



甲磺酸奈莫司他抗凝血液净化治疗尿毒症合并脑出血 1 例并文献回顾

黄静, 李露*

(西安医学院第一附属医院, 陕西 西安 710000)

摘要: 连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是指一组体外血液净化的治疗技术, 其合理的抗凝是保证血液净化顺利实施的前提和关键。理想抗凝剂选择是要求具有最充分的抗凝效果、最小化的出血并发症、可有效维持滤器滤过效能、维持体外循环通畅。目前CRRT的常用抗凝剂包括肝素、低分子肝素、枸橼酸、阿加曲班等, 当抗凝剂存在禁忌证时, 也可采用无抗凝剂的方式。截至目前国内关于甲磺酸奈莫司他 (nafamostat mesilate, NM) 作为抗凝剂在连续性肾脏替代治疗中应用的数据极少, 本研究通过报道甲磺酸奈莫司他抗凝连续性肾脏替代治疗作用于尿毒症合并脑出血患者 1 例, 在前期无抗凝、枸橼酸钠抗凝期间均出现III级管路凝血后采用甲磺酸奈莫司他局部抗凝顺利完成CRRT, 笔者总结甲磺酸奈莫司他作为抗凝剂在血液净化的特点, 为临床尿毒症合并脑出血患者的血液净化提供一定经验。

关键词: 甲磺酸奈莫司他; 连续性肾脏替代治疗; 抗凝; 尿毒症合并脑出血

中图分类号: R722.15+1

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.55.022

本文引用格式: 黄静, 李露. 甲磺酸奈莫司他抗凝血液净化治疗尿毒症合并脑出血 1 例并文献回顾[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(055): 120-123.

A Case Report and Related Literature Review: Uremia Complicated with Cerebral Hemorrhage Treated with Nemolimstat Mesylate Anticoagulation during Blood Purification

HUANG Jing, LI Lu*

(The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi 710000)

ABSTRACT: Continuous renal replacement therapy (CRRT) is a group of in vitro blood purification treatment techniques, and its reasonable anticoagulation is the premise and key to ensure the smooth implementation of blood purification. The ideal anticoagulant choice is to have the most adequate anticoagulant effect, minimize bleeding complications, effectively maintain the filtration efficiency of the filter, and maintain cardiopulmonary bypass. At present, the commonly used anticoagulants for CRRT include heparin, low molecular weight heparin, citrate, agtoban, etc. When contraindications of anticoagulants exist, anticoagulant free method can also be adopted. Up to now, there are few data about the application of Nafamostat mesilate (NM) as an anticoagulant in continuous renal replacement therapy in China. In this study, we reported the effect of neamostat mesilate as an anticoagulant in continuous renal replacement therapy in a patient with uremia complicated with cerebral hemorrhage. In this case, grade III pipeline coagulation occurred both in the early period without anticoagulation and in the period of sodium citrate anticoagulation. After that, local anticoagulation of nemorestat mesylate was used to successfully complete CRRT. The author summarized the characteristics of nemolimstat mesylate as an anticoagulant in blood purification, providing some experience for the blood purification of patients with clinical uremia complicated with cerebral hemorrhage.

KEY WORDS: nemorestat mesylate; continuous renal replacement therapy; anticoagulant; uremia with cerebral hemorrhage

作者简介: 黄静, 女, 汉族, 陕西, 医学硕士, 住院医师, 主要从事早期慢性肾脏病的防治及基础研究。

通信作者*: 李露, 女, 汉族, 陕西, 医学博士, 副主任医师, 主要从事终末期肾病的诊治与治疗研究。

0 引言

连续性肾脏替代治疗是终末期肾脏病患者肾脏替代治疗方式之一，抗凝治疗是提高透析质量的重要环节。临床上抗凝方式多样，但国内关于甲磺酸奈莫司他体外局部抗凝的研究鲜有报道，本研究通过报道我院甲磺酸奈莫司他抗凝血液净化治疗尿毒症合并脑出血1例及文献复习，为高危出血患者行血液净化抗凝剂的选用提供参考及诊治经验。

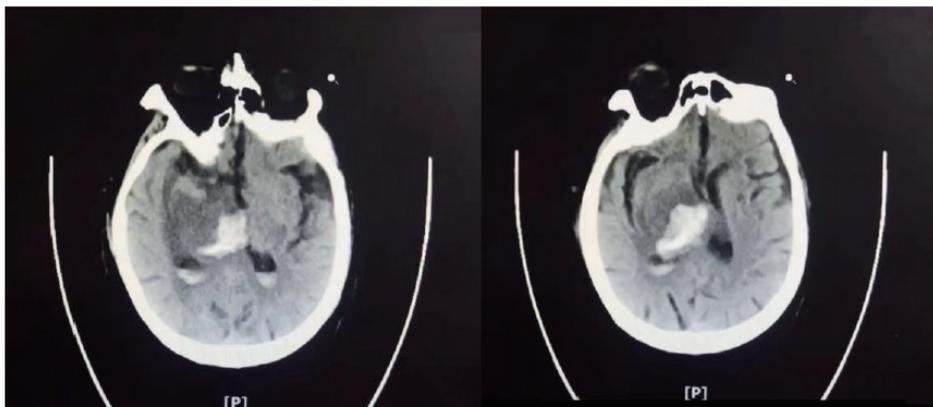
1 病历资料

患者男性，73岁，以“肾功异常3年，意识不清1小时”之代诉入院。3年前患者因感间断胸闷、气短不适就诊我院心血管内科，查肾功：尿素11.5mmol/L、肌酐394.0 μ mol/L/L，诊断“慢性肾功能不全”，建议患者口服药物护肾治疗，患者拒绝药物治疗且未规律随诊。半年前患者再次因胸闷、气短就诊我科，查肾功：尿素12.00mmol/L、肌酐420.2 μ mol/L，内生肌酐清除率6.68mL/min，诊断“慢性肾脏病5期”，给予药物护肾治疗，院外未规律随诊。1小时前家属发现患者意识不清，平躺在地，呼之不应，问之不答，无口吐白沫、四肢抽搐、肌肉震颤，无大小便失禁，为求进一步治疗就诊我院急诊，急诊行颅脑CT示“右侧丘脑侧脑室旁脑出血，出血破入脑室，量约33mL，周围见环状水肿带，右侧脑室受压，大脑中线左偏约6mm；左侧基底节区、双侧脑室周围腔梗及脱髓鞘改变，左顶枕部头皮血肿，脑萎缩，全组副鼻窦炎”。急诊以“急性脑出血”之诊断收住我院神经外科。详细追溯病史后家属诉10余年前发现左肾萎缩，当时肾功能正常；3年前诊断为肾囊肿、慢性心力衰竭，均未规律诊治。查体：意识浅昏迷，双肺呼吸音粗，两肺均可闻及湿性啰音，心、腹查体未见明显异常，双下肢轻度对称凹陷性水肿。

GCS6分(E2 V1 M3)，双侧瞳孔等大等圆，直径约1.0mm，直接、间接对光反射均消失，四肢肌力查体不合作，强刺激左上肢及左下肢可回缩，四肢肌张力无异常，未见不自主运动，左侧Babinski征阳性，余神经系统查体不合作。入科后辅助检查：血气分析：PH：7.13；肾功：尿素17.00mmol/L、肌酐673 μ mol/L；NT-proBNP：>25000pg/mL；出入量严重负平衡，考虑慢性肾衰竭急性加重、代谢性酸中毒、心力衰竭，存在紧急透析指针，我科给予行右股深静脉置管后立即行连续性肾脏替代治疗，治疗模式连续静-静脉血液透析滤过(CVVHDF)，滤器型号M100，前稀释，给予无抗凝方式行血液净化治疗，治疗前给予40mg/L的肝素生理盐水预冲、保留20min后，再给予生理盐水500mL冲洗，治疗约2.5h后出现管路III级凝血，为保证透析顺利进行，给予更换管路并依据血气结果，调整抗凝方式为枸橼酸钠(200mL/h)，静脉端持续10%葡萄糖酸钙泵入，治疗约6h后，再次出现滤器+静脉壶严重凝血，治疗无法进行，动态复查血指标仍提示需行CRRT治疗，我们再次更换管路，并调整抗凝方式为甲磺酸奈莫司他，将甲磺酸奈莫司他20mg溶于500mL 0.9%氯化钠溶液水预冲，按照公斤体重给予合理剂量行局部抗凝(25mg/h)，后续持续顺利治疗，未出现因为意外凝血被迫下机情况，在累计治疗24h后安全下机，下机后滤器管路均I级凝血，血气、电解质、血凝等各项监测指标控制在有效范围内，治疗顺利。

2 讨论

连续性肾脏替代治疗因其血流动力学稳定、持续而平稳的清除氮质血症及炎性介质等特点，已成为重症患者稳定内环境、为受损器官的恢复创造条件的优势选择^[1]，由于其治疗时间较普通透析明显延长，因此对抗凝剂的要



求更高。抗凝治疗是在评估患者凝血功能后，个体化选择相应的抗凝药物及剂量，并对其监测、评估凝血状态和调整用药，以保证血液在透析管路和透析器中的流动状态，保障血液透析的顺利完成，抗凝过度或不足均可导致并发症或严重影响血透治疗质量^[2]。

甲磺酸萘莫司他作为广谱强效的丝氨酸蛋白酶抑制剂，对凝血系统、血小板系统的各类酶系均有抑制作用，其相对分子量为540Da，半衰期仅8min^[3]，快速代谢可在血液净化时仅在体外循环回路中发挥局部抗凝作用，而在体内迅速失活以实现抗凝的安全管理。

甲磺酸萘莫司他因其；①仅在体外循环回路内发挥抗凝作用；②可抑制体外循环中各种酶的活性；③与肝素不同，不会出现对脂质代谢及骨钙的影响；④抑制血小板活化等优势逐步应用于临床血液透析治疗中^[4]，给药时首先将甲磺酸萘莫司他20-40mg加入0.9%氯化钠溶液，预充洗体外循环管路，治疗过程中，将溶于5%葡萄糖溶液的NM以20-50mg/h的速度持续注入吸附柱。NM容易被活性炭高效吸附，从而导致活性炭上吸附的其他物质脱落，所以不能用于使用活性炭的血液净化疗法中，而且因半衰期较短，在血浆吸附等体外循环时间长的治疗中，有可能需要向分离出来的血浆中再次给药，此外，NM会抑制钾的排泄、促进钠的排泄，可能会出现高钾血症或低钠血症^[5, 8]，但是在透析过程中通过对溶质的精确管控可使其基本不会出现，最后，由于可能会出现休克、类似过敏症状，过敏性休克和过

敏反应发生率分别为0.1%及0.03%，因此治疗过程中要充分进行观察，一旦有症状，要立即停止给药，进行妥善处理^[6]。

尿毒症患者多有血小板黏附和聚集功能障碍，合并出血倾向的发生率较高^[7]。有研究显示，对于有出血倾向的患者进行血液净化，与普通肝素抗凝相比较，甲磺酸萘莫司他抗凝时出血风险的发生率由64%显著降至4%^[8]，CHOIH等人也证实了NM在高危出血患者血液透析抗凝时安全性的重要意义^[9]。此外，有学者就甲磺酸萘莫司他的有效性与肝素抗凝进行了随机对照试验，研究结果显示甲磺酸萘莫司他在高危出血患者行连续性肾脏替代治疗中与肝素抗凝未见显著差异，具有确实有效性^[10]，此外其他研究也证实NM在抗凝方面与肝素相比，具有相似的临床有效性^[11]。关于甲磺酸萘莫司他抗凝对滤器寿命的影响也在临床中得到了确证，HWANGSD等人对222例重症患者行CRRT回顾性分析发现，使用NM的滤过器中位寿命明显大于肝素^[12]，Lee YK等人对73例重症患者行CRRT前瞻性对照研究中发现使用NM的滤器寿命明显优于无抗凝^[13]。

综上所述，在高危出血患者中，如何有效及合理调节凝-抗凝、减少出血、保证体外循环通畅，这是行血液透析治疗时高度关注的问题。甲磺酸萘莫司他对于高危出血患者、围手术期患者的抗凝提供了临床应用潜在价值，可能是特殊患者CRRT抗凝的优势候选。但基于我国关于此数据较少，仍需进一步进行大量的

临床比较研究。

参考文献

- [1] 余毅,王琰,黄继义.几种连续肾脏替代治疗技术的优缺点比较[J].中国血液净化,2021,20(12):801-804.
- [2] 张灿桐,蔡晚霞,尹良红,等.血透患者的不同抗凝方式研究进展[J].临床医学工程,2021,28(S1):49-52.
- [3] 刘志艳,向倩,崔一民.甲磺酸萘莫司他临床应用的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2020,36(15):2368-2372.
- [4] Arimura T, Abe M, Shiga H, et al. Clinical study of blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013[J]. J Artif Organs, 2017, 20(3):244-251.
- [5] Muto S, Imai M, Asano Y. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate[J]. Gen Pharmacol, 1995, 26(8):1627-32.
- [6] Kim HS, Lee KE, Oh JH, et al. Cardiac arrest caused by nafamostat mesilate[J]. Kidney Res Clin Pract, 2016, 35(3):187-9.
- [7] 周才芳,姚筱.高出血风险的血液透析患者抗凝方案优化[J].中华保健医学杂志,2021,23(05):438-440.
- [8] 北村伸哉,张凌.甲磺酸萘莫司他在连续性肾脏替代治疗中的抗凝应用[J].华西医学,2018,33(07):801-805.
- [9] CHOI JH, BYUNSY, NAMA, et al. Evaluation of nafamostat mesilate as an alternative anticoagulant during intermittent hemodialysis in healthy Beagle dogs[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2018, 28(2):122-129.
- [10] Han SJ, Han W, Song HJ, et al. Validation of Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Large-Animal Experiment[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 51(2):114-121.
- [11] Choi JH, Byun SY, Nam A, et al. Evaluation of nafamostat mesilate as an alternative anticoagulant during intermittent hemodialysis in healthy Beagle dogs[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2018, 28(2):122-129.
- [12] HWANG SD, HYUNYK, MOONSJ, et al. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(3):208-216.
- [13] Lee YK, Lee HW, Choi KH, et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e108737.