

·讲 座 Lecture·

抗凝、抗血小板及溶栓药物的合理应用

王 珏, 施万印

【摘要】 抗凝、抗血小板及溶栓药物是主要针对高危患者预防和治疗血栓形成、栓塞的一类药物,已广泛应用于血管成形和支架植入术。但抗凝、溶栓及抗血小板药物伴随一些不良反应,如出血、血小板减少症等。认识抗凝、溶栓及抗血小板药物的作用机制、适应证并加强监测,有助于我们合理、有效的选用药物,预防和减少不良反应和严重并发症的发生。

【关键词】 抗凝药物; 抗血小板药物; 溶栓药物; 临床应用

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-01-0076-06

The rational application of the anticoagulative, antiplatelet and thrombolytic drugs WANG Jue, SHI Wan-yin. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, the Affiliated Sixth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: WANG Jue, E-mail: wangjue.jieru@yahoo.com.cn

【Abstract】 Anticoagulative, antiplatelet and thrombolytic drugs play an important role in preventing or treating thrombosis or embolism in some patients with high risk factors. These drugs have been extensively used in patients after angioplasty or stent implantation treatment. However, these drugs are associated with some side effects, such as bleeding, HIT, etc. It is necessary for physicians to recognize the mechanism and indications of these drugs, to closely monitor their side effects and complications, and to use these drugs appropriately and effectively. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 76-81)

【Key words】 anticoagulative drug; antiplatelet drug; thrombolytic drug; clinical application

抗凝、溶栓及抗血小板药物是主要针对高危患者预防和治疗血栓形成、栓塞的一类药物,在临床上使用广泛。近年来随着血管成形和支架植入技术的迅速发展,其重要性日益凸显。但是,如果使用不合理、不规范,这类药物也可带来严重后果,如脏器出血等,应引起重视。本文力求从这类药物的药理作用机制、适应证、剂量、安全性监测、不良反应、药物相互作用等诸方面加以阐述。

1 抗凝药物

能阻止血液凝固的药物称为抗凝药物(anticoagulative drugs),主要用于防止血栓形成,其作用机制主要针对凝血酶,因此可简单分成凝血酶间接抑制剂和凝血酶直接抑制剂。前者主要包括华法林、普通肝素及低分子肝素;后者则包括阿加曲班、重组水蛭素和比伐卢丁等。

1.1 凝血酶间接抑制剂

这类药物主要通过抑制凝血酶生成而达到抗凝作用。包括普通肝素、低分子肝素及华法林等。

1.1.1 普通肝素、低分子肝素 普通肝素作用于凝血过程的多个环节,主要是通过增强血浆中抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的活性而抑制凝血酶及其他凝血因子。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是肝素的有效片段,药理作用与普通肝素类似,但对凝血因子Xa的抑制作用强于抗凝血酶活性,且对血小板聚集功能等的影响较普通肝素为小,故使用后较少发生出血并发症^[1]。

普通肝素有肝素钠和肝素钙2种制剂。常用剂量首次5 000~10 000 u(相当于40~80 mg)皮下注射,以后每8 h给药1次,一般24 h总量不超过40 000 u,需检测部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。皮下或静脉注射吸收良好,直接静脉注射可立即起效,3~4 h后凝血时间恢复正常,皮下注射一般在20~60 min内起效,但有个体差异,肾功能不全患者不需减量。LMWH

在抗凝活性及减少出血并发症方面优于普通肝素,血浆浓度及生物利用度均高于普通肝素,半衰期长达 3~5 h,而普通肝素只有 2~3 h。LMWH 的剂量

是以抗 Xa 的活性来表示,表 1 列举了国内市场常用的低分子肝素规格及用法^[2]。

肝素主要用途:(1)预防性应用:①预防大手术

表 1 国内市场低分子肝素规格、剂型与用法

制剂名	商品名	离子特性	规格	用法	单日剂量
Nadroparin (那屈肝素钙)	速避凝	钙盐	0.3 ml(3075Axau) 0.4 ml(4100Axau) 0.6 ml(6150Axau)	86Axau/kg, 1次/12 h 171Axau/kg, 1次/d	< 17 100 u
Enoxaparin (依诺肝素)	克赛	钠盐	0.4 ml(40 mg, 4000Axau) 0.6 ml(60 mg, 6000Axau)	1 mg/kg, 1次/12 h 1.5 mg/kg, 1次/d	< 180 mg
Dalteparin (达肝素钠)	法安明 齐征	钠盐	5000Axau	200Axau/kg	< 18 000 u
Tinzaparin	Innohep	钙盐		175Axau · kg ⁻¹ · d ⁻¹	
Parnaparin	栓复欣	钠盐	0.3 ml(3200Axau) 0.4 ml(4250Axau) 0.6 ml(6400Axau)	0.3 ml, 2次/d(< 50 kg) 0.4 ml, 2次/d(50 ~ 69 kg) 0.6 ml, 2次/d(> 70 kg)	
	低分子肝素钙	钙盐	0.5 ml(2500Axau) 0.5 ml(5000Axau)	0.5 ml, 1次/d	
	立迈清	钙盐	2500Axau 稀释成 1 ml 5000Axau 稀释成 1 ml	1 ml, 2次/d 1 ml, 2次/d	

注:由于分子量抗 Xa 活性及剂量不同,不同的低分子肝素不可互相替代,使用时应特别注意遵守相应产品的使用方法

后并发深静脉血栓和肺栓塞。②用于心血管系统手术如体外循环、心导管检查、动脉修补术、冠状动脉旁路移植等。③用于断肢再植、人工肾、血透、腹膜透析等。(2)用于治疗:①急性动、静脉血栓形成,②肺栓塞;③弥散性血管内凝血(DIC);④急性心肌梗死(AMI),脑血栓形成^[3]等。患者有出血性疾病或有出血倾向者禁用。

出血为肝素治疗中最常见和最主要的并发症^[4]。出血的发生率除与所用肝素剂量有关外,还与个体差异有关。老龄、心功能不全、肺功能不良等因素也有一定影响。普通肝素抗凝作用一般在 4 h 内消失,如引起出血应减少用量或停用肝素,需立即中和肝素者,可按最后一次的肝素用量以 1 mg(相当 100 u)硫酸鱼精蛋白对抗 1 mg(相当 125 u)肝素的比例静脉注射进行中和,硫酸鱼精蛋白一次用量不得超过 50 mg。血小板减少常发生在用肝素 2~3 d 至 2 周时,可引起出血,少数可致死。肝素诱导的血小板减少症(HIT)治疗起来较为棘手,一旦发现应立即停药,并使用直接凝血酶抑制剂水蛭素。LMWH 安全性较好,但如用量过大,也会导致出血的发生。对过量 LMWH 的中和也采用鱼精蛋白静脉注射,用量比例同普通肝素,但因其半衰期长于鱼精蛋白,必要时需重复使用才能达到中和的目的。

应用普通肝素治疗时要严密监测 APTT, APTT 是监测肝素用量的首选指标。应用肝素时,应使 APTT 保持在正常值 2 倍左右。另外,肝素治疗的活化凝血时间(ACT)有效安全值为 480~600 s;鱼精

蛋白中和肝素后,应使 ACT 恢复到 80~120 s。为预防 HIT 的发生,对高危人群应加强血小板计数的监测。低分子肝素相对安全,常无需严密监测,但也要注意出血倾向,必要时监测 Xa。

1.1.2 香豆素类口服抗凝药 口服抗凝药有香豆素类衍生物和茚二酮两大类,后者因可引起严重过敏反应现已少用。前一类中最常用的是华法林(warfarin)。此类药物是维生素 K(Vit K)拮抗剂。其主要药理作用是干扰肝脏合成依赖于 Vit K 的凝血因子 II、VII、IX、X,从而抑制血液凝固,只在体内有效。服药后虽然凝血因子合成受阻,但体内原有的凝血因子的代谢仍需要有一定过程和时间,故在服用此药物后,常需 1~3 d 后才能产生抗凝作用,而停药后凝血功能的恢复也需数日。阿司匹林等血小板抑制剂与本类药物有协同作用。

华法林临床应用较多,可用于:①辅助治疗深静脉血栓。②预防深静脉血栓形成。③AMI 的抗凝治疗。④房颤的抗凝治疗^[5]。⑤不再作为支架术后的一线药物,已被阿司匹林和噻氯匹定的联合应用所代替,但可用于某些高危的冠脉成形术后患者。

华法林的起始量 5~20 mg/d,维持量 2.5~7.5 mg/d。抗凝作用时间一般发生在给药后 24 h 内,但抗凝作用的峰值可能延长至 72~96 h,所以华法林不能单独应用于急性抗栓治疗。WHO 推荐用国际正常化率(international normalized ratio, INR)作为口服抗凝剂的监测指标。国人的 INR 以 2.0~2.5 为佳。还可测定凝血酶原片段 1+2(F₁₊₂), F₁₊₂ 是因子

Xa 裂解凝血酶原产生的一种多肽片段,可反映凝血酶原的生成和凝血酶原酶的活性,口服抗凝剂的有效安全值为 0.10 ~ 1.5 nmol/L。

华法林过量易发生出血,可用 Vit K 对抗,必要时输新鲜血浆或全血,其他不良反应有胃肠道症状、过敏等。

1.2 凝血酶直接抑制剂

这类药物直接作用于凝血酶,抑制其活性,一种直接凝血酶抑制剂只作用于凝血酶的活性部位,如阿加曲班;另一种直接凝血酶抑制剂同时作用于凝血酶的活性部位和底物识别部位,如重组水蛭素和比伐卢定。

1.2.1 阿加曲班(argatroben) 是凝血酶竞争性抑制剂,能可逆地与凝血酶活性位点结合,对凝血酶有较强的抑制作用。药物进入机体后起效快,停药后很快恢复的特点使得阿加曲班即使过量也能很快自然恢复凝血功能。作用不依赖于体内的抗凝血酶,极低浓度时即可抑制由凝血酶所致的纤维蛋白形成和血小板聚集。阿加曲班 1990 年在日本上市,用于急性缺血性脑卒中的抗凝治疗,并成为日本脑卒中治疗指南唯一推荐的急性期抗凝药物。

阿加曲班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。成人常用量 1 次 10 mg,每日 2 次,每次用输液稀释后,进行 2 ~ 3 h 的静脉滴注。因用药疗程超过 4 周的经验不足,故本品的用药疗程宜在 4 周以内。

阿加曲班出血并发症发生率低。该药抗血栓形成的特异性较高,对身体正常的凝血功能影响极小,故导致出血并发症的危险更小。阿加曲班停药后 APTT 在 2 ~ 4 h 内恢复到正常,清除半衰期 39 ~ 51 min,而且不受年龄、性别和肾功能的影响。肾功能不全时不需要减量,合并用药不需要调整剂量。其他不良反应较常见的有消化道反应,如嗝气、呕吐、食欲减退、腹痛等。表 2 列举了可以与阿加曲班相互作用的一些药物。

1.2.2 重组水蛭素和比伐卢定(bivalirudin) 重组水蛭素可同凝血酶形成非共价化合物,直接抑制凝血酶的作用。比伐卢定是合成的 20 肽水蛭素衍生物,是凝血酶直接、特异、可逆性的抑制剂,无论凝血酶处于血液循环还是与血栓结合,本品均可与其催化位点和阴离子结合位点发生特异性结合,从而直接抑制凝血酶的活性,但其作用短暂和可逆。

重组水蛭素一般用于 II 型肝素诱导的血小板

表 2 可与阿加曲班相互作用的药物

药物名称	临床症状 处理方法	机制	危险因素
抗凝血剂:肝素、华法林等	因有引起出血倾向加剧的危险,应注意减少药量。	通过阻碍血液凝固,导致凝固时间延长,从而加剧出血倾向	
具有抑制血小板聚集作用的药剂:阿司匹林、奥扎格雷纳、盐酸噻氯匹定、双嘧啶胺醇等	因有引起出血倾向加剧的危险,应注意减少药量。	通过抑制血小板聚集,从而加剧出血倾向	
血栓溶解剂:尿激酶等	因有引起出血倾向加剧的危险,应注意减少药量。	血浆酶原转变为血浆酶,形成的血浆酶可分解血纤维蛋白,溶解血栓,从而加剧出血倾向	
有降低血纤维蛋白原作用的酶制剂:巴曲酶等	因有引起出血倾向加剧的危险,应注意减少药量。	通过降低血纤维蛋白原,加剧出血倾向	

减少症(II 型 HIT),推荐起始剂量为 0.2 mg/kg,维持剂量为 0.15 mg·kg⁻¹·h⁻¹,连续静脉输注 2 ~ 10 d,对肾功能不全的患者,起始剂量和输注速度应当减低。比伐卢定是一种新型抗凝药,国外一系列 III 期临床试验如 Hirulog Angioplasty Study, REPLACE-2, HERO-2 等证明该药在经皮冠状动脉介入治疗、心肌梗死溶栓治疗、外周血管介入治疗、心脏外科手术及 HIT 等患者中,作为抗凝剂应用是安全有效的,在国外已广泛应用于临床^[6]。

重组水蛭素的不良反应包括心力衰竭,心包积液及室颤,发热(7%)。可见多器官衰竭、咳嗽、支气管痉挛、喘鸣及呼吸困难。禁用于有出血风险和近期发生过出血的患者。56% 患者应用后可产生抗水蛭素抗体。比伐卢定安全性相对较高,出血的发生率较低。

1.3 新型抗凝药物^[7]

按作用机制分为 3 大类,每一类又可分为直接与间接抑制剂 2 种。

1.3.1 凝血始动阶段抑制剂 该类物质包括 3 种非口服制剂,替法可近(tifacogin)、重组线虫抗凝肽(NAPc2)和活性位点被阻断的因子 VIIa(因子 VIIai)。

1.3.2 凝血发展阶段抑制剂 该类物质包括凝血因子 IXa、Xa 以及 Va 因子抑制剂。①IXa 因子抑制剂:RB006(一种非口服抑制剂)起效迅速,可被一种互补的寡核苷酸迅速中和。这种“药物-解毒药”的配对产物应用于抗凝后需快速逆转抗凝的操作(如心肺旁路手术),具有优越性。②Xa 因子抑制剂:间接 Xa 因子抑制剂包括 SSR12517E 和 SR123781A(均

为皮下给药的 Xa 因子抑制剂),前者抗凝活性可被静脉给予的抗生物素蛋白快速中和,后者在Ⅱ期临床试验中用于膝关节成形术者,不会引起 HIT。直接 Xa 因子抑制剂:包括利伐沙班(静脉滴注 aroxaban)、LY-517717、YM-150、DU-176b 及 PRT 054021 等。它们多为口服制剂,有望代替华法林,是口服抗凝药的研发方向。③Va 因子抑制剂:替加色罗(drotrecogin)和 ART-123(一种 Va 因子抑制剂)在疗效和安全性上均有弊端。

1.3.3 纤维蛋白形成阶段抑制剂 3 种静脉直接凝血酶抑制剂水蛭素、阿加曲班和比伐卢定在北美获准用于限定的适应证。新版指南还分别介绍了 AZD0837(一种西美加群的化学衍生物)、pegmusirudin(一种水蛭素的衍生物)、odiparcil(一种口服间接凝血酶抑制剂)等,各自有不同的特点和优势^[8]。

2 抗血小板聚集药

此类药物主要通过抑制花生四烯酸代谢,增加血小板内环磷酸腺苷(cAMP)浓度等机制抑制血小板黏附、聚集和分泌功能。图 1 表示不同抗血小板药物的作用机制。

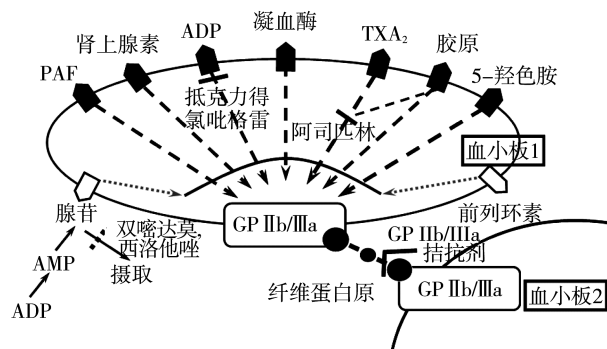


图 1 抗血小板药物分类、血小板活化途径与作用机理

2.1 增加 cAMP 药物

双密达莫(dipyridemole)又称潘生丁,主要通过抑制磷酸二酯酶,使 cAMP 上升。也能抑制腺苷摄取,进而激活血小板腺苷环化酶使 cAMP 浓度增加,抑制血小板功能。大剂量时才能发挥抗血小板活性,一般 75 ~ 100 mg,3 次/d。主要不良反应是头痛、头晕、恶心等,应用时从小剂量开始,逐渐加量。长期大量使用或与肝素合用时,可能造成出血倾向、低血压,心肌梗死患者慎用。

2.2 环氧化酶抑制剂

乙酰水杨酸(阿司匹林)能使环氧化酶乙酰化,减少血栓素 A2(TXA2)的生成而抗血小板聚集及血

栓形成,而大剂量时可抑制血管壁中的前列腺素合成酶,减少前列环素(PGI₂)的产生,从而减弱其抗血栓形成作用。临床常用于冠心病(AMI 演变期、非致死性心肌梗死、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA);经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)术后防治急性血栓形成;缺血性脑卒中(尤其是非心源性脑梗死);伴有危险因素 50 岁以上人群。推荐剂量:长期应用:7 ~ 100 mg/d,老年人可减量至 50 mg/d。急性期:150 ~ 325 mg/d。常见的不良反应有胃肠道症状、凝血障碍、过敏反应等。需注意避免与双香豆素、糖皮质激素、甲氨蝶呤、呋塞米及其他非甾体类消炎药合用。

2.3 血小板 ADP 受体拮抗剂

2.3.1 盐酸噻氯匹定(抵克力得)属广谱抗血小板药,可以和 ADP 受体结合,从而阻断血小板的激活反应;稳定血小板膜,阻断纤维蛋白原与血小板膜上糖蛋白 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)受体之间的相互作用;减少 TXA₂ 合成及增加 PGI₂ 的作用等。临床可用于预防缺血性脑卒中,治疗心绞痛,防治心肌梗死(myocardial infarction, MI)和 PTCA 术后再狭窄,治疗周围血管闭塞性疾病。常用剂量 250 ~ 500 mg,1 ~ 2 次/d。因其不良反应较多,目前临床应用较少。不良反应主要表现为胃肠症状、皮疹、可逆性骨髓抑制、白细胞和血小板减少等。

2.3.2 氯吡格雷 是特异而强效的血小板聚集抑制剂,它抑制 ADP 与血小板受体的结合,防止 ADP 介导的糖蛋白 IIb/IIIa 受体活化和继发的纤维蛋白原与 GP IIb/IIIa 受体的结合。临床应用同噻氯匹定。对所有适合的 UA/非 Q 波 MI 患者,均应在阿司匹林基础上尽早开始并长期(9 ~ 12 个月)应用氯吡格雷治疗。在 UA/非 ST 段抬高 MI 中的应用,目前主张在常规阿司匹林和低分子肝素的基础上,加用氯吡格雷加强抗血小板疗效、降低死亡和 MI 发生率。表 3 所示则为脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)预防中抗血小板药物的分层用药情况,根据不同的危险因素和动脉栓塞事件划分脑卒中/TIA 的危险程度,并提出相应的抗血小板药物应用方案,强调极高危患者要联合应用氯吡格雷和阿司匹林^[9]。氯吡格雷推荐剂量:50 ~ 75 mg/d。使用方法:负荷量 300 mg,维持量 75 mg/d;不良反应同噻氯匹定,但白细胞减少和粒细胞缺乏罕见。

2.4 血小板表面 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂

该类药物包括:阿昔单抗、依替非特、替罗非班、拉米非班等。GP IIb/IIIa 是血小板表面数量最

表 3 脑卒中/TIA 预防卒中抗血小板药物的分层用药

危险分度	危险因素	药物
Ⅳ 极高危	脑动脉支架或其他动脉-动脉栓塞事件	阿司匹林+氯吡格雷
Ⅲ 高危	缺血性卒中或TIA,伴有:1.动脉粥样硬化性动脉狭窄;2.有重要危险因素(糖尿病、冠心病、代谢综合征、持续吸烟)	氯吡格雷
Ⅱ 中度高危	其他缺血性卒中或TIA	阿司匹林或氯吡格雷
Ⅰ 中危	只有危险因素的高危人群(一级预防)	阿司匹林

多、密度最高的受体,多数分布在血小板表面,少数贮藏在血小板内,它是多种诱导剂诱导血小板聚集的最终途径。主要用于 AMI 或急性冠脉综合征的患者,也可用于介入性心脏病领域,包括 PTCA、冠脉内支架、再狭窄、围介入期 MI 等。目前有 2 种基本治疗方案:联合治疗(低剂量溶栓药加 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂)和冠脉介入治疗时应用 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂。

该类药物的主要不良反应包括^[5]:①出血:一旦出血,停用 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂、肝素及其他抗凝药物,阿昔单抗治疗者可输注血小板,用 GPⅡb/Ⅲa 受体竞争性拮抗剂(依替非特、替罗非班、拉米非班等)的患者,应予洗胃、利尿、超滤治疗。②血小板减少症,发病率为 1.1%~5.6%。阿昔单抗治疗后 2~4 h 以及 24 h 测定血小板计数可帮助早期诊断血小板减少症。输注血小板、停药对纠正血小板减少症有效,一般 5~7 d 后可缓解。③产生抗阿昔单抗抗体,用阿昔单抗治疗后约有 6% 患者会产生人类抗嵌合体抗体。

2.5 新型抗血小板药物

美国胸科医师学会(ACCP)于 2008 年 6 月公布了第 8 版抗栓及溶栓指南(即 ACCP-8)^[8]。指南推荐了血栓素 A₂(TXA₂)受体拮抗剂、二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂和蛋白酶活化受体 1(PAR-1)拮抗剂 3 大类新型抗血小板药物。这些药物具有以下特点:抑制血小板聚集更完全,抗血小板作用更强,但出血事件亦相应增加;药物作用个体差异较小,药物抵抗发生率低;起效迅速,停药后血小板功能恢复较快;部分制剂具有抗增生以及抗炎作用,可能用于防止支架内再狭窄。

2.5.1 TXA₂ 受体拮抗剂 该类物质克服了阿司匹林不能完全抑制血小板聚集和(或)TXA₂ 持续产生的缺陷,代表药物为 S18886(一种口服选择性 TXA₂ 受体拮抗剂)。

2.5.2 ADP 受体拮抗剂 新型 ADP 受体拮抗剂如

普拉格雷(prasugrel)在肝脏代谢时几乎不产生非活性代谢物,故疗效优于氯吡格雷,但出血风险亦有所增加。此外,氯吡格雷抵抗患者不会发生普拉格雷抵抗。坎格雷拉是一种三磷酸腺苷类似物静脉用药后即刻起效,半衰期短,停药 1 h 后血小板功能可恢复。另一种口服 ADP 受体拮抗剂替卡格雷(AZD6140)可迅速发挥可逆的抗血小板作用,但该药体内代谢后转变为腺苷,会令部分患者出现轻度呼吸困难和心动过缓。

2.5.3 PAR-1 拮抗剂 该类物质不仅能减少动脉血栓形成,还能抑制凝血酶的增殖及促炎作用,并调节凝血酶介导的其他过程(包括支架内再狭窄)。指南推荐了 2 种高效特异性的 PAR-1 拮抗剂(SCH-530348 和 E5555),它们口服生物利用度好,半衰期较长。

3 纤维蛋白溶解药

此类物质主要是通过激活纤溶酶促进纤维蛋白溶解,也称溶栓药。主要用于治疗急性血栓、栓塞疾病。第一代溶栓药物以链激酶和尿激酶为代表。第二代溶栓药物以组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)为代表,包括重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA),阿尼普酶(AP-SAC)、尿激酶原(pro-UK)等。随着基因工程技术和蛋白质工程技术的发展,针对第一、第二代溶栓药的弊端进行改造开发出第三代溶栓药物。

溶栓药物常用于治疗以下血栓性疾病^[10]:①AMI;②脑梗死;③肺梗死;④周围动脉闭塞及和⑤深静脉血栓形成。

许多临床研究表明,静脉溶栓和动脉溶栓各有其所长,对于适合静脉溶栓治疗的患者,不应为了动脉给药而限制静脉给药。因此应根据具体情况合理设计和应用溶栓方法。

3.1 第一代溶栓药物:尿激酶(urokinase, UK)、链激酶(streptokinase)

UK 为直接纤溶酶原激活物,能促进体内纤溶系统的活力,使纤溶酶原从精氨酸至缬氨酸处断裂成纤溶酶。用于深静脉血栓治疗一般剂量为开始 10 min 内缓慢静注 4 000 u/kg,然后给维持量 2 000~4 000 u·kg⁻¹·h⁻¹,可连续应用 12 h。用于防止肾小球内凝血可采用 60 000 u/d 静注,每月治疗两周,停药两周为 1 疗程,或 10 万 u/d,每月治疗 10 d,停用 20 d 为 1 疗程,连续应用 6~10 个疗程。尿激酶不能与抗凝血药同用,不宜肌肉注射。主要不良反应是出血,故活动性出血 3 个月内、脑出血和近期

手术者慎用;有出血倾向、胃十二指肠溃疡、分娩后未满 4 周、严重高血压、癌症患者禁用。

链激酶是从溶血性链球菌培养液中提取的一种蛋白质,不直接作用于纤溶酶原,而是先形成链激酶-纤溶酶原复合物,由该复合物激活纤溶酶原,将其转化为有活性的纤溶酶而发挥作用。因其不良反应较多,目前临床应用较少。

3.2 第二代溶栓药物:组织型纤溶酶原激活物

t-PA 最初从人子宫组织和黑素瘤细胞株中分离出来,现通过基因工程生产 rt-PA,对纤维蛋白的亲合力高于纤溶酶原,能选择性地与血栓表面的纤维蛋白结合,形成的复合物对纤溶酶原亲合力较高,能将纤溶酶原转化为纤溶酶使血栓溶解。

超早期静脉给予 rt-PA 的溶栓治疗是目前唯一经循证医学证实有效的治疗方法,并且是美国目前唯一被批准可用于临床溶栓的药物^[11-12]。静脉内使用 rt-PA 的推荐剂量不超过 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg),先将总量的 10%于 2~5 min 内静脉注射,然后将剩余的剂量于 1 h 内静脉滴注完。因对血浆中的游离纤溶酶原作用较少,不会造成全身纤溶状态,很少引起出血;本品无抗原性,不引起过敏反应。联用香豆素类衍生物、血小板聚集抑制剂、肝素和其他影响凝血药物,可增加出血危险。其次价格昂贵,限制了其在临床中的应用。

3.3 第三代溶栓药物

随着基因工程技术和蛋白质工程技术的发展,现在已开发出第三代溶栓药物,包括瑞替普酶(reteplase)、兰替普酶(alteplase)、替尼普酶(tenecteplase)、替普酶等。此类药物优点包括对纤维蛋白特异性高、安全性好、专一性更强等,但它们的临床疗效和安全性有待进一步临床研究验证。因缺乏相关的临床资料,此处不予赘述。

随着对动脉血栓形成以及相关药物作用机制的不断探讨,抗凝、溶栓及抗血小板药物的重要性

越来越得到重视。如何正确的使用抗凝、溶栓及抗血小板药物,以及用药后有效的监测是临床工作者需要关注的问题。只有严格的掌握相关适应证、了解药物的作用机制及不良反应才能在实践中正确使用抗凝、溶栓和抗血小板药物,更好地预防、阻止疾病的发生、发展,改善患者的预后。

[参考文献]

- [1] de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis[J]. Stroke, 1999, 30: 484 - 488.
- [2] 梁 瑛. 常用溶栓、抗凝药物[J]. 中国全科医学, 2003, 6: 857 - 858.
- [3] Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis [J]. Lancet, 1991, 338: 597 - 600.
- [4] Stam J, de Bruijn S, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis[J]. Stroke, 2003, 34: 1054 - 1055.
- [5] 周 平, 李法琦. 常用抗血小板和抗凝药物在心脑血管疾病中的应用[J]. 心血管病学进展, 2004, 25: 338 - 341.
- [6] 潘春梅, 向定成. 抗凝药比伐卢定国外临床应用进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17: 725 - 727.
- [7] 王 珏, 程永德. 介入放射药物治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2009: 62.
- [8] Weitz JL, Hirsh J, Samama MM, et al. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest(6 supp 1), 2008, 133: 234S - 256S.
- [9] 王拥军. 分层理念贯穿卒中防治始终 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4: 10 - 12.
- [10] 王鸿利. 抗凝药物和溶栓药物的临床应用和实验监测[J]. 内科急危重症杂志, 2001, 7: 184 - 189.
- [11] Weimar C, Kraywinkel K, Maschke M, et al. Intravenous thrombolysis in german stroke units before and after regulatory approval of recombinant tissue plasminogen activator [J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22: 429 - 431.
- [12] Caplan LR. Thrombolysis 2004: the good, the bad, and the ugly [J]. Rev Neurol Dis, 2004, 1: 16 - 26.

(收稿日期:2010-02-10)