

低分子量肝素在某妇产医院的使用现状

张玲¹, 胡敏², 郑丽丽¹, 李伟¹, 罗琳¹, 黄荳¹

(1.江西省妇幼保健院药剂科,南昌 330006 2.南昌大学第一附属医院药学部,南昌 330006)

摘要:目的 研究低分子量肝素在妇产科领域使用现状。方法 随机抽取某妇产医院 2019年6月处方 6098张,获取使用过低分子量肝素的患者的信息,分析患者使用低分子量肝素的处方诊断、使用剂量、用药频次、用药疗程等数据。结果 69.9%的患者是因先兆流产、早产和胎动不安使用了低分子量肝素,69.18%的患者使用的低分子量肝素剂量是 4100IU,半数以上的低分子量肝素被用于年龄 ≤ 30 岁的患者,65%以上的患者使用疗程 ≤ 7 d。结论 低分子量肝素在妇产医院的使用还存在一定的不合理性。

关键词:低分子量肝素;先兆流产;早孕;处方

中图分类号:R969 文献标识码:B 文章编号:1006-2238(2019)9-1089-03

DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2019.9.033

低分子量肝素为低分子量的硫酸氨基葡聚糖,平均分子量 4000-6000 道尔顿,由各种解聚分组分法制成的短链肝素制剂,根据分子量、链末端结构和化合物结合盐类的不同,可以分成不同的商品制剂^[1]。低分子量肝素具有明显而持久的抗血栓作用,且抗血栓活性强于抗凝血活性,故而相对的出血风险较小,而且其血小板减少、骨质疏松等副作用较少,血浆半衰期长,药效作用持久,无需监测凝血指标和血小板,安全性更好,与普通肝素一样都不能通过胎盘,也不分泌于乳汁中,妊娠期和哺乳期使用安全,对胎儿无致畸作用^[2],所以在临床的应用较为广泛。

妇女在妊娠过程中,会有一些比例的人群出现流产的症状,而导致发生流产的原因多种多样,如内分泌、遗传、环境、解剖等,但是除了上述原因,目前仍然有很多流产现象的原因不明。有研究显示,约 24.8%的原因不明的复发性流产具有不同程度高凝状态和抗心磷脂抗体^[3]。故而在《低分子量肝素防治自然流产中国专家共识》(2018版)中,低分子量肝素被认为在抗磷脂综合征(APS)、易栓症(PTS)、自身免疫性疾病(AID)等引起的自然流产有很好的疗效。所以低分子量肝素在妇产科领域使用广泛起来,用量逐步上升,但是对于妊娠期妇女的药物使用,对使用风险性控制的要求要更为严格,因此本文旨在探讨低分子量肝素使用的合理性,希冀能为其在妇产科领域的合理使用提供一定参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源 随机抽取某妇产医院 2019年6月的门诊处方 6098张,记录开具低分子量肝素的处方 159张。(1)纳入标准:正文中药品包含低分子量肝素钙注射液、注射用那屈肝素钙、那屈肝素钙注射液、依诺肝素钠注射液或注射用低分子量肝素钙的处方,均被纳入分析范围。(2)记录内容:药品通用名、使用剂量、使用频次、给药途径、使用疗程、处方诊断、患者年龄等。

1.2 方法 统计各种低分子量肝素被开具的次数、相应的诊断等,比较使用剂量的差别,患者年龄等。

2 结果

2.1 低分子量肝素的处方诊断 在开具各种低分子量肝素的处方诊断中,均是先兆流产和早孕占比较大比例,只有低分子量肝素钙注射液的处方诊断有复发性流产,处方诊断有血栓前状态的也仅低分子量肝素钙注射液和那屈肝素钙注射液,见表 1。

2.2 低分子量肝素的处方诊断汇总 处方诊断为先兆流产、早产和胎动不安占比 69.9%,仅 2.04%的处方诊断有复发性流产,见表 2。

2.3 各种低分子量肝素被开具的次数有显著区别 从表 3 可明显看出,4100IU 的低分子量肝素被开具的次数占 69.18%,显著高于其他 3 种规格的低分子量肝素,见表 3。

2.4 开具低分子量肝素的处方基本信息 在开具低分子量肝素的患者中,至少 50%以上的患者年龄 ≤ 30 岁,至少 80%以上的患者使用频次为每日 1 次,至少 60%以上的患者使用疗程 ≤ 7 d,见表 4。

表 1 低分子量肝素的处方诊断占比比较

	先兆流产	早孕	不孕症	辅助生殖技术	子宫动脉阻力高	复发性流产	血栓前状态	黄体功能不全	胎动不安
低分子量肝素钙注射液(%)	25	29.76	8.33	22.62	4.76	4.76	4.76	0	0
注射用那屈肝素钙(%)	64	32.00	0	0	4.00	0	0	0	0
那屈肝素钙注射液(%)	57.38	14.75	1.64	1.64	0	0	14.75	9.84	0
依诺肝素钠注射液(%)	75	0	12.5	0	0	0	0	0	12.5
注射用低分子量肝素钙(%)	77.78	11.11	5.55	5.55	0	0	0	0	0

表 2 低分子量肝素的处方诊断占比比较

	先兆流产	早孕	辅助生殖技术	血栓前状态	不孕症	黄体功能不全	子宫动脉阻力高	复发性流产	胎动不安
出现频次	92	44	21	13	10	6	5	4	1
占比(%)	46.94	22.45	10.71	6.63	5.10	3.06	2.55	2.04	0.51

表 3 各种低分子量肝素被开具次数

药品通用名	低分子量肝素钙注射液	那屈肝素钙注射液	注射用那屈肝素钙	注射用低分子量肝素钙	依诺肝素钠注射液
规格	4100IU	4100IU	3075IU	5000IU	4000IU
张数	64	46	24	17	8
占比(%)	40.25	28.93	15.09	10.69	5.03

3 讨论

目前研究显示,血栓形成倾向与自然流产相关,可导致妊娠不良结局。低分子肝素可以抑制纤维蛋白原转化,避免其沉积于胎盘血管基底膜,同时还可以降低血液黏稠度和血管阻力,促进血液循环,调节子宫内微环境^[4]。故而在妇产科领域,低分子量肝素广泛用于防治自然流产。已有很多研究证实低分子量肝素在反复性流产患者中治疗作用明确,认为其可明显减少早期流产和晚期流产,使活产率明显增加,妊娠结局改善明显,而且不良反应发生率极低,使用过程安全^[5],但在《低分子肝素防治自然流产中国专家共识》(2018 版)中^[6],综合国内外的数据后,因缺乏大样本的研究证据,也没有很明确的推荐低分子量肝素常规用于反复性流产的治疗。而在《复发性流产免疫学诊断和治疗共识》中,也是明确其是用于免疫性复发性流产。相比而言在先兆流产方面的研究就更少,结论也不够明确,而在本文中如表 1-2,大部分患者是因先兆流产或是早孕而使用了低分子量肝素,有明

显确认是血栓前状态和子宫动脉阻力高的占少数。可以看出有较为明显的使用不适当的情况。不过因处方中较难获得患者的自然流产次数,所以不能明确患者是否有两次及以上的自然流产史,这也是笔者后期应该继续关注重点之一。也有 10%左右的患者是因为辅助生殖技术使用低分子量肝素,因为有研究显示小剂量低分子量肝素的应用并结合传统安胎治疗,有利于提高再次妊娠成功率、抱婴率,降低妊娠并发症的发病率^[7]。

开具的低分子量肝素处方中,半数以上的患者使用 4100IU 的剂量。已有实验表明,复发性早期流产,最适剂量的低分子量肝素可促进 hCG 分泌,促进胚胎发育^[8]。但是关于促进胚胎发育的最适低分子量肝素剂量的研究,目前未见报道。此外,因低分子量肝素的不良反应会随着剂量增加而增加,故需权衡利弊。所以从安全和有效的角度出发,选择中间剂量的处方占大多数,见表 3。在复发性流产的流行病学因素中,孕妇的年龄是导致自然流产的高危因素,一般随着年龄的增加,流产风险和多胎史概率增加,使用低分子量肝素治疗的概率应比低龄段高一些,但与推测相反的是,从表 4 中看出使用低分子量肝素的患者中,小于 30 岁以下的占半数以上,35 岁以下的占比则会更高。关于疗程尚有争论,有说法认为低分子量肝素的使用可维持整个孕期,也有说法认为应视丢失的孕

表 4 低分子量肝素的处方基本信息比较

	患者年龄(岁)			单次剂量	使用频次			使用疗程	
	≤ 30	30-40	≥ 40		bid	qd	qod	≤ 7d	> 7d
低分子量肝素钙注射液(%)	56.25	39.06	4.69	4100IU	3.13	90.62	6.25	65.63	34.37
注射用那屈肝素钙(%)	54.17	33.33	12.50	3075IU	0	87.50	12.50	65.63	12.50
那屈肝素钙注射液(%)	58.70	32.60	8.70	4100IU	0	84.78	15.22	91.30	8.70
依诺肝素钠注射液(%)	50	50	0	4000IU	0	100	0	87.50	12.50
注射用低分子量肝素钙(%)	70.59	29.41	0	5000IU	0	94.12	5.88	88.24	11.76

期不同,治疗疗程也不同^[9],但因门诊的患者较难追踪后期复诊的情况,所以不能纵向确定患者使用的疗程,这是本文缺陷处之一。在使用频次上,只有极少数患者为2次/d或1次/2d,较为符合预防用量的频次1次/d。

综上所述,低分子量肝素在妇产医院的使用合理性方面,如在适应症、疗程上,还有一定缺陷;希望今后有更多的临床和基础研究,指导低分子量肝素在自然流产中更合理地应用,使患者获益更多。

参考文献

- [1]陈新谦等.新编药理学[M].第17版.北京:人民卫生出版社,2011:535
- [2]曾晓明,彭凯欣,李勤,等.低分子量肝素辅助治疗重度子痫前期的疗效研究[J].江西医药,2012,47(7):607-609.
- [3]符星星,陶鑫焱,钟苑仪.低分子量肝素治疗先兆流产的临床疗效观察[J].北方药学,2015(8):60-61.

(上接第1086页)时间的推移,患儿的 Q_{max} 也在逐渐增长,术后10周,患儿的值与正常儿童标准相比无统计学意义($P>0.05$)。比较患儿与正常儿童的术前和术后 Q_{avc} 、 FT 、 Tq_{max} 、 V 发现,术前、术后2周,术后6周,患儿与正常儿童的指标比较有显著性差异($P<0.05$),术后10周各项测量指标与正常儿童相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。表明患儿的排尿功能在逐渐恢复,通过尿流率各项指标测量可以准确判断患儿的恢复情况。但术后2周的患儿尿流率指标低于术前,可能是由于术后早期患儿出现尿道充血或有炎症并发症状,导致患儿尿道阻塞,尿流率检测不准确^[17]。正常儿童的尿流曲线均为钟型,研究发现患儿术前术后的尿流曲线主要是平台型,与手术后恢复时间无关。

综上所述,在小儿人工尿道术前术后使用尿流率测定评估,打破了定性分析的局限性,使测量结果更加准确,而且操作简单,对患儿无创,可以客观的反应患儿排尿功能恢复情况,为临床研究提供有效依据。

参考文献

- [1]王朝旭,宋宏程,张潍平,等.尿流率检查在评估尿道下裂术后尿道狭窄中的应用[J].中华泌尿外科杂志,2018,39(8):635-637.
- [2]宋久波.尿流率检查在评估尿道下裂患儿术后排尿功能中的应用[D].江苏:苏州大学,2018.
- [3]刘波,王霞,刘星,等.婴儿期改良Snodgrass尿道下裂矫治术临床效果观察[J].中华全科医师杂志,2018,17(8):629-631.
- [4]刘力搏.女性逼尿肌活动低下患者的自由尿流率曲线形态异常

- [4]李晓飞.低分子量肝素钙联合地屈孕酮治疗对先兆流产患者妊娠结局的影响[J].内科,2017,12(5):674-676.
- [5]欧玉华,张建平.低分子量肝素在复发性流产中应用的现状研究[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(10):10-15.
- [6]低分子量肝素防治自然流产中国专家共识编写组.低分子量肝素防治自然流产中国专家共识[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(9):701-708.
- [7]邹琳,何红华,庞小艳,彭彩玲,韦冰,许丽华.低分子量肝素在人类辅助生殖技术获得妊娠后发生复发性流产患者中的临床研究[J].医学研究生学报,2017,30(4):399-404.
- [8]CHEN Ying, WU Xiao-xia, TAN Jian-ping, et al. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester [J]. Fertility and Sterility, 2012, 97(3): 764-770.
- [9]GALARZA - MALDONADO C, KOURILOVITCH M R, PEREZ-FERNANDEZOM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Autoimmunity Reviews, 2012, 11(4): 288-295.

(收稿日期 2019-07-15)

及其临床意义[D].湖北:华中科技大学,2018.

- [5]王周.最大尿流率变化值检测在判断尿道狭窄中的应用价值[D].江苏:苏州大学,2014.
- [6]唐青,吴奇,付强,等.尿动力学检查在女性膀胱过度活动症中的临床应用[J].江西医药,2014,49(02):138-140.
- [7]孙会振.尿流率测定在儿童包茎诊治中的临床应用研究[D].上海交通大学,2014.
- [8]王江华,饶品德,熊春风,等.阴茎单层与双层肉膜蒂组织覆盖在Snodgrass尿道下裂修复中的应用22例体会[J].江西医药,2016,51(8):767-768.
- [9]李志民,刘国昌,伏雯,等.手术治疗尿道下裂术后尿瘘的临床体会[J].现代医院,2017,17(7):1024-1025.
- [10]潘永斌,梁裕柱,王少梅,等.Duckett术和Koyanagi术修复远端型尿道下裂的疗效分析[J].中国医学创新,2018,15(12):16-19.
- [11]刘用开,黄春华,朱友芳.不同手术方法治疗尿道损伤的探讨[J].江西医药,2014,49(1):36-37.
- [12]李琦,文一博,张瑞莉,等.遗尿患儿初始尿意与强烈尿意时尿流率及残余尿测定分析[J].临床小儿外科杂志,2018,17(7):492-495. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.07.004.
- [13]殷凤朝,李芳,孙超,等.尿动力学检测中尿道测压管对尿流率的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(2):110-112.
- [14]李妍,李际春.妇科尿流率检测及其临床意义[J].中国计划生育和妇产科,2017,9(7):4-6.
- [15]文建国,冯全得.尿道下裂术后尿流率联合残余尿测定的意义[J].临床小儿外科杂志,2015,14(6):462-465.
- [16]黄立渠,郭云飞,马耿.尿流率检查在尿道下裂术后尿道狭窄中的应用[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(23):11058-11060.
- [17]王健健,李守林,陈进军,等.Snodgrass术治疗尿道下裂术前术后尿流率联合残余尿检测的意义[J].实用医学杂志,2019,35(2):217-220.

(收稿日期 2019-07-10)