

# 低分子肝素致不良反应69例文献分析

陈霞<sup>1\*</sup>, 谭兵<sup>2#</sup> (1.重庆涪陵中心医院, 重庆涪陵 408000; 2.丰都县人民医院, 重庆丰都 408200)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)20-1898-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.28

**摘要** 目的:了解低分子肝素致不良反应(ADR)的发生特点及规律,促进临床合理用药。方法:检索1994年1月—2012年6月中国医院知识总库期刊全文数据库收录的69例低分子肝素致ADR报告文献,对发生ADR的患者的年龄、性别、发生时间、累及器官/系统以及临床表现、原患疾病等进行统计和分析。结果:ADR临床主要表现为血管和淋巴损害(53.5%)、全身性损害(12.8%)、皮肤及其附件损害(11.6%)、肝胆系统损害(10.5%);有基础疾病,合并应用多种药物的中老年患者ADR发生率较高;ADR发生的时间集中在用药2~14 d内(占73.9%)。结论:临床工作者应重视低分子肝素致ADR的分布规律,对高发生率ADR和高风险患者应重点监护,以确保用药安全。

**关键词** 低分子肝素;不良反应;文献分析

## Literature Analysis of 69 ADR Cases Induced by Low Molecular Weight Heparin

CHEN Xia<sup>1</sup>, TAN Bing<sup>2</sup> (1.Fuling Central Hospital, Chongqing Fuling 408000, China; 2.Fengdu County People's Hospital, Chongqing Fengdu 408200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the general regularity and characteristics of ADR of low molecular weight heparin in the clinic. METHODS: Retrieved from CHKD during Jan.1994—Jun. 2012, relevant literatures about 69 ADR cases induced low molecular weight heparin were analyzed statistically in terms of patient's age, gender, occurrence time, organs or systems involved, clinical manifestation, primary disease and so on. RESULTS: The clinical manifestations of ADR were mainly vascular and lymphatic impairment (53.5%), systemic damage (12.8%), the lesion of skin and its appendages (11.6%), damage to liver and biliary system (10.5%); as well as high incidence of ADR among the middle-aged and elderly who had underlying diseases or were treated with multiple medicines. The distribution of occurrence time of ADR was 2-14 d(73.9%). CONCLUSIONS: Clinical practitioners should attach great importance to the distributional patterns of ADR induced by low molecular weight heparin; doctors and clinical pharmacists to high incidence and high-risk patients should focus on ADR monitoring to guarantee the safety of drug use.

**KEY WORDS** Low molecular weight heparin; ADR; Literature analysis

可使阿昔洛韦的排泄减慢,增加体内药物蓄积,应减少使用剂量;阿昔洛韦不能与有肾毒性的药物联合使用,如氨基糖苷类、环孢素等,以避免对肾脏造成更严重的损害。

阿昔洛韦引起的严重ADR大多发生在用药的初期,首次用药以每分钟20~30滴为宜,5 min后如无ADR发生,再加至每分钟40~50滴,一般不宜超过每分钟60滴,用药过程中密切观察患者的病情变化,包括面色、口唇和皮肤情况等,注意任何异常变化,一旦出现过敏性休克症状要立即停药,并采取相应的救治措施,避免给患者造成严重损害。此外,临床中应注意对医护人员进行过敏性休克诊断及抢救操作规程的培训;同时,特别注意强调对特异质人群进行用药监护,确保其用药的安全性。

## 4 结语

不合理用药是导致我国阿昔洛韦严重不良事件高发的重要原因,加强药物警戒势在必行<sup>[8]</sup>。过敏性休克发生迅速,病情变化快,若不及时救治可危及生命。因此,医、护、患三者均应提高警惕,提高临床医师诊疗水平,严格按照说明书给药,重视其适应证、禁忌证,切不可滥用,使用前详细询问患者过

敏史。同时,在使用该药前检查药品色泽有无变化,有无沉淀、混浊,是否过期,配伍后是否有颗粒沉淀;用药过程中密切观察,加强监护,并配备抢救措施,确保用药安全、有效。

## 参考文献

- [1] 王静,赵睿,袁浩宇.阿昔洛韦不良反应新进展[J].中国药业,2006,15(1):78.
- [2] 任林,何黎黎,林芸竹.阿昔洛韦的临床不良反应[J].华西医学,2009,24(9):2498.
- [3] 唐雪生,刘芳.阿昔洛韦致不良反应60例文献分析[J].中国药房,2008,19(23):1823.
- [4] 虞惠康,朱张坤.阿昔洛韦引起过敏反应1例[J].现代应用药学,1996,13(2):68.
- [5] 王艳敏.阿昔洛韦致过敏性休克1例[J].航空航天医药,2010,21(5):746.
- [6] 王玉华,宋铁兵.阿昔洛韦致过敏性休克1例[J].中国医院药学杂志,2008,28(11):956.
- [7] 王梅.阿昔洛韦致过敏性休克1例[J].中国药物警戒,2009,6(3):183.
- [8] 王春婷,杨悦.由阿昔洛韦不良反应报告与监测看加强药物警戒的重要性[J].中国药房,2007,18(26):2001.

(收稿日期:2012-07-04 修回日期:2013-02-20)

\* 药师,本科。研究方向:临床药学。电话:023-72220811

# 通信作者:主管药师,本科。研究方向:临床药学。E-mail: tanbingtb@163.com

低分子肝素是一种由普通肝素通过化学解聚或酶解聚生成的肝素片段,其分子量大小约相当于普通肝素的1/3,平均分子量为4 000~6 500 Da。由于其分子质量小,生化和药理特性有所改善,与普通肝素相比,具有抗血栓作用强、生物利用度高、半衰期长、对凝血功能影响小而出血的危险性较低、无须实验室常规监测等优点<sup>[1]</sup>。临床上广泛用于急性冠脉综合征、缺血性脑卒中、急性肺栓塞、外科大手术后深静脉血栓的预防和治疗<sup>[2]</sup>。在肝素类药物的应用中所占份额逐年上升<sup>[3]</sup>。但笔者在工作中发现,低分子肝素致不良反应(ADR)有逐年增多的趋势。后经查阅近年来文献发现,有关低分子肝素致比较严重的ADR的报道较多,给患者造成了严重后果甚至导致死亡。为全面了解低分子肝素致ADR的规律和特点,笔者检索了国内医药期刊中有关低分子肝素致ADR的文献并进行统计分析,以为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

以“低分子肝素”、“依诺肝素”、“那曲肝素”、“达肝素”、“磺达肝葵钠”为检索词,检索项为“题名”,通过初级检索模式,检索中国医院知识总库(CHKD)期刊全文数据库,查阅1994年1月—2012年6月国内公开发行的医药期刊报道的有关低分子肝素致ADR的个案资料原始文献,不包括相关的文献综述和记录不详的集体病例报告。经统计,收集到符合要求的25种医药期刊中的文献54篇共计69例,按患者性别、年龄、病例类型(原患疾病和基础疾病)、用药情况(给药剂量、给药途径、合并用药)、ADR发生时间、累及器官/系统等临床表现和预后进行统计分析,并对结果进行评价。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

低分子肝素致69例ADR的患者的年龄与性别分布见表1;患者发生ADR的时间分布见表2;ADR累及器官/系统和临床表现见表3。

表1 患者的年龄和性别分布(例)

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases(case)

年龄,岁	男性	女性	总计	构成比,%
≤40	2	2	4	5.8
41~65	12	14	26	37.7
>65	21	18	39	56.5
合计	35	34	69	100.0

表2 ADR发生的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

发生时间	例数	构成比,%
≤1 h	5	7.2
>1 h~1 d	5	7.2
2~14 d	51	73.9
>14 d~1个月	6	8.7
>1个月	2	2.9
合计	69	100.0

### 2.2 患者原患疾病分布

ADR发生病例中,急性脑梗死、急性冠脉综合征、急性心肌梗死等心脑血管疾病42例,肺栓塞及下肢深静脉血栓10例,骨折、髋关节置换术、支架植入术等7例,尿毒症8例,非何

表3 ADR累及器官/系统和临床表现

Tab 3 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestation

累及器官/系统	例数	发生率,%	临床表现(例)
血管和淋巴系统	46	53.5	血肿(17),脑出血(8),血小板减少(6),胃肠道出血(5),牙龈出血(4),血尿(2),结膜出血(1),心包积血(1),咯血(1),血小板增多(1)
全身	11	12.8	过敏性休克(2),无力(2),大汗(2),肢冷(2),心慌(2),电击感(1)
皮肤及其附件	10	11.6	皮疹(5),瘙痒(4),皮肤坏死(1)
肝胆系统	9	10.5	肝酶升高(9)
消化系统	4	4.7	恶心(2),呕吐(2)
呼吸系统	4	4.7	呼吸困难(2),胸闷(2)
泌尿系统	2	2.3	肾功能异常(2)
合计	86	100.0	

注:由于有些ADR临床表现涉及多个系统,故ADR统计例次多于患者人数

note: as some clinical manifestations of ADR involve multiple system, the case number of ADR is more than the number of patients.

杰金氏淋巴瘤1例,贝切特氏综合征1例。

### 2.3 患者用药情况

ADR发生病例中,联合用药59例(85.5%),其中合并应用阿司匹林、华法林、氯吡格雷等药物34例(49.3%),单独用药6例,不详4例。皮下注射61例,静脉用(透析)8例。

### 2.4 治疗及转归

ADR患者经停药或减量及对症处理后,治愈43例(62.3%),好转18例(26.1%),后遗症2例(2.9%),死亡6例(8.7%)。

## 3 讨论

### 3.1 ADR与性别、年龄和原患疾病的关系

由表1可知,低分子肝素致69例ADR的患者中男性35例,女性34例,男女性别之比接近1:1,表明ADR的发生与性别关系不大;从年龄分布来看,低分子肝素致ADR与年龄有显著的关系,分析结果显示,40岁以上有65例,占94.2%;从合并基础疾病情况来看,有47例合并高血压和(或)糖尿病,其中21例为高血压。有资料<sup>[4]</sup>显示,中度和难以控制的高血压在应用低分子肝素时有脑出血风险。本次文献分析提示,年龄和高血压、糖尿病等基础疾病可能是增加低分子肝素致ADR的高危因素。究其原因,笔者认为可能与以下因素有关:其一,目前低分子肝素广泛用于脑卒中、心肌梗死等心脑血管疾病的抗凝治疗,而心脑血管疾病的好发人群是50岁以上中老年人。年龄与心脑血管疾病的关系十分密切,随着年龄的增加,血管的弹性下降,老年人容易出现动脉粥样硬化,特别是冠状动脉粥样硬化,年龄越大,心脑血管疾病的患病率也增大,低分子肝素在中老年中应用更广是导致其发生ADR的年龄高度集中于中老年的原因之一。其二,心脑血管疾病具有“发病率、致残率高、死亡率高、复发率高、并发症多”,即“四高一多”的特点<sup>[5]</sup>。常见高血脂、高血压、糖尿病等并发症需长期用药控制,多种药物联合应用可能会增加ADR发生的潜在风险。本次文献分析显示,联合应用阿司匹林、华法林、氯吡格雷片

等药物的 ADR 占到 34 例(49.3%),这提示合并用药易导致 ADR 的发生,特别是在联合使用具有抗凝、抗血栓、抗血小板作用的药物时,发生 ADR 的风险更高。因此,笔者建议,在年龄>65 岁和(或)合并高血压、高血脂及糖尿病的患者应用低分子肝素时,应充分考虑抗凝治疗的效益风险比,并根据患者个体情况进行剂量调整,最大限度降低出血风险,并在用药期间加强出血性 ADR 的监测。

### 3.2 ADR 发生时间分布

由表 2 可知,ADR 发生的时间分布较广,从给药数分钟到 1 个月以上均有可能发生。给药数分钟时发生的 ADR 多为过敏所致,其临床症状以皮肤瘙痒、荨麻疹最常见。陈帅斌等<sup>[6]</sup>曾报道 2 例患者进行血液透析时应用低分子肝素钙后出现过敏性休克,表现为胸闷、呼吸困难、乏力、心慌、大汗、肢冷、口周及舌尖发麻、全身电击感等不适。本研究发现,有 73.9% 的 ADR 发生于第 2~14 天,统计 14 d 以内 ADR 的发生率为 88.3%。有研究<sup>[7]</sup>报道,使用低分子肝素 10 d 左右观察出血时间、部分凝血活酶测定、纤维蛋白元等指标有延长趋势。这提醒临床医师、药师及护理人员应加强用药早期,特别是 14 d 以内 ADR 的监测,应注意观察患者用药前、后的变化,针对用药时间长的患者,在用药 7 d 后应对凝血象进行常规监测,根据情况调整监测频度,发现异常应及时采取减量、停药或换药等措施,避免严重 ADR 的发生。

### 3.3 ADR 类型及临床表现

由表 3 可知,低分子肝素致 ADR 以血液和淋巴系统损害(56.2%)最常见,居 ADR 的首位;其次为皮肤及其附件损害、肝胆系统损害、全身性损害、泌尿系统损害、呼吸系统损害、胃肠道系统损害。血液和淋巴系统损害主要表现为注射部位血肿,消化道、泌尿道出血,牙龈出血,血小板减少或增多,这提示低分子肝素主要的 ADR 仍以出血性反应为主,临床应用中仍需高度重视其所致的出血性 ADR。文献分析显示,69 例患者中有 17 例出现血肿,血肿部位主要为腹壁、臀部等常用注射部位,分析其原因主要为:1)低分子肝素具有抑制凝血因子和凝血酶等抗血栓形成的作用,皮下注射后局部浓度高,注射及吸收过程均可破坏局部毛细血管壁,引起毛细血管破裂出血;2)低分子肝素导致注射局部出血是多因素的,与注射部位、注射深度、注射角度、压迫时间、压迫力度及注射点间距、针头大小、针头斜面是否带入药液等因素均可能有关。目前临床研究<sup>[8]</sup>显示,采取腹壁皮下注射、垂直进针深度 0.5~1.0 cm、两次注射间距为 2 cm、压迫 3~5 min 及压迫力度为皮肤下陷 1 cm 等方法可以有效降低皮下出血的发生率。此外,低分子肝素还可能引起血小板减少症(HIT),典型的 HIT 约在应用肝素类药物 5~10 d 内产生抗体,7~14 d 达到 HIT 的阈值<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>报道,普通肝素治疗引起 HIT 的发生率为 1%~5%,低分子肝素 HIT 发生率较普通肝素更低,较为罕见。但本文献分析显示,低分子肝素致 HIT 发生率为 8.7%,高于普通肝素的发生率,笔者分析原因可能为本文献分析收集的 ADR 均为较为严重的 ADR 个案报道,故 8.7% 的发生率可理解为低分子肝素所致严重 ADR 中 HIT 所占比例。

### 3.4 ADR 的预后及防治

69 例患者中,发生 ADR 后经停药或减量及对症处理,预后一般较好,但一旦出现脑出血,将给患者带来严重后果。文献分析显示,低分子肝素导致脑出血的 8 例患者中有 6 例死亡,其死亡发生率高达 75.0%。

## 4 结语

综上所述,本着防胜于治的观点,笔者认为应从以下几方面着手促进临床合理使用低分子肝素:(1)设计个体化给药方案,不同种类低分子肝素其厂家的推荐剂量可能不一致,临床用药应根据药品说明书并结合患者的生理、病理条件进行调整。(2)采取正确的注射及护理方法,有效降低皮下出血、疼痛、注射部位硬结等 ADR 的发生。注射后观察有无出血倾向、皮疹、畏寒、发热等现象。对用药超过 7 d 者应检查肝肾功能、血小板、凝血时间、凝血酶原时间、纤维蛋白等,并与用药前进行对比。(3)加强对特殊患者的监护。调查显示,有老年、基础疾病、合并应用多种药物等因素存在的患者,其 ADR 发生率更高,应加强对此类患者 ADR 监测。(4)加强对患者的院外用药指导和教育。患者在住院期间的 ADR 除患者自身监测外,有医护人员严密的监测,发生 ADR 可及时采取措施;对于出院后仍需应用低分子肝素患者,应告知患者避免揉搓注射部位、热敷、穿腰带过紧的裤子、用手挖鼻、用过硬的牙刷等易引起出血的行为<sup>[11]</sup>。指导患者观察有无 ADR,如皮肤或黏膜出血、血尿、血便等,如有异常应及时就诊。

## 参考文献

- [1] 许进福,曹梅,程世平.低分子肝素对原发性肾病综合征患者肾功能及血液流变学的影响[J].中国药房,2006,17(23):1805.
- [2] 罗小勤.低分子肝素的临床应用[J].临床合理用药,2010,3(14):124.
- [3] 李静,宗怡.北京地区 36 家医院 2002—2005 年肝素类药物利用分析[J].中国药房,2007,18(2):100.
- [4] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].1 版.重庆:重庆出版社,2008:830-842.
- [5] 李秀清.心脑血管疾病的危险因素及预防方法分析[J].亚太传统医药,2012,8(1):179.
- [6] 陈帅斌,王晓兰,李淑华,等.血液透析应用低分子肝素钙致不良反应二例[J].华北国防医药,2009,21(3):34.
- [7] 刘丰,杜南进,吴剑芸,等.低分子肝素治疗 38 例不稳定性心绞痛临床报告[J].临床心血管病杂志,1997,13(增刊):14.
- [8] 李芳,刘剑英,樊彩波.减少低分子肝素皮下注射出血的注射方法探讨[J].临床合理用药,2012,5(4A):111.
- [9] 马子静,邵宏,甄健存.我院 169 例髋部骨折手术围手术期应用低分子肝素的临床评价[J].中国药房,2010,21(40):3787.
- [10] 雷迁,陈雷.肝素/血小板因子 4 抗体与肝素诱导的血小板减少症[J].中国实验血液学杂志,2008,16(2):457.
- [11] 李美丽.低分子肝素钠的安全注射方法[J].包头医学院学报,2011,3(27):104.

(收稿日期:2012-06-20 修回日期:2013-01-30)