· 论　　著 ·

阿加曲班在连续性肾脏替代治疗中的疗效观察

周楚瑶，薛　凡

［摘要］ **目的**　观察阿加曲班在连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）中的抗凝疗效观察以及不良事件。**方法**　33 例 ICU 行 CRRT 治疗患者按不同抗凝药物随机分为：阿加曲班组 14 例、低分子肝素组 19 例，监测患者活化部分凝血活酶时间，管路动脉压、静脉压、跨膜压等指标变化，观察管路滤器进行凝血分级评分及有无组织器官出血等不良反应。**结果**　阿加曲班组患者在治疗后 4 h、8 h 静脉端（activated partial thromboplastin time，APTT）高于同时点低分子肝素组患者（$P<0.05$），治疗后 4 h 阿加曲班组跨膜压低于同时点低分子肝素组，4 h 置管出血评分阿加曲班组低于低分子肝素组（$P<0.05$）。**结论**　CRRT 时使用阿加曲班抗凝，在一定程度上取得了和低分子肝素相当的效果，并有较明确的监测指标，安全性相对较高。

［关键词］ 连续性肾脏替代治疗；阿加曲班；抗凝

［中图分类号］ R459.5　　［文献标志码］ A　　doi：10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.013

Clinical observation of argatroban in continuous renal replacement therapy

ZHOU Chu-yao, XUE Fan.　ICU, 81 Hospital of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, *China*

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the anticoagulative efficacy and safety of argatroban in CRRT. **Methods**　33 patients of CRRT in ICU were divided into the experimental group (argatroban group) and the control group (LMWH group) by different anticoagulants. 14 patients were in argatroban group, 19 patients were in LMWH group. During the CRRT, the APTT, arterial vascular pressure, venous vascular pressure, TMP and the scores of the filters were monitored for observation if the other tissues and organs in patients bleed. **Results**　There was no significant difference between the two groups in the scores of the filters. There were statistically significant ($P<0.05$) in 4 h and 8 h APTT (venous vascular road), TMP (4 h), catheter bleeding score (4 h). **Conclusion**　Using argatroban as an anticoagulation in CRRT had a considerable effect as LMWH and high security.

［**Key words**］ continuous renal replacement therapy; argatroban; anticoagulant

连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）是目前重症医学科治疗的重要手段[1]。CRRT 要持续抗凝来预防体外循环中凝血机制的激活，以维持 CRRT 血液净化的有效性。阿加曲班是一种凝血酶抑制剂，具有较好的抗凝效果以及安全性，且不受年龄、性别和肾功能的影响。本研究对阿加曲班在 ICU 患者 CRRT 过程中的疗效及安全性，现报告如下。

1　对象与方法

1.1　对象　我院 ICU 2010 年 11 月 – 2013 年 2 月收治的 33 例行 CRRT 的患者，入选患者均符合卫生部印发的《血液净化标准操作规程（2010 版）》中 CRRT 的适应证。排除标准：①脑干出血；②活化的部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）大于 70 s；③对低分子肝素或阿加曲班过敏者；④孕妇及哺乳期妇女；⑤严重肝功能不全者。其中男 15 例，女 18 例；年龄 24 ~ 76 岁，平均 53.3 岁；根据病因：心源性休克 1 例，急性肾功能不全 3 例，重症胰腺炎 4 例，感染性休克、脓毒血症 13 例，多发性创伤 5 例，急性呼吸窘迫综合征 5 例，中暑 2 例。急性生理及慢性健康状况评分 Ⅱ（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分 8 ~ 20 分。根据不同的抗凝技术分为阿加曲班组（14 例）和低分子肝素组（19 例）。两组患者的性别、年龄、治疗前 APTT、肌酐和 APACHE II 评分等各指标均无显著性差异（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　*方法*

1.2.1　治疗方法　所有患者均采用股静脉穿刺置管作为 CRRT 血管通路。导管采用 ARROW 双腔中心静脉导管。选用 GAMBRO 公司 Prismaflex 血液净化机，滤器选用配套磺化聚丙烯腈膜滤器 M100（瑞典 GAMBRO 公司产品）。采用含肝素的生理盐水 1000 ml 预冲管路和滤器，并排净管路和滤器内的气体，密闭式循环 30 min。

作者单位： 210002　江苏南京，解放军 81 医院 ICU

1.2.2　置换液配置及使用方式　生理盐水 3000 ml,5% 葡萄糖注射液 250 ml,注射用水 750 ml,葡萄糖酸钙 2 ~ 4 g,硫酸镁注射液 2.4 ~ 3.2 ml,氯化钾注射液 10 ~ 20 ml,按照无菌及现用现配的原则加入 4 L 静脉营养袋中,另外选择静脉通路同时输注 5% 碳酸氢钠注射液,根据患者酸碱及电解质情况调整用量。

1.2.3　参数设置　治疗模式为连续静-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH),血流量为 120 ~ 200 ml/min,置换液量 2000 ~ 4000 ml/h,超滤量为 100 ~ 300 ml/h,前稀释 60% ~ 90%,后稀释 10% ~ 40%,超滤率 30% ~ 45%。

1.2.4　抗凝方法　阿加曲班组抗凝方案:阿加曲班注射液(商品名:达贝注射液,天津药物研究所药业有限责任公司)1 μg/(kg · min)持续滤器前给药,依据患者凝血状态和血浆部分活化凝血酶原时间的监测,调整剂量。低分子肝素组抗凝方案:低分子量肝素钠注射液(商品名:齐征,齐鲁制药有限公司)8 ~ 10 U/(kg · h)持续滤器前给药。

1.2.5　临床观察评估指标　①CRRT 治疗前后监测血常规、肝肾功能,治疗中每隔 8 h 复查 1 次;②APTT 的监测:治疗前在血液净化管路动脉端,治疗中每隔 4 h 在动脉端、静脉端各抽血送检 APTT;③CRRT 治疗中监测血管路动脉压、静脉压以及跨膜压变化,观察管路、滤器凝血情况;④观察患者出血情况:深静脉穿刺点出血情况,全身有无出血加重或并发新的出血病灶;⑤观察患者有无应用上述药物的其他不良反应。

1.2.6　凝血和出血的判定　滤器及管路凝血情况按 0 ~ Ⅲ分 4 级标准[2]。深静脉置管处出血情况按 0 ~ Ⅱ分 3 级标准。0 级记 0 分,Ⅰ级记 1 分,Ⅱ级记 2 分,Ⅲ级记 3 分。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用卡方检验($n < 40$,精确概率法);$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组患者 CRRT 8 h 后血常规、肝肾功能变化比较　两组患者治疗后 8 h 血常规及肝肾功能变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2　两组患者 APTT 监测比较　阿加曲班组患者在治疗后 4 h、8 h 静脉端 APTT 高于同时点低分子肝素组患者($P < 0.05$),见表 1。

表 1　两组治疗后的 APTT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时点	动脉端 APTT(s)	静脉端 APTT(s)
阿加曲班组	治疗后 4 h	42.7 ± 9.1	53.1 ± 7.4*
	治疗后 8 h	47.4 ± 7.6	59.6 ± 8.2*
	治疗结束后	40.5 ± 8.0	43.9 ± 5.9
低分子肝素组	治疗后 4 h	40.1 ± 10.4	46.8 ± 8.7
	治疗后 8 h	46.9 ± 8.9	51.7 ± 9.9
	治疗结束后	39.1 ± 7.7	41.3 ± 7.1

注:与相同时点低分子肝素组比较,* $P < 0.05$

2.3　两组患者 CRRT 治疗中监测血管路动脉压、静脉压、跨膜压变化　两组患者 CRRT 治疗中血管路动脉压、静脉压比较均无统计学意义。阿加曲班组治疗后 4 h 跨膜压(114.8 ± 18.2)mmHg 低于低分子肝素组(130.1 ± 15.5)mmHg,有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后 8 h 跨膜压比较,无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4　滤器及管路凝血情况　两组滤器凝血情况的评分无统计学差异($P > 0.05$)。

2.5　深静脉置管处出血情况　低分子肝素组患者治疗后 4 h 置管出血评分较同时点阿加曲班组患者出血评分明显升高($P < 0.05$),8 h 两组置管出血情况的评分无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2　两组治疗后的置管出血情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	观察时点	置管出血情况(分)
阿加曲班组	治疗后 4 h	0.15 ± 0.08*
	治疗后 8 h	0.37 ± 0.22
低分子肝素组	治疗后 4 h	0.23 ± 0.10
	治疗后 8 h	0.47 ± 0.17

注:与相同时点低分子肝素组比较,* $P < 0.05$

2.6　不良反应观察　阿加曲班组与低分子肝素组患者治疗后均未出现不良反应。

3　讨　论

CRRT 作为一种体外循环技术,持续抗凝来预防体外循环中凝血机制的激活,才能长时间保持 CRRT 治疗的有效性,因此充分合理的抗凝治疗成为保证 CRRT 顺利进行的必备条件[3]。但 CRRT 的循环血流量、血路压力、抗凝药物药代动力学、治疗时间等与常规血液透析均有较大的不同,因此抗凝要求也不同。ICU 内行 CRRT 的患者一般存在感染、外伤、脓毒血症及凝血物质缺乏或血小板减少等基础疾病,这使 CRRT 的患者出血的风险大大增加[4-6]。另一方面由于 CRRT 的连续性,临床需尽可能长时间维持滤器的有效性,如何在两者之间取得

平衡是临床医生面前的一道难题。

本次观察中滤器及管路凝血的评分中阿加曲班组与低分子肝素组在 4 h 及 8 h 差异均无统计学差异,提示阿加曲班在一定程度上在抗凝效果上并不差于低分子肝素。阿加曲班是一种合成的单价小分子直接凝血酶抑制剂,主要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、Ⅶ和Ⅻ的活化,蛋白酶 C 的活化,以及血小板聚集而发挥其抗凝血作用[7]。它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[8]。从此次试验的抗凝效果上看,在治疗后 4 h 监测跨膜压的数据上看,阿加曲班组明显低于低分子肝素组。

低分子肝素(low molecular weight heparins, LMWH)作为目前常用的 CRRT 抗凝药物,虽然临床试验应用 LMWH 的剂量和方法不一,但多表明 LMWH 可安全用于抗凝[9-10]。LMWH 可采用抗凝血因子Ⅹa 活性进行监测,但抗凝血因子Ⅹa 活性不能即时检测,临床指导作用有限[11],并且 LMWH 抗凝时体外凝血活性强于体内,这其实增加了 LMWH 使用的风险。此次试验表明,治疗后 4h 阿加曲班组静脉端的 APTT 时间为(53.1 ± 7.4)s,相比于低分子肝素组的(46.8 ± 8.7)s 有统计学差异,说明阿加曲班对 APTT 指标有一定影响。一项对健康受试者的研究表明,不论有无负荷剂量,阿加曲班增加凝血酶参数(APTT 和 ACT)的幅度呈现剂量、浓度依赖性,达峰时间为 1 ~ 3 h,停用阿加曲班后,APTT 和 ACT 的值迅速降到基础值[12]。由于阿加曲班半衰期较普通肝素、低分子肝素等更短,并且具有良好的剂量—反应关系,使得抗凝效果和安全性可以预测,药物剂量更容易控制。

综上所述,对比阿加曲班与低分子肝素在 CRRT 时抗凝疗效相当,且阿加曲班的出血风险上较小,增加了药物使用的安全性。本研究资料临床观察两年半时间,时间短例数少,阿加曲班作为 CRRT 的抗凝剂的常规剂量还没有大规模研究证实,这有待于今后进一步证实其疗效。

【参考文献】

[1] 朱伟雯,汪克定. 连续性血液净化在多功能脏器衰竭治疗中的运用[J]. 中国血液流变学杂志,2004,14(4):625-626.

[2] 袁素娥,周　阳,谭德明,等. 肝素在分子吸附再循环治疗肝衰竭中的应用及对凝血指标的影响[J]. 中南大学学报,2011,36(9):830-835.

[3] 张　莉. 血液净化抗凝药物的应用进展[J]. 中国血液净化,2008,7(2):96-99.

[4] 邢正云,顾　伟,吴丽芳. 连续血液净化法在重症急性胰腺炎中的应用[J]. 安徽医学,2010,11(8):314-316.

[5] 吴艳波. 血液净化治疗危重患者疗效分析 56 例[J]. 中国医药指南,2011,32(3):78-79.

[6] 杨洪光,李　峰,游淑红,等. 乌司他丁联合连续性血液滤过治疗多脏器功能障碍综合征 53 例临床观察[J]. 东南国防医药,2008,10(3):189-191.

[7] 肖　青. 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.

[8] 胡会社,王崇宝,马庆久. 阿加曲班在肝素诱发血小板减少症的应用[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):224-225.

[9] 张海涛,饶艳伟. 有出血倾向患者血液净化治疗中低分子肝素抗凝的应用[J]. 吉林医学,2012,33(16):3506-3507.

[10] 王久艳. 血液净化抗凝药物的应用进展[J]. 医学理论与实践,2009,22(2):156-160.

[11] 中华人民共和国卫生部. 血液净化标准操作规程(2010 版)[R]. 北京:2010.

[12] 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,2010,4(4):467-470.

(收稿日期:2013-08-16;修回日期:2013-09-25)

(本文编辑:潘雪飞;　英文编辑:王建东)