



LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

妊娠期低分子肝素的安全性评价

医学及信息部

2020-09

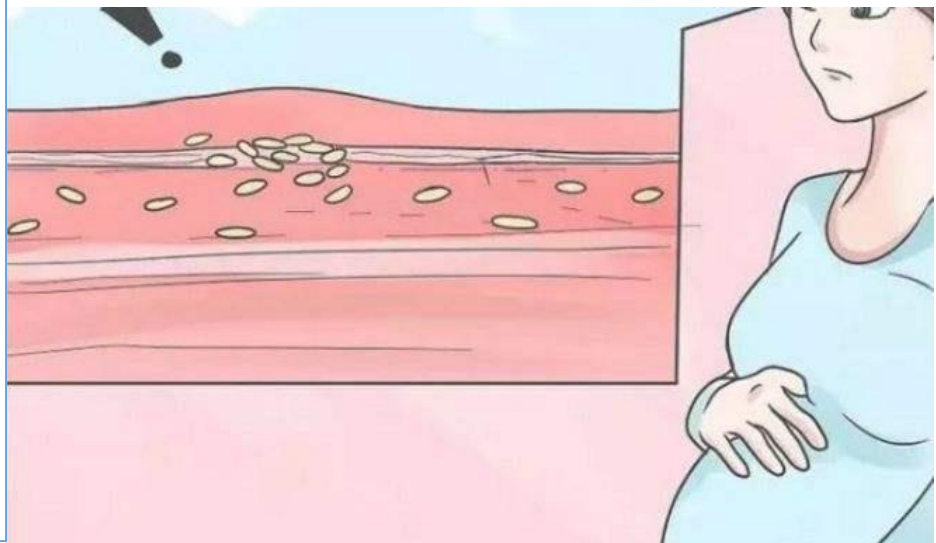
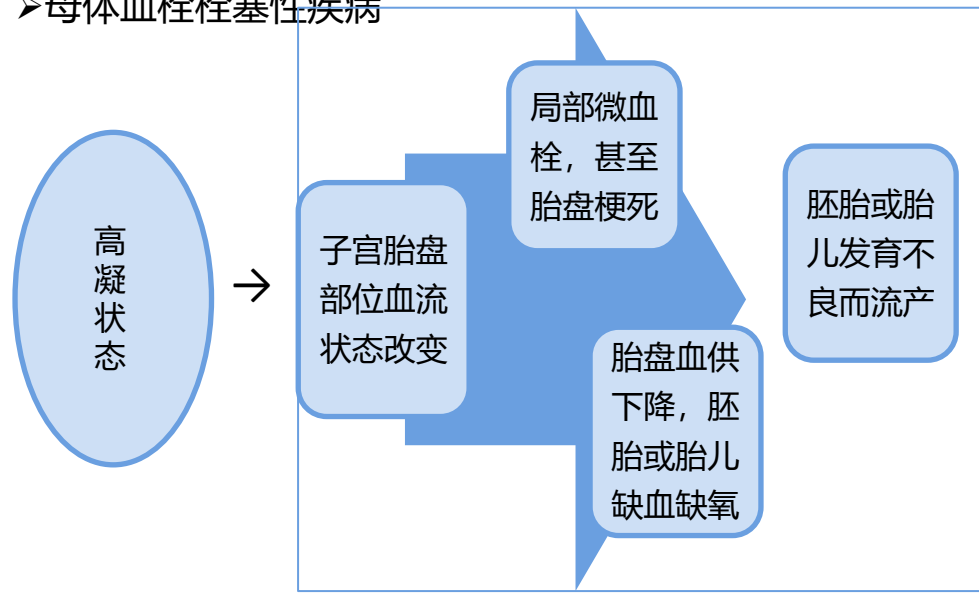


正常妊娠期凝血功能的生理改变

妊娠期, 绝大多数凝血因子浓度及活性均增加, 这种变化从妊娠早期即开始, 至妊娠3月末达高峰。而妊娠期抗凝功能减弱, 因此, 正常妊娠机体内环境的凝血-抗凝系统变化处于**高凝状态**, 而且凝血和纤溶处于抗衡状态, 使机体止凝血系统处于**平衡状态**。

病理性高凝状态 (血栓前状态)

- 妊娠并发症
- 母体血栓栓塞性疾病



妊娠期抗凝药物的药代动力学和FDA分级

| 药物名称 | 作用机制 | 给药途径 | 生物利用度 (%) | 半衰期 | 血浆蛋白结合率% | FDA分级 |
|-------|-------------------------|---------|-----------|--------|----------|-------|
| 肝素 | XIIa, IXa, XIa, Xa, IIa | 静脉/皮下注射 | 30 | 1h | 80 | C |
| 低分子肝素 | Xa, IIa | 静脉/皮下注射 | 90 | 4h | | B |
| 华法林 | IIa, VIIa, IXa, Xa, | 口服 | 80-100 | 40-50h | 99.4 | X |
| 磺达肝癸钠 | Xa | 皮下注射 | 100 | 17h | | B |
| 达比加群 | IIa | 口服 | 6.5 | 12-17h | 65 | C |
| 利伐沙班 | Xa | 口服 | 80-100 | 5-9h | 92 | C |

※ LMWH属于B类药物，不通过胎盘屏障，对胎儿无明显不利影响，人类安全性资料最多，是妊娠期抗凝首选。

系统性评价61项研究（2603例）妊娠期使用LMWH进行血栓预防或不良妊娠结局，出现的相关并发症。

| 并发症 | 比率% (95% CI) |
|-----------------------------|---------------------|
| 血栓 | 1.37 (0.97-1.87) |
| 静脉血栓栓塞 | 0.86 (0.55-1.28) |
| 动脉血栓形成 | 0.50 (0.28-0.84) |
| 出血 | 1.98 (1.50-2.57) |
| 产前出血 | 0.43 (0.22-0.75) |
| PPH超过500毫升 | 0.94 (0.61-1.37) |
| 伤口血肿 | 0.61 (0.36-0.98) |
| 过敏 | 1.80 (1.34-2.37) |
| 血小板减少症 | |
| 血小板计数 < 100X10 ⁹ | 0.11 (0.02-0.32) |
| HIT | 0.00 (0.00-0.11) |
| 骨质疏松 | 0.04 (< 0.01-0.20) |

一项前瞻性观察研究纳入150例有2次或以上不明原因的妊娠早期胚胎丢失史的患者。

Table-II: Comparison of groups in terms of fetal and neonatal outcome, maternal and neonatal safety.

| | LMWH (n=100) | Control (n=50) | p value |
|--------------------|--------------|----------------|---------|
| Live birth n(%) | 85 (85%) | 33 (66%) | 0.007* |
| Abortion rate n(%) | 15 (15%) | 17(34%) | 0.007* |

结果：LMWH组和对照组的活产率分别为85%和66% ($P < 0.05$)，而研究组间母体和新生儿不良反应差异无统计学意义。

结论：不明原因反复自然流产（RSA）患者使用LMWH可提高活产率。

伴有APS的RSA患者的治疗

“调整预防剂量的那屈肝素加低剂量的阿司匹林（LDA）治疗
产科抗磷脂综合征（APS）”

结果：97%的研究患者妊娠成功，在妊娠29~41周分娩(平均 37.4 ± 2.1 SD)，32例婴儿平均出生体重 $3084 \text{ g} \pm 514 \text{ SD}$ 。

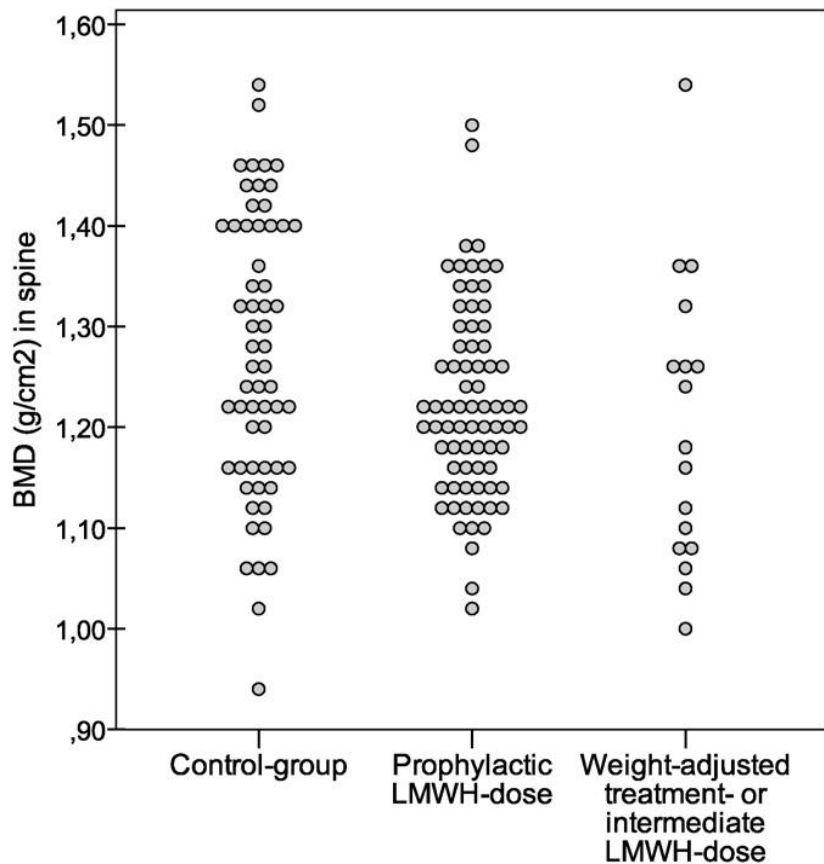
结论：经调整的每日一次那屈肝素预防剂量与LDA的联用可能是治疗无血栓史的APS孕妇的有效选择。

“LMWH和低剂量阿司匹林治疗复发性流产”

结果：与单用LDA组相比，联合给药组流产率显著降低，活产数显著增加。两组的新生儿平均出生体质量无显著差异。

结论：联用LDA和LMWH对近期有妊娠早期丢失史的女性的妊娠成功率优于单用LDA。

妊娠期长期使用预防剂量LMWH与骨密度的关系



此项观察性队列研究中92例女性妊娠期长期使用预防剂量的LMWH（其中75例预防VTE，17例治疗VTE），60例未使用LMWH对照。

结论：妊娠期长期使用LMWH与产后的骨密度下降、骨质减少、骨质疏松或骨质疏松性骨折无关。

※在调整混杂因素后，LMWH的使用与腰椎骨密度的降低没有关系。

Thromb Res.2016,143:122-126.

- «低分子肝素防治自然流产的专家共识»将LMWH的应用剂量分为预防剂量和治疗剂量。
- 建议受孕当月月经干净开始给予预防剂量的LMWH，并持续整个孕期（分娩24-48h停药），分娩后12-24h继续给药至少至产后2周。
- 既往有动静脉血栓史的APS患者，分娩后继续给药至少至产后6周。

低分子肝素剂量推荐（抗磷脂综合征）

ACCP

- 将LMWH的使用剂量分为小剂量、中等剂量和调节剂量。
- 妊娠期间发生VTE合并APS的RSA患者建议使用治疗剂量LMWH，并根据血栓形成部位与血管外科、心胸外科等相关学科共同管理，给药至少至产后6-12周或更长时间。

其他口服抗凝药物对妊娠的影响



华法林

- 在妊娠1-3月属于X类药物，对于妊娠其他时期或对于安置机械瓣的孕妇属于D类药物。

新型抗凝药物（直接凝血酶抑制药和凝血X因子抑制药）

- 目前体外模型证实DOACs能穿透胎盘屏障，无法排除DOACs的胎儿毒性作用。
- DOACs的临床研究很少涉及妊娠期安全性问题，尚需要更多研究来验证。
- 妊娠期使用DOACs可能增加流产和胎儿畸形的发生风险，不建议妊娠期尤其是RSA患者使用DOACs。

谢谢关注！

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息