

甲磺酸萘莫司他在肾脏替代治疗中的应用

李 蓉

中山大学附属第一(南沙)医院 广东广州 511400

摘 要:连续性肾脏替代治疗是运用于急危重症患者的重要治疗措施,临床上常用的抗凝剂具有相应的使用禁忌症和副作用,无抗凝的治疗方案导致非计划结束治疗,从而增加患者的治疗费用和临床工作量,甚至导致影响患者的病情。甲磺酸萘莫司他(nafamostamesylate, NM)半衰期短,作为抗凝剂运用于血液净化治疗可减少患者的出血风险。然而, NM的抗凝效果在临床应用中仍需要进一步实践和研究。现就NM在体外抗凝的临床应用进展进行综述。

关键词:连续性肾脏替代治疗; 甲磺酸萘莫司他; 抗凝剂; 枸橼酸钠; 肝素

连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT)是指连续、缓慢清除水分和溶质的体外血液净化治疗技术,近年来CRRT的临床应用不再单纯局限于肾脏替代治疗领域,而是扩展到多种危重病急救中,如全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、心力衰竭、严重电解质紊乱、重症胰腺炎、中毒等^[1]。体外循环的凝血是CRRT所面临的一个重要问题,频繁的凝血、非计划终止治疗不仅会影响患者的治疗时间,增加临床工作量,并且会导致患者丢失一定量的血液,甚至导致患者病情加重。因此,安全有效的抗凝策略,延长滤器及管路的寿命具有重要的临床意义^[2]。目前,临床常用的抗凝方案包括局部枸橼酸钠抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)和全身普通肝素(unfractionated heparin, UFH)抗凝。对于伴有严重出血风险的重症患者,以上两种常用的抗凝方案具有相应的使用禁忌症和副作用。近年来,甲磺酸萘莫司他(nafamostamesylate, NM)开始广泛应用于体外循环回路的抗凝治疗,目前国内关于NM的临床研究也越来越多。因此,该研究主要将NM与临床常用的抗凝剂RCA、UFH的优缺点进行对比,为NM在临床持续性肾脏替代治疗中的应用提供参考。

一、连续性肾脏替代治疗常用的抗凝方案

CRRT抗凝剂选择多种多样,目前临床使用最多的是普通肝素抗凝以及局部枸橼酸钠抗凝,其他抗凝剂国内也有应用,但总体临床证据不多。

(一) 普通肝素抗凝

普通肝素是一种葡萄糖胺聚糖,由葡萄糖胺和艾杜糖醛酸的重复硫酸二糖组成,由内皮细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞合成。普通肝素可提高酶抑制剂抗凝血酶Ⅲ的活性,从而增强抗凝血酶Ⅲ抑制因子Xa(Stuart-Prower因子)、Ⅱa(凝血酶)、Ⅸa、Ⅺa和Ⅻa活性^[3]。CRRT以普通肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为2 000 ~ 3 000 IU(30 ~ 40 IU/kg),维持剂量为5 ~ 10 IU·kg⁻¹·h⁻¹。同时建议监测活化部份凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT),目标是维持APTT延长至基础值的1.2 ~ 1.5倍。

普通肝素是CRRT最常用的处方抗凝剂,具备成本低廉、操作简便应用范围广、可与鱼精蛋白拮抗等优点,有研究表明,使用普通肝素作为抗凝剂在持续肾脏替代治疗中的PT、CT和PF1+2的水平均低于对照组^[4],这表明UF具有较强的抗凝效果。

然而,普通肝素可引发肝素诱导的血小板减少症、易产生耐药性、出血风险高。有研究发现^[7],UFH有可能导致严重的低钠血症及高血钾症,停用后,这些电解质紊乱会发生逆转。有实验研究表明,应用普通肝素的患者gbACT在透析过程中显著延长,CR显著低于上机前和正常水平,PF1+2减少,这表明患者在过程中和下机前,都有较高的出血风险,虽然普通肝素的抗凝作用明显,但是可能诱发出血。因此,对于合并出血风险且未接受抗凝药物治疗的患者,进行CRRT时,建议不使用普通肝素的方式抗凝^{[5][6][7]}。

(二) 局部枸橼酸钠抗凝

局部枸橼酸钠抗凝(regional citrate anticoagulation,

作者简介:李蓉(1996.11-),女,汉,广东揭东人,本科,研究方向:护理方向。

RCA)是指在血液滤器前端输入枸橼酸钠溶液,与血液中游离的钙离子螯合形成枸橼酸钙,防止凝血酶原转化为凝血酶,从而达到抗凝的目的。2022年连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南提出,进行CRRT时,只要患者无使用枸橼酸禁忌,推荐使用局部枸橼酸抗凝^{[3][8]}。

枸橼酸钠相对于普通肝素,其优点在于使用前者抗凝滤器及管路的使用时间长于后者。研究表明,对于合并(acute kidney injury, AKI)的重症患者,局部枸橼酸抗凝的抗凝效果明显优于普通肝素(体外循环寿命47 h比26 h, $P < 0.01$),并能显著减少出血(5.1%比16.9%)及感染(4.9%比20.3%)并发症^[9]。一项大样本多中心前瞻性RCT共纳入212例患者及857次CRRT,发现局部枸橼酸抗凝效果明显优于局部肝素化(体外循环回路泵入鱼精蛋白)的抗凝方式(体外循环寿命39.2 h比22.8 h, $P = 0.004$),使用枸橼酸钠进行抗凝的患者中,出现抗凝相关不良反应的病例数明显少于局部肝素化组的患者^[10]。

但枸橼酸局部抗凝也有明显的局限性,研究表明,采用枸橼酸钠会存在并发症问题,如低血钙症、酸碱失衡等,故在持续性肾脏替代治疗中需要根据血气分析结果及时调整葡萄糖酸钙的流速以及枸橼酸钠的速度、浓度,从而防止不良事件的发生^[11]。

二、甲磺酸萘莫司他在连续性肾脏替代治疗中的临床应用

(一) 作用机制

甲磺酸萘莫司他(NM)是一种合成的短效丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要抑制凝血酶、凝血因子VII a、Xa、XII a、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶、补体和血小板活化^[12]。NM为540道尔顿,主要代谢途径为肝脏和血液半衰期8 min,40%可被透析清除。由于其代谢迅速且可被透析器部分清除,类似局部抗凝的作用减少了患者的出血风险^[13]。

(二) 临床应用

NM由日本鸟居药品株式会社研发,其作为出血性并发症较少的抗凝剂于1989年在日本发售,用于CRRT患者抗凝治疗,特别是出血高风险CRRT患者。2013年,HWANG对222例重症监护病房CRRT患者回顾性分析发现,使用NM的滤过器中位寿命明显大于肝素(24.30h > 17.50h, $P < 0.01$)^[13]。日本危重病患者血液净化协会的调查研究结果也表明,有84.3%患者使用NM作为抗凝剂,远高于UFH(11.5%)^[12]。Kamijo等人比较了日本42家医院的1216例患者应用

NM和常规抗凝的临床预后,发现NM组患者的死亡率显著低于常规抗凝组(住院死亡率:29.5%比40.3%, $P = 0.009$ 。重症监护室死亡率:18.3%比26.9%, $P = 0.017$ ^[14]。提示NM作为抗凝剂在改善CRRT患者预后中具有一定优势。

在临床使用中,NM需要现配现用,通常在体外循环开始前,将NM 20mg溶解(用5%葡萄糖注射液溶解,取不少于1ml,加到规格10mg的药瓶中;或取不少于5ml,加到规格50mg的药瓶中,使其完全溶解)后注入生理盐水(normal saline, NS) 500ml中,预冲血液体外循环回路。体外循环开始后,将NM溶解后以20–50mg/h的速度,通过抗凝剂注入管持续注入。

三、甲磺酸萘莫司他在连续性肾脏替代治疗中的抗凝优势

(一) NM的半衰期短

NM的半衰期为5–8 min,这一特性赋予了NM在临床使用上的灵活性和安全性。短半衰期意味着药物在体内能迅速代谢清除,从而在治疗停止后能快速恢复患者的自然凝血功能,减少了长期抗凝可能导致的潜在风险^[15]。PAK等人^[16]将NM应用于33名正在接受血液透析且易出血的患者,避免使用肝素,其药物浓度和抗凝活性在血液透析期间是稳定的,血液透析后其抗凝活性立即下降。Choi也在研究中指出,NM分子量低,半衰期仅为8 min,适用于高危出血风险患者CRRT期间体外循环回路中的抗凝治疗^[12]。因此,由于其分子量小、半衰期短,且可通过血液和肝脏双通道代谢的优势,已成为日本重症监护患者进行CRRT治疗首选的抗凝剂。

(二) NM导致的出血风险低

出血是CRRT过程中使用抗凝剂时不可忽视的并发症之一。现有研究指出,相比于传统抗凝剂如肝素,使用NM更安全尤其是对伴有活动性出血及有出血倾向的患者更具有优势^[17]。这一优势归因于其选择性抑制Xa因子的机制,减少了对其他凝血途径的干扰,从而在维持有效抗凝的同时,保护了患者的凝血稳态^[18]。在日本的一项研究中表明,NM抗凝治疗出血风险约为3.3%,远低于低分子肝素抗凝27%^[19]。林青伟通过实验得出结论,应用NM成功救治1例泌尿系统结石并感染导致脓毒症性凝血病患者中,使用NM抗凝治疗全程未发现有出血表现,故NM可作为高出血风险的脓毒症性凝血病患者抗凝治疗的选择之一,更适合需要进行血液净化治疗的脓毒症性凝血病患者^[20]。多个临床试验和meta分析均证

实, NM的使用与较低的出血事件发生率相关, 特别是在高出血风险的患者群体中, 为安全实施CRRT提供了新的可能。

(三) NM可延长过滤器使用时间

应用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂单个过滤器平均使用时间明显长于无肝素组^[21]。Choi等将使用NM作为抗凝剂组与不使用抗凝剂组进行随机对照试验, 结果表明: 与不使用抗凝剂组相比, NM使用组的血液过滤器平均寿命更长(NM: 31.7 h vs 不使用抗凝剂组: 19.5 h, $P=0.035$)^[22]。Hwang等将使用NM作为抗凝剂组与将使用UFH作为抗凝剂组使用的血液过滤器寿命和安全性进行比较, 结果显示: 与UFH相比, NM血液过滤器寿命明显更长(NM: 24.3 h vs UFH: 17.5 h, $P<0.01$)且APTT延长, 但出血事件未增加^[23]。可见, NM应用于临床CRRT, 能延长血液过滤器的寿命, 有效控制CRRT治疗过程中的凝血风险, 提高治疗的安全性。

四、甲磺酸萘莫司他抗凝在连续性肾脏替代治疗中应用的局限性

不良反应是影响甲磺酸萘莫司他应用的主要因素之一。有国外文献报道, 注射用甲磺酸萘莫司他用于血液体外循环时的抗凝时, 不良反应有: 休克、过敏症状(0.16%), 高钾血症(0.02%), 低钠血症(发生率不明), 血小板减少(0.02%), 白细胞减少(发生率不明), 肝功能异常、黄疸(发生率不明)^{[24][25][26]}。其中, 高钾血症是最常见的甲磺酸萘莫司他不良反应。在CRRT过程中, 可精确控制溶质, 最大限度消除不良反应。另外, 也有关于甲磺酸萘莫司他引起严重过敏性反应的报道^[27], 对此应立即停药并避免再次使用。NM不良反应发生率较低, 但仍应注意识别。在临床应用中应注意观察和监测

凝血功能指标、肝功能指标等, 及时观察有无发生NM的相关不良反应和相关副作用。

结语

在肾脏替代治疗过程中, 抗凝药物的选择尤其重要。对于高危出血且需要维持性血液透析的患者, 选择甲磺酸萘莫司他作为抗凝方案安全且有效。与RCA、UFH相比, 其半衰期短、导致的出血风险低、可延长过滤器的使用时间, 因此可安全有效应用于普通血液透析患者的抗凝治疗。NM在临床应用中展示了良好的体外抗凝优势, 2024年3月份, 甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识形成, 对于推进我国血液净化的高质量发展具有重要的意义。随着NM越来越多的应用于临床治疗, 其相对于其他抗凝剂的优势、劣势、使用过程中的监测指标等需要进一步探究和试验。

参考文献

- [1] 王大为, 付研. 连续性肾脏替代治疗. 中国临床医生杂志, 2014, 42(7): 86-88.
- [2] 师延刚, 于晓琳, 耿玉安, 等. 不同抗凝方案在接受连续肾脏替代疗法的急诊脓毒症患者中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2024, 33(02): 341-344.
- [3] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(11): 1016-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220620-00149.
- [4] 陈萍. 用不同的抗凝药对接受血液透析治疗的患者进行抗凝治疗的效果对比[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(14): 143-144.