有 HIT 风险成年患者接受 PCI 治疗时抗凝血	Sandoz	2011-05-09
	Injectable; iv (infusion)	50 mg/ 50 mL (1 mg/mL)		Eagle Pharms	2011-06-29
	Injectable; injection	250 mg/2.5 mL (100 mg/mL)		Hikma Pharm Co. Ltd	2012-01-05

表 4 我国批准阿加曲班生产情况

产品名称	批准日期	商品名	生产单位	规格	剂型	备注
阿加曲班	2010-05-11	—	天津药物研究院药业	—	原料药	首家批准
阿加曲班注射液	2010-11-25	达贝	有限责任公司	20 mL:10 mg	注射剂	—

自从 2010 年天津药物研究院被批准为阿加曲班国内首家生产企业以来, 多家药企争相申报阿加曲班仿制药的生产。

10 结语

阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂, 二十多年的临床应用为动、静脉血栓栓塞性疾病的抗凝治疗提供了新的选择, 它以分子量小、无抗原性、剂效关系明确、临床使用安全等特点比肝素、低分子肝素有显著的临床优势。阿加曲班无论从剂量还是给予途径方面都已经很成熟。近年来, 针对阿加曲班逐渐开启了多项不同适应症的临床试验研究, 其中不乏针对儿童用药的研究, 相信随着各种临床试验的开展, 阿加曲班的应用和市场前景会更广泛。

参考文献

- [1] Okamoto S, Hijikata A. Potent inhibition of thrombin by the newly synthesized arginine derivative No. 805. The importance of stereo-structure of its hydrophobic carboxamide portion [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, 101: 440-446.
- [2] Okamoto S, Hijikata-Okunomiya A. Synthetic selective inhibitors of thrombin [J]. *Methods Enzymol*, 1993, 222: 328-340.
- [3] Jeanine M. Walenga. An Overview of the Direct Thrombin Inhibitor Argatroban. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32(suppl 3): 9-14.
- [4] Mou J, Fang H, Jing F, et al. Synthesis and primary activity evaluation of L-arginine derivatives as aminopeptidase N/CD13 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(13): 4666-4673.
- [5] 宋洪海. 阿加曲班中间体的制备方法 [P]. 中国: 100465161, 2009-03-04.
- [6] 周学福, 魏文涛, 孙继铨, 等. 阿加曲班及其制备方法 [P]. 中国: 101348481, 2009-01-21. (CA2009, 150: 214664).
- [7] 姜瑞宏, 王道林, 徐德国, 等. 3-甲基喹啉-8-黄酰氯的制备方法 [P]. 中国: 100422154, 2008-10-01.
- [8] Crossy J, Belotti D. A short synthesis of argatroban: a potent selective thrombin inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(15): 1989-1992.
- [9] 谢智乾, 王哲烽, 时惠麟. 阿加曲班一水合物合成路线图解 [J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(11): 868-870.
- [10] <http://www.gsksource.com/gskprm/en/US/adirect/Gskprm>
- [11] Brown P M, Hursting M J. Lack of pharmacokinetic interactions between argatroban and warfarin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(21): 2078-2083.
- [12] Inglis A M L, Sheth S B, Hursting M J, et al. Investigation of the interaction between argatroban and acetaminophen, lidocaine or digoxin [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2002, 59: 1258-1266.
- [13] Clarke 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): 1511-18.
- [14] Tran J Q, Di Cicco R A, Sheth S B, et al. Assessment of the Potential Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Erythromycin and Argatroban [J]. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39: 513-519.
- [15] Inglis A L, Sheth S B, Hursting M J, et al. Lack of interaction between argatroban, a direct thrombin inhibitor, and frequently prescribed medications, acetaminophen, lidocaine and digoxin [A]. ASHP 35th Mid-Year Clinical Meeting [C]. Las Vegas. Abstract P488E.
- [16] Lewis B E, Wallis D E, Berkowitz S D, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Circulation*, 2001, 103(14): 1838-1843.
- [17] Lewis B E, Matthai W H Jr, Cohen M, et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin induced thrombocytopenia [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002, 57: 177-184.
- [18] Jang I K, Lewis B E, Matthai W H, et al. Argatroban anticoagulation in conjunction with glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, non-randomized trial [J]. *Thromb. Thrombolysis*, 2004, 18(1): 31-37.
- [19] Cox D S, Kleiman N S, Boyle D A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban in combination with a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Pharm*, 2004, 44(9): 981-990.
- [20] Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Baron S J, et al.

- Efficacy and safety of argatroban with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with heparin induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2008, 25(2): 214-218.
- [21] 王鑫鑫, 钱远宇, 孟庆义, 等. 小分子直接凝血酶抑制剂阿加曲班在急性冠脉综合征中的应用[J]. 中国医药导刊, 2009, 11(1): 42-43.
- [22] Vermeer F, Vahanian A, Fels P W, *et al*. Argatroban and alteplase in patients with acute myocardial infarction: the ARGAMI study [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2000, 10: 233-240.
- [23] 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.
- [24] 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, 2009(7): 609-611.
- [25] 李清, 李德谦, 任改瑛, 等. 小剂量阿加曲班在连续性血液净化治疗中的应用 [J]. 武警医学, 2012, 23(2): 139-140.
- [26] 刘佳, 赵君. 阿加曲班与肝素类药物在血液透析抗凝治疗中的对比研究 [J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(1): 47-49.
- [27] 胡午辉, 丁玲. 阿加曲班治疗进展性脑梗死疗效观察 [J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(3): 184-186.
- [28] LaMonte M P, Nash M L, Wang D Z, *et al*. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study [J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1677-1682.
- [29] 赵秀欣, 张微微, 魏亚洲. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 820-822.
- [30] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464788?term=Argatroban&rank=1>.
- [31] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163604?term=Argatroban&rank=2>.
- [32] 张天华, 姜维良, 张英男. 阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的疗效评价 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(7): 683-685.
- [33] Young G, Boshkov L K., Sullivan J E, *et al*. Argatroban therapy in pediatric patients requiring nonheparin anticoagulation: an open-label, safety, efficacy, and pharmacokinetic study [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56: 1103-1109.
- [34] Vakil N H., Pharm D, Kanaan A O, *et al*. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Pediatric Population: A Review of Current Literature [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2012, 17(1): 12-30.