

临床药师参与妊娠合并下肢深静脉血栓形成药物治疗1例

杨洋¹, 张明², 朱曼^{1*}

1. 中国人民解放军总医院 药剂科, 北京 100853; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院 药学部 清华大学临床医学院, 北京 102218

【摘要】 临床药师对1例妊娠合并下肢深静脉血栓形成的患者进行了药学监护并结合文献进行回顾性分析。在治疗过程中, 临床药师结合相关文献及指南, 提出了个体化的治疗建议, 最终确定抗凝方案为达肝素钠注射液(7500 u, 皮下注射, q12 h)。临床药师对低分子肝素可能产生的出血、肝素过敏及肝素诱导的血小板减少症等不良反应进行了监护, 并对患者提供了用药教育及生活方式指导。出院后对患者进行随访, 随访期间患者继续使用出院时的抗凝方案, 未出现血栓复发。临床药师参与抗凝治疗、提供药学监护有助于临床合理用药, 提高患者用药的安全性和有效性。

【关键词】 妊娠; 深静脉血栓; 抗凝; 药学监护

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0075-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.015

A case of clinical pharmacist participated in the treatment of pregnancy complicated with deep venous thrombosis of lower extremity

YANG Yang¹, ZHANG Ming², ZHU Man^{1*}

1. Department of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病, 多发生于下肢; 血栓脱落可引起肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE), 两者合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)^[1]。妊娠期凝血因子浓度及活性均增加, 而抗凝功能减弱, 因此机体内环境的凝血-抗凝系统变化处于高凝状态^[2]。在一项MEGA研究中^[3], 纳入了285名静脉血栓形成患者 and 857名对照受试者, 目的是评估静脉血栓形成的危险因素, 结果发现妊娠妇女静脉血栓栓塞的发生率是非妊娠妇女的5倍。目前, 下肢深静脉血栓抗凝治疗的常用药物有普通肝素、低分子肝素、维生素K拮抗剂和新型口服抗凝药。考虑到对母体及胎儿的安全性, 如何选择适当、合理的抗凝治疗显得尤为重要。本文就1例妊娠合并下肢DVT患者的抗凝方案进行

讨论、分析, 并对用药期间抗凝药物可能发生的药品不良反应进行监护。

1 病例介绍

患者, 女, 31岁, 孕10周, 身高158 cm, 体重78 kg, 体质指数(body mass index, BMI) 31.2 kg/m²。2周前无明显诱因出现左下肢疼痛, 初为隐痛, 后疼痛逐渐加重, 入院前1天患者疼痛加重并出现左下肢水肿。遂就诊于中国人民解放军总医院(以下简称我院), 行超声检查提示左侧髂总、髂外静脉血栓形成, 左侧股总、股浅、腘静脉、胫后静脉血栓形成。行超声检查提示宫内早孕。2018年12月17日为进一步治疗由急诊转入血管外科。

入院查体: 体温36.7℃, 心率89次, 呼吸18次, 血压119/79 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 左下肢

*通信作者: 朱曼, E-mail: zhucindy301@189.cn

明显肿胀,皮色红,皮温高于对侧,胫前指压痕(+),腓肠肌握痛(+),左侧股动脉、腘动脉、足背动脉搏动可及,左下肢运动、感觉功能正常。血生化检查:丙氨酸氨基转移酶 7 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 7 U/L,血尿素氮 2.19 mmol/L,血清肌酐 49.2 μ mol/L。凝血功能:D-二聚体>20 mg/L。血常规检查:血红蛋白 121 g/L,红细胞 3.88×10^{12} /L,白细胞 10.82×10^9 /L,中性粒细胞 0.808,血小板 142×10^9 /L。既往体健,否认食物、药物过敏史。入院诊断为下肢DVT;孕10周。

2 治疗经过

患者入院后给予达肝素钠注射液(5000 u,皮下注射,q12 h)抗凝治疗,并嘱其绝对卧床,12月18日调整达肝素钠注射液剂量(7500 u,皮下注射,q12 h)继续抗凝治疗。12月18日—19日查D-二聚体分别为3.01和2.1 mg/L,呈下降趋势。12月18日、21日和23日查血小板计数分别为 153×10^9 /L、 211×10^9 /L和 241×10^9 /L,整个住院期间,患者使用达肝素钠注射液未发生血小板计数异常。12月23日对患者进行查体可见其左下肢略肿胀,较前明显减轻,左下肢皮色皮温尚可,左侧胫前指压痕(±),腓肠肌握痛(-),恢复可予以出院并继续达肝素钠注射液(7500 u,皮下注射,q12 h)抗凝治疗。患者出院后对其进行随访,随访期间患者继续使用出院时的抗凝方案,未出现血栓复发。2019年4月3日及7月8日复查D-二聚体分别为0.51和0.48 mg/L,两次行超声检查均提示左下肢DVT伴部分再通,考虑为陈旧性血栓。

3 药学监护要点

3.1 孕早期患者抗凝药物的选择

患者为孕早期,应用任何药物进行抗凝治疗,除关注抗凝效果,还应重点评估该药物是否会对母亲及胎儿造成不良影响。为此,临床药师查阅了上述抗凝药物妊娠期间使用的安全性特点,以期优化给药方案提供参考。普通肝素和低分子肝素均不能通过胎盘,故不会增加胎儿出血事件的发生,分别为美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认证的C类和B类药物;华法林能通过胎盘并造成流产、胚胎出血和胚胎畸形,在妊娠最初3个月华法林相对禁忌^[4],为FDA认证的X类药物;新型口服抗凝药,如Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班等和直

接凝血酶抑制剂达比加群,用于妊娠妇女抗凝的数据有限,但这些新型口服抗凝药可以通过胎盘屏障,也可以分泌到乳汁中,不建议在妊娠和哺乳期使用^[5],利伐沙班和达比加群为FDA认证的C类药物。

低分子肝素相比于普通肝素具有以下几个优点,低分子肝素对于凝血因子Xa活性的抑制作用更具特异性,普通肝素的抗Xa因子活性与抗IIa因子活性比值为1:1,而低分子肝素的抗Xa因子活性与抗IIa因子活性比值为2:1~4:1,由于减少了对凝血因子IIa的抑制作用,低分子肝素在达到有效抗凝作用的同时,降低了出血风险^[6];且发生肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)及骨质疏松不良反应的风险显著降低^[7];皮下注射生物利用度高,不需要常规进行实验室监测,使用更方便。《2018 ASH 静脉血栓栓塞管理指南》^[8]对于妊娠期急性静脉血栓的患者推荐首选低分子肝素进行抗凝治疗。鉴于该患者为孕早期,肾功能正常,经与医师讨论,最终选择低分子肝素达肝素钠进行抗凝治疗。

3.2 达肝素钠剂量的个体化调整

根据《2016 妊娠相关静脉血栓栓塞症的治疗共识》,妊娠期急性静脉血栓形成使用低分子肝素进行抗凝治疗应根据患者实际体重来调整剂量。对于肾功能正常的患者,选用达肝素钠注射液抗凝的推荐治疗剂量为100 u/kg,每日2次^[5]。对于肾功能不全的妊娠患者,应视肾功能情况决定是否需要减少低分子肝素的剂量,当肾小球滤过率 $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时,应慎用低分子肝素^[9]。患者体质量为78 kg,肾功能正常,入院给予达肝素钠注射液5000 u,皮下注射,q12 h,低于推荐剂量,可能会导致抗凝不足,临床药师建议调整达肝素钠注射液剂量为7500 u,皮下注射,q12 h,医师采纳。

3.3 用药期间的不良反应监护和出院指导

临床药师重点关注患者用药期间是否有出血、过敏性皮肤反应及肝素诱导的血小板减少症等不良反应的发生。出血是抗凝药物常见的不良反应,查房中严密观察并询问患者是否有鼻出血、牙龈出血、胃肠道出血及皮肤黏膜出血等症状。肝素诱导的皮肤反应主要由迟发型超敏反应引起,在妊娠期使用肝素治疗的患者中发生比例高达20%^[5]。临床药师查房时注意观察患者注射部位是否有瘙痒性红斑或红色斑块的形成。肝素诱导的血小板减少症是肝素类抗凝药物引起的较严重的不良反应^[10],妊娠期发生肝素诱

导的血小板减少症的风险通常 $<0.1\%$,《2018 ACOG 实践简报:妊娠期血栓栓塞症的临床管理指南》^[11]建议若无其他风险因素,大多数孕妇不需要监测血小板计数。患者住院期间未发生出血及过敏性皮肤反应,也未出现血小板计数异常的现象。

该患者既往体健,无反复流产史,考虑其形成血栓的原因因为妊娠导致的高凝状态,除此之外还可能与其肥胖且妊娠后活动减少有关,故健康的生活方式对DVT的预防也极为重要。患者出院时,临床药师除嘱患者继续抗凝治疗、定期复诊外,对达肝素钠注射液的使用方法、注意事项及其生活方式也进行了指导。生活方式方面告知患者出院后应控制体重,适当运动,循序渐进、逐渐增加运动量,运动时应穿着弹力袜;避免久坐久站,休息时可抬高双下肢,有助于静脉回流;多喝水,特别是发生呕吐、腹泻时应及时补充水分,降低血栓复发的风险。

4 妊娠合并下肢深静脉血栓形成患者的文献回顾性分析

以妊娠、下肢静脉血栓形成、pregnancy、lower limb vein thrombosis为关键词,在中国知网、维普数据库、万方数据库、PubMed等数据库进行检索,检索时限均为建库至2020年4月30日。选择文章类型为个案报道,剔除产后静脉血栓形成、其他部位血栓形成的患者。最终纳入文章25篇,共计30例患者。其中,10例使用低分子肝素进行抗凝治疗,5例使用普通肝素进行抗凝治疗,5例采用手术治疗,1例行导管内溶栓治疗,1例使用利伐沙班治疗,4例行剖宫产终止妊娠,4例患者治疗方案不明确。

妊娠期血栓形成的危险因素有血液高凝状态、静脉血流减少、静脉淤滞增加、孕妇活动减少、子宫增大对下腔静脉和盆腔静脉的压迫增加等^[11],此外还可能与患者自身合并的基础疾病有关。纳入的30例患者中,6例合并May-Thurner综合征、1例合并抗磷脂综合征伴反复自然流产史、5例伴有遗传方面缺陷、1例合并复发性下肢静脉血栓伴家族性血栓病史、1例合并黏性血小板综合征。为了减少妊娠期间静脉血栓的形成,在孕前或孕早期应加以重视,对于反复自然流产的患者应积极寻找原因,常规做自身免疫性疾病方面的检查^[12],发现疾病应积极治疗,避免对母体及胎儿造成危害。

综上,临床药师通过全程关注下肢DVT的孕早期患者治疗中的抗凝药物选择、用药剂量调整 and 生活方式指导等药学监护点,通过实时与临床医疗团队的沟通交流,最终选择低分子肝素进行抗凝治疗,并根据患者的实际体重进行剂量调整,住院期间未发现患者有出血、过敏性皮肤反应及肝素诱导的血小板减少症等药品不良反应,患者住院7 d后出院,出院时给予了药物使用及生活方式的指导。出院后对其进行随访,随访期间未出现血栓复发。

【参考文献】

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9): 807-812.
- [2] 王振义,李家增,阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 第二版. 上海:上海科学技术出版社,1996:601.
- [3] Pomp E R, Lenselink A M, Rosendaal F R, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(4):632-637.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1):76-82.
- [5] Birgit L, Ute S, Hannelore R, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism—position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis(GTH)[J]. Vasa, 2016, 45(2):103-118.
- [6] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子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] Nelson S M, Greer I A. The potential role of heparin in assisted conception [J]. Hum Reprod Update, 2008, 14(6):623-645.
- [8] Bates S M, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Venous Thromboembolism in the Context of Pregnancy[J]. Blood Adv, 2018, 2(22):3317-3359.
- [9] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No.37a[M/OL]. (2015-04-13) [2019-06-22]. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
- [10] 刘彦会,崔向丽,崔海洋. 1例利伐沙班治疗肝素诱导的血小板减少症的用药分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(7):83-85.
- [11] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 196 summary: thromboembolism in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(1):243-248.
- [12] 张文森,包影,范淑丽. 孕产期重要脏器静脉血栓形成及栓塞临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(2):186-188.

收稿日期:2019-06-22

本文编辑:郭美晨