

2021 年天津市第四中心医院阿加曲班药物利用评价标准的建立与应用

张建红¹, 马胜男¹, 史海雯¹, 李昌军¹, 王洪新²

1. 天津市第四中心医院 药剂科, 天津 300140

2. 天津市第四中心医院 神经内科, 天津 300140

摘要: **目的** 建立阿加曲班药物利用评价标准 (DUE), 评价阿加曲班的临床应用情况。**方法** 以阿加曲班药品说明书为基础, 参考相关指南和专家共识, 并通过与临床专家讨论, 建立阿加曲班 DUE 标准。采用回顾性调查方法, 对天津市第四中心医院 2021 年 1 月—12 月使用阿加曲班的住院患者病例进行合理性评价, 评价项目包括适应证、禁忌证、用法用量、溶媒选择、疗程、联合用药、桥接转换和不良反应监测等。**结果** 共纳入 322 份病例, 其中完全符合评价标准的病例为 209 份 (64.91%)。评价项目符合率较低的项目主要为适应证 (87.58%) 和用法用量 (83.85%), 用法用量不合理主要是特殊人群用药剂量未调整、特殊病理状态患者用药剂量未调整、给药频次不合理。**结论** 建立的阿加曲班 DUE 标准具有较强的科学性和实用性, 天津市第四中心医院阿加曲班临床应用中尚存在一些问题, 应进一步加强干预, 以优化阿加曲班的临床应用。

关键词: 阿加曲班; 药物利用评价; 合理用药; 特殊人群用药剂量; 特殊病理状态患者用药剂量; 给药频次

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)10 - 2358 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.035

Establishment and application of drug use evaluation standard of argatroban in Tianjin Fourth Central Hospital in 2021

ZHANG Jian-hong¹, MA Sheng-nan¹, SHI Hai-wen¹, LI Chang-jun¹, WANG Hong-xin²

1. Department of Pharmacy, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

2. Department of Neurology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Abstract: Objective To establish the drug use evaluation (DUE) standard of argatroban and evaluate clinical use of argatroban.

Methods Based on the drug instructions of argatroban, related relevant guidelines and expert consensuses, combined with clinical expert consultation results, the evaluation criteria for argatroban was established. A retrospective study was conducted to evaluate the rationality of medical records of inpatients received argatroban in Tianjin Fourth Central Hospital from January to December 2021. The evaluation items included indications, contraindications, usage and dosage, solvent selection, course of treatment, combined medication, bridge conversion, adverse reaction monitoring and so on. **Results** A total of 322 medical records were included, 209 (64.91%) of which fully met the evaluation criteria. The evaluation items with lower coincidence rate were mainly indication (87.58%) and usage and dosage (83.85%). The irrational usage and dosage were mainly due to the unadjusted dose for special population, unadjusted dose for patients with special pathological state, and unreasonable administration frequency. **Conclusion** DUE established for argatroban is scientific and practical. There are still some problems in the clinical application of argatroban in Tianjin Fourth Central Hospital, and further intervention should be strengthened to optimize clinical application of argatroban.

Key words: argatroban; drug use evaluation; rational drug use; dosage for special population; dosage for patients with special pathological state; dosing frequency

阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂, 不仅可以直接与凝血酶活性位点结合发挥抗凝作用, 而且可以作用于已经被纤维蛋白血栓结合的凝血酶, 发挥快速抗凝作用, 该药临床疗效确切, 受食物和药物

影响少, 出血风险小, 在临床应用越来越广泛^[1-3]。

天津市第四中心医院为市属现代化大型综合性三级甲等医院, 承担着天津市北部区域群众的疾病预防、治疗等工作。随着院内卒中中心、创伤中

收稿日期: 2022-08-07

基金项目: 天津市卫生健康科技项目 (ZC20109)

作者简介: 张建红, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E-mail: zhang_jianhong66@sina.com

心、胸痛中心及其他临床科室的建设与发展, 医院收治了大量的急性缺血性脑梗死、慢性动脉闭塞症、下肢静脉血栓等疾病患者, 使得阿加曲班注射液的使用数量持续增加。然而目前医师对阿加曲班的使用经验相对不足, 使其在适应证、特殊人群剂量调整、联合用药、桥接转换等实际应用中还存在一定的问题和用药风险。药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是一种根据预设的评价标准对药物使用情况进行分析评价的方法, 可以为临床医师提供科学、合理的用药标准, 是医疗机构合理用药监测的重要手段^[4]。为规范阿加曲班的临床应用, 本研究通过建立阿加曲班 DUE 标准, 回顾性分析阿加曲班在天津市第四中心医院临床应用的现状和合理性, 具有较强的区域代表性, 可为进一步规范阿加曲班的使用提供依据。

1 方法

1.1 文献研究法拟定 DUE 标准草稿

以阿加曲班注射液 (天津药物研究院药业有限责任公司, 规格 20 mL : 10 mg) 药品说明书为基础, 参考阿加曲班的相关指南与专家共识, 并借鉴美国医院药师学会 (ASHP) 初步建立阿加曲班 DUE

标准。I 类推荐: 指已证实和/或一致公认有益、有用和有效的操作或治疗。II 类推荐: 指有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗。A 级证据: 资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析。B 级证据: 资料来源于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。C 级证据: 仅为专家共识意见和/或小型临床试验、回顾性研究或注册登记研究。强推荐, 中等质量证据: 获益明显超过风险和负担, 对估算效果有一定信心, 推荐适用于多数情况下的患者。纳入指南、专家共识的基本特征见表 1。

1.2 Delphi 专家咨询法修改确定 DUE 标准

从天津市第四中心医院专家库中随机抽取神经内科、肾内科、心内科、危重医学科 4 名高级职称医师和 2 名高级职称药师作为咨询专家, 对初步拟定的阿加曲班 DUE 标准逐条从科学性、实用性以及可行性方面进行讨论和修改, 以确定指标选择的正确性、数据的准确性以及是否便于临床操作等。专家对 DUE 标准中大多数条目的合理性都予以了肯定, 对适应证、指标监测、不良反应和联合用药方面提出具体的修改意见, 最终根据专家意见建立并完善阿加曲班 DUE 标准, 见表 2。

表 1 纳入指南、专家共识的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included guidelines and expert consensuses

| 编号 | 更新时间/年 | 指南、共识名称 | 推荐内容 | 推荐级别与证据水平 |
|----|--------|---|--|---------------|
| 1 | 2021 | 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 ^[5] | 急性缺血性卒中患者应用阿加曲班的指征 | 强推荐, 中等质量证据 |
| 2 | 2021 | 血液净化标准操作规程 ^[6] | 血液净化患者应用阿加曲班的指征 | 无相关资料 |
| 3 | 2019 | 心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗专家共识 ^[7] | 心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗期间应用阿加曲班的指征 | II 类推荐, B 级证据 |
| 4 | 2018 | 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 ^[8] | 肝素诱导性血小板减少 (HIT) 患者应用阿加曲班的用法用量、指标监测及桥接转换 | 无相关资料 |
| 5 | 2018 | American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia ^[9] | 特殊人群应用阿加曲班的剂量调整 | 无相关资料 |
| 6 | 2017 | 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版) ^[10] | 深静脉血栓形成患者应用阿加曲班的指征 | 无相关资料 |
| 7 | 2013 | 改善全球肾脏病预后组 (KDIGO) 临床实践指南 ^[11] | 肾脏替代治疗中阿加曲班的应用指征 | I 类推荐, A 级证据 |
| 8 | 2012 | Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: Second edition ^[12] | HIT 患者应用阿加曲班指征 | I 类推荐, C 级证据 |
| 9 | 2012 | Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines ^[13] | 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 患者应用阿加曲班的指征 | II 类推荐, C 级证据 |

表 2 阿加曲班 DUE 标准
Table 2 DUE criteria for argatroban

| 评价项目 | 指标名称 | 标准内容 | 预期目标/% |
|------|------|---|---|
| 用药指征 | 适应证 | ①用于发病 48 h 内缺血性脑梗死急性期病人的神经症状（运动麻痹）和日常活动的改善 ②用于改善慢性动脉闭塞症患者四肢溃疡、静息痛及冷感等症状 ③用于治疗 and 预防 HIT 患者的血栓形成 ④高危出血风险、肝素类药物过敏或具有 HIT 风险的患者进行肾脏替代治疗 ⑤具有 HIT 风险的患者进行 PCI 术 | 90 |
| | 禁忌证 | ①出血患者：颅内出血、消化道出血、出血性脑梗死、血小板减少性紫癜及其他凝血障碍等 ②脑栓塞或有脑栓塞风险的患者 ③伴有高度意识障碍的心源性脑梗死患者 ④对本药品成分过敏的患者 | 0 |
| 用药过程 | 用法用量 | ①缺血性脑梗死急性期：初始 2 d，60 mg/d，以适当量的输液稀释，经 24 h 持续静脉滴注，其后 5 d，每日早晚各 1 次，10 mg/次，1 次以 3 h 静脉滴注 ②慢性动脉闭塞症：静脉滴注，10 mg/次，2 次/d，每次稀释后静脉滴注 2~3 h，不可直接静脉给药 ③治疗和预防 HIT 患者的血栓形成：静脉注射给药，肝功能正常者推荐初始剂量为 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，根据活化部分凝血活酶时间（APTT）调整剂量，最大剂量不超过 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ④高危出血风险、肝素类药物过敏或具有 HIT 风险的患者进行肾脏替代治疗：一般首剂量 250 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、追加剂量 1~2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续滤器前给药，治疗结束前 20~30 min 停止追加，应依据患者血浆 APTT 的监测，调整剂量 ⑤具有 HIT 风险的患者进行 PCI 术：缓慢静脉注射负荷剂量 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，随后以 25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉滴注至手术结束。整个 PCI 过程监测活化凝血时间（ACT）并调整至 300~450 s ⑥肝功能不全：Child-Pugh B 级患者使用较低的初始剂量，建议初始输注速率为 0.5~1.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，依据 APTT 调整剂量。Child-Pugh C 级患者不宜应用 ⑦肾功能不全：可以正常应用，无需调整剂量 ⑧心力衰竭、心脏外科术后或严重的全身水肿：控制初始输注速度在 0.5~1.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，随后每 4 h 根据 APTT 水平调整输注速率，目标 APTT 水平为基线的 1.5~3.0 倍 | 95 |
| | | 溶媒选择 | ①0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液、乳酸林格氏液 |
| 疗程 | | ①缺血性脑梗死急性期：7 d ②慢性动脉闭塞症：≤4 周 | 95 |
| | | 联合用药 | ①避免与抗凝血药（肝素、华法林等）合用，如需联合应用时应减少剂量 ②避免与血栓溶解药（尿激酶、链激酶等）合用，如需联合应用时应减少剂量 ③避免与降低血纤维蛋白原作用的酶制剂（巴曲酶等）合用，如需联合应用时应减少剂量 |
| 桥接转换 | | ①华法林桥接阿加曲班：需至少重叠使用 5 d，若连续 2 d 国际标准化比值（INR）>4，可停用阿加曲班，并在停药后 4~6 h 内再次检测 INR 是否达标（INR 2.0~3.0），如不达标则应恢复之前的阿加曲班用量，并每日监测 INR，直至 INR 达标为止 ②新型口服抗凝药（NOAC）桥接阿加曲班：应在停止输注阿加曲班 2 h 内开始口服 NOAC | 95 |
| | | 指标监测 | ①监测 APTT（治疗前检测基础值，开始本药治疗后 2 h 再次检测，剂量调整后应每 4 h 监测 APTT，连续 2 次监测结果达标后，可每日监测 1 次）、INR（应用大剂量阿加曲班及转换为华法林时，监测 INR）等以评估抗凝活性，定期检测肝功能 |
| 不良反应 | | ①密切监测出血、过敏等不良反应 ②发生不良反应采取有效手段进行处理，有预防和处理不良反应的措施 | 100 |
| | | 用药结果 | 临床疗效 |

1.3 阿加曲班 DUE 标准的应用

采用回顾性调查方法,通过本医院信息系统(PASS)调取相关临床资料。纳入标准:2021年1月—12月医嘱中使用了阿加曲班注射液;病历信息完整(可查询住院期间电子医嘱单、入院诊断、出院诊断、病程记录和护理记录、医技报告信息等内容)。排除标准:住院时间 ≤ 3 d、自动出院、转院、死亡(与研究药物无关)、病例资料不完整或病例数据丢失不足以完成研究的病例。

按照纳入和排除标准,制定并填写调查表。调查表包括:(1)患者基本信息:姓名、性别、年龄、科室、临床诊断;(2)检查结果:肝功能、肾功能、凝血指标、血小板计数、心电图等;(3)用药情况:用药指征、用法用量、药物相互作用、不良反应等。参照阿加曲班 DUE 标准对每份病例中患者的适应证、禁忌证、用法用量、溶媒选择、疗程、联合用药、桥接转换、指标监测、不良反应以及临床疗效等进行评价,并对上述资料进行统计分析。

2 结果

2.1 病例基本情况

共收集 328 例患者,6 例临床资料不全被剔出本调查范围,纳入有效病例数共 322 例。其中男性 227 例(70.50%),女性 95 例(29.50%),年龄范围 35~98 岁,平均年龄(68.05 \pm 13.42)岁。40 岁以下患者有 7 例(2.17%),41~60 岁有 81 例(25.16%),61~80 岁有 199 例(61.80%),80 岁以上有 35 例(10.87%)。174 例(54.04%)患者中因缺血性脑梗死应用阿加曲班,其次为慢性动脉闭塞症患者有 52 例(16.15%)。

2.2 用药合理性评价

322 例使用阿加曲班的病例中,完全符合 DUE 标准的病例有 209 份,DUE 完全符合率为 64.91%,DUE 符合率较低的评价项目主要为适应证(87.58%)和用法用量(83.85%),DUE 符合情况见表 3。

2.2.1 用药适应证评价 本研究中适应证符合 DUE 标准比例为 87.58%,略低于预期目标值 90%。40 例适应证不合理病例中,其中用于静脉血栓栓塞的预防和治疗(无 HIT 发生风险)有 21 例,缺血性脑梗死(发病 >48 h)14 例,用于急性冠脉综合征 5 例,由于上述治疗缺乏充分的循证医学证据均为用药适应证不适宜。阿加曲班超说明书用法情况见表 4。

表 3 使用阿加曲班患者 DUE 符合情况

Table 3 Compliance rate of DUE in patients using argatroban

| 评价项目 | 指标名称 | 符合标准例数 | 符合标准占比/% |
|------|------|--------|----------|
| 用药指征 | 适应证 | 282 | 87.58 |
| | 禁忌证 | 320 | 99.38 |
| 用药过程 | 用法用量 | 270 | 83.85 |
| | 溶媒选择 | 322 | 100.00 |
| | 疗程 | 322 | 100.00 |
| | 联合用药 | 311 | 96.58 |
| | 桥接转换 | 318 | 98.76 |
| 指标监测 | 指标监测 | 316 | 98.14 |
| | 不良反应 | 320 | 99.38 |
| 用药结果 | 疗效评价 | 302 | 93.79 |

表 4 阿加曲班超说明书用法分类及分布情况

Table 4 Type and distribution of off-label use of argatroban

| 适应证 | n/例 | 占比/% | FDA 说明书是否收载 | 权威指南、规范是否收载 |
|------------------------------------|-----|------|-------------|-------------|
| 治疗和预防 HIT 患者的血栓形成 | 29 | 9.01 | 是 | 是 |
| 静脉血栓栓塞的预防和治疗(无 HIT 发生风险) | 21 | 6.52 | 否 | 否 |
| 具有高危出血风险、肝素类药物过敏、HIT 风险的患者进行肾脏替代治疗 | 18 | 5.59 | 否 | 是 |
| 发病 >48 h 的缺血性脑梗死 | 14 | 4.35 | 否 | 否 |
| 具有 HIT 风险的患者进行 PCI 术 | 9 | 2.80 | 是 | 否 |
| 急性冠脉综合征 | 5 | 1.55 | 否 | 否 |

2.2.2 用法用量评价 用法用量符合 DUE 标准比例为 83.85%,明显低于预期目标值 95%,322 例患者中,用法用量不合理有 52 例,占比为 16.15%,

主要是特殊人群用药剂量未调整 27 例(8.39%)和特殊病理状态患者用药剂量未调整 21 例(6.52%),另有 4 例(1.24%)给药频次不合理,见表 5。

表 5 用法用量不合理分布情况

| 不合理类型 | n/例 | 占比/% |
|------------------------|-----|------|
| 特殊人群用药剂量未调整：老年人用药剂量高 | 27 | 8.39 |
| 特殊病理状态用药剂量未调整：肝功能损害剂量高 | 21 | 6.52 |
| 多脏器功能不全剂量高 | 16 | 4.97 |
| 给药频次不合理：给药频次少 | 5 | 1.55 |
| | 4 | 1.24 |

2.2.3 联合用药评价 联合用药符合 DUE 标准比例为 96.58%，略低于预期目标值 97%。本研究中有 11 例（3.42%）患者存在药物相互作用现象，其中阿加曲班联合降纤酶有 5 例，阿加曲班联合溶栓剂重组组织型纤溶酶原激活剂有 6 例。11 例存在相互作用的病例中 3 例发生消化道出血，提示阿加曲班的药物相互作用与不良反应存在一定的相关性。

2.2.4 疗效评价 使用阿加曲班后症状、体征均有改善的患者有 302 例（93.79%），超过疗效评价 90% 的预期目标值。由于本研究是对阿加曲班使用全过程中多个项目的综合评价，疗效评价项目未能全面考虑影响药物疗效的多个因素（如患者疾病严重程

度、个体差异、联合用药等），只能反映其治疗多个适应证的大致疗效，如需了解阿加曲班对缺血性脑梗死、慢性动脉闭塞症等疾病抗凝治疗最准确的临床疗效，需参考科学规范化的随机对照临床研究。

2.2.5 其他 桥接转换：桥接转换不适宜有 4 例，均为华法林桥接阿加曲班时未重叠使用达 5 d。未及时进行指标监测病例有 6 例，其中应用阿加曲班治疗前未监测 APTT 的基础值有 2 例；指标监测：剂量调整后未按要求连续监测 APTT 有 4 例；溶媒和疗程：本研究所有患者使用的溶媒和疗程均符合阿加曲班注射液说明书要求。

2.3 用药不良反应评价

依据国家药品不良反应监测中心不良反应关联性评价方法，对阿加曲班相关不良反应进行关联性评价，评价结果为“肯定”“很可能”“可能”的药物不良反应共 18 例（5.59%），其中发生出血不良反应有 10 例（3.11%），6 例（1.86%）为消化道出血。根据血栓与止血国际社标准（International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH）对大出血的定义有 3 例大出血事件，停药并对症处理后 1 例好转，其余 2 例死亡，见表 6。

表 6 阿加曲班致不良反应统计

| 累积的器官或系统 | 主要临床表现 | n/例 | 不良反应发生率/% | 临床结局 |
|----------|----------------------|-----|-----------|--|
| 消化系统 | 消化道出血 | 6 | 1.86 | 停药并对症处理后出血停止，2 例重启阿加曲班抗凝治疗，3 例中止抗凝治疗，1 例改为比伐芦定抗凝治疗 |
| | 呕吐、腹痛 | 2 | 0.62 | 停药并对症处理后均症状好转，1 例中止抗凝治疗，另 1 例以小剂量重启阿加曲班治疗 |
| 神经系统 | 颅内出血 | 3 | 0.93 | 停药并给予对症处理，2 例发生严重颅内出血患者死亡，另 1 例出血停止后好转，中止抗凝治疗 |
| | 头痛、失眠 | 2 | 0.62 | 未停药，对症处理后好转，继续阿加曲班抗凝治疗 |
| 血液系统 | 血小板减少 | 2 | 0.62 | 减少阿加曲班用量继续抗凝治疗，血小板计数回升 |
| 肝脏 | 肝功能异常（转氨酶 >3 倍参考值上限） | 1 | 0.31 | 未停药，对症处理后肝功能恢复正常 |
| 泌尿系统 | 血尿 | 1 | 0.31 | 停药后血尿症状好转，后以小剂量重启阿加曲班治疗 |
| 皮肤及其附件 | 皮疹、瘙痒 | 1 | 0.31 | 停药并对症处理后皮疹消退，瘙痒好转，未继续抗凝治疗 |

3 讨论

3.1 用药合理性评价

3.1.1 用药适应证 阿加曲班注射液说明书（2020 年 9 月 10 日最新修订）指出，其适应证用于发病 48 h 内缺血性脑梗死急性期病人的神经症状（运动麻痹）和日常活动的改善以及用于慢性动脉闭塞症患者的四肢溃疡、静息痛及冷感等的改善。具有上述适应证，无禁忌证为选用合理。目前尚无充分证

据支持阿加曲班在发病 >48 h 的缺血性脑梗死的临床治疗价值，因此本研究判定对于发病 >48 h 的缺血性脑梗死的治疗为适应证不适宜。HIT 是由肝素类药物引起的一种以血小板减少为特征的罕见并发症。根据《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识（2017）》^[8]、美国血液学学会《2018 年静脉血栓栓塞治疗指南》^[9]、《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）》^[10]等指南，阿加曲班用于治疗 and 预

防 HIT 患者的血栓形成时, 不仅抗凝效果显著, 而且不会引起血小板减少, 安全可靠。2000 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准阿加曲班用于治疗 and 预防 HIT 患者的血栓形成, 因此阿加曲班用于治疗 and 预防 HIT 患者的血栓形成指征明确。PCI 为急性心肌梗死的重要治疗方式, HIT 患者进行 PCI 治疗时需进行积极的抗凝处理以防止手术过程中血栓形成。临床试验表明, 阿加曲班在 PCI 术中显示出良好的抗凝效果, 而且出血风险小^[13-14]。2002 年美国 FDA 批准阿加曲班用于需要进行 PCI 治疗的 HIT 患者的抗凝治疗。因此, 阿加曲班用于存在 HIT 风险病人的 PCI 术适应证合理。参考《血液净化标准操作规程 (2021)》^[6]、《心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗专家共识》^[7]以及改善全球肾脏病预后组 (KDIGO) 临床实践指南^[11]对于活动性出血或高危出血风险、肝素类药物过敏或既往发生过 HIT 的肾脏替代治疗患者, 可选择阿加曲班进行抗凝治疗。本研究中, 应用阿加曲班的肾脏替代治疗患者均存在高危出血风险、肝素类药物过敏等因素。

根据 2017 年《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版)》^[10], 只有明确 HIT 或存在发生 HIT 风险的静脉血栓患者方可应用阿加曲班, 本次点评发现, 部分患者应用阿加曲班用于静脉血栓的治疗和预防, 但患者未发生 HIT 或相关风险, 故为用药适应证不适宜。另外, 有 5 例使用阿加曲班用于急性冠脉综合征治疗, 目前尚未查到相关指南或专家共识支持阿加曲班在该方面的应用, 还需要更多的临床试验及更充分的证据验证其有效性和安全性。

超说明书用药存在一定的用药风险, 需经医院药事管理与药物治疗学委员会和伦理委员会批准, 并取得患者及家属充分知情同意后方可应用。如有可替代药物, 不建议超说明书用药。

3.1.2 用法用量 用法用量不合理主要体现在特殊人群剂量未调整 and 特殊病理状态患者剂量未调整。特殊人群剂量未调整共 27 例, 主要表现为老年患者使用说明书推荐常规剂量, 未减少剂量。65 岁以上老年患者应用阿加曲班的不良反应发生率在缺血性脑梗死急性期和慢性动脉闭塞症分别为 7.8% 和 3.4%。阿加曲班注射液说明书明确老年人由于生理下降, 需注意减量。由于目前说明书及相关文献均未明确老年人具体如何减量, 因此, 建议可参考《中国药典》规定, 60~80 岁的老年人用药剂量约为成人剂量的 3/4, 80 岁以上老年人约为成人

剂量的 2/3。

特殊病理状态患者剂量未调整有 21 例, 其中肝功能异常患者 (Child Pugh B 级或血清总胆红素 > 25.6 $\mu\text{mol/L}$) 应用阿加曲班未调整剂量 16 例。阿加曲班主要经肝脏代谢, 通过胆道系统经粪便排出, 其代谢不受肾功能影响, 肾功能不全时不需要调整剂量, 但肝功能不全患者应用会导致消除半衰期延长。Swan 等^[15]研究发现, 与健康志愿者相比, 肝功能不全患者应用阿加曲班的半衰期增加了 2~3 倍, 而清除率下降至健康志愿者的 1/4。因此, 建议肝功能损害患者在启动阿加曲班治疗之前应评估患者肝功能, 从小剂量开始, 逐渐增加剂量直至达到所需的抗凝水平, 治疗过程中根据需要定期监测凝血功能, 及时调整给药剂量。本研究发现 1 例肝功能损害患者应用阿加曲班未调整剂量而发生消化道出血。多脏器功能不全、重症感染、创伤、围手术期等多种因素均可导致凝血功能异常, 具有高出血风险。研究报告显示, 对于多脏器功能不全的危重患者的应用阿加曲班出血率为 12.5%~29.0%, 建议阿加曲班的维持剂量为 0.2~0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[16-17]。心力衰竭、严重全身水肿以及心脏外科手术后早期患者, 亦应减少阿加曲班的初始剂量, 控制其初始输注速率在 0.5~1.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 随后每 4 h 根据 APTT 水平调整给药速率, 如连续 2 次监测结果达标后, 可维持每日监测 1 次^[18-19]。

3.1.3 联合用药 《阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 2021》^[5]明确对于中型缺血性卒中且低出血风险的患者, 可以采取阿加曲班与抗血小板药物联合治疗方案, 两者联用具有协同作用, 可改善急性脑梗死的预后, 但联合应用时应严密监测凝血功能。阿加曲班与抗凝药、血栓溶解药以及降低纤维蛋白原药物联合应用时, 可导致凝血时间延长, 加剧出血风险, 当患者具有消化道出血史、近期重要器官手术史、正在出血或有出血倾向等危险因素出血风险进一步增加。一般不主张与上述药物联合使用, 如联合使用应注意减量并进行严密的出血症状监测和实验室监测^[20]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[21]明确指出, 一般不推荐溶栓药物与抗凝药物同时应用, 特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗的患者, 应在 24 h 后使用抗凝药物 (I 级推荐, B 级证据)。

3.1.4 桥接转换 抗凝药物间的桥接转换是临床实践过程中经常遇到的情况。当需要阿加曲班过渡

到使用华法林时, 应注意两者必须重叠 5 d 以上, 直至 INR 达标后方可停用阿加曲班, 否则将会增加急性血栓的形成风险^[8], 这是由于服用华法林后需等体内已经合成的凝血因子被消耗后方可产生抗凝作用。而当阿加曲班需要过渡到 NOAC 维持抗凝时, 由于两者均起效较快, 故在停止输注阿加曲班 2 h 内即可开始服用 NOAC。

3.1.5 禁忌证 本研究存在禁忌证用药 2 例, 为伴有高度意识障碍的心源性脑梗死患者使用阿加曲班。心源性脑梗死与非心源性脑梗死相比, 患者病情通常重, 致残率和致死率高, 当患者伴有高度意识障碍时, 常提示很可能发生大面积脑梗死, 出血转化的风险高, 此时应用阿加曲班发生出血性脑梗死的风险明显加大^[22]。因此, 伴有高度意识障碍的心源性脑梗死患禁忌使用阿加曲班。

3.2 用药不良反应评价

纳入的 322 例患者中, 发生 18 例不良反应, 不良反应发生率为 5.59%。本研究收集的 10 例出血病例, 3 例为大出血。大出血病例均为颅内出血, 其中 2 例为合并多器官功能不全的老年患者, 均诊断急性缺血性脑梗死, 在应用阿加曲班 3 h、8 h 后发生严重颅内出血, 虽然及时停药并给予对症处理, 但出血不易控制, 同时合并心力衰竭、肾功能不全、感染性休克等基础疾病进行性加重最终致患者死亡。为减少阿加曲班所致的不良反应, 建议如下: (1) 注意出血不良反应: 出血是阿加曲班的主要不良反应。因此, 应用阿加曲班过程中, 需重点注意观察患者是否有消化道出血、牙龈出血、鼻出血、血尿等情况, 一旦发现应及时减量或停药, 并根据患者情况给予对症和支持治疗。(2) 加强指标监测: 建议给药最初 2 h 内监测 APTT, 确定其基线值在 1.5~3.0 倍且 <100 s, 每日至少检测 1 次 APTT, 根据检测结果及时调整给药剂量, 以降低出血风险。(3) 特殊群体 (中度肝功能不全、多脏器功能不全、心力衰竭等) 慎用: 对于特殊群体, 应充分权衡阿加曲班治疗所带来的获益和风险, 慎重使用该药, 如使用应减少初始剂量, 同时控制阿加曲班的初始输注速度在 0.5~1.2 μg/(kg·min)。(4) 尽量避免阿加曲班与溶栓剂、抗凝剂、具有降低血纤维蛋白原作用的酶制剂等易引起出血的药物联用, 如联用应注意减量^[23-24]。

综上所述, 本研究以药品说明书为基础, 参照相关指南及专家共识, 并通过专家咨询法修订, 制

订了阿加曲班 DUE 标准, 采用回顾性研究方法对阿加曲班的合理性和不良反应进行分析评价, 研究结论具有较好的科学性和实用性。通过本次研究, 发现天津市第四中心医院使用阿加曲班时主要存在适应证不适宜和用法用量不适宜, 尤其是特殊人群、特殊病理状态患者中的用法用量方面, 需要积极干预。在评价中, 也发现了该研究的一些缺陷, 一是本研究纳入样本量较少, 在后续相关研究中需联合其他医院进行更广泛的分析评价。二是重症患者, 尤其是合并肝功能不全患者出血风险高, 应用阿加曲班的首剂量和维持剂量报道尚不一致, 选择何种给药剂量还需继续关注国内外相关指南的更新。三是本标准建立的方法主要依靠药品说明书、指南和专家建议, 尚需要根据实际应用的反馈意见不断完善和细化, 以充分发挥 DUE 在合理用药中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fujimori Y, Wakui M, Katagiri H, *et al.* Evaluation of anticoagulant effects of direct thrombin inhibitors, dabigatran and argatroban, based on the Lineweaver-Burk plot applied to the Clauss assay [J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(4): 370-372.
- [2] 李法强, 朱敏. 阿加曲班对急性缺血性脑卒中患者侧支血流、炎症因子及血管内皮功能的影响 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(4):740-744.
- [3] 孙凯, 王栩, 王漫, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(3): 576-581.
- [4] 李素琼, 班立丽. 国内外药物利用评价研究综述 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(7): 893-896.
- [5] 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会, 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(9): 946-953.
- [6] 国家卫生健康委医政医管局. 血液净化标准操作规程 (2021 版) [S]. 国卫办医函 (2021) 552 号(2021-11-08)
- [7] 中国心脏重症连续性肾脏替代治疗专家共识工作组. 心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(5): 321-328.
- [8] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017) [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6): 408-417.
- [9] Cuker A, Arepally G M, Chong B H, *et al.* American

- Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3360-3392.
- [10] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2017, 9(4): 250-257.
- [11] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南: 急性肾损伤 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 57-60.
- [12] Watson H, Davidson S, Keeling D, et al. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: Second edition [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(5): 528-540.
- [13] Linkins L A, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl 2): e495S-e530S.
- [14] 晋辉, 邱翠婷, 刘静, 等. 比较阿加曲班和比伐卢定在高出血风险且肝素诱导的血小板减少症-IgG 抗体阳性的 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的抗凝疗效 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(6): 545-551.
- [15] Swan S K, Hurstintg M J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: Effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3): 318-329.
- [16] Keul C, Zimmer E, Bek M J, et al. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6): 1081-1089.
- [17] Tee C, Yuen Y C, Lim C, et al. Prolonged argatroban clearance in a critically ill patient with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2017, 24(4): 242-243.
- [18] Klingelei M, Enkel J, Speer T, et al. Bleeding complications after cardiac surgery, before anticoagulation start and then with argatroban or heparin in the early postoperative setting [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 27.
- [19] Berekashvili K, Soomro J, Shen L, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12): 3647-3651.
- [20] 朱珠, 施爱明, 沈珠, 等. 阿加曲班注射液用药合理性分析 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 995-998.
- [21] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [22] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 中国心源性卒中防治指南(2019) [J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(6): 463-484.
- [23] 尤国皎, 都丽萍, 陈跃鑫, 等. 我国已上市新型抗凝药物的特点及临床应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 1-7.
- [24] 马胜男, 张建红, 史海雯, 等. 进展性脑梗死患者应用阿加曲班后出血的危险因素分析及风险预测模型构建 [J]. 山东医药, 2022, 62(22): 6-10.

[责任编辑 高源]