

# 医学信息速递

## Medical Information Express

# 《那屈肝素临床应用药理学专家意见》解读

产品战略&医学与信息部

2022-12



传递最有价值的医学信息

# 目录

## CONTENTS

### 01 专家意见简介

- 基本信息
- 背景

### 02 专家意见重点内容

- 那屈肝素的药剂学特点
- 那屈肝素的药效学及药动学特点
- 那屈肝素的临床应用方案
- 特殊人群的使用
- 安全性问题及处理建议

### 03 专家意见提示



· 药物临床 ·

## 那屈肝素临床应用药学专家意见

徐蕾<sup>1</sup> 张伟霞<sup>1</sup> 许倍铭<sup>1</sup> 刘洪实<sup>1</sup> 姜慧婷<sup>1</sup> 李晚岚<sup>1</sup> 吕迁洲<sup>2</sup> 黄仲义<sup>3</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药理科 上海 200025; 2. 复旦大学附属中山医院药理科 上海 200032; 3. 上海市静安区中心医院药物流行病学办公室 上海 200040)

**摘要** 那屈肝素是一种低分子量肝素，使用方便，临床应用较广。可用于围手术期预防静脉血栓栓塞性疾病；治疗已形成的深静脉血栓；联合阿司匹林用于不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死急性期的治疗及预防血液透析体外循环中的血凝块形成等。本文重点介绍那屈肝素的药剂学特点、药效学及药动学特点、临床应用方案、特殊人群的使用、安全性问题及处理建议等，为临床医生提供用药参考，促进那屈肝素的合理应用。

**关键词** 那屈肝素 抗凝药 临床应用

中图分类号: R971.2; R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-153X(2022)11-0012-06

引用本文 徐蕾, 张伟霞, 许倍铭, 等. 那屈肝素临床应用药学专家意见[J]. 上海医药, 2022, 43(21): 12-17.

### Opinions of pharmaceutical experts on clinical application of nadroparin

XU Lei<sup>1</sup>, ZHANG Weixia<sup>1</sup>, XU Beiming<sup>1</sup>, LIU Hongshi<sup>1</sup>, JIANG Huiying<sup>1</sup>, LI WANLAN<sup>1</sup>, LYU Qianzhou<sup>2</sup>, HUANG Zhongyi<sup>3</sup>

(1. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. the GCP Office, the Central Hospital of Jing'an District, Shanghai 200040, China)

**ABSTRACT** Nadroparin is a low molecular weight heparin and can be easily and widely used in clinical practice. It can be used for the perioperative prevention of venous thromboembolic disease, the treatment of formed deep vein thrombosis, the treatment of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction in acute phase in combination of aspirin, and prevention of blood clot formation during hemodialysis extracorporeal circulation and so on. This article focuses on the pharmacological characteristics of nadroparin, pharmacodynamics and pharmacokinetic characteristics, clinical application programs, use in special populations, safety issues and suggestions and so on, so as to provide reference for clinical doctors and promote the rational use of nadroparin.

**KEY WORDS** nadroparin; anticoagulant; clinical application

肝素是由美国的 Jay McLean 于 1916 年发现的<sup>[1]</sup>，必须静脉内给药，并需要经常监测活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)。1976 年发现的低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 是肝素大分子中的一部分，这一发现引入了一种新的、对患者更方便的皮下给药方法，且不需要频繁地监测 APTT<sup>[2]</sup>。1978 年，全球第 1 个 LMWH——那屈肝素问世，之后，其他 LMWH 陆续被研发成功。目前上市的至少有 9 种化学性质不同的 LMWH，除了那屈

**作者简介:** 徐蕾, 主管药师, 研究方向: 抗凝药物临床药学; 吕迁洲, 主任药师, 研究方向: 医院药事管理通信作者: 黄仲义, 主任药师, 研究方向: 医院药学及新药临床试验

肝素是钙盐外，其他 LMWH 均是钠盐结构，且那屈肝素是临床最常用的 5 种 LMWH 之一<sup>[3]</sup>。近年来新型口服抗凝剂的上市扩大了医生在抗凝剂方面的选择，然而 LMWH 在急性血栓栓塞并发的预防和急性期治疗中仍有重要作用，本文旨在增加临床工作者对那屈肝素的了解，为临床医生提供更客观、全面的用药参考，从而促进那屈肝素的合理应用。

#### 1 那屈肝素的药剂学特点

那屈肝素采用亚硫酸钠注射液制备<sup>[4]</sup>，目前主要有粉针剂和水针剂两种剂型。粉针剂采用冷冻干燥技术制备，能保持药物原有的理化性质、易于长期稳定保存<sup>[5]</sup>，并易重新复水而恢复活性，但相对于粉针剂，水针剂不需

12

上海医药 2022 年 第 43 卷 第 21 期 (11 月 13 日)

## 《那屈肝素临床应用药学专家意见》



发表杂志: 上海医药

发表时间: 2022年11月

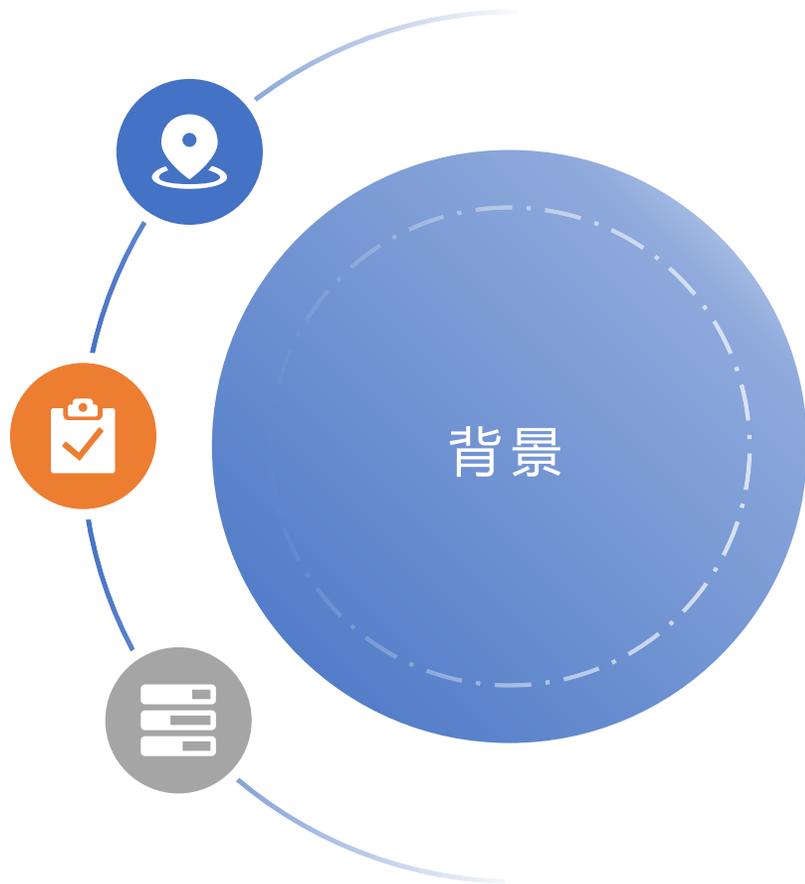
那屈肝素可用于围手术期预防静脉血栓栓塞性疾病；治疗已形成的深静脉血栓；联合阿司匹林用于不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死急性期的治疗及预防血液透析体外循环中的血凝块形成等。本文重点介绍那屈肝素的药剂学特点、药效学及药动学特点、临床应用方案、特殊人群的使用、安全性问题及处理建议等，为临床医生提供用药参考，促进那屈肝素的合理应用。



徐蕾, 张伟霞, 许倍铭, 等. 那屈肝素临床应用药学专家意见 [J]. 上海医药, 2022, 43(21): 12-17



传递最有价值的医学信息



1976年发现的低分子肝素（LMWH）引入了一种新的、对患者更方便的皮下给药方法，且不需要频繁地监测 APTT（活化部分凝血活酶时间）。1978年，全球第1个LMWH——那屈肝素问世。



目前上市的至少有9种化学性质不同的LMWH，除了那屈肝素是钙盐外，其他LMWH均是钠盐结构，且那屈肝素是临床最常用的5种LMWH之一。



近年来新型口服抗凝剂的上市扩大了医生在抗凝剂方面的选择，然而LMWH在急性血栓栓塞并发症的预防和治疗中仍有重要作用。

# 目录

## CONTENTS

### 01 专家意见简介

- 基本信息
- 背景

### 02 专家意见重点内容

- 那屈肝素的药剂学特点
- 那屈肝素的药效学及药动学特点
- 那屈肝素的临床应用方案
- 特殊人群的使用
- 安全性问题及处理建议

### 03 专家意见提示



# - 那屈肝素临床应用药学专家意见 -

1

2

3

4

5

那屈肝素的药剂学特点

药效学及药动学特点

临床应用方案

特殊人群的使用建议

安全性问题及处理建议



那屈肝素目前主要有粉针剂和水针剂两种剂型。

**粉针剂：能保持药物原有的理化性质、易于长期稳定保存，并易重新复水而恢复活性。**

**水针剂：不需要溶媒，临床使用操作较简单，可避免二次污染，且剂量更为准确。**

那屈肝素是钙盐制剂，皮下注射后稳定、速效，钙离子是细胞修复的成分，使内皮细胞损伤得以修复，**没有溶血作用，不会引起注射部位血肿、硬结。**

钙离子可以**增强 LMWH 抗 Xa 因子活性，加强抗血栓作用。**

使用钙盐类LMWH（那屈肝素钙）对于动物或患者骨密度的影响较小，**骨质疏松的发生率明显降低，患者的生存质量得到提高。**



# - 那屈肝素临床应用药学专家意见 -

1

那屈肝素的药剂学特点

2

药效学及药动学特点

3

临床应用方案

4

特殊人群的使用建议

5

安全性问题及处理建议



# 那屈肝素的药效学及药动力学特点：具有高效的抗 X a活性及较高的安全性

- 那屈肝素通过与抗凝血酶（AT）结合，抑制凝血因子 X a活性，从而快速抑制血栓形成，但对凝血因子 II a影响较小。
- 那屈肝素具有**高效的抗 X a活性及较高的安全性**。此外，那屈肝素发挥抗凝作用还可能与促进组织因子途径抑制物（TFPI）的合成和释放有关，产生抗血小板聚集作用。

LMWH	抗 X a/II a 比值
<b>那屈肝素</b>	<b>3.2</b>
贝米肝素	8.0
瑞肝素	4.2
依诺肝素	3.9
亭扎肝素	2.6
达肝素	2.5
舍托肝素	2.4

药代动力学	具体数值
平均分子量	3 600~5 000 道尔顿
吸收率	近100%（皮下注射）
血浆峰值	使用后约 3 h
代谢	通过肾脏以少量代谢的形式或原形清除。
表观分布容积	单次 3 075 IU 皮下注射给药后，20 位年轻健康志愿者的表观分布容积（Vd）为 6.77 L
基于抗 X a作用的半衰期	皮下给药：2.3~5 h 静脉给药：2.2~3.6 h
血浆清除率	健康人群：1.2~1.3 L/h 老年患者：0.59~0.78 L/h



# - 那屈肝素临床应用药学专家意见 -

1

那屈肝素的药剂学特点

2

药效学及药动学特点

3

临床应用方案

4

特殊人群的使用建议

5

安全性问题及处理建议



预防性治疗	具体方案
普通外科手术	<p><b>每日单次注射那屈肝素 3 075 IU，第 1 剂应在手术前 2 h 注射，随后每日 1 次</b>，平均使用时间小于 10 d。预防应贯穿整个危险期或至少要到患者能积极走动，不再有深静脉血栓形成的危险时停止。</p>
骨科手术（如髌关节置换手术）	<p>术前 12 h 及术后 12 h，一般那屈肝素<b>按照每日剂量 41 IU/kg 给药</b>，可达及包括手术后的第 3 日，从术后第 4 日起，按照每日 61.5 IU/kg 给药，应持续治疗，贯穿整个危险期或至少要到患者能积极走动，不再有深静脉血栓形成的危险时停止。应注意单次每日剂量应根据患者体质量调整：</p> <p><b>体质量 &lt; 51 kg</b>：从术前到术后第 3 日每日每次用量 2 050 IU，从第 4 日起每日每次用量 3 075 IU；</p> <p><b>体质量 51~70 kg</b>：从术前到术后第 3 日每日每次用量 3 075 IU，从第 4 日起每日每次用量 4 100 IU；</p> <p><b>体质量 &gt; 70 kg</b>：从术前到术后第 3 日每日每次用量 4 100 IU，从第 4 日起每日每次用量 6 150 IU。</p>
肿瘤治疗	<p>国内外相关权威指南均推荐 LMWH 作为肿瘤相关静脉血栓栓塞（VTE）的<b>一线抗凝治疗</b>药物，高危患者预防时长为 7~10 d，极高危患者 30 d。</p> <p>推荐剂量：<b>那屈肝素注射液 3 800 IU/注射用那屈肝素 3 075 IU。</b></p>
其他高危患者（呼吸衰竭和 / 或呼吸道感染和 / 或心力衰竭）	<p>建议根据体质量调整剂量，治疗应持续整个风险期。</p>



## 预防性治疗

## 具体方案

### 深静脉栓塞

那屈肝素**每日给药 2 次，期间间隔 12 h。**

开始口服抗凝剂（包括维生素 K 拮抗剂）的同时治疗，除非存在禁忌。

治疗应持续到国际标准化比值（INR）在标准范围内，通常需 10 d。剂量按照每次 92 IU/kg，或可根据患者的体质量，参照 1 025 IU/10 kg 的剂量每 12 h 注射。

### 不稳定性心绞痛和非 Q 波性心肌梗死

那屈肝素**每日给药 2 次，期间间隔 12 h。**

**联合使用阿司匹林：**先负荷剂量服用 160~325 mg，后维持剂量在 75~325 mg。

**那屈肝素初始给药方式为：**一次性静脉推注和皮下注射给药，93 IU 抗 Xa 因子 /kg，通常治疗 6 d。

血液透析（预防血液透析体外循环中的血凝块形成）血液透析过程中凝血的预防（针对慢性肾功能不全患者，无其他出血危险因素）

**对于无出血风险的患者：**将**单次剂量 70 IU/kg** 剂量的那屈肝素注入动脉，血透持续 4 h 或少于 4 h。

**或可根据患者体质量调整使用剂量：**体质量 < 51 kg，每次用量 3 075 IU；体质量 51~70 kg，每次用量 4 100 IU；体质量 > 70 kg，每次用量 6 150 IU。

在持续 4 h 以上的血透疗程中，可给予额外剂量，后续透析过程中的剂量应根据需要进行调整。

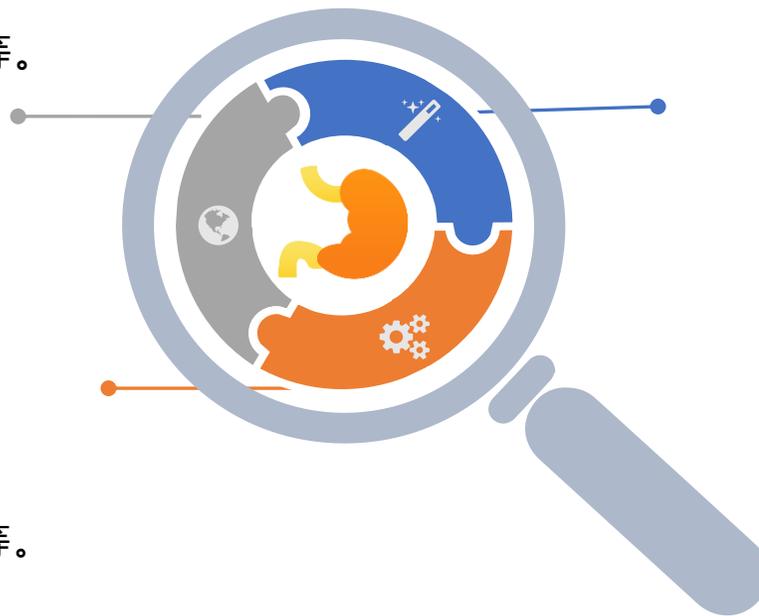


## 因药效学相互作用而需避免联合应用

- 阿哌沙班、达比加群酯、米非司酮、高三尖杉碱酯、利伐沙班、尿激酶等。

## 需要注意监测血钾指标的联用药物

- 5-氨基水杨酸衍生物、血管紧张素II受体阻滞剂、水杨酸类、保钾利尿剂等。



## 需减量、调整治疗方案的联用药物

- 水蛭素类（地西卢定）、雌激素衍生物、有抗凝或抗血小板作用的草药（如苜蓿、人参）、黄体酮；

- 应使用与其他成人相同的体质量调整剂量进行那屈肝素的治疗。
- 当老年患者肾功能受损时或肾功能不全时，建议在开始治疗前评价肾功能。随着肾功能减退，药物的出血风险随之升高，当肌酐清除率在 30~50 mL/min 的患者，医生应根据患者的出血和血栓风险进行综合评估，均衡考量是否减少药量。

## 01 预防血栓时

- ①轻度肾功能不全患者（肌酐清除率 > 50 mL/min）采用正常剂量。
- ②中度肾功能不全患者（肌酐清除率 30~50 mL/min）建议减量使用，减少 25%~33%。
- ③严重肾功能不全患者（肌酐清除率 < 30 mL/min）将剂量减低 25%~33%。

## 02 治疗血栓时

- ①轻度肾功能不全患者（肌酐清除率 > 50 mL/min）采用正常剂量。
- ②中度肾功能不全患者（肌酐清除率 30~50 mL/min）建议减量使用，减少 25%~33%。
- ③严重肾功能不全患者（肌酐清除率 < 30 mL/min）禁用。



- 妊娠期间及产后的抗凝治疗，妊娠期使用 LMWH 肝素（包括那屈肝素）预防或治疗VTE 既安全又有效。
- 哺乳期使用那屈肝素不通过胎盘，不会引起胎儿的抗凝。

## 01 预防剂量

那屈肝素的标准预防剂量通常会随着妊娠进展和患者体质量的增加而加大，直到达到最大剂量：0.1 mL/10 kg，每日 1 次。

## 02 治疗剂量

那屈肝素根据患者的体质量，0.1 mL/10 kg 的剂量每 12 h 注射，每日 2 次。



- LMWH 肝素（包括那屈肝素）较普通肝素以及华法林，对 VTE 儿童患者或存在 VTE 风险的儿童更安全有效。
- 由于儿童可从饮食中摄入大量维生素 K，这会影响华法林的效果，而**那屈肝素受饮食影响较小**。
- 相较于普通肝素，**那屈肝素经皮下给药，给药更容易，这对静脉通路不佳的婴幼儿尤为重要**。



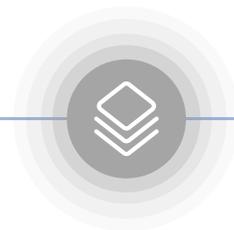
## 新生儿

每千克体质量所需的单位剂量大于年龄较大儿童。



## 危重病患者

可能也需要更大的剂量。



## 肾功能不全的患儿

需要剂量调整及密切监测抗因子 X a 的水平。  
存在重度肾功能不全时不应使用





- 为防止透析环路中凝血，给予那屈肝素抗凝，理论上，该药不会进入患者体循环（除非剂量过大）。
- **出血风险较高的患者：可以使用减半的剂量进行透析治疗。**
- 在每一个透析过程中，都应该**仔细监测患者血液中是否有出血或凝血的迹象**。



## 常见的不良反应

**那屈肝素总体耐受性较好**，常见的不良反应包括不同部位的出血（常见于有其他危险因素的患者）、一过性转氨酶升高、注射部位小血肿（某些是硬结，通常几天后会消失）、以及钙质沉着（常见于钙磷代谢异常如慢性肾功能衰竭患者）。



## 严重不良反应

HIT和出血风险。

# 目录

## CONTENTS

### 01 专家意见简介

- 基本信息
- 背景

### 02 专家意见重点内容

- 那屈肝素的药剂学特点
- 那屈肝素的药效学及药动学特点
- 那屈肝素的临床应用方案
- 特殊人群的使用
- 安全性问题及处理建议

### 03 专家意见提示



01

那屈肝素是钙盐制剂，皮下注射后稳定、速效，**没有溶血作用，不会引起注射部位血肿、硬结；**

钙离子还可以**增强 LMWH 抗 Xa 因子活性，加强抗血栓作用；**

且钙盐类 LMWH **骨质疏松的发生率明显降低，患者的生存质量得到提高。**

02

那屈肝素具有明显的抗 Xa 活性，而只具有轻微的抗 IIa 活性，**出血风险远低于肝素，对血小板影响小，皮下注射生物利用度高、半衰期长、抗栓效果突出。**

03

那屈肝素可作为**预防性用药**和**治疗性用药使用。**

**粉针剂：能保持药物原有的理化性质、易于长期稳定保存，并易重新复水而恢复活性。**

**水针剂：不需要溶媒，临床使用操作较简单，可避免二次污染，且剂量更为准确。**



# 谢谢关注！

thanks for your attention.

