

# 阿加曲班药物利用评价标准的建立与应用



戴亨芬<sup>1</sup>, 郑彩云<sup>2</sup>, 刘云春<sup>1</sup>, 张宏<sup>1</sup>, 刘茂柏<sup>3</sup>, 张进华<sup>4</sup>

1. 福建医科大学附属福州市第一医院药学部 (福州 350009)
2. 福建医科大学附属福清市医院临床药学科 (福州 350300)
3. 福建医科大学附属协和医院药学部 (福州 350001)
4. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350005)

**【摘要】目的** 建立阿加曲班药物利用评价 (DUE) 标准, 为临床阿加曲班的合理使用提供参考。**方法** 以阿加曲班国内外药品说明书为基础, 参考相关指南和文献, 采用专家咨询法建立 DUE 标准细则, 并运用建立的标准细则, 对福建医科大学附属福州市第一医院 2020 年 8 月—2022 年 8 月使用阿加曲班的住院患者病历进行用药合理性评价。**结果** 共纳入 368 份病历, 用药合理率为 48.64%。不合理用药主要表现为无适应证用药 (46.19%) 和联合用药不适宜 (4.35%)。**结论** 该院阿加曲班临床用药合理率不高, 存在问题主要包括超适应证用药和联合用药不合理。通过建立 DUE 标准细则并用于临床, 可进一步规范阿加曲班的临床使用, 提高合理用药水平。

**【关键词】** 阿加曲班; 药物利用评价标准; 专家咨询法; 合理用药

## Establishment and application of drug use evaluation criteria of argatroban

DAI Hengfen<sup>1</sup>, ZHENG Caiyun<sup>2</sup>, LIU Yunchun<sup>1</sup>, ZHANG Hong<sup>1</sup>, LIU Maobai<sup>3</sup>, ZHANG Jinhua<sup>4</sup>

1. Department of Pharmacy, Fuzhou First Hospital Affiliated with Fujian Medical University, Fuzhou 350009, China

2. Department of Clinical Pharmacy, Affiliated Fuqing Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350300, China

3. Department of Pharmacy, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

4. Department of Pharmacy, Fujian Maternity and Children Health Care Hospital, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: ZHANG Jinhua, Email: pollyzhang2006@126.com

**【Abstract】Objective** To establish the argatroban drug use evaluation (DUE) criteria and provide reference for the rational use of argatroban in clinical practice. **Methods** Based on the domestic and foreign drug instructions of argatroban, referring to relevant guidelines and literature, the DUE standard rules were established by expert consultation. Using the established standard rules, the medical records of argatroban in the Fuzhou First Hospital Affiliated with Fujian Medical University from August 2020 to August 2022 were evaluated for the rationality of medication. **Results** A total of 368 medical records were included, the rational rate of drug use was 48.64%, and the irrational drug use was mainly without indications (46.19%) and inappropriate combination of drugs (4.35%). **Conclusion** The rational rate of argatroban

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202312013

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2021J011304); 福州市卫生健康科技计划项目 (2022-S-wq1、2022-S-wr2); 福建医科大学附属福州市第一医院院级科研项目 (2022-YJ-02)

通信作者: 张进华, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: pollyzhang2006@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

clinical use in the hospital is not high, and the problems mainly include off-indication drug use and unreasonable combination drug use. Through the establishment and clinical application of DUE standard rules, the clinical use of argatroban can be further standardized and the ability of rational drug use can be improved.

**【Keywords】** Argatroban; Drug use evaluation criteria; Expert consultation method; Rational drug use

卒中已成为我国第三大死亡原因, 缺血性脑卒中患者的预后较差, 其死亡和致残风险高, 给社会带来严重负担<sup>[1]</sup>。阿加曲班 (argatroban) 是一种精氨酸衍生的小分子肽, 只与凝血酶蛋白可逆结合, 属于强效的二价选择性直接凝血酶抑制剂<sup>[2]</sup>, 是全球首个仅靶向凝血酶的临床抗凝药。临床上主要用于发病 48 h 内的缺血性脑卒中急性期患者的神经症状 (运动麻痹)、日常活动 (步行、起立、坐位保持、饮食) 的改善。阿加曲班在我国已使用 12 年, 但是临床使用经验仍然有限, 关于其在我国使用的真实世界临床研究和治疗指南等循证证据不多。临床应用过程中可能存在不合理的现象<sup>[3]</sup>。药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是由美国医院药师协会 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) 提出的, 对药物使用整个过程进行合理性评价的组织性和科学性的标准<sup>[4]</sup>。本研究以阿加曲班的国内外药品说明书为基础, 参考相关指南和文献, 采用专家咨询法, 从用药指征、用药过程和用药结果三方面建立阿加曲班的 DUE 标准细则, 并应用该标准细则, 对福建医科大学附属福州市第一医院 (以下简称“我院”) 的临床阿加曲班用药情况进行合理性评价, 以期进一步规范阿加曲班的临床使用, 提高合理用药水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 DUE标准细则的建立

#### 1.1.1 文献调研与初稿起草

以国产阿加曲班注射液 (商品名: 晴乐泰, 南京正大天晴制药有限公司, 规格 20 mL: 10 mg, 批准文号: 国药准字 H20193333, 最后修改日期: 2020 年 02 月 06 日) 的药品说明书为基础, 参考阿加曲班注射液日本原研药 (商品名: 诺保思泰, 田边三菱制药株式会社, 规格 20 mL: 10 mg, 进口药品注册号: H20020345, 最后修改日期: 2018 年 01 月 18 日)

的药品说明书、阿加曲班的临床研究文献<sup>[5-6]</sup>以及相关诊疗指南及专家共识<sup>[7-8]</sup>等, 借鉴 ASHP 制定的 DUE 程序细则<sup>[9]</sup>, 形成阿加曲班 DUE 标准细则的初稿。

#### 1.1.2 专家咨询法修改完善

由我院药事管理委员会组织来自我院、福建医科大学附属协和医院、福建医科大学附属福州市医院 3 家医院的 8 名具有高级职称的医师和药师, 采用专家咨询法对初稿进行讨论修改。专家咨询分两轮进行, 第 1 轮邀请神经内科、普外科、肾内科、老年医学科 4 名临床医师作为咨询专家, 采用 Likert 5 级评分法, 对标准细则各条目的科学性、实用性和可行性进行评分, 以平均评分 > 3.5 分作为该条目符合要求的标准, 同时提出具体修改意见。第 2 轮邀请 4 名临床药师作为咨询专家, 采用第 1 轮相同的方法进行评价。综合两轮专家意见进行修订, 最终形成阿加曲班 DUE 标准细则。

## 1.2 DUE标准的应用

### 1.2.1 资料来源与纳排标准

采用回顾性调查方法, 通过海泰电子病案系统和逸耀合理用药系统收集我院 2020 年 8 月 1 日—2022 年 8 月 31 日使用阿加曲班住院患者的病历资料。纳入标准: 阿加曲班使用天数  $\geq 3$  d; 病历资料完整 (能提取患者基本信息和临床指标)。排除标准: 住院时间  $\leq 5$  d; 血液透析、肿瘤、操作范围大或危险大的手术患者; 病情不可控恶化、转院或死亡 (与阿加曲班无关)。本研究已取得福建医科大学附属福州市第一医院科学研究伦理委员会审批通过 (伦理批件编号: 202308001), 并豁免患者知情同意。

### 1.2.2 病历资料提取

收集以下病历资料, 填写调查表: ①基本信息: 住院号、姓名、性别、年龄、入院时间、住院天数、住院科室、联系方式、身高、体重、临床诊断; ②用药情况: 用药指征 (适应证、禁忌证)、

用法用量、疗程、抗栓联合用药、药品不良反应；  
③检查结果：肝功能、凝血指标、颅脑核磁共振、是否出血等；④特殊情况：紧急手术或出血等。

### 1.2.3 评价方法

3 名药师组成点评小组，依据制定的阿加曲班 DUE 标准细则，对病历资料中阿加曲班的用药指征、用药过程和用药结果进行合理性评价。每份病历由 2 名经过培训的药师分别进行评价，若评价结果一致，即作为最终结果；若存在分歧，则交由参与 DUE 标准细则制定的一名副主任药师进行复核；如仍有异议，则将病历资料提交专家咨询组裁定。按国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准<sup>[10]</sup>对病历中阿加曲班的不良反应进行关联性评价。

### 1.3 统计学分析

采用 Microsoft Excel 软件录入所有数据资料，

采用 SPSS 26.0 软件进行描述性统计分析，计数资料以  $n(\%)$  表示。

## 2 结果

### 2.1 阿加曲班DUE标准细则

标准细则各条目的科学性、可行性和实用性的平均评分分别为 3.8 分、4.2 分和 4.3 分，表明专家对评价条目的科学性、可行性和实用性较为认可。两轮咨询中，专家对适应证、超说明书用药以及不良反应等方面提出了具体修改补充意见。最终确定的阿加曲班 DUE 标准细则包括用药指征、用药过程和用药结果 3 个一级指标，适应证、禁忌证、慎用、给药方式、给药剂量、疗程、联合用药、疗效监护、不良反应、不良反应预防、不良反应处理和临床结局 12 个二级指标。具体见表 1。

表1 阿加曲班药物利用评价细则

Table1. Drug use evaluation standard of argatroban

评价项目	指标名称	标准内容	评价结果
用药指征	适应证*	①用于发病48 h内的缺血性脑卒中急性期患者的神经症状（运动麻痹）、日常活动（步行、起立、坐位保持、饮食）的改善 ②用于对慢性动脉闭塞症（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	合理：符合①或② 不合理：均不符合
	禁忌证*	①出血性患者：颅内出血，出血性脑梗死，血小板减少性紫癜，由于血管障碍导致的出血现象，血友病及其他凝血障碍，月经期间，手术时，消化道出血，尿道出血，咯血，流产、早产及分娩后伴有生殖器出血的孕产妇 ②脑栓塞或有脑栓塞风险的患者 ③伴有严重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	合理：均不符合 不合理：符合①~④中任意一项
	慎用*	急性缺血性脑卒中患者合并肝脏疾病患者或肝功能异常患者不建议应用，以防止增加出血转化概率 <sup>[8]</sup>	合理：符合 不合理：不符合
用药过程	给药方式*	①静脉滴注 ②静脉泵入	合理：符合①或② 不合理：均不符合
	给药剂量**	①用于发病48 h内的缺血性脑卒中急性期患者的神经症状（运动麻痹）、日常活动（步行、起立、坐位保持、饮食）的改善：成人患者，开始2 d 内，60 mg·d <sup>-1</sup> ，以适当量的输液稀释，经24 h持续静脉滴注；以后5 d 中，10 mg，ivd（持续3 h），bid <sup>[1,9]</sup> ②用于对慢性动脉闭塞症（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：成人患者，常用量10 mg，bid，2~3 h静脉滴注	合理：符合①或② 不合理：均不符合
	疗程*	①用于发病48 h内的缺血性脑卒中急性期患者的神经症状（运动麻痹）、日常活动（步行、起立、坐位保持、饮食）的改善：7 d，可根据年龄、症状适当增减 ②慢性动脉闭塞症患者：4周以内	合理：符合①或② 不合理：均不符合

续表1

评价项目	指标名称	标准内容	评价结果
	联合用药*	阿加曲班注射液与以下药物合并使用时,可引起出血倾向增加,应避免联用或注意减量: ①抗凝剂如肝素、华法林等 ②抑制血小板凝集作用的药物如阿司匹林、奥扎格雷钠、盐酸噻氯匹定、硫酸氯吡格雷、西洛他唑、双嘧达莫等 ③血栓溶解剂如尿激酶、链激酶、重组组织型纤溶酶原激活剂等 ④降低纤维蛋白原的巴曲酶等	合理:联合用药未发生不良反应或出现指标异常 不合理:符合①~④中任意一项或多项,且发生不良反应或指标异常
	疗效监护 <sup>[8]</sup>	①治疗急性缺血性脑卒中:与治疗前比较,治疗后患者的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分明显降低和(或)改良Rankin量表(mRS)评分≤2分的比率明显增高 ②治疗急性缺血性脑卒中:与治疗前比较,治疗后患者的改良爱丁堡-斯堪的那维亚卒中量表(MESSS)和(或)日常生活能力量表(ADL)评分明显降低 ③治疗急性脑血栓形成患者:明显改善神经功能缺损症状(NIHSS评分降低),使活化部分凝血活酶时间(APTT)延长1.5倍,纤维蛋白原水平降低 ④治疗慢性动脉闭塞患者:可增加皮肤温度,减少皮肤溃疡面积,主观症状量表和日常生活能力量表改善,凝血功能的稳定及APTT的恢复 ⑤建议用药最初48 h内,每12 h监测APTT(APTT不超过正常值1.5~2.5倍),48 h后APTT恢复正常,可继续应用;有出血并发症时,立即停药并给予新鲜血浆	合理:符合①~⑤中任意一项 不合理:均不符合
用药结果	不良反应 <sup>[9]</sup>	①出血性脑梗死 ②消化道出血 ③脑出血 ④过敏和过敏性休克(包括荨麻疹、呼吸困难、血压降低等)	均合理(且包含其他新的、严重的不良反应)
	不良反应预防 <sup>[7]</sup>	①急性缺血性脑卒中患者合并糖尿病、高血压(≤180/110 mmHg)、冠心病、肝素诱导的血小板减少症(HIT)、肾功能不全时可应用阿加曲班,合并严重的肝脏疾病或肝功能异常患者不建议应用,以防止增加出血风险 ②阿加曲班应谨慎与溶栓、抗凝、抗血小板聚集或降纤药物联合应用,因与上述药物合用可造成出血风险增加,如必须应用时应注意减量,并严密监测出血症状和凝血功能指标(如APTT) ③建议用药最初2 h内监测APTT,应确定APTT在基线值1.5~3.0倍且<100 s,以降低出血风险;APTT监测应每日进行,剂量药物调整时应随时进行	合理:符合①~③中任意一项 不合理:均不符合
	不良反应处置*	①出血不良反应:密切监测APTT和临床出血症状,发生出血事件立即停药,必要时输注新鲜血浆 ②其他不良反应:采取有效手段处理 ③收集整理不良反应并上报	合理:符合①~③中任意一项 不合理:均不符合
	临床结局**	①急性缺血性脑卒中患者:无卒中、体循环栓塞、出血事件 ②缺血性脑卒中急性期患者:神经症状和日常活动明显改善 ③慢性动脉闭塞患者:皮肤温度增加,皮肤溃疡面积减少	合理:符合①~③中任意一项 不合理:均不符合

注:\*国产阿加曲班注射液说明书; \*\*阿加曲班注射液原研药说明书。



## 2.2 病例基本情况

纳入使用阿加曲班的住院患者病历 368 份，其中男性 220 例 (59.78%)，女性 148 例 (40.22%)，患者平均年龄 (62.88 ± 12.21) 岁；病历涉及外科 (包括急诊创伤外科、肝胆外科、胃肠外科等) 274 份，神经内科 68 份，骨外科 9 份，老年医学科 6 份，呼吸与危重症医学科 4 份，ICU 4 份，肾内科 3 份。

## 2.3 用药合理性评价结果

368 份病历中，189 例存在用药不合理现象，用药不合理率为 51.36%。不合理用药主要表现为无适应证用药、用药疗程过长、联合用药不适宜、不良反应预防与处置不合理等方面，具体见表 2。

表2 使用阿加曲班的主要不合理用药情况  
(n, %, n=368)

Table 2. The main irrational use of agatroban  
(n, %, n=368)

不合理用药类型	例次	比例 (%)
无适应证用药	170	46.19
联合用药不适宜	16	4.35
用药疗程过长	3	0.81
存在禁忌证	6	1.63
慎用	2	0.54
不良反应预防不到位	10	2.72
不良反应处置不合理	1	0.27

注：同一病例可能存在多个不合理用药情况。

### 2.3.1 用药指征

179 例 (48.64%) 用药符合说明书中的适应证，包括急性缺血性卒中死发病 48 h 内用药 85 例，慢性动脉闭塞症患者 94 例。170 例患者 (46.19%) 无适应证用药，包括急性脑卒中发病超过 48 h (或无记录)，腔隙性脑梗死和外科术后伴有血管硬化。6 例患者存在用药禁忌证，其中 4 例合并心房纤颤，CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 4 分，存在脑栓塞高风险；2 例外科手术后尿常规隐血阳性。还有 2 例患者属于慎用阿加曲班的急性缺血性卒中合并肝脏疾病或肝功能异常的患者。

### 2.3.2 给药剂量与疗程

56 例患者在入院前 2 d 用药剂量为 20~60 mg/24 h 静脉滴注或微量泵入，其余患者均使用 10 mg 静脉滴注的剂量，均符合药品说明书的推荐剂量。急性缺血性卒中患者疗程 < 7 d 有 36 例，7~14 d 有 37 例，> 14 d 有 12 例。用于慢性

动脉闭塞症的患者用药均超过 7 d，其中 3 例患者疗程超过 4 周。

### 2.3.3 联合用药

281 例患者联合使用其他抗栓药物，其中 154 例联用低分子肝素，126 例联用巴曲酶，1 例同时联用低分子肝素、巴曲酶及阿司匹林。评价为联合用药不适宜的有 16 例 (11 例凝血指标异常和 5 例出血)，主要表现为 APTT 延长情况下，联合用药导致患者凝血指标异常波动。

## 2.4 药品不良反应

380 份病历中记录了 23 例患者发生的药品不良反应，包括凝血指标异常 15 例，出血不良反应 5 例 (3 例颅内出血，1 例尿道出血，1 例消化道出血) 和其他不良反应 3 例 (胸闷头晕 2 例，肝功能异常 1 例) 为。不良反应的关联性评价结果分别为“很可能” (13 例) 和“可能” (10 例)。15 例凝血指标异常病例中，11 例联用了低分子肝素和巴曲酶，5 例出血不良反应病例均分别联用了低分子肝素、巴曲酶或阿司匹林。发生不良反应的患者均在停药并对症处理后好转，之后均未再次启用阿加曲班。

10 例患者不良反应预防不合理，表现为联用其他抗栓药物未及时监测 APTT；1 例患者不良反应处置不合理，为出血事件发生后未及时停药。

## 3 讨论

### 3.1 适应证合理性评价

阿加曲班在我国被批准的适应证仅有病发 48 h 内的扩张性脑卒中急性期患者的神经症状和日常活动的改善；慢性动脉闭塞症患者的四肢溃烂，静息痛及冷感等的改善。本研究结果提示，临床存在较多无适应证使用阿加曲班的情况。尤其个别科室阿加曲班偏向于辅助用药，将其用作活血、通络制剂，用于伴有血管硬化的老年患者，充当营养心肌和神经的静脉输液。可能由于阿加曲班的抗凝作用具有起效快、时间短、出血性小、无免疫原性等优势，临床医师为满足患者“住院需要挂瓶”的需求，容易有意或无意将其当作“辅助”的营养制剂输液<sup>[11]</sup>。此外，急性脑卒中患者的神经症状，以及慢性动脉闭塞症为糖尿病等慢性疾病的并发症，患者症状个体差异较大，在临床不同科室不同医师的诊断上存有差异。提示临床实践中应严格掌握阿加曲班的适应证，跨专科

治疗病例应开展多学科会诊,充分评估获益和 risk 比,避免无适应证用药。

### 3.2 联合用药合理性评价

阿加曲班与其他抗栓药具有协同作用,因此,联合其他抗血小板药或抗凝血药时应注意应规避出血风险。本研究中多数患者联用了低分子肝素或巴曲酶,导致 APTT > 100 s,存在出血风险。虽然与肝素直接作用于 Xa 因子不同,阿加曲班通过抑制凝血酶和凝血酶介导过程产生抗凝作用,不需要抗凝血酶 III 的配合,但与低分子肝素联用时,两者可协同作用于凝血过程中的共同途径(生成凝血酶)<sup>[12]</sup>。阿加曲班不引起血小板减少症,且联合阿司匹林不会延长出血时间,但本研究中有患者同时联用多种抗凝抗栓药物(低分子肝素、巴曲酶和阿司匹林)发生出血不良反应,可能与患者肾功能不全且血小板减少有关。阿加曲班联用新型口服抗凝药(达比加群、利伐沙班等)和抗血小板药(阿司匹林、氯吡格雷等)一定要实时监测患者的凝血指标和肝肾功能,评估出血风险。

### 3.3 用药安全性评价

阿加曲班用药期间需要监测的凝血指标包括 APTT 和活化凝血时间,以及凝血酶时间、稀释凝血酶时间、显色抗 IIa 和蛇静脉酶凝结时间等。《静脉血栓栓塞症合并慢性肾脏疾病的抗凝治疗微循环专家共识》<sup>[13]</sup>指出,阿加曲班可用于慢性肾脏病合并静脉血栓栓塞患者,尤其是发生肝素诱导的血小板减少症患者的抗凝治疗,需根据 APTT、估测肾小球滤过率等指标调整阿加曲班剂量。对于本研究中发生的颅脑或消化道出血的病例,应按照 DUE 评价细则中的不良反应预防和处置方法,每日监测 APTT 等指标,实时调整用量。阿加曲班导致出血时,可给予凝血酶原复合物、活化凝血酶原复合物及去氨加压素等药物进行逆转,活化凝血酶原复合物的使用剂量为 25~50 U · kg<sup>-1</sup>,静脉注射,去氨加压素剂量为 0.3 μg · kg<sup>-1</sup>,静脉注射<sup>[14]</sup>。因此,临床使用阿加曲班前应评估患者的出血风险,凝血指标波动较大和出血风险较高的患者,要重点监测 APTT,预防出血事件。

### 3.4 小结

本研究利用专家咨询法制定的 DUE 标准细则,对我院阿加曲班的临床用药合理性进行评价,

结果显示阿加曲班临床用药合理率不高,存在问题主要包括超适应证用药和联合用药不合理。通过建立 DUE 标准细则并用于临床,可进一步规范阿加曲班的临床使用,提高合理用药水平。抗栓药物治疗的联合使用一直是临床的难点,如何更加精细地管控联合抗栓治疗的疗效和安全性。这些问题有待未来 DUE 标准细则进一步的完善。作为单中心的观察性研究分析,本研究存在以下局限性:首先,病历样本量不够大,可能会影响研究结果的外推;其次,本研究报道阿加曲班联用其他抗栓药物出现的不良事件,但未实时监测 APTT 等凝血指标,其导致出血的因果关系不够确定,需要进一步的研究和验证。

### 参考文献

- 1 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- 2 Escolar G, Bozzo J, Maragall S. Argatroban: a direct thrombin inhibitor with reliable and predictable anticoagulant actions[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2006, 42(4): 223-236. DOI: 10.1358/dot.2006.42.4.953588.
- 3 陈玉萍,陶晓勇,许胜杰,等.阿加曲班抗凝治疗后循环穿支动脉急性脑梗死疗效及安全性评价[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(6):611-613. [Chen YP, Tao XY, Xu SJ, et al. Efficacy and safety of agattribution in the treatment of posterior circulatory perforator artery acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Geriatric Cardio-cerebrovascular Disease*, 2022, 24(6): 611-613]. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.06.014.
- 4 董恒进,陈洁.临床药物利用评价[J].中华医院管理杂志,1998,14(8):10-12. [Dong HJ, Chen J. Evaluation of clinical drug utilization[J]. *Chinese Journal of Hospital Administration*, 1998, 14(8): 10-12.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.1998.08.104.
- 5 Yeh RW, Jang IK. Argatroban: update[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6): 1131-1138. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.002.
- 6 Liu S, Liu P, Wang P, et al. Argatroban increased the basal vein drainage and improved outcomes in acute paraventricular ischemic stroke patients[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924593. DOI: 10.12659/MSM.924593.
- 7 卒中规范治疗专家组.阿加曲班治疗急性缺血性

- 脑卒中的应用建议[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(9): 785-788. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2010.09.006.
- 8 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.09.012.
- 9 Jeske WP, Fareed J, Hoppensteadt DA, et al. Pharmacology of argatroban[J]. Expert Rev Hematol, 2010, 3(5): 527-539. DOI: 10.1586/ehm.10.53.
- 10 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2012-11-01) [2023-02-20]. <http://111.202.232.186/CDR/help/index/index.html>.
- 11 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 AM, Shen Z, et al. Analysis of rationality of agatuban injection[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(8): 995-998.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.020.
- 12 Keyl C, Zimmer E, Bek MJ, 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. DOI: 10.1160/th15-11-0847.
- 13 中国微循环学会周围血管疾病专业委员会. 静脉血栓栓塞症合并慢性肾脏疾病的抗凝治疗微循环专家共识[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(1): 1-13. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2021.01.01.
- 14 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(12): 1169-1179. [Liu XH, Song JC, Zhang JH, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment norms of antithrombotic medicine-related bleeding in China[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2022, 47(12): 1169-1179.] DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.12.1169.

收稿日期: 2023 年 05 月 20 日 修回日期: 2024 年 01 月 09 日  
本文编辑: 洗静怡 周璐敏