

新一代抗凝血药阿加曲班的临床应用进展

冯 湧

(天津港口医院药剂科,天津 300450)

摘 要:阿加曲班作为新一代的抗凝血药,可抑制血凝块的结合并溶解凝血酶。相对于低分子肝素等其他抗凝血剂而言,它具有无抗原性,构效关系明确,临床使用安全,临床药动学半衰期短等特点。随着研究不断深入,阿加曲班的应用前景将会更为广泛。

关键词:阿加曲班;急性脑梗死;肾脏替代治疗;静脉血栓;心肌梗死

中图分类号:R96

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.02.015

文章编号:1006-1959(2018)02-0043-03

Progress in Clinical Application of the New Generation Anticoagulant Agatrine

FENG Yong

(Department of Pharmacy,Tianjin Port Hospital,Tianjin 300450,China)

Abstract: Argatroban can inhibit the binding of blood clots and dissolve thrombin as a new generation of anti clotting drugs. Compared with low molecular weight heparin and other anticoagulants, it has no antigenicity, clear structure-activity relationship, safe for clinical use and pharmacokinetic characteristics of short half-life of clinical medicine. With the development of the application research, prospects of argatroban is more extensive.

Key words: Argatroban; Acute cerebral infarction; Renal replacement therapy; Venous thrombosis; Myocardial infarction

心血管疾病是威胁人类健康的常见病、多发病,具有高患病率、高致残率、高死亡率的特点。在血液透析过程中,为了防止血液在透析器和血液管道中凝结,又不引起体内出血,同样需要用到抗凝剂。抗凝和抗血小板治疗是当今治疗该类疾病的主要手段。作为抗凝剂,1916年小分子肝素已作为一种血浆凝血系统抑制剂在临床被广泛使用,但其抗凝效果存在高度的个体差异性,对已凝结的血块没有作用等局限性使其应用受到了制约。随着科学技术的发展,研发新型抗凝剂成为了研究人员的工作目标,阿加曲班作为直接凝血酶抑制剂,已成功地应用于临床^[1-2]。

1 作用机制与药代动力学

阿加曲班是一种合成的低分子左旋精氨酸衍生物,在肝脏中代谢,通过胆汁与粪便排泄,通过与凝血酶催化位点可逆性结合,达到直接抑制凝血酶,发挥抗凝作用,同时能抑制凝血酶介导的血管收缩,增强溶栓药物的疗效,并可缓解血管神经损伤。阿加曲班在健康受试者中,通过静脉给药1~3 h即可达到稳态血药浓度,其浓度随着用药量的增加而增加,且安全范围大,个体差异小,不会被蛋白酶分解。阿加曲班主要通过肝脏代谢,半衰期为39~51 min,与肾功能无关,故肝功能受损患者应调整用药剂量^[3]。

2 对急性脑梗死的治疗

阿加曲班为小分子化合物,属于选择性的直接凝血酶抑制剂,可使血栓更容易接受纤溶酶的作用,

促进血栓溶解。急性脑梗死的病死率与致残率极高,治疗不及时,随时会危及生命,所以临床以溶栓治疗为主。王玉华^[4]研究将120例患者分为三组,在患者入院后均给予相同的基础治疗,观察组给予阿加曲班与银杏达莫联合治疗,对照组1给予阿加曲班治疗,对照组2给予银杏达莫治疗,治疗1周后,三组患者的神经功能缺损评分均有明显改善,但观察组较对照1、2组的评分有明显下降,组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后血脂水平变化也较对照组降低明显;观察组治疗有效率为92.5%,明显高于对照组1的85%和对照组2的62.5%。通过研究比较,阿加曲班联合银杏达莫治疗急性脑梗死患者可明显改善患者的神经功能缺损情况,降低血脂水平,提高治疗效果。李静等^[5]研究了阿加曲班抗凝治疗对急性脑梗死患者血小板功能的影响,结果显示,阿加曲班治疗后48 h和第7天的血小板聚集率明显高于治疗前,治疗后第14天的血小板聚集率明显低于治疗前,对照组氯吡格雷治疗后次日晨以及第7、14天均明显低于治疗前,两组差异具有统计学意义($P<0.01$),分析可能为应用阿加曲班抗凝治疗时二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率增加,也为联合应用抗凝与抗血小板药物是否可行提出了研究课题。刘君等^[6]观察到急性进展性脑梗死应用阿加曲班具有良好的疗效和安全性。阿加曲班联合尤瑞克林可有效控制进展性脑梗死的病情发展,促进患者功能恢复,对预后效果具有较好的改善作用。赵虹等^[7]研究将150例急性脑梗死患者随机分为两组,治疗组在常规治疗基础上加用阿加曲班合用巴曲酶,对

作者简介:冯湧(1976.6-),男,天津人,本科,副主任药师,研究方向:临床药学、药品不良反应

照组在常规治疗基础上加用血栓通。结果表明,阿加曲班与巴曲酶联合使用具有相互协同作用,可加强抗凝、抗血小板聚集作用,并能保护神经,治疗组总有效率显著(90.7%)高于对照组(77.3%),且未发现不良反应。阿加曲班联合应用依达拉奉对改善急性脑梗死患者的神经功能具有更好地协同作用,值得临床推广^[8]。阿加曲班还可控制急性缺血性脑卒中患者的病情进展,明显改善其预后,并且不良反应发生率^[9]。

3 肾脏替代治疗中的应用

曹芳芳等^[10]通过搜索关键词,找出中外关于阿加曲班在肾脏替代治疗中的应用的文献,对文献提取有效数据后用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析,结果显示,阿加曲班治疗组与对照组在死亡率和出血发生率方面的组间差异均无统计学意义,但阿加曲班可明显降低由肝素诱导的血小板减少患者血栓形成的发生率,在管路凝血发生率上阿加曲班的发生率也明显低于对照组。通过收集大量资料证实,阿加曲班的体外抗凝效果优于低分子肝素,且很少并发出血,可应用于伴有出血倾向患者的肾脏替代治疗时的抗凝。赵斌等^[11]研究将 30 例多器官功能障碍综合征患者分为两组,在行连续性血液净化治疗过程中,实验组采用阿加曲班抗凝,对照组采用肝素钙抗凝,结果显示,实验组管路凝血或器官出血的发生率有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。通过研究发现,阿加曲班的体外抗凝效果稍好于低分子肝素,并且很少并发出血,临床可用于伴有出血倾向患者的治疗^[12]。杨嘉琳等^[13]比较了枸橼酸钠和阿加曲班在危重患者连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗中的抗凝效果和安全性,结果显示,两者在危重患者 CVVH 的治疗中均安全有效,阿加曲班在肾功能不全的患者中可以安全应用,且易于检测,可以作为首选抗凝药,而枸橼酸钠更适于有出血风险的危重症患者。

4 治疗与预防静脉血栓的应用

谢小菲等^[14]研究了阿加曲班联合尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床疗效。方法为选取 80 例下肢深静脉血栓患者,随机分为采用低分子肝素钠联合尿激酶治疗的对照组和采用阿加曲班与尿激酶联合用药的试验组,通过对比患者患肢小腿周径差和股静脉血流速度对比、治疗效果和血管再通率以及不良反应率等,试验组均优于对照组,两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。阿加曲班联合尿激酶在临床具

备更广泛的应用前景。庄志浩等^[5]研究得出,单独或联合使用阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的疗效可靠,不良反应小,值得进一步进行大规模试验。何志婷等^[16]研究将 2 年间收治的半永久中心静脉置管维持性血液透析的患者 60 例随机分为阿加曲班组、尿激酶组与对照组(低分子肝素),采用尿激酶 1 次,连续用药 12 个月,结果显示,阿加曲班组在用药中并发症发生率与透析中干预的事件发生率均低于另外两组,定期给予半永久置管的透析患者滴注阿加曲班或尿激酶可预防血栓形成,增加透析中的血流量,但阿加曲班较尿激酶更安全,可以长期使用,避免了治疗中导管闭塞后的各种手术风险,减少患者的经济及心理压力。

5 心肌梗死介入治疗的应用

急性心肌梗死的首选治疗方法是经皮冠状动脉介入治疗(PCI),术前为预防接触性血栓的形成和缺血性事件的发生,就必须用到抗凝剂,但抗凝剂的使用又增加了出血风险发生的几率。因此,选择既能有效抗凝又可降低出血并发症的抗凝剂成为手术成功的关键因素。阿加曲班作为新型直接凝血酶抑制剂,在欧美国家该类疾病的治疗中得到了广泛应用,尤其适用于肾功能不全、糖尿病等高出血风险患者。戴闽等^[17]比较了国产阿加曲班与比伐卢定在该类疾病治疗中的临床疗效及安全性。选取 1 年中收治的急性心肌梗死患者 158 例,随机分为阿加曲班组与比伐卢定组,比较两组患者 PCI 治疗前后各个时间段的激活全血凝固时间(ACT),PCI 成功率以及术后出血发生率。结果显示,在完成研究的 147 例患者中,比伐卢定组患者在给药后 5 min 至停药后 1 h 的 ACT 均高于阿加曲班组($P<0.05$),PCI 术后 24 h 与术后 30 d,阿加曲班组患者轻度出血发生率均低于比伐卢定组($P<0.05$),两组患者严重出血发生率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。通过试验观察,阿加曲班用于治疗高出血风险急性心肌梗死患者的临床疗效及安全性较比伐卢定更好。田峰等^[18]将 300 例行择期 PCI 的冠心病患者随机分为普通肝素组和阿加曲班组,阿加曲班组于术前静脉注射阿加曲班 0.2 mg/kg,随后以 0.35 mg/kg 维持至手术结束,普通肝素组以 100 U/kg 进行抗凝治疗,结果两组患者的激活全血凝固时间及活化部分凝血活酶时间均在正常范围内,出血事件几乎无差异,均无统计学意义,在住院期间均无血栓形成。通过对数据分析,作者认为阿加曲班的抗凝效果是安全有效的,

其抗凝效果不劣于普通肝素,并且出血发生率相似。

6其他

庞雅玲等^[19]采用阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症。方法为将 102 例糖尿病动脉硬化闭塞症患者随机分为两组,对照组给予阿加曲班治疗,观察组给予阿加曲班联合葛根素治疗,结果显示,观察组临床疗效明显优于对照组,采用阿加曲班联合葛根素治疗糖尿病动脉硬化闭塞症可以明显改善患者症状及预后,可应用于临床推广。阿加曲班作为一种新型短效的凝血酶抑制剂,其直接作用于凝血酶发挥抗凝作用,效果更加稳定。李娜等^[20]研究将 84 例儿童受者随机分为肝素组与阿加曲班组,两组受者在术后分别采用肝素和阿加曲班进行抗凝血治疗,结果显示,经相应抗凝血治疗后,两组受者间 APTT 和 INR 的差异均有统计学意义 ($P<0.05$),肝素组术后早期血栓并发症发生率为 4.76%,阿加曲班组为 0,两组差异无统计学意义 ($P>0.05$),两组受者术后均未出现严重不良反应。笔者认为阿加曲班作为新型抗凝血药物完全可取代传统抗凝血药物肝素,具有良好的使用前景。应用阿加曲班治疗肺栓塞,通过对患者的治疗与结果观察,26 例患者均未出现出血等不良反应,且治疗效果显著,临床症状得到明显缓解,可明显缩小肺栓塞面积,可考虑作为肺栓塞抗凝首选药物。

综上所述,阿加曲班在研发初期首先应用于周围动脉闭塞性疾病的临床治疗,后用于动脉血栓形成的治疗,作为一种直接凝血酶抑制剂,可抑制血凝块的形成并溶解凝血酶。相对于低分子肝素等其他抗凝血剂而言,它具有无抗原性,构效关系明确,临床使用安全,临床药动学半衰期短等有点。随着研究的不断深入,阿加曲班的应用前景将会更为广泛。

参考文献:

- [1] 赵志权,徐瑾.阿加曲班在血液净化康宁治疗中的应用[J].内科,2016,11(2):211-213,235.
- [2] 王彦云,王珩.阿加曲班治疗急性脑梗死的临床研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(8):995-997.
- [3] 朱晓冬,常宝成,程焱.阿加曲班临床应用进展[J].中国医师进修杂志,2014,37(19):73-75.
- [4] 王玉华.阿加曲班联合银杏达莫治疗急性脑梗死的疗效分

析[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(12):79-80.

- [5] 李静,张微微,李莹.阿加曲班对急性脑梗死患者血小板功能的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2011,13(6):541-543.
- [6] 刘君,张冠群,崔晓.阿加曲班治疗急性进展性脑梗死的临床观察[J].卒中与神经疾病,2014,21(1):45-47.
- [7] 赵虹,张惊宇,杨子超,等.阿加曲班联合巴曲酶治疗急性脑梗死的临床观察[J].中国医师进修杂志,2010,33(34):49-50.
- [8] 牛忠江,尹运佳,吕秀玉,等.阿加曲班和依达拉奉联合应用治疗急性脑梗死的临床研究[J].2016,38(1):96-98.
- [9] 刘星星.阿加曲班治疗急性缺血性脑卒中 50 例临床分析[J].临床合理用药杂志,2016,9(8):39.
- [10] 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.
- [11] 赵志权,廖红,蒙洁英,等.阿加曲班与低分子肝素在连续性血液净化治疗抗凝中的对比研究[J].实用医学杂志,2010,26(11):2006-2008.
- [12] 杨旭,田密,李德天.阿加曲班在血液净化治疗中的应用[J].实用药物与临床,2014,17(6):684-687.
- [13] 杨嘉琳,伍丽婵,廖广园,等.枸橼酸钠与阿加曲班在危重患者连续性静脉-静脉血液滤过治疗中的抗凝效果比较[J].解放军医药杂志,2016,28(2):77-81,88.
- [14] 谢小菲,李晶晶,纪勤炯,等.阿加曲班联合尿激酶治疗下肢深静脉血栓的临床效果观察[J].安徽医学,2014,35(12):1679-1681.
- [15] 庄志浩,高毅.阿加曲班联合尿激酶治疗急性下肢深静脉血栓的临床研究[J].重庆医学,2012,41(29):3064-3065,3067.
- [16] 何志婷,史珂慧,刘华,等.阿加曲班预防半永久中心静脉导管血栓形成的疗效研究[J].中国血液净化,2014,13(9):669-672.
- [17] 戴阔,罗彩东,刘云兵,等.国产阿加曲班与比伐卢定在高出血风险急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中临床疗效及安全性的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(10):17-20.
- [18] 田峰,于虎,陈韵岱,等.国产阿加曲班在择期经皮冠状动脉介入治疗中应用的安全性和有效性[J].中华心血管病杂志,2013,41(6):480-483.
- [19] 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.
- [20] 李娜,康一生,于立新,等.阿加曲班预防儿童亲属活体肝移植术后早期血栓并发症[J].中华器官移植杂志,2015,36(6):351-355.

收稿日期:2017-6-23;修回日期:2017-8-22

编辑/杨倩