

【阿加曲班专栏】

阿加曲班药理作用和临床应用研究进展

韩春晓¹, 王 娜^{2*}

1. 河北医科大学, 河北 石家庄 050000

2. 秦皇岛市第一医院 药学部, 河北 秦皇岛 066000

摘要: 阿加曲班为一种直接凝血酶抑制剂, 通过抑制纤维蛋白形成, 血小板聚集, 凝血因子V、VIII和XII和蛋白C的活性, 发挥其抗凝血作用, 不但灭活液相凝血酶, 还能够灭活与纤维蛋白血栓结合的凝血酶。阿加曲班对凝血酶具有高度亲和性, 具有无抗原性、构效关系明确、半衰期短、临床使用安全等特点。可用于急性缺血性脑卒中、经皮冠状动脉介入术、慢性动脉闭塞症和肝素诱导血小板减少症等的治疗。阿加曲班还通过对凝血酶的抑制, 发挥抗炎、抑制血栓形成和抑制肿瘤转移等的作用。此外, 阿加曲班还有非凝血酶抑制作用, 如扩张血管和改善微循环等, 以及潜在的抗病毒活性。对阿加曲班的药理作用、临床应用研究进展以及临床应用需要注意的问题等方面进行综述, 为阿加曲班临床更高效合理使用提供参考。

关键词: 阿加曲班; 凝血酶; 经皮冠状动脉介入; 肾脏替代治疗; 急性缺血性脑卒中

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 10-2088-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.006

Advances in pharmacology and clinical application of argatroban

HAN Chunxiao¹, WANG Na²

1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

2. Department of Pharmacy, The first Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Argatroban is a direct thrombin inhibitor. It plays its anticoagulant role by inhibiting fibrin formation, platelet aggregation, the activities of coagulation factors V, VIII and XII and protein C. It can not only inactivate liquid thrombin, but also inactivate thrombin bound to fibrin thrombus. Argatroban has high affinity for thrombin, no antigenicity, clear structure-activity relationship, short half-life and safe clinical use. It can be used in the treatment of acute ischemic cerebral infarction, percutaneous coronary intervention, chronic arterial occlusion and heparin induced thrombocytopenia. Argatroban also plays the role of anti-inflammation, inhibition of thrombosis and inhibition of tumor metastasis through the inhibition of thrombin. In addition, argatroban has non thrombin inhibitory effects, such as expanding blood vessels and improving microcirculation, as well as potential antiviral activity. This paper introduces the above pharmacological effects, clinical application research progress and problems needing attention in clinical application of argatroban, so as to provide reference for more efficient and rational clinical use of argatroban.

Key words: argatroban; thrombin; percutaneous coronary intervention; renal replacement therapy; acute ischemic stroke

阿加曲班是一种短效的凝血酶抑制剂, 直接作用于凝血酶发挥抗凝作用。阿加曲班是由L-精氨酸衍生而来的人工小分子, 化学名为(2R,4R)-4-甲基-1-{N-[(3-甲基-1,2,3,4-四氢-8-喹啉基)磺酰]-L-精氨酸}-2-吡啶甲酸, 分子式为C₂₃H₃₆N₆O₅S。该药于20世纪80年代初, 首次在日本上市, 用于临床

治疗周围动脉闭塞性疾病, 是新型抗凝药的代表。直接凝血酶抑制剂作用更趋于单靶点, 可选择性地与凝血酶活性位点结合而抑制凝血酶活性, 具有抗凝作用强, 特异性高, 临床使用更加方便安全的特点^[1]。直接凝血酶抑制剂已成为对抗静脉血栓和心血管事件的一线选择, 受到临床医生和患者的关

收稿日期: 2021-06-27

第一作者: 韩春晓(1994—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 379960533@qq.com

*通信作者: 王 娜, 女, 博士, 主任药师, 硕士生导师。E-mail: wangncqhd@163.com

注^[2],在临床治疗血栓类疾病中具有重要意义。临床证据表明阿加曲班能有效改善急性缺血性脑卒中患者的神经症状和日常活动能力,改善慢性动脉闭塞症症状,提高经皮冠状动脉介入术中抗凝作用的安全性等。临床药动学的优势在于半衰期短,通过监测部分凝血活酶时间(aPPT),可安全用于肾损害患者。但在临床应用中,因为各国批准的阿加曲班制剂适应证存在差异,对阿加曲班的使用剂量及条件也有限制,同时仍存在出血等不良反应的风险,因此需要规范阿加曲班的合理使用。本文全面系统地阿加曲班药理作用、临床应用和临床应用需要注意的问题等方面进行综述,为临床更合理高效使用阿加曲班提供参考。

1 阿加曲班的药理作用

1.1 直接凝血酶抑制作用

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,分为二价抑制剂和一价抑制剂^[3]。阿加曲班是一价抑制剂的代表药物,为可逆的直接凝血酶抑制剂,能有效抑制纤维蛋白形成,血小板聚集,凝血因子V、VIII和XII和蛋白C的活性^[2]。阿加曲班不抑制其他丝氨酸蛋白酶^[4]。阿加曲班既能抑制游离的凝血酶,又能抑制与血凝块结合的凝血酶^[5]。与aPTT或者活化凝血时间(ACT)相关性良好^[6]。阿加曲班的临床药理学特性提供了最小的出血风险、非常迅速的抗血栓疗效、可预测的剂量反应以及停止用药后凝血系统迅速恢复到基线的可能性。

1.2 抑制血栓形成及改善血管内皮功能作用

阿加曲班直接作用于凝血酶发挥抗凝作用,随着临床的广泛应用,近年来研究发现,阿加曲班还通过对凝血酶的抑制作用下调各种炎症和血栓细胞因子。有研究发现,在肺血管床中血栓形成与炎症反应有关,阿加曲班可以下调导致炎症和血栓形成的细胞因子水平,推测其能抑制血栓形成^[7-8]。王以翠等^[9]在研究阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响中指出,阿加曲班的抗炎和改善血管内皮功能作为除抗凝外的作用机制,为临床应用阿加曲班治疗心脑血管疾病找到了又一循证医学依据,开辟了新思路。但该类的研究太少,有待进一步深入探讨。

1.3 其他作用

在糖尿病心肌病大鼠模型中,0.3、1.0 mg/kg阿加曲班治疗4周后,降低了大鼠血糖和胆固醇水平,通过改善收缩和舒张功能缓解了室功能障碍,减

少了心肌纤维化,并减少了细胞凋亡,表明阿加曲班具有显著的抗纤维化、抗炎和抗凋亡的潜力^[10]。此外,Asanuma等^[11]为阐明凝血酶抑制剂阿加曲班对乳腺癌细胞骨转移的疗效,考察了凝血酶和阿加曲班(ip给药,每天9 mg/kg,连续28 d)治疗后组织因子(TF)活化和血管内皮生长因子(VEGF)分泌情况,结果显示凝血酶不仅增强VEGF分泌,而且对TF的再表达具有正反馈机制。这些结果表明,抑制凝血酶对抑制肿瘤转移可能有重要价值。Yeh等^[12]在阿加曲班对凝血酶外切酶功能调节作用的研究中,不仅强调了凝血酶变构的功能效应,而且发现单个活性位点定向的凝血酶抑制剂独特地调节胞外功能,从而确定了潜在的新的作用机制。近年来,有研究还证明了阿加曲班的非凝血酶抑制作用,如扩张血管和改善微循环,及潜在的抗病毒活性等。在1项安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比,持续输注阿加曲班[5 μg/(kg·min),持续60 min,治疗2周]可以提高周围动脉阻塞性疾病患者的血浆一氧化氮和亚硝酸盐血红蛋白水平,从而改善微循环^[13]。在另1项动物研究^[14]中发现,在病毒攻击后立即注射阿加曲班可保护小鼠免受人类偏肺病毒感染,并显著降低死亡率和病毒载量,小鼠体质量减轻和肺部炎症症状减弱。

2 阿加曲班临床应用

2.1 用于缺血性脑卒中急性期的治疗

急性缺血性脑卒中占全部脑卒中的60%~80%,具有发病率、致残率、致死率均较高等特点。抗凝治疗是缺血性脑卒中急性期及2级预防的重要治疗策略。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中指出,凝血酶抑制剂如阿加曲班,与肝素相比具有直接抑制血块中的凝血酶作用,起效较快、作用时间短、出血倾向小、无免疫原性等潜在优点^[15]。阿加曲班主要用于发病48 h内的缺血性脑卒中急性期病人的神经症状(运动麻痹)及日常活动(步行、起立、坐位保持、饮食)的改善。目前国内外多项试验证明了阿加曲班用于急性缺血性脑卒中的疗效。1项随机、多中心、开放性临床研究^[16]中,阿加曲班(10 mg)用生理盐水稀释(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天,6次/d,2 d不间断给药;第3~7天,2次/d,结果发现阿加曲班可以改善急性缺血性卒中患者的预后及生活质量。北美一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,选择发病12 h内、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)5~12分的急性缺血性脑

卒中患者,分别给予3、1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的阿加曲班,持续静脉注射连续5 d,结果发现2种剂量均能明显延长活化部分凝血活酶时间(APTT),且不增加颅内出血和主要组织器官出血的危险^[17]。虽然多项研究表明阿加曲班作为小分子直接抗凝剂治疗各种急性缺血性卒中效果肯定,效果可能优于肝素等临床常用静脉抗凝药,但目前尚无充分证据支持阿加曲班能有效减少脑卒中患者的远期死亡率和复发率。1项关于阿加曲班治疗缺血性脑卒中的Meta分析^[18]结果显示,长期(随访 ≥ 90 d)/短期(随访 < 90 d)死亡或依赖率无明显差异,且两组不良反应发生率无明显差异,建议在以后的研究中,充分实施随机分组,开展多中心、大样本,且包含安慰剂对照的随机对照试验(RCT),以获得药物疗效的高质量证据。另外,采用死亡或残疾(≥ 90 d)为主要结局指标和进行长期随访也是今后卒中临床试验应注意的问题。岳弘伟等^[19]也指出目前关于阿加曲班治疗缺血性脑卒中中存在大量随机对照试验样本量小、目标人群过于宽泛、试验方法质量不高等问题。此外,日本1项关于阿加曲班治疗动脉粥样硬化性血栓性卒中的回顾性研究中,阿加曲班60 mg/d持续静脉注射1~2 d,继之以10 mg/次,2次/d的剂量持续静脉注射,连用5 d,发现阿加曲班对急性动脉粥样硬化性血栓形成卒中后的早期结果没有额外的益处^[20]。总体而言,目前国内研究普遍证实阿加曲班能有效改善急性缺血性脑卒中患者的神经症状和日常活动能力,具有较高的有效性和安全性,但在降低急性缺血性脑卒中患者死亡率和残疾率中的作用尚需进一步研究。

2.2 用于慢性动脉闭塞症的治疗

抑制凝血酶的产生或阻断其激活在治疗慢性动脉闭塞症时具有重要意义。20世纪80年代初,阿加曲班首次在日本用于治疗周围动脉闭塞性疾病。阿加曲班在我国被广泛用于慢性动脉闭塞症(血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉硬化症)患者的四肢溃疡、静息痛及冷感等的改善。有研究指出,药物治疗是下肢动脉硬化闭塞患者的必要治疗手段,可视情况使用抗凝或(和)抗血小板药物,包括抗凝血治疗中的直接凝血酶和直接Xa因子抑制剂(如水蛭素、比伐芦定、阿加曲班、利伐沙班等)^[21]。庞雅玲等^[22]观察阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症的临床疗效,对照组给予阿加曲班注射液,10 mg溶于生理盐水250 mL中静脉滴注,2次/d,观察组在对照组治疗基础上给予葛根素400 mg溶

于生理盐水250 mL中静脉滴注,1次/d,2组均以4周为1个疗程,结果发现阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症效果显著,能明显改善患者的症状及预后,可在临床推广应用。王鹏等^[23]比较阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉硬化闭塞症合并血栓的临床疗效,治疗组患者在基础溶栓的基础上经溶栓导管泵入阿加曲班注射液,40 mg加入到生理盐水320 mL中,20 mL/h,1次/d,连续治疗7 d,结果显示阿加曲班联合尿激酶经导管溶栓治疗下肢动脉粥样硬化闭塞症合并血栓疗效显著,能明显改善相应症状,同时具有更好的安全性。

2.3 在经皮冠状动脉介入术中的应用

经皮冠状动脉介入术(PCI)中,抗凝剂的选择是关键,美国食品药品监督管理局(FDA)2002年批准阿加曲班用于冠状动脉血栓症患者、肝素诱导的血小板减少症(HIT)或高危人群的PCI术。Rössig等^[24]在阿加曲班用于择期PCI治疗的研究中,采用了3个阿加曲班剂量组:(1)在手术开始前3~5 min静脉注射250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 阿加曲班,然后以15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注阿加曲班至手术结束;(2)在手术开始前3~5 min静脉注射300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 阿加曲班,再以20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注阿加曲班至手术结束;(3)在手术开始前3~5 min静脉注射350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 阿加曲班,再以25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉滴注阿加曲班至手术结束,结果表明阿加曲班可剂量相关地增加凝血参数,与普通肝素对照组相比,在择期PCI患者中显示出更好的可预测的抗凝效果。阿加曲班与血小板膜糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂联合用于PCI也取得较好的效果^[25]。

1项2008—2015年急性冠脉综合征患者行PCI使用抗血栓药物指南的系统评价中,推荐凝血酶抑制剂用于PCI,主要有阿加曲班、比伐芦定和磺达肝癸钠。对于HIT患者,推荐使用比伐芦定、阿加曲班代替普通肝素或低分子肝素^[26]。在1项高出血风险HIT-IgG抗体阳性的ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI应用阿加曲班与比伐芦定的对比研究^[27]中,阿加曲班组患者静脉注射阿加曲班注射液,先负荷剂量200 $\mu\text{g}/\text{kg}$,5 min后监测ACT,如果ACT < 225 s,需要追加剂量100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,随后以350 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 静脉泵入维持至手术结束,结果发现阿加曲班与比伐芦定抗凝疗效相当,但阿加曲班完全由肝脏代谢,半衰期更短,因此出血率更低,安全性更好。

国内外尚未广泛进行阿加曲班用于非ST段抬高急性冠脉综合征和不稳定性心绞痛的临床研究。

此外在急性冠状动脉综合征(包括ST段抬高和非ST段抬高心肌梗死)和无HIT患者PCI中使用阿加曲班的研究表明,使用阿加曲班是安全的,但与普通肝素相比,其相对疗效仍不明确。

2.4 用于HIT的治疗

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。2012年美国胸科医师协会(ACCP)临床指南建议使用非肝素抗凝剂重组水蛭素、阿加曲班和达那肝素治疗肝素诱导的血小板减少及血栓症(HIT/HITT)。在这3种药品中,只有阿加曲班2000年首次被FDA批准用于预防或治疗成人HITT形成^[28]。美国血液学学会2018年静脉血栓栓塞治疗指南,建议对4TS评分较低的患者进行HIT的经验性治疗,包括选择非肝素抗凝剂(阿加曲班、比伐芦定、达那普利、磺达肝素、直接口服抗凝剂)^[29]。在一项回顾性贝叶斯网络荟萃分析研究^[30]中,在常用的抗凝药物阿加曲班、来皮鲁丁、地塞鲁丁、比伐芦定和达那肝素中,阿加曲班对选择的HIT患者总体疗效较好。

中国2018年HIT专家共识,将HIT治疗分为初始治疗和维持治疗。阿加曲班可用于HIT的初始治疗,并且在特殊临床情况处理中指出^[31]:(1)PCI治疗干预:对于PCI术前发生急性HIT或亚急性HIT的患者,建议PCI术中使用比伐芦定或者阿加曲班,HIT患者PCI术后需要继续抗凝,短期内可以考虑使用比伐芦定或阿加曲班,对于既往发生过HIT、HIT抗体检测已经转为阴性的患者,如果拟行冠状动脉造影和PCI,建议术后使用比伐芦定或者阿加曲班;(2)肾脏替代治疗:如果透析前或在透析过程中发生急性HIT,或亚急性HIT患者,均推荐应用阿加曲班作为替代抗凝药物;(3)心脏及血管外科手术:有HIT病史且HIT抗体检测阳性的患者,行心脏或血管外科手术时,推荐使用非肝素类抗凝药物如比伐芦定。有HIT病史但HIT抗体检测阴性的患者,术中仍可使用普通肝素或者换用非肝素类抗凝药物;术前和术后如需抗凝,建议使用非肝素类抗凝药物如阿加曲班^[31]。尽管阿加曲班被批准并广泛用于治疗HIT,但发现很少有非随机研究报告其在抗体确认的HIT患者中的有效性,证据确定性很低^[32]。

2.5 在肾脏替代治疗中的应用

肾脏替代治疗(RRT)是治疗多种原因所致急性、慢性肾功能衰竭的主要方法。2012年3月,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布的《KDIGO急

性肾损伤临床实践指南》提出,急性肾损伤(AKI)的肾脏替代治疗抗凝方案中,HIT患者须停用所有肝素制剂,推荐使用直接凝血酶抑制剂(如阿加曲班)或Xa因子抑制剂(如达那肝素或磺达肝素),不推荐其他抗凝药物或不用抗凝药物(1A证据)。无严重肝功能衰竭的HIT患者,RRT期间建议使用阿加曲班,不建议使用其他凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂(2C证据)^[33]。Klingele等^[34]评价了阿加曲班在心脏手术后早期持续RRT中作为抗凝剂的应用,94例患者分为3组,接受阿加曲班治疗的患者组,阿加曲班初始剂量为0.25 mg/(kg·min),后续剂量按体外回路内测定的APTT(60~90 s)滴定,并与普通肝素在出血并发症和抗凝效果方面进行了比较,结果显示阿加曲班对心脏术后持续RRT患者有良好的抗凝作用。

我国心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗专家共识的推荐意见也指出,对于存在枸橼酸局部抗凝禁忌症者,可采用肝素、阿加曲班等进行全身抗凝,应用之前要充分评估患者出血风险^[35]。1项评价直接凝血酶抑制剂在肾脏替代治疗中应用效果的Meta分析研究结果显示在肾脏替代治疗中应用阿加曲班可明显减低血栓及管路凝血发生,不增加死亡率与出血风险^[36]。

2.6 预防和治疗静脉血栓形成

中华医学会外科学分会2017年《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》指出,直接IIa因子抑制剂(如阿加曲班)静脉用药,相对分子量小,能进入血栓内部,对血栓中凝血酶抑制能力强于肝素,主要适用于急性期、HIT及存在HIT风险的患者^[37]。Guo等^[38]回顾性研究阿加曲班预防腰椎后路减压术后静脉血栓栓塞(VTE)的安全性和有效性,阿加曲班组术后第1天开始,患者采用微量泵在2 h内静脉滴注阿加曲班10 mg,疗程为7~14 d,结果发现阿加曲班在抗凝治疗中与低分子肝素同样有效。朱珠等^[39]在探讨阿加曲班注射液的临床应用是否合理中提到,根据阿加曲班的药理作用和作用机制,理论上阿加曲班可以用于静脉血栓栓塞的治疗和预防。1项回顾研究^[40]中,16例无肝功能异常的患者接受阿加曲班抗凝治疗,平均剂量为 $(1.57 \pm 0.34) \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,平均持续时间为 $(12.2 \pm 3.7) \text{d}$,另外,2例肝功能不全患者接受治疗,剂量分别为0.41、0.46 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$,结果发现对于急性肠系膜静脉血栓,阿加曲班治疗是有效且安全的,可以迅速改善症状,出血并发症和死亡率低。但关于阿加

曲班用于治疗静脉血栓栓塞症,目前的研究较少,还需要进一步证明其有效性和安全性。

2.7 在心室辅助装置中的应用

随着人们平均寿命的延长,心力衰竭的患病率日益增加,其中5%的患者处于终末期,预后很差,虽然心脏移植仍作为终末期心衰患者的最佳选择,但供体短缺大大限制了其应用。另外,心源性休克的死亡率依然居高不下,泵衰竭仍然是死亡的主要原因,故心室辅助装置越来越多的引起关注,但心室辅助装置后血栓形成是一个具有挑战性的问题,关于设备血栓管理的共识尚未建立。Wert等^[41]回顾了26例因怀疑心室辅助装置(VAD)血栓形成而接受了阿加曲班治疗的患者的临床资料,发现阿加曲班可以替代其他药物治疗VAD血栓形成,有效性和安全性是可以接受的,但需要在更大的人群中进行进一步的调查。VanderPluym等^[42]对所有接受DTI(比伐芦定或阿加曲班)治疗的儿童患者(年龄<19岁)进行回顾性多中心研究,重点评价出血和血栓等不良事件。这是在儿童VAD支持中使用DTI进行抗凝治疗的最大的多中心经验,与文献报道^[43-45]的儿童VAD支持中使用其他抗凝剂相比,大出血和卒中事件发生率更低,结果令人鼓舞。

2.8 其他方面的应用

Menk等^[46]回顾性评估了阿加曲班在接受体外肺支持的危重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者中的可行性、有效性和安全性,结果发现对于接受体外肺支持的危重ARDS患者,阿加曲班可能是一种可行、有效和安全的抗凝剂。Song等^[47]在探索阿加曲班对骨髓基质细胞(BMSCs)的作用中,阿加曲班被应用于牙周疾病模型小鼠,骨髓间充质干细胞用不同剂量的阿加曲班或媒介治疗,发现阿加曲班在基于BMSCs的牙槽骨再生和重塑中的可能新应用。Bachler等^[48]评估使用阿加曲班或增加普通肝素,预防性抗凝是否能有效地使危重肝素抵抗患者抗凝效果达标,接受阿加曲班治疗的患者,终点定义为在7 h和24 h达到45 s以上的aPTT目标,阿加曲班初始剂量由治疗医师确定,并根据aPTT进行调整,治疗失败相应的药物的最大剂量,阿加曲班为10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,药物持续输注,直至不再需要用普通肝素抗凝,或药物最长持续7 d。结果表明在肝素抗药性危重患者中,阿加曲班在24 h内实现充分抗凝和在整个治疗阶段维持目标aPTT方面显示出比增加剂量肝素更有效的效果。1项关于阿加曲班抗凝治疗成人体外膜氧合(ECMO)的系统评价研究^[49]

中指出,大多数研究中,阿加曲班被用作无负荷剂量的持续输液,阿加曲班的起始剂量在0.05~2.00 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,并进行滴定以达到所选择的治疗靶区,aPTT的最佳控制目标为43~70 s和60~100 s,ACT的最佳控制目标为150~210 s和180~230 s。在需要ECMO的患者中,阿加曲班可能是普通肝素的潜在替代品。为了确定其安全性、有效性和理想的剂量策略,有必要对明确定义的患者群体进行更大规模的前瞻性研究。此外,Aliter等^[50]探讨了阿加曲班在新型冠状病毒肺炎尤其是重症患者治疗中的潜力。

3 临床应用需要注意的问题

3.1 特殊群体用药需要注意的问题

健康人静脉注射阿加曲班后,1~3 h达稳态血药浓度,表观分布容积为180 mL/kg,半衰期为40~50 min,与人血清蛋白及人血清白蛋白的结合率分别为53.7%和20.3%,主要在肝脏中经肝细胞色素CYP3A4/5代谢,因此CYP3A4/5抑制剂可能会改变阿加曲班的药动学。但有研究发现,红霉素作为CYP3A4/5抑制剂对阿加曲班的药动学没有明显的影响^[51]。肝功能受损患者用药后,会导致半衰期延长。Swan等^[52]的研究发现,与健康志愿者相比,肝损害患者用药后,阿加曲班 $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 C_{max} 和半衰期均增加了2~3倍,而清除率下降至健康志愿者的1/4。故对于肝功能不全的患者,建议采取低剂量预防措施。ACCP指南还建议在心力衰竭、多器官系统衰竭、严重心绞痛、中度或严重肝损害患者以及心脏手术后早期患者,减少阿加曲班的初始剂量,同时应控制阿加曲班的初始输注速度在0.5~1.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ^[53]。阿加曲班肝脏代谢后,代谢产物主要通过胆汁从粪便排泄,不受年龄、性别和肾功能的影响,肾功能不全时不需要调整剂量。1项文献分析表明,肾功能不全对阿加曲班的药动学参数影响很小或没有临床意义^[54]。阿加曲班应采取静脉滴注的方式给药,开始剂量为2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,剂量与抗栓水平呈线性关系。输液速度不应超过10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。激活的APTT和激活的ACT是最常用的检测方法,阿加曲班的抗凝强度取决于使用适应证。例如用于HIT血栓形成时,推荐的初始剂量为0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,且需严密监测APTT(直至基线值的1.5~3倍)^[55]。

3.2 注意不良反应发生情况

目前的文献证据表明,阿加曲班耐受性良好,治疗窗宽,出血反应少,无免疫原性,不产生中和或

者非中和抗体^[3]。阿加曲班常见的不良反应包括出血性脑梗死样症状,表现为脑出血、消化道出血,其他包括休克、过敏性休克(血压降低、呼吸困难等)等。在临床应用过程中,要密切观察,一旦发现异常情况应停药,并进行适当的处理^[56]。阿加曲班与抑制血小板凝聚的药物(阿司匹林、奥扎格雷钠等)、溶栓剂(重组人组织型纤溶酶原激活剂、尿激酶等)和具有降低血纤维蛋白原作用的酶制剂(巴曲酶等)合用,有加剧出血倾向的危险,应注意减量。与华法林同时使用会导致凝血酶原时间延长。与肝素合用时,应注意肝素治疗后与使用阿加曲班的间隔时间足够长。

3.3 应用的局限性

阿加曲班过高的价格是阻碍其临床应用的因素之一,尤其是用于治疗 HIT 时。美国 1 项阿加曲班、比伐卢定和磺达肝素的药物经济学研究发现,尽管阿加曲班有相对较短的半衰期,肝脏清除不需要肾脏调节这些优点,但阿加曲班仍需要静脉输液,需要定期抽血进行治疗监测,以及进行剂量和药物配置的特殊要求。与磺达肝素钠相比,阿加曲班的治疗时间更长也可能导致更高的总成本^[57]。乔媛等^[58]探讨银杏达莫、阿加曲班和奥扎格雷钠分别联合依达拉奉治疗急性脑卒中的药物经济学效果,3 组方案单从药费分析,分别为 5 253.95、7 250.45、4 784.26 元,敏感度分析结果与最小成本分析结果一致。阿加曲班+依达拉奉最高,奥扎格雷钠+依达拉奉的方案治疗急性脑卒中较为经济。在我国进行医疗卫生体制改革的大背景下,需要对阿加曲班的药物经济学特性进行充分的评价。

目前阿加曲班等直接凝血酶抑制剂尚无有效的拮抗剂,在发生危及生命的出血时,必须采取停药、对症和支持治疗。在国外最新的发展概述中也指出阿加曲班和比伐卢定尽管半衰期相对较短,但没有可用的特定解毒剂^[59]。针对这一不足,加强医护人员对阿加曲班药物使用要求的学习和使用阿加曲班药物治疗时的专业技能培训,可能有助于减少与 HIT 相关的伤害和用药错误的出现。

关于阿加曲班的抗药性仅限于单个病例报告。1 例患有严重肢体缺血的患者疑似对阿加曲班有抗药性的情况,早期识别应提示使用其他抗凝剂以确保疗效^[60]。另外,阿加曲班是一种 iv 抗凝药物,在光照下可能会发生光降解,Secréta 等^[61]阐明阿加曲班片段化机制,并引入了该分子特有的光重排/消除过程,结合光产物的结构,提出了在水和好氧条

件下药物的详细光转化模式,结果表明,在水和好氧条件下存在芳族羟胺类光产物形成的潜在风险。因此在临床使用时必须采取有效预防措施,保证阿加曲班的稳定性。

4 结语

阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂,以其相对分子质量小、无抗原性、临床使用安全、剂量效应关系明确等特点,一直为临床抗凝治疗的主要选择,同时为静脉血栓栓塞症、房颤等患者带来了新的希望,甚至在某些领域可能取代传统药物成为抗凝治疗的一线药物。但阿加曲班降低急性缺血性脑卒中患者死亡率和致残率中的作用,对静脉血栓的作用及在心室辅助的作用等都有待深入广泛研究,同时阿加曲班的一些作用机制及其非抗凝作用是否能应用于临床也尚需进一步研究。阿加曲班无论从剂量还是给药途径方面都已经很成熟,随着研究的不断深入,阿加曲班有望在抗凝治疗以外的领域发挥新的作用,值得更深入的研究探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵冰,于敏,莫炜. 小分子直接凝血酶抑制剂研究进展 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(1): 64-68.
Zhao B M, Yu M, Mo W. Research progress of small molecule direct thrombin inhibitors [J]. Pharm Biotechnol, 2015, 22(1): 64-68.
- [2] 张石革. 直接凝血酶抑制剂的研究进展与临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(7): 586-590.
Zhang S G. Research progress and evaluation on clinical application of direct thrombin inhibitor [J]. Eval Anal Drug-use Hosp China, 2013, 13(7): 586-590.
- [3] 张子彦,张宏卫. 阿加曲班研究进展 [J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(8): 483-485.
Zhang Z Y, Zhang H W. Research progress of argatroban [J]. Int J Intern Med, 2007, 34(8): 483-485.
- [4] Walenga J M. An overview of the direct thrombin inhibitor argatroban [J]. Pathophysiol Haemos Thromb, 2002, 32(Suppl3): 9-14.
- [5] 王运红,欧阳晨曦,周玫,等. 阿加曲班的临床应用及临床监测方法 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(4): 467-470.
Wang Y H, OuYang C X, Zhou M, et al. Clinical application and monitoring methods of argatroban [J]. Chin J Clin: Electronic Ed, 2010, 4(4): 467-470.
- [6] Fareed J, Jeske W P. Small-molecule direct antithrombins: argatroban [J]. Best Pract Res Clin

- Haematol, 2004, 17(1): 127-138.
- [7] Farivar A S, Delgado M F, McCourtie A S, et al. Crosstalk between thrombosis and inflammation in lung reperfusion injury [J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(3): 1061-1067.
- [8] Bea F, Kreuzer J, Preusch M, et al. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12): 2787-2792.
- [9] 王以翠, 常焕显, 孔令胜. 阿加曲班对急性脑梗死患者血管内皮功能及炎症因子的影响 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2015, 36(6): 870-876.
Wang Y C, Chang H X, Kong L S. Effect of argatroban on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with acute cerebral infarction [J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2015, 36(6): 870-876.
- [10] Bulani Y, Sharma S S. Argatroban attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by reducing fibrosis, inflammation, apoptosis, and protease-activated receptor expression [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(3): 255-267.
- [11] Asanuma K, Wakabayashi H, Okamoto T, et al. The thrombin inhibitor, argatroban, inhibits breast cancer metastasis to bone [J]. Breast Cancer, 2013, 20(3): 241-246.
- [12] Yeh C H, Stafford A R, Leslie B A, et al. Dabigatran and argatroban diametrically modulate thrombin exosite function [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157471.
- [13] Ueki Y, Matsumoto K, Kizaki Y, et al. Argatroban increases nitric oxide levels in patients with peripheral arterial obstructive disease: placebo-controlled study [J]. J Thromb Thrombol, 1999, 8(2): 131 - 137.
- [14] Lê B V, Jandrot-Perrus M, Couture C, et al. Evaluation of anticoagulant agents for the treatment of human metapneumovirus infection in mice [J]. J Gen Virol, 2018, 99(10): 1367-1380.
- [15] 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.
Neurology branch of Chinese Medical Association, the Chinese medicine neurology branch of cerebral vascular disease Group. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [16] 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.
Zhao X X, Zhang W W, Wei Y Z. The clinical research on argatroban in treating acute ischemic stroke [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2010, 12(9): 820-822.
- [17] 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.
- [18] 刘峻峰, 林 森, 周红清, 等. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 859-866.
Liu J F, Lin S, Zhou H Q, et al. Effectiveness and safety of argatroban for acute ischemic stroke: A systematic review [J]. Chin J Evid-Based Med, 2014, 14(7): 859-866.
- [19] 岳弘伟, 王丽华. 阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中的临床进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(7): 458-460.
Yue H W, Wang L H. Clinical progress of argatroban in treatment of acute ischemic stroke [J]. J Brain Nervous Dis, 2020, 28(7): 458-460.
- [20] Wada T, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Outcomes of argatroban treatment in patients with atherothrombotic stroke: Observational nationwide study in Japan [J]. Stroke, 2016, 47(2): 471-476.
- [21] 时 德. 下肢动脉硬化闭塞症的药物治疗 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(8): 904-909.
Shi D. Drug therapy for lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2015, 22 (8): 904-909.
- [22] 庞雅玲, 蒋淑琰, 王养维, 等. 阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(16): 1766-1768.
Pang Y L, Jiang S T, Wang Y W, et al. Observation on curative effect of argatroban combined with puerarin in treatment of diabetic atherosclerosis occlusion [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 25(16): 1766-1768.
- [23] 王 鹏, 罗 婷, 杨晓东, 等. 阿加曲班和低分子肝素治疗下肢动脉硬化闭塞症合并血栓的疗效比较 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2489-2493.
Wang P, Luo T, Yang X D, et al. Comparison of argatroban and low molecular weight heparin in the treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans complicated with thrombosis [J]. Drugs Clin, 2017, 32 (12): 2489-2493.
- [24] Rössig L, Genth-Zotz S, Rau M, et al. Argatroban for elective percutaneous coronary intervention: The ARG-E04 multi-center study [J]. Int J Cardiol, 2011, 148(2): 214-219.
- [25] 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, nonrandomized pilot study [J]. J Thromb Thrombol, 2004, 18(1): 31-37.

- [26] 李 平, 刘永刚, 张国祥, 等. 急性冠脉综合征患者行经皮冠状动脉介入术使用抗血栓药物指南的系统评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 796-802.
Li P, Liu Y G, Zhang G X, et al. Guidelines systematic review of antithrombotic drugs in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2015, 34(10): 796-802.
- [27] 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.
Jin H, Qiu C T, Liu J, et al. Anticoagulation efficacy comparison between argatroban and bivalirudin during emergency percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients with high bleeding risk and positive HIT-IgG antibody [J]. Chin Circul J, 2019, 34(6): 545-551.
- [28] Salter B S, Weiner M M, Trinh M A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2519-2532.
- [29] 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.
- [30] Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, et al. Superior outcomes with argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian network Meta-analysis [J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43(4): 825-838.
- [31] 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 117-120.
Xu J T. Interpretation of Chinese expert consensus on heparin-induced thrombocytopenia [J]. Chin Circul J, 2018, 33(S2): 117-120.
- [32] Morgan R L, Ashoorion V, Cuker A, et al. Management of heparin-induced thrombocytopenia: systematic reviews and Meta-analyses [J]. Blood Adv, 2020, 4(20): 5184-5193.
- [33] 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.
Guo J Z. Clinical practice of improving global kidney disease prognosis organization (KDIGO) guideline: Acute kidney injury [J]. Chin J Nephrol Dial Transpl, 2013, 22(1): 57-60.
- [34] Klingele M, Bomberg H, Lerner-Gräber A, et al. Use of argatroban: Experiences in continuous renal replacement therapy in critically ill patients after cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 147(6): 1918-1924.
- [35] 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.
Expert consensus working group on continuous renal replacement therapy for severe cardiac diseases in China. Expert consensus on perioperative continuous renal replacement therapy in cardiac surgery [J]. Natl Med J China, 2019, 99(5): 321-328.
- [36] 曹芳芳, 张海涛, 冯 雪, 等. 阿加曲班在肾脏替代治疗中应用的meta分析[J]. 中国医学科学院学报, 2013, 35(6): 667-671.
Cao F F, Zhang H T, Feng X, et al. Meta-analysis of the role of argatroban in renal replacement therapy [J]. Acta Acad Med Sin, 2013, 35(6): 667-671.
- [37] 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.
Li X Q, Zhang F X, Wang S M. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis (Third Edition) [J]. Chin J Vasc Surg: Electronic Version, 2017, 9(4): 250-257.
- [38] Guo Y, Zou Z W, Jia L S, et al. Safety and effectiveness of argatroban versus heparin for preventing venous thromboembolism after lumbar decompressive surgery [J]. Int J Surg, 2017, 44: 324-328.
- [39] 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.
Zhu Z, Shi A M, Shen Z, et al. Evaluation of rational drug use of argatroban injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(8): 995-998.
- [40] Zeng Q, Fu Q N, Li F H, et al. Early initiation of argatroban therapy in the management of acute superior mesenteric venous thrombosis [J]. Exper Therap Med, 2017, 13(4): 1526-1534.
- [41] Wert L, Hanke J S, Dogan G, et al. Argatroban administration as therapy for thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices [J]. J Thorac Dis, 2018, 10(S15): S1720-S1727.
- [42] VanderPluym C J, Cantor R S, Machado D, et al. Utilization and outcomes of children treated with direct thrombin inhibitors on paracorporeal ventricular assist device support [J]. ASAIO J, 2019, 66(8): 939-945.
- [43] Fraser C D, Jaquiss R D B, Rosenthal D N, et al: Prospective trial of a pediatric ventricular assist device [J]. New Engl J Med, 2012, 367(6): 532-541.
- [44] Steiner M E, Bomgaars L R, Massicotte M P. Antithrombotic therapy in a prospective trial of a pediatric ventricular assist device [J]. ASAIO J, 2016, 62

- (6): 719-727.
- [45] Rosenthal D N, Lancaster C A, McElhinney D B, et al. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(11): 1250-1257.
- [46] Menk M, Briem P, Weiss B, et al. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 82.
- [47] Song J, Jiang N, Gan X Q, et al. Thrombin inhibitor argatroban modulates bone marrow stromal cells behaviors and promotes osteogenesis through canonical Wnt signaling [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119073.
- [48] Bachler M, Hell T, Bösch J, et al. A prospective pilot trial to assess the efficacy of argatroban (argatra®) in critically ill patients with heparin resistance [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): E963.
- [49] Geli J, Capoccia M, Maybauer D M, et al. Argatroban anticoagulation for adult extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. *J Intens Care Med*, 2021, doi: 10.1177/0885066621993739.
- [50] Aliter K F, Al-Horani R A. Thrombin inhibition by argatroban: potential therapeutic benefits in COVID-19 [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(2): 195-203.
- [51] 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(5): 513-519.
- [52] 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.
- [53] Jeske W P, Fareed J, Hoppensteadt D A, et al. Pharmacology of argatroban [J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5): 527-539.
- [54] Hursting M J, Murray P T. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: A literature analysis [J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 109(2): c80-c94.
- [55] 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.
- You G J, Du L P, Chen Y X, et al. Characteristics of novel anticoagulants marketed in China and the development of their clinical application [J]. *Clin Med J*, 2017, 15(1): 1-7.
- [56] 肖桂芝, 胡雅萍, 邵文, 等. 阿加曲班的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(S): 12-23.
- Xiao G Z, Hu Y P, Tai W, et al. Progress of argatroban [J]. *Drugs Clin*, 2013, 28(S): 12-23.
- [57] Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes J H, et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States [J]. *Blood*, 2016, 128(26): 3043-3051.
- [58] 乔媛, 储秋萍. 3种依达拉奉联合用药方案治疗急性脑梗死的最小成本分析 [J]. *中国药房*, 2016, 27(5): 581-583.
- Qiao Y, Chu Q P. Minimum cost-minimization analysis of three therapeutic regimes of edaravone combined use in the treatment of acute cerebral infarction [J]. *China Pharm*, 2016, 27(5): 581-583.
- [59] Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5): 931-942.
- [60] Poyant J O, Gleason A M. Early identification of argatroban resistance and the consideration of factor VIII [J]. *J Pharm Pract*, 2021, 34(2): 329-331.
- [61] Secrétan P H, Karoui M, Bernard M, et al. Photodegradation of aqueous argatroban investigated by LC/MSⁿ: Photoproducts, transformation processes and potential implications [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 223-232.

[责任编辑 刘东博]