

肝素在产科急症的临床应用

穆 兵

(山东省肥城市人民医院妇产科,271600)

[摘要] 通过回顾性分析近年国内外相关文献,阐明肝素在产科各种急症临床应用中的有效性和重要性,并说明低分子肝素值得临床进一步推广。

[关键词] 肝素;产科急症

[中图分类号] R973.2;R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)07-0590-02

肝素是粘多糖的硫酸酯,在体内外都有强大的抗凝作用。肝素阻断凝血过程,防止血小板凝血因子消耗,但对已形成的微血栓无效。肝素不易通过胎盘,也不易进入乳汁,但可引起胎儿死亡和早产^[1]。孕产妇慎用。现将肝素在产科急症临床应用介绍如下。

1 临床应用

1.1 产科弥散性血管内凝血(DIC) 肝素适用于DIC高凝阶段及不能直接去除病因者^[2]。它在产科并发症并发DIC的应用如下。

1.1.1 羊水栓塞 未去除病因前应用肝素可抑制血管内凝血,保护肾功能。国内外一致主张尽快应用肝素,于症状发作后10 min内应用效果最好,如果症状典型,不必实验室结果出来就可应用。如应用肝素后,出血仍不能控制,应切除子宫阻断凝血活酶的来源。2001年全国妇产科出血学术会议上,上海第二医科大学附属新华医院总结了40 a间DIC 13例仅1例死亡的成功抢救经验,认为肝素及时应用于羊水栓塞DIC可以提高生存率。

1.1.2 胎盘早剥并发DIC 关键处理在于终止妊娠,以中断凝血活酶来源。对于已发生凝血障碍而有活动性出血者,应用肝素可加重出血,一般不主张应用肝素。

1.1.3 死胎并发DIC 对于胎儿死亡4周尚未排出者,DIC指标阳性,应输注肝素。一般用药24~48 h后凝血因子I和血小板恢复有效止血水平,然后再引产,并备新鲜血液,注意预防产后出血和感染。

1.1.4 重度妊高症并发DIC 主要是去除病因和输新鲜血液。对于临床有出血倾向,DIC指标阳性,可应用肝素。但以下两种情况应特别慎重,①平均动脉压达125 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)甚至≥140 mmHg;②已正式临产或已在第2,3产程者。重度妊高症并发HELLP综合征,临床与实验室指标均符合DIC,无产兆,可应用肝素^[3]。

1.1.5 妊娠并发重症肝炎、DIC 首先补充凝血因子,如输新鲜血、凝血酶原复合物、凝血酶原I、抗凝血酶III和维生素K等。应用肝素剂量宜小不宜大。产前4 h,产后12 h内不宜用肝素,以免发生产后出血。

1.1.6 产科DIC 国内主张肝素小剂量、间歇静脉给药。剂量

为0.5~1.0 mg·kg⁻¹,每4~6 h静脉滴注1次,以保持有效的抗凝血水平。一般首次静脉滴注25 mg,然后根据病情和凝血功能再调整剂量。使用过程要求凝血时间15~20 min(正常4~12 min),如在20~25 min,肝素剂量减半,>25 min,暂停使用,4~6 h复查。应用肝素的同时强调补充凝血因子、血浆蛋白。在纤溶亢进期和消耗性低凝期原则不用肝素。病因去除后,DIC不发展,需迅速停药或减量。一旦发生肝素过量引起的出血,应用鱼精蛋白对抗。

1.2 胎儿宫内生长迟缓(IUGR) 对由妊娠并发高血压或慢性肾炎引起的IUGR,除积极治疗病因外,可应用肝素治疗。一方面可纠正孕妇血液凝血机制的异常,同时还可防止或减轻胎盘绒毛的纤维蛋白沉积,从而改善子宫胎盘血流,促进胎儿生长。国内采用肝素合剂,即肝素25 mg,丹参15 g溶于400 mL右旋糖酐40溶液,静脉滴注,5~6 h滴完,qd,7 d为1个疗程,停药1周后可重复应用。国外采用麦芽糖+肝素治疗IUGR,用10%麦芽糖500 mL加肝素5 000 U,静脉滴注3 h,连续10 d为1个疗程^[4]。

1.3 心脏瓣膜术后妊娠 瓣膜置换术后,为了防止血栓栓塞发生,生物瓣需要抗凝治疗3~6个月,机械瓣需要终生抗凝。妊娠期应用抗凝药尤为重要。肝素一般用量0.5~0.7 mg·kg⁻¹,加入5%葡萄糖注射液稀释至20 mL静脉滴注。抗凝方法:可采用孕早期应用肝素,中晚期改用香豆素药物,妊娠晚期最后3~21 d再用肝素代替。孕期必须作好监测,保持凝血酶原时间达到正常对照值的2.0~2.5倍,1~2周监测1次。至分娩前24~72 h停药,无特殊情况,应产后24~48 h恢复抗凝治疗^[3]。

1.4 妊娠并发肺栓塞 肝素不仅能防止血栓的发展,并能抑制血小板破坏,消除神经体液物质引起的肺血管、支气管的收缩反应,迅速控制病情的发展。联合尿激酶病情缓解率高,恶化率低。一旦确诊肺栓塞,应抗凝治疗。首选足量的肝素治疗。首次量为70 U·kg⁻¹,静脉滴注后接以1 000 U·h⁻¹静脉滴注维持,调整剂量至部分凝血活酶时间(APTT)为正常的1.5~2.5倍。活跃病变控制后(约10 d),改为7 500~10 000 U,sc,q 12 h,使APTT成为正常1.5~1.8倍。肝素用量不足可能再发血栓,而用量过大,有出血危险。

1.5 妊娠并发系统性红斑狼疮 对于有血管栓塞、死胎史的患者应用低分子量缓释肝素皮下注射具有溶栓、改善胎盘循环的作用。争取胎儿存活,改善围产儿预后。

[收稿日期] 2004-11-29 **[修回日期]** 2005-02-02

[作者简介] 穆兵(1972-),男,山东济宁人,主治医师,在读硕士,主要从事妇产科临床和妇科肿瘤研究工作。

1.6 妊娠并发抗磷脂综合征 对于血栓栓塞,急性期一般采用抗凝(肝素)、溶栓常规治疗,但应根据年龄、血栓发生部位及并发疾病情况,调整每个患者的药物剂量。对于复发性流产目前有免疫抑制药和抗血小板凝聚药联合、单纯抗凝疗法等。有报道用肝素、小剂量泼尼松、阿司匹林治疗妊娠抗磷脂综合征,提高围产期胎儿生存率,3种药物小剂量联合应用安全有效^[5]。国外单独采用肝素 50 mg, sc, q 12 h, 但药物剂量大,有一定不良反应^[6]。

1.7 孕期血液透析 应用低分子量肝素用量宜小,凝血时间应维持 < 2 min。

1.8 产后血栓性静脉炎 在应用大量抗生素的同时,可加用肝素。50 mg 肝素加入 5% 葡萄糖注射液,静脉滴注, q 6 h, 体温下降后改为 bid, 连用 4 ~ 7 d, 并口服双香豆素、双嘧达莫等。

1.9 剖宫术后并发下肢深静脉血栓(DVT) 肝素不能溶解已形成血栓,但可通过延长凝血时间来预防血栓的滋长、繁衍和再发。有利于促进早期血栓的自体消溶。适用于病期 > 5 d 静脉血栓形成;作为溶栓和手术取栓的辅助疗法;肌肉小静脉丛血栓形成范围较小者。给药途径和剂量,①深脂肪层注射:一般注射在腹壁深脂肪层,剂量为每次 1.5 ~ 2.0 mg · kg⁻¹, 每 8 ~ 12 h 1 次;②静脉给药:连续静脉滴注和间歇静脉注射法。可每次注射 50 ~ 75 mg, 每 4 ~ 6 h 1 次。注意用试管法凝血时间监测肝素用量^[7]。

3 不良反应

应用过量引起自发性出血为最严重不良反应。间歇性静脉给药比持续静脉滴注更易发生。一旦发生,除停用肝素外,

注射带有阳性电荷的鱼精蛋白中和,每 1 mg 鱼精蛋白可中和肝素 100 U。约 1/4 患者应用肝素,2 ~ 15 d 内可引起一过性血小板降低,2% ~ 5% 患者常使血小板维持在 10 万 U · L⁻¹,可继续用药,也有部分患者引起严重血小板缺乏,其肝素依赖的抗血小板 IgG 阳性。长期应用肝素可引起脱发及骨质疏松,造成自发性脊椎骨折。也可引起皮疹、药物热等变态反应。禁用于肝、肾功能不全、溃疡病、严重高血压、脑出血、出血体质者。目前低分子量肝素皮下注射已在国内应用,出血少,临床应用于 DVT 治疗,血透或血液滤过预防凝血,预防与手术有关的血栓栓塞形成,期待在产科领域推广使用。

[参考文献]

- [1] 吴葆杰. 现代药理学教程[M]. 济南:山东大学出版社,1991. 224.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2003. 146.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999. 383 - 384, 481 - 483.
- [4] 耿正惠,孙丽君. 经母体给药进行胎儿宫内治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,1999,15(7):403 - 405.
- [5] 苑雅茹,朱楣光,唐志明,等. 肝素、小剂量泼尼松和阿司匹林治疗妊娠抗磷脂综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志,1999,15(9): 549 - 550.
- [6] 王长丽,牛秀敏. 产科急症病例精编[M]. 济南:山东科学技术出版社,2001. 221
- [7] 潘明明. 剖宫产术后下肢深静脉血栓的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2003,19(7):401 - 402.

硫普罗宁注射液致过敏性休克 2 例

曹永红

(广西壮族自治区南溪山医院药剂科,桂林 541002)

[关键词] 硫普罗宁;过敏性休克

[中图分类号] R978.11;R593.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1004-0781(2005)07-0591-01

例 1,男,29 岁,体重 52 kg。2004 年 8 月 13 日因患纵隔恶性肿瘤住院治疗。患者一般情况较好,实验室检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT)112 U · L⁻¹,天冬氨酸氨基转移酶(AST)56 U · L⁻¹,给予硫普罗宁注射液(河南新益药业股份公司生产,批号:040525-2)0.2 g,加入 10% 葡萄糖注射液 250 mL 中,静脉滴注。滴注约 5 min 后,患者出现颜面潮红、心悸,继之口唇发绀,呼吸急促。体检:呼吸率 28 次 · min⁻¹,脉搏 122 次 · min⁻¹,血压 85/61 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),立即停用硫普罗宁注射液,给予地塞米松 10 mg, iv, 肾上腺素 1mg, iv。静脉滴注 10%

葡萄糖注射液 250 mL + 参麦注射液 40 mL, 10% 葡萄糖注射液 250 mL + 多巴胺 40 mg + 间羟胺 20 mg。10 min 后症状缓解,体检:脉搏 102 次 · min⁻¹,血压 127/70 mmHg。

例 2,男,46 岁,体重 54 kg。2004 年 8 月 11 日因右上肺癌化学药物治疗(化疗)后,给予硫普罗宁注射液(河南新益药业股份公司生产,批号:040525-2)0.2 g,加入 10% 葡萄糖注射液 250 mL 中,静脉滴注,进行护肝治疗。静脉滴注约 5 min 后,患者出现皮肤瘙痒、面部潮红、头昏、眼花、腹痛、呕吐,随后出现面色苍白、四肢发冷、小便失禁、神志模糊。体检:血压 83/53 mmHg,立即停药,给氧。给予地塞米松 10 mg, 肾上腺素 1mg, iv;异丙嗪 25 mg, im。对症治疗 1 h 后血压 110/60 mmHg。患者对答切题,但仍频发室性期前收缩。

[收稿日期] 2004-09-20

[作者简介] 曹永红(1964 -),女,广西桂林人,主管药师,主要从事医院药学工作。