

# Heparin 治療監測

## 一、臨床用途與適應症

## 二、藥理作用機轉

## 三、藥物動力學參數

## 四、用法與劑量

### 4.1 Heparin 起始劑量&維持劑量

### 4.2 低分子量 Heparin 起始劑量&維持劑量

## 五、監測參數

### 5.1 理想之 aPTT 值

### 5.2 監控 aPTT 之時間

### 5.3 監控總論

## 六、影響血中濃度的因素

### 6.1 疾病-藥物

### 6.2 藥物-藥物

## 七、副作用

### 7.1 劑量

### 7.2 特異體質

## 八、過量/毒性處理

## 九、病患須知

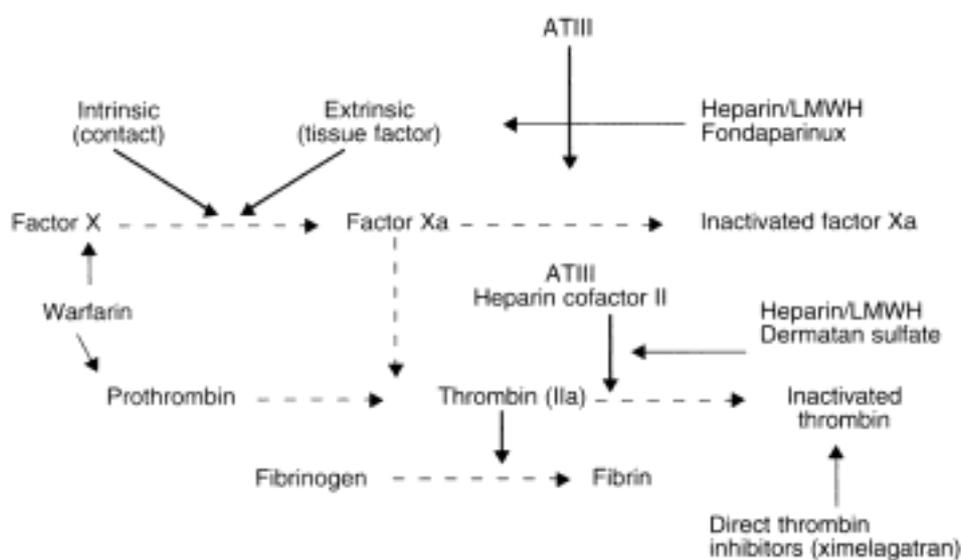
## 十、參考資料

## 一、臨床用途及適應症<sup>1,2,3,4</sup>

1. 預防及治療靜脈血栓栓塞(包括肺栓塞)
2. 治療非 Q 波心肌梗塞(NQMI)及急性心肌梗塞
3. 治療不穩定之心絞痛
4. 治療冠狀動脈血栓
5. 心血管繞道手術

## 二、藥理作用機轉<sup>4,5</sup>

Heparin 是一個直鏈陰離子的葡萄糖胺多醣體 (straight-chain anionic glycosaminoglycans) 之混合物，主要是藉著與抗凝血酶 III (antithrombin III) 結合而間接引發快速的抗凝血反應，靜脈注射後幾分鐘內就可以達到最大之抗凝血反應 (warfarin 則需要 8-12 小時以後)。若在缺乏 heparin 的情況下，antithrombin III 與 thrombin 的結合是非常緩慢，當 heparin 與 antithrombin III 的結合後會產生結構上之改變，讓 antithrombin 可以迅速地與 thrombin 結合並抑制它。當 heparin-antithrombin III 複合體使 thrombin 去活化之後，此複合體對 Xa 因子更具有專一性(圖一)。然而長期或間歇性給予 heparin，卻會導致 antithrombin III 活性降低而增加栓塞之危險，為了防止此現象發生可以用低劑量之 heparin 作治療。



圖一、Heparin 作用機轉<sup>5</sup>

### 三、藥物動力學參數<sup>6</sup>

#### 3.1 Heparin

參數	數值
生體可用率	100 %
抗凝血之起始作用時間	IV：立刻；SC：約 20-30 分鐘
排除相半衰期	1-2 小時會受到肥胖、腎功能、肝功能、腫瘤及感染等影響
全身清除率	0.026-0.038 L/hr/kg
分布體積	0.04-0.07 L/kg，它不會穿過胎盤及分泌至乳汁
血漿蛋白之結合	大部分是與低密度脂蛋白、球蛋白及纖維素原結合
代謝	主要是經由肝臟，少部分是由網狀內皮系統代謝。
排泄	主要是經由腎臟，腎清除率為 0.5 to 0.6 mL/kg/min

#### 3.2 低分子量 heparin (Low Molecular Weight Heparin；LMWH)

##### 3.2.1 各種低分子量 heparin 藥動/藥效之比較

LMWH	商品名	分子量 (daltons)	生體可用率 (%)	半衰期 (小時)	Xa:IIa 親合 力比率
Ardeparin	Normiflo	6,000	90	3	1.9:1
Dalteparin	Fragmin	6,000	87	3	2.7:1
Enoxaparin	Lovenox	4,500	92	4.5	3.8:1
Tinzaparin	Innohep	6,500	8.7	3.5	1.9:1

##### 3.2.2 Dalteparin/ Enoxaparin 藥動之比較

藥動參數	Dalteparin 2500 units	Enoxaparin 40 mg
$A_{max}$ (units/ml)	0.22 ± 0.07	0.57 ± 0.14
$t_{max}$ (hr)	2.5	3.0
$T_{1/2}$ elimination	2.81 ± 0.84	4.37 ± 0.47
CL/F (ml/min)	33.33 ± 11.83	13.83 ± 3.17
V (L)	7.74 ± 2.50	5.24 ± 1.20

$A_{max}$  = maximum plasma activity

## 四、用法及劑量

### 4.1 Heparin 起始劑量 & 維持劑量<sup>4</sup>

病情狀況	Heparin 建議劑量
<b>靜脈血栓栓塞</b>	
預防深度靜脈血栓及肺栓塞	5,000 U S.C q8h or q12h or adjusted low-dose heparin
治療深度靜脈血栓	5,000 U IV bolus followed by 32,000 U q24h by IV infusion or 35,000 to 40,000 U q24h S.C., adjusted to maintain aPTT in the therapeutic range
<b>冠狀心血管疾病</b>	
不穩定心絞痛或急性心肌梗塞 (在無血栓溶解劑之治療)	5,000 U IV bolus followed by 32,000 U q24h IV infusion adjusted to maintain aPTT in the therapeutic range
血栓溶解劑治療後之心肌梗塞	5,000 U IV bolus followed by 24,000 U q24h IV infusion adjusted to maintain aPTT in the therapeutic range

### 4.2 低分子量 Heparin 起始劑量 & 維持劑量<sup>6</sup>

預防拮抗深度靜脈栓塞			
LMWH	一般外科	整形外科	治療深度靜脈栓塞
Ardeparin	—	50 units/kg twice daily	—
Dalteparin	2,500 IU S.C. daily	2,500 IU S.C. twice daily or 5,000 IU S.C. daily	120 IU/kg S.C. twice daily or 200 IU/kg S.C. daily
Enoxaparin	40 mg S.C. daily	30 mg S.C. every 12 hr	1 mg/kg S.C. every 12 hr or 1.5 mg/kg S.C. daily
Tinzaparin	—	—	175 IU/kg S.C. once daily

## 五、監控參數<sup>1,6</sup>

### 5.1 理想之 aPTT 值

因為各家醫院基準的 aPTT 並不相同，為了統一作業所以理想範圍之 aPTT 值為基準值的 1.5-2.5 倍【例如：基準值為 30 秒則理想範圍就應該是 45-75 秒(基準值的 1.5-2.5 倍)】。

### 5.2 監控 aPTT 之時間

1. 對於間歇性之注射，必須在注射完後 3.5-4 小時監測 aPTT 值。
2. 對於持續靜脈輸注，在 heparin 給藥之前測量其 aPTT 值，開始輸注及更改劑量後六小時需監測其 aPTT 值，必須依照病人的 aPTT 值調整輸注速率。
3. Heparin 劑量調整之規則 (見下表)

病患之 aPTT 值	靜脈注射再給藥劑量	維持輸注時間 (minutes)	改變輸注劑量 (units/hr)	下個 aPTT 抽血時間
<50	5,000 units	0	+120	6 hr
50-59	0	0	+120	6 hr
60-85	0	0	0	Next morning
86-95	0	0	-80	Next morning
96-120	0	30	-80	6 hr
>120	0	60	-160	6 hr

4. 依照體重 heparin 之給藥劑量<sup>a</sup> (見下表)

aPTT (秒)	改變劑量 (units/kg/hr)	額外增加作用	下個 aPTT 抽血時間
<35 (<1.2 × mean normal)	+4	Rebolus with 80 IU/kg	6
35-45 (<1.2-1.5 × mean normal)	+2	Rebolus with 80 IU/kg	6
46-70 (1.5-2.3 × mean normal)	0	0	6 <sup>b</sup>
71-90 (2.3-3.0 × mean normal)	-2	0	6
>90 (>3 × mean normal)	-3	Hold infusion	6 1 hr

<sup>a</sup>Initial dosing: loading dose is 80 IU/kg; maintenance infusion is 18 IU/kg/hr (aPTT in 6 hr)

<sup>b</sup>During the first 24 hr, repeat apt every 6 hr. Thereafter, monitor apt once every morning unless it is outside of the therapeutic range.

### 5.3 監控總論<sup>6</sup>

1. 理想 heparin 血中濃度之範圍是 0.3-0.5 unit/ml
2. 低分子量 heparin 若合併口服 warfarin 治療，在第三個劑量之前應監測 heparin 的血中濃度，因為 heparin 建議之觀測分析因子為 Xa，然而在 warfarin 第三個劑量時會抑制 Xa 因子，而造成臨床上偵測 Xa 因子的活性不長。
3. 所有病患在開始治療之前應該要做基本之凝血試驗(aPTT、PT/INR、CBC)。
4. 在使用 heparin 之期間每 6 小時持續監控 aPTT 值及依照 heparin 治療濃度維持一個理想的 aPTT 範圍。
5. 在開始合併使用 warfarin 的 24-48 小時內，根據 INR 值調整每天的劑量，當連續 2 天其 INR  $\geq 2.0$  及合併治療 4-5 天時應停用 heparin。
6. 低分子量之 heparin 不需要監控 aPTT 值。

## 六、影響 Heparin 之因素<sup>6</sup>

### 6.1 疾病-藥物

疾病或健康狀況	分析	調整 heparin 之因子		
		清除率	分佈體積	半衰期
肺栓塞	Xa	1.5	1	0.75
	ACT	1	1	1
肝臟疾病	Xa	1.5	1	0.75
新生兒				
>32 weeks	Xa	2.5	1	0.33
≤32 weeks	Xa	2.6	1.3	0.33
	Clotting time	1.6	1.2	0.85
成人				
男性	ACT	1.1	1	0.85
女性	ACT	1.8	1	1.1
抽煙者	ACT	1.2	1	0.67

ACT: Activated coagulation time

## 6.2 藥物-藥物<sup>6,7</sup>

藥物	影響 heparin 之情形	管理方法
Nitroglycerin (IV)	阻礙 heparin 抗凝血作用	1. 將兩者藥物用不同的輸注管子。 2. 依照理想的 aPTT 值調整劑量
血小板抑制劑 (例如: aspirin 及 NSAID)	增加出血之危險	1. 盡量避免使用 2. 改用不會抑制血小板凝集的藥物 (例如: salsalate)
Warfarin	延長 aPTT 值	為了防止 aPTT 之延長, 應該降低 heparin 劑量
血栓溶解劑 GP Iib/IIIa antagonists	增加出血之危險	降低 heparin 劑量

## 七、副作用<sup>6</sup>

### 7.1 劑量相關

副作用	監測	預防及處理方法
主要出血	臨床徵兆依照出血之位置。劑量增加危險性相對地增加, 但相關的凝血試驗受限制。危險因子包括 60 歲以上之女性、劑量 > 25 units/kg/hr、合併 aspirin 使用時、酗酒、延長使用時間、間歇性的靜脈注射給藥	1. 凝血試驗結果需維持在基準值的 2.5 倍以下。 2. 若開始使用 warfarin 時應限制 heparin 之使用時間。 3. 可以用 protamine sulfate 逆轉 heparin 之反應
輕微出血	注意鼻子、牙齦、注射位置、尿液、痰等是否有出血之情形	1. 避免肌肉注射。 2. 凝血試驗結果需維持在基準值的 2.5 倍以下。
骨質疏鬆	可能只發生在長期使用 (> 6 個月) 且劑量超過 20,000 units/day	給予適當之鈣可以將危險性降到最低
高血鉀症	在治療期間至少每 3-4 天需監測鉀離子濃度	補充液體

## 7.2 特異體質

副作用	監測	預防及處理方法
血小板減少症	通常發生在給予 heparin 後之 1-20 天(一般為 5-9 天)，此反應是短暫性的。在治療期間至少每隔幾天就需監測血小板數目。	1.若發生時可以將豬腸製品的 heparin 代替牛肺製品。 2.當血小板數目 < 100,000 或出血情況發生時應停用 heparin。
免疫性的血小板症引起的血栓	若使用高劑量的 heparin 會造成動脈血栓之形成	1.這類病史的患者避免使用 heparin。 2.如果懷疑血栓行成，立即停用 heparin，對於危及生命之血栓應給予血栓溶解劑治療。
AST 及 ALT 增加	可能需監測其生化值但不需作例行性的檢查	可能時立即停用 heparin 而投予 warfarin 治療
短暫性的禿頭	不需要特別之監測	不需要特殊之治療
其他皮膚反應 皮膚壞死 皮膚損傷 過敏反應	觀察	支持性療法

## 八、過量及毒性處理<sup>6,8</sup>

Heparin 過量發生之反應最主要就是出血，可以逆轉此反應的藥物為 protamine sulfate，每 1mg 的 protamine sulfate 可以消除 90 units 牛肺製品的 heparin、100 units heparin calcium 或 115 units 從豬腸黏膜中抽取出的 heparin sodium 或 100 units 低分子量 heparin。對於低分子量而言它大約可以逆轉 60 % 的 Xa 因子。

過量的 protamine 可能會造成出血。Protamine 的給藥應緩慢超過 1 小時以避免全身性過敏反應並且輸注速率每十分鐘不要超過 50 mg。短期間之內建議最大劑量為 100 mg。

### 1. 逆轉 Heparin 反應的 Protamine 給藥劑量：

Heparin 給藥後之時間	Protamine Sulfate 之劑量
< 30 min	1-1.5 mg for each 100 units of heparin in last dose
30-120 min	0.5-0.75 mg for each 100 units of heparin in last dose
> 120 min	0.25-0.375 mg for each 100 units of heparin in last dose
Heparin 靜脈滴注	25-50 mg after infusion is stopped

2. 逆轉低分子量 heparin 反應的 Protamine 給藥劑量：

LMWH	< 8 hr	8-12 hr	> 12 hr
Ardeparin	1 mg/100 antifactor Xa IU	0.5 mg/100 antifactor Xa IU	Not necessary
Dalteparin	1 mg/100 antifactor Xa IU	0.5 mg/100 antifactor Xa IU	Not necessary
Enoxaparin	1 mg/1mg	0.5 mg/1 mg	Not necessary
Tinzaparin	1 mg/100 antifactor Xa IU	0.5 mg/100 antifactor Xa IU	Not necessary

九、醫護人員須知<sup>1,6</sup>

1. 因為會產生疼痛、刺激、血腫之作用 Heparin 最好不要使用肌肉注射。
2. 若將 25,000 units heparin 配置在 500 mlD<sub>5</sub>W，下面表格所列的輸注速率可以達到所需要之 heparin 劑量：

達到期望之 heparin 劑量	點滴輸注速率
400 units/hour	Infuse at 8 ml/hour
500 units/hour	Infuse at 10 ml/hour
600 units/hour	Infuse at 12 ml/hour
700 units/hour	Infuse at 14 ml/hour
800 units/hour	Infuse at 16 ml/hour
900 units/hour	Infuse at 18 ml/hour
1000 units/hour	Infuse at 20 ml/hour
1100 units/hour	Infuse at 22 ml/hour
1200 units/hour	Infuse at 24 ml/hour
1300 units/hour	Infuse at 26 ml/hour
1400 units/hour	Infuse at 28 ml/hour
1500 units/hour	Infuse at 30 ml/hour
1600 units/hour	Infuse at 32 ml/hour
1700 units/hour	Infuse at 34 ml/hour
1800 units/hour	Infuse at 36 ml/hour
1900 units/hour	Infuse at 38 ml/hour
2000 units/hour	Infuse at 40 ml/hour

3. 當 heparin 合併靜脈注射的 NTG 輸注使用時不要同時輸注在同一個管子。

## 十、參考資料

1. Drug Information Handbook 10<sup>th</sup> ed., 657-660 (2002-2003).
2. Hirsh J. Dalen J. Anderson DR. Poller L. Bussey H. Ansell J. Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 119 (1 Suppl): 8S-21S, 2001.
3. Hirsh J. Dalen J. Guyatt G. American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians. *Chest*. 119(1 Suppl): 1S-2S, 2001.
4. Hirsh J. Warkentin TE. Shaughnessy SG. Anand SS. Halperin JL. Raschke R. Granger C. Ohman EM. Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 119(1 Suppl): 64S-94S, 2001.
5. Nutescu E. Racine E. Traditional versus modern anticoagulant strategies: summary of the literature. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 59(20 Suppl 6): S7-14, 2002.
6. Anderson DM, Tallian KB. Heparin and low molecular weight heparin, 2nd ed. Murphy, JE: *Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference*, 165-203, 2001.
7. Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, et al. Intravenous nitroglycerin induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Journal of American Heart*. 119:1254-61, 1990.
8. Heparin. In: *ToxPoints™ System*, Micromedex, Inc.; 2003.