

Clinical application of nimesulide methanesulfonic acid as an anticoagulant in continuous renal replacement therapy

Yijie Jiang Long Jiang Zhen Cao Dong Xiao*

Xinjiang People's Hospital, Urumqi, Xinjiang, 830000, China

Abstract

Continuous renal replacement therapy (continuous renal replacement therapy, CRRT) has become the most common form of critical organ support for critically ill patients. However, CRRT has its limitations, with the primary drawback being the need for continuous anticoagulation to prevent clotting in the extracorporeal circuit. While anticoagulation is necessary during CRRT to extend the filter's lifespan, most patients requiring CRRT are at risk of bleeding. For patients at high risk of bleeding, the extracorporeal anticoagulation of CRRT poses a significant challenge. Consequently, Nimesulide Mesylate (nafamostatmesylate, NM) was developed as a new extracorporeal anticoagulant. NM has a short half-life, rapid metabolism in the body, and a low risk of bleeding, making it widely used in Japan and South Korea. It is commonly used as an extracorporeal anticoagulant for CRRT in patients at risk of bleeding. Currently, most clinical data on NM come from Japan and South Korea, and China lacks extensive clinical data and experience with NM in continuous renal replacement therapy.

Keywords

continuous renal replacement therapy; nimesulide methanesulfonate; extracorporeal anticoagulation

甲磺酸萘莫司他作为连续性肾脏替代治疗抗凝药物的临床应用

蒋毅杰 蒋龙 曹针 肖东*

新疆维吾尔自治区人民医院, 中国·新疆 乌鲁木齐 830000

摘要

目前,连续性肾替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)已成为危重患者最常见的重要器官支持形式。但CRRT也有其局限性,CRRT的主要缺点是需要持续抗凝以防止体外回路凝血。虽然在CRRT过程中需要抗凝来延长滤器的使用寿命,但大多数需要CRRT的患者都有出血的风险。对于有着高出血风险的患者,CRRT的体外抗凝是一项严峻的挑战。因此甲磺酸萘莫司他作为体外新型抗凝剂应运而生。甲磺酸萘莫司他(nafamostatmesylate, NM)半衰期短,体内代谢快、出血风险低,在日本及韩国已广泛使用,常用其作为有出血风险患者的CRRT体外抗凝剂,目前关于甲磺酸萘莫司他的临床数据多来自于日本及韩国,中国缺少甲磺酸萘莫司他作为连续性肾脏替代治疗的大量临床数据及临床应用经验。

关键词

连续性肾脏替代治疗; 甲磺酸萘莫司他; 体外抗凝

1 引言

重症监护室(ICU)的急性肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)已经从主要使用间歇性血液透析(以及不太常见的腹膜透析)转变为几乎完全使用连续性肾替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)。连续性肾脏替代治疗能够在不影响血流动力学稳定性的情况

下,清除溶质、调节体温、控制容量负荷、纠正酸碱失衡等^[1]。研究发现CRRT是75%以上危重患者的初始肾脏替代治疗方式^[2]。CRRT时,血液接触体外循环回路非生物表面,使体外循环回路凝血成为最常见的并发症^[3]。有效抗凝能预防体外循环回路过早凝血,维持回路通畅,平衡凝血和出血风险,减少并发症^[4,5]。目前,最常用的抗凝处方是局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)和全身普通肝素抗凝(unfractionated heparin, UFH),都存在相应的使用禁忌证和副作用。尤其对伴有出血高风险重症患者来讲,CRRT抗凝治疗更是一项挑战。甲磺酸萘莫司他(nafamostatmesylate, NM)半衰期短,出血风险低,常用作CRRT抗凝。它也存在发生不良反应等局限性,并且国内尚缺少相关临床研究。笔者通过总结NM在CRRT中的作用机制、使

【作者简介】蒋毅杰(1998-),男,中国陕西咸阳人,在读硕士,从事重症医学研究。

【通讯作者】肖东(1964-),女,中国新疆乌鲁木齐人,本科,主任医师,从事脓毒症研究。

用方法、抗凝疗效、局限性等,为后续临床研究提供参考。

2 作用机制

甲磺酸萘莫司他(NM)的化学结构为6-氨基-2-萘基-4-胍苯甲酸二甲磺酸盐,分子量为539,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂。该药物在血浆中的代谢速度较快,其清除半衰期仅为8分钟。其临床适应范围主要包括:体外循环中的抗凝处理、各类胰腺炎(包括急性胰腺炎、慢性胰腺炎急性加重、造影后胰腺炎、创伤性胰腺炎及术后胰腺炎)以及弥散性血管内凝血(DIC)[10]。该药物具有独特的抗凝机制,其作用不依赖于抗凝血酶途径,同时能够对多种凝血因子(II a、X a、XII a)以及激肽释放酶和溶血酶产生抑制作用,还可阻断补体激活和血小板活化过程。在连续性肾脏替代治疗(CRRT)中,由于其分子量较小且半衰期短暂,药物可在体外循环中被有效清除,即使有少量进入体内也会迅速被肝脏羧酸酯酶代谢,因此特别适合作为仅在体外循环中发挥作用的抗凝剂。鉴于其适中的半衰期和显著的抗纤溶特性,同时具有较低的出血风险,该药物于1989年在日本获批上市,主要用于CRRT患者的抗凝治疗,尤其适用于存在高出血风险的CRRT患者群体。

3 使用方法

NM需临时配制,通常采用5%葡萄糖注射液作为溶解介质,其配比标准为1ml:20mg,具体操作应严格遵循药品使用说明。为防止产生沉淀或结晶现象,不得使用生理盐水或含无机盐的溶液进行溶解。常规操作中,将20mg NM溶解后,需与500ml生理盐水充分混合,并预先充入体外循环系统。在连续性肾脏替代治疗(CRRT)过程中,NM通过滤器前端持续注入循环回路,初始给药速率通常设定为20mg/h。临床实践中,需依据患者活化凝血时间(ACT,80~150s)或活化部分凝血活酶时间(APTT,其安全范围尚未明确)的实时监测结果,动态调节NM用量。研究数据显示,滤器平均使用寿命为22.0~25.5小时,出血事件发生率为4.0%~6.6%。虽然NM的抗凝效果呈现剂量依赖性,但其最佳给药剂量仍未明确,临床常规维持剂量范围为10~30mg/h。目前,关于NM抗凝治疗的有效剂量范围及监测指标尚未形成统一共识。

4 抗凝效果

4.1 NM抗凝比无抗凝剂

针对高危出血患者,血液透析过程中常采用无肝素抗凝策略,并通过0.9%氯化钠溶液进行管路冲洗。然而,这种处理方式易导致透析器及管路系统出现凝血现象,不仅影响治疗时间的稳定性,还会降低透析充分性和实际超滤效果。有研究表明,在急性肾损伤患者接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)时,采用NM抗凝剂可使滤器使用时间达到21.8小时的中位值,且未出现严重出血并发症,但活化部分

凝血活酶时间(APTT)较基线值显著增加 $[(73.9 \pm 24.3)s$ 对比 $(46.7 \pm 13.1)s, P < 0.01]$ 。另一项韩国研究对243例存在出血风险的CRRT患者进行观察,当滤器平均使用寿命不足12小时时即启用NM抗凝,结果显示62例(25.5%)接受NM抗凝的患者,其滤器使用时间中位数从10.2小时提升至19.8小时,虽仍低于未使用抗凝剂的181例(74.5%)患者的27.5小时,但两组在输血频率和输血量方面未见显著差异。值得注意的是,74.5%的高出血风险患者采用无抗凝CRRT时,滤器使用寿命仍可维持在12小时以上。两项研究均证实NM抗凝能有效延长滤器使用时间,其中第一项研究采用30mg/h的起始剂量,高于第二项研究的10mg/h,且后者研究对象具有更高的凝血倾向。研究结果表明,当无抗凝CRRT无法保证滤器使用寿命(低于12小时)时,引入NM抗凝可能是一种可行的替代方案。

4.2 NM与肝素(UFN)的比较

肝素的抗凝机制主要依赖于与抗凝血酶III(AT-III)和肝素辅因子II的相互作用,通过特异性抑制凝血因子II a和Xa,实现对凝血级联反应的阻断,从而展现出显著的抗凝效果。研究发现,未分级肝素(UFH)在体内的代谢过程主要涉及肝脏和血管内皮细胞分泌的肝素酶,但由于其药代动力学特征较为复杂,导致代谢清除机制呈现出多样化的特点。肝素在临床CRRT抗凝中并发症包括出血、血小板减少、过敏反应、血脂异常、骨质疏松等,而在临床中,当医生未选择UFN作为CRRT抗凝剂时,往往是因为其相对于其它抗凝药物较高的出血风险。Shohei Makino等人通过回顾性分析,发现NM的使用往往与较低的出血并发症风险相关(6.6% vs. 16%;优势比,0.37;P=0.16),倾向评分匹配产生了30例NM患者和15例基线特征良好的UFH患者。在倾向评分匹配的队列中,NM的使用与出血并发症风险的降低显著相关(3.3% vs. 27%;优势比,0.09;P=0.04)。但NM患者和UFH患者的中位滤膜寿命无显著差异(25.5小时 vs. 30.5小时,P=0.16)。

4.3 NM与枸橼酸的比较

随着血液净化技术的普及,其在凝血功能障碍及出血风险较高患者中的应用日益广泛。局部枸橼酸抗凝技术通过体外循环动脉端注入枸橼酸,使其与血清钙离子结合生成可溶性枸橼酸钙复合物,从而降低血清钙离子水平,抑制凝血级联反应。这一过程具有可逆性,当补充足量钙离子后,枸橼酸的抗凝作用消失,机体的凝血功能得以恢复。由于体外循环中枸橼酸与钙离子的螯合作用,导致血清钙离子浓度明显下降。少量未被清除的枸橼酸钙进入体内后,主要在肝脏参与三羧酸循环代谢,最终生成碳酸氢根离子。该抗凝方法可能引发低钙血症、转氨酶水平升高、代谢性碱中毒、枸橼酸蓄积及高钠血症等不良反应。因此,在实施治疗时,需持续监测钙离子和钠离子等电解质水平,同时关注酸碱平衡状态及肝功能指标的变化。NM仅在日本、韩国被广泛使用,目前缺少NM与RCA直接比较的文献。最近,1项关

于 NM 与 RCA 治疗儿童 CRRT 的安全性和有效性的回顾性队列研究纳入了 78 例患者接受 NM, 38 例患者接受 RCA, NM 与 RCA 的风险比随时间变化 (HR 7.0;2.1-5.0,33 小时时 $p = 0.5$ 至 HR 5.1;3.23-7.0,334 小时时 $p = 72.5$)。滤器存活率缺乏差异,控制滤器表面积、导管直径和 CKRT 前血小板计数。两组间大出血率无差异 (NM: 5% vs RCA: 9%)。目前,在 CRRT 治疗中,NM 抗凝在滤器使用寿命、适用人群、不良事件、治疗成本等方面是否优于 RCA 仍需验证。

4.4 抗凝效果评估

NM 的半衰期仅 8 分钟,其通过抑制多种丝氨酸蛋白酶(如凝血因子 II a、X a、X II a, 激肽释放酶及补体系统)发挥抗凝作用,且不依赖抗凝血酶 III,这一机制使其在体外循环中具有高效局部抗凝活性。与肝素依赖抗凝血酶 III (AT III) 的作用机制不同,NM 直接抑制凝血级联反应的关键酶,这一特性使其在 AT III 缺乏或肝素诱导性血小板减少症 (HIT) 患者中具有显著优势。NM 进入体内后可通过肝脏羧酸酯酶快速代谢为无活性产物,进一步降低全身出血风险。这种“体外局部抗凝、体内快速清除”的特性,使其尤其适用于合并肝素诱导性血小板减少症 (HIT) 或活动性出血的重症患者。NM 的推荐剂量为 10-30 mg/h,但最佳剂量尚未统一。Miyatake Y 等发现静脉端 ACT 延长至 262s 以上时为危险值。因此,日本血液净化学会《血液净化手册第 3 版》将静脉端 ACT 值设定为 180 ~ 250s。Nakae H 等人的研究也发现:在进行 CRRT 治疗时,NM 的剂量与滤器前的 ACT 值显著相关。目前已有相关研究通过监测甲磺酸萘莫司他血药浓度来评估 NM 的抗凝效果以及评价其安全性,其将 NM 注入前、血滤前及血滤后分为采血 A、B、C 三点,比较不同时间不同位点的血药浓度及 ACT 值进一步评估了 NM 的抗凝有效性及安全性。研究表明在使用 NM 作为体外抗凝剂治疗期间,滤器前位置 NM 药物水平显著上升,提示体外循环管路中的药物在此处达到峰值浓度,同时 ACT 值亦处于最高水平,证实 NM 在体外循环系统中能够迅速分布并发挥高效抗凝效应。经滤器处理后,C 点(滤器后)的 NM 浓度较 B 点呈现显著降低,ACT 值同步下降,这一现象反映了 NM 在血液滤过过程中具有较高的清除效率,从而防止了抗凝药物过量进入机体对凝血功能造成干扰。

5 局限性

甲磺酸萘莫司他的不良反应中,其中最主要的不良反应有过敏反应、低钾血症、粒细胞缺乏症等:已经有一些与过敏反应相关的不良反应的报道。有文献报道了一个病例,一个腕管综合征术前出现发热、颤抖、寒战、低血压、心动过速、恶心、呕吐等症状,手术被推迟 3 次。最初,由于 C 反应蛋白和降钙素原水平升高,患者被误诊为脓毒症。然而,由于症状仅在给予 NM 时出现,并且在 NM 给药终止后迅速消失,因此该病症被诊断为 NM 引起的过敏反应。因此,

当围手术期期间观察到发热等症状时,需要将 NM 引起的过敏反应作为鉴别诊断来分析患者的临床症状。建议 CRRT 期间每 6 小时监测血钾水平,并及时补充。此外,长期使用 NM 需警惕粒细胞减少,需定期监测血常规。

6 小结

CRRT 患者接受甲磺酸萘莫司他抗凝,是一个很好的备选方案,尤其适用于高出血风险及急性胰腺炎患者。NM 通过抑制多种丝氨酸蛋白酶发挥抗凝作用,且不依赖抗凝血酶 III,这一机制使其在体外循环中具有高效局部抗凝活性,且 NM 的半衰期仅为 8min,同时因其分子量小,可以在 CRRT 中被清除,即使部分 NM 进入体内也会被肝脏的羧酸酯酶快速分解,所以最适合作为仅在体外循环回路内发挥抗凝作用的抗凝剂。在应用 NM 作为其抗凝剂的过程中要注意其副作用,特别是其过敏风险。在 CRRT 中,目前临床最常见的抗凝剂为 RCA,同时在 2012 年改善全球肾脏病预后组织指定的急性肾损伤指南中,对于具有高出血风险的患者的 CRRT 治疗,推荐使用枸橼酸作为抗凝剂,但是因为其代谢性并发症问题不能长期应用。甲磺酸萘莫司他凭借其高滤过清除率和快速代谢特性,可作为高出血风险患者 CRRT 抗凝的优选方案。然而,其过敏风险及剂量标准化问题仍需进一步研究。甲磺酸萘莫司他凭借其半衰期短,体内代谢快、出血风险低,结合个体化监测和不良反应预防策略,甲磺酸萘莫司他有望在重症医学领域发挥更广泛的作用。

参考文献

- [1] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: A randomized clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52):e2392.
- [2] Makino S, Egi M, Kita H, et al. Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(1):16-21.
- [3] Miyatake Y, Makino S, Kubota K, et al. Association between intra-circuit activated clotting time and incidence of bleeding complications during continuous renal replacement therapy using nafamostat mesilate: a retrospective pilot observational study[J]. *Kobe J Med Sci*, 2017, 63(1):e30-e36.
- [4] Maruyama Y, Yoshida H, Uchino S, Yokoyama K, Yamamoto H, Takinami M, Hosoya T. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous veno-venous hemodialysis: a three-year retrospective cohort study. *Int J Artif Organs*. 2011 Jul;34(7):571-6. doi: 10.5301/IJAO.2011.8535. PMID: 21786254.
- [5] Nakamura Y, Tada K, Matsuta M, Murai A, Tsuchiya H. Anaphylactic Reactions Caused by Nafamostat Mesylate during Hemodialysis before Surgery for Carpal Tunnel Syndrome. *Case Rep Nephrol*. 2021 Dec 29;2021:1148156. doi: 10.1155/2021/1148156. PMID: 35003816; PMCID: PMC8731279.