

基于病例报告文献的妊娠期使用磺达肝癸钠安全性分析^Δ

王 银^{1,2*}, 蔡凤群^{1,2}, 康凤娇^{1,2}, 武刘芸^{1,2}, 王胡霖^{1,2}, 韩丽珠², 尹琪楠², 杨 勇², 边 原^{2#}[1. 电子科技大学医学院, 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)药学部/个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072]

中图分类号 R969.3;R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)09-1099-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.14



摘要 **目的** 评价磺达肝癸钠在妊娠期使用的安全性,为其临床合理应用提供参考。**方法** 检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase和Elsevier数据库(检索时间均为从建库起至2024年12月17日),收集磺达肝癸钠在妊娠期使用的病例报告类文献,提取患者基本信息、磺达肝癸钠在妊娠期的使用情况、合并用药情况、临床表现和治疗情况等资料,进行描述性统计分析。**结果** 共收集到妊娠期使用磺达肝癸钠的病例报告17篇,涉及11个国家的42例患者、47次妊娠记录。其中,20次为预防妊娠期静脉血栓栓塞(VTE)而使用磺达肝癸钠,27次因相关疾病接受磺达肝癸钠治疗。有29例次患者因VTE(家族)史而使用磺达肝癸钠;9例次患者经历复杂妊娠;35例患者有合并症/既往病史的相关记录;患者在妊娠期使用磺达肝癸钠出现的不良事件包括产后出血(7例)和不当剂量所致的过度抗凝(1例);在7例产后出血的病例中,有3例出血量不少于1 000 mL(包括2例合并子宫收缩乏力的患者),3例停药时间≤12 h。**结论** 基于现有文献,磺达肝癸钠在妊娠期使用的安全性总体可控,主要不良事件为产后出血。磺达肝癸钠的使用剂量、停药间隔时间、合并症/既往病史和合并用药等问题可能是造成其发生不良事件的主要原因。**关键词** 磺达肝癸钠;妊娠期;安全性评价;抗凝;病例报告;文献分析

Safety analysis of fondaparinux in pregnancy based on case report literature

WANG Yin^{1,2}, CAI Fengqun^{1,2}, KANG Fengjiao^{1,2}, WU Liyun^{1,2}, WANG Hulin^{1,2}, HAN Lizhu², YIN Qinan², YANG Yong², BIAN Yuan²[1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province/Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the safety of fondaparinux in pregnancy and provide reference for its rational clinical application. **METHODS** A search was conducted in databases including CNKI, Wanfang, PubMed, Embase, and Elsevier (the search time was from the construction of the database to December 17, 2024) to collect case report literature on fondaparinux use during pregnancy. Patient demographic information, fondaparinux use during pregnancy, concomitant medications, clinical manifestations, and treatment details were extracted for descriptive statistical analysis. **RESULTS** A total of 17 case reports regarding the use of fondaparinux during pregnancy were collected, involving 42 patients from 11 countries and 47 pregnancy records. Among these, 20 cases involved the use of fondaparinux for the prevention of pregnancy-related venous thromboembolism (VTE), while 27 cases were fondaparinux treatment due to related conditions. A total of 29 occurrences of the patients were treated with fondaparinux due to a (family) history of VTE. Nine occurrences of complicated pregnancies were reported, and 35 patients had records of comorbidities or relevant medical histories. The adverse events that occurred during pregnancy with the use of fondaparinux include postpartum hemorrhage (7 cases) and excessive anticoagulation caused by inappropriate dosage (1 case).

Among the 7 cases of postpartum hemorrhage, 3 cases had a blood loss of no less than 1 000 mL (including 2 cases with uterine atony), 3 cases had a drug discontinuation time of ≤ 12 h. **CONCLUSIONS** Based on the existing literature, the safety of fondaparinux during pregnancy is generally manageable, with the main adverse event being postpartum hemorrhage. The dosage, interval between discontinuation, comorbidities/medical history, and concomitant medications of fondaparinux may be the main causes of its adverse events.

KEYWORDS fondaparinux; pregnancy; safety evaluation; anticoagulation; case report; literature analysis

Δ 基金项目 四川省科技计划项目(No.2022NSFSC0818);中国药理学学会药源性疾病学专委会《2024年药物安全研究项目》(No.ADR2024MS17);国家卫生健康委医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目(No.NIHAYS2323);四川省医学会静脉血栓栓塞症防治(恒瑞)专项科研课题(No.2019HR02);四川省药学会“新质药学启航计划”医院药学高质量发展科研资助项目(No.seyxh20240701);四川省药品监督管理局科技计划项目(No.2024012)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 3114074164@qq.com

通信作者 主任药师,硕士生导师,博士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 85778860@qq.com

妊娠期女性与非妊娠期女性相比,发生静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险约增加了5倍;而在产褥期,该风险进一步增加至20倍以上,且一直持续到产后12周^[1]。在欧美发达国家,妊娠相关VTE约占孕、产妇死亡原因的10%^[1]。近年来,低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)已逐渐取代普通肝素(unfractionated heparin, UFH)成为妊娠期VTE预防和治理的首选药物,其在减少肝素相关骨质疏松症和肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)等药物不良反应方面具有显著优势,且常规情况下不需要进行抗凝指标监测。然而,LMWH仍可引起I型超敏反应、血管炎相关皮肤坏死(III型反应)、迟发型IV型超敏反应及HIT^[2-3]。

磺达肝癸钠是全球首个人工全合成的长效间接凝血X_a因子抑制剂,通过与抗凝血酶Ⅲ进行高亲和力的选择性结合,特异性催化凝血X_a因子的失活^[4]。与LMWH相比,磺达肝癸钠具有生物利用度高、半衰期长及起效快速等优势;此外,其对凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及血小板功能的影响小,理论上不与肝素抗体发生体外交叉反应,不引起HIT^[5]。一项针对复发性流产患者的Meta分析比较了磺达肝癸钠与LMWH的妊娠结局和不良事件,结果显示,磺达肝癸钠治疗组患者的瘀斑[相对危险度(relative risk, RR)为0.11, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.03~0.46, $P=0.002$]和注射部位皮肤反应(RR=0.15, 95%CI为0.05~0.44, $P=0.001$)发生率均显著低于LMWH治疗组,其他妊娠结局及不良事件在两组间的差异无统计学意义^[6]。然而,目前针对磺达肝癸钠在妊娠期女性群体中的研究相对匮乏,相关证据有限。由于缺乏充分的循证证据支撑,该药在妊娠期使用时所伴随的风险处于不明确状态;又因医学伦理问题,致使医疗机构在评估该药对妊娠期女性的安全性时,面临较大困难。鉴于此,本研究通过收集磺达肝癸钠在妊娠期使用时的病例报告文献并进行描述性分析,以期为该药在妊娠期使用的安全性提供证据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

以“磺达肝癸钠”“孕期”“妊娠期”“怀孕”“不良反应”“不良事件”为关键词,检索中国知网和万方数据知识服务平台;同时,以“fondaparinux”“pregnancy”“adverse events”“adverse reactions”为关键词,检索PubMed、Embase和Elsevier数据库,检索时间均为从建库起至2024年12月17日。中文检索式:“磺达肝癸钠”和(“孕期”或“妊娠期”或“怀孕”)和(“不良反应”或“不良事件”);英文检索式:“fondaparinux”AND“pregnancy”

AND(“adverse events”OR“adverse reactions”)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)磺达肝癸钠在妊娠期使用的病例报告类文献;(2)文献信息相对完整,包含患者基本信息、治疗过程、合并用药情况、不良事件出现的时间和症状、不良事件的处置方式、患者分娩状况及新生儿出生情况等。

本研究的排除标准为:(1)重复发表或重复病例的文献;(2)患者所发生的不良事件经判定不是由磺达肝癸钠所引起;(3)无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选

由2名研究者根据纳入和排除标准独立进行文献筛选;当2人出现分歧时,由第3位研究者介入讨论并达成共识。提取纳入文献的信息,主要包括患者的国籍、年龄、既往病史及现病史、抗凝指征、磺达肝癸钠在妊娠期使用时间与剂量、合并用药情况、不良事件发生的时间、不良事件的转归、不良事件的临床表现与治疗方、分娩情况及新生儿出生情况。根据《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》^[7]和磺达肝癸钠注射液说明书对纳入文献中不合理的用药情况进行判断和分析;采用Excel 2019软件对结果进行描述性统计分析。

2 结果与分析

2.1 文献收集情况及磺达肝癸钠使用情况

2.1.1 文献筛选流程

经检索,共获得995篇文献,去除重复发表的文献、临床研究类文献、综述类文献等后剩余21篇。随后,3篇因无法获取全文被排除,1篇因信息过少被排除,最终纳入17篇英文文献^[8-24],涉及42例患者和47次妊娠记录。

2.1.2 患者基本信息

本研究纳入的42例患者来自11个国家,包括英国13例(31.0%)、荷兰10例(23.8%)、德国9例(21.4%)、瑞士2例(4.8%)、美国2例(4.8%),以及南非、意大利、波兰、法国、加拿大和日本各1例(2.4%),其中欧洲国家患者占比最高。在47次妊娠记录中,抗凝治疗指征以VTE史为主(28次,占59.6%),其次为HIT(4次,占8.5%),其他指征包括蛋白S缺乏症、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、复发性流产各3次(各占6.4%),以及系统性红斑狼疮、蛋白C抵抗、脑静脉血栓形成、VTE家族史、血管性血友病和血栓性外痔各1次(各占2.1%)。15例(35.7%)患者缺乏具体年龄信息,包括Knol等^[14]报道的10名妊娠期患者(其年龄中位数为30岁);剩余患者中,20~30岁的有7例(16.7%),>30岁的有20例(47.6%),无年龄<20岁的患者。

2.1.3 磺达肝癸钠在妊娠期的使用情况

磺达肝癸钠在妊娠期的使用情况与剂量方案详见表1。

表1 磺达肝癸钠在妊娠期的使用情况与剂量方案

用药原因	用法用量	用药次数	备注
预防		20	
妊娠期VTE	2.5 mg, sc, qd	13	常规预防剂量
妊娠期VTE	2.5 mg, sc, bid	7	皆为荷兰籍患者;用法依据不明
治疗		27	
PE、HIT、APS或血管性血友病	2.5 mg, sc, qd	5	常规治疗剂量
复发性流产、特发性DVT或特发性PE	2.5 mg, sc, bid	5	用法依据不明
VTE家族史	5 mg, sc, qd	1	常规治疗剂量
VTE、HIT或APS	7.5 mg, sc, qd	10	常规治疗剂量
复发性流产、HIT或血栓性外痔	10 mg, sc, qd	3	常规治疗剂量
DVT	10 mg, sc, qd→5 mg, sc, qd→10 mg, sc, qd	1	常规治疗剂量
DVT	7.5 mg, sc, qd→10 mg, sc, qd	1	常规治疗剂量
DVT	10 mg, sc, qd→7.5 mg, sc, qd→2.5 mg, sc, qd	1	常规治疗剂量

PE: 肺栓塞(pulmonary embolism); DVT: 深静脉血栓形成(deep venous thrombosis)。

磺达肝癸钠的使用时间通常在确诊抗凝指征后,部分患者因预防用药而从孕早期就开始长期使用,或因对其他抗凝药物不耐受而替换为磺达肝癸钠。指南建议,患急性VTE的孕妇应至少接受3个月的抗凝治疗,并在整个妊娠期及产后6周内继续抗凝治疗;对于血栓后综合征的高风险患者,建议延长抗凝治疗6~12个月^[25]。

表3 9例次患者的复杂妊娠情况

文献第一作者(发表年份)	患者编号	磺达肝癸钠使用时间	治疗方案	患者病情	妊娠结局
Dindinger(2023) ^[17]	1	长期服用	10 mg, sc, qd; 检查出血肿后改为5 mg, sc, qd; 未出血后恢复10 mg, sc, qd	患者因DVT长期口服阿哌沙班, 准备怀孕时替换为磺达肝癸钠; 妊娠期间先后检查出绒毛膜下血肿和脐动脉血栓形成, 使用倍他米松促进胎儿肺成熟	妊娠第37周剖宫产分娩出1名体重为3 310 g的男婴, 失血量为680 mL; 新生儿有轻度呼吸窘迫
Elsaigh(2015) ^[8]	2	妊娠第4周开始用药(2号患者第2次妊娠)	2.5 mg, sc, qd	患者因第1次怀孕时发生DVT, 故本次怀孕时先后使用磺达肝癸钠、依诺肝素、亭扎肝素、来匹卢定进行预防	妊娠第9周流产
	2	妊娠第4周开始用药(2号患者第3次妊娠)	2.5 mg, sc, qd	患者因第1次怀孕时发生DVT, 故本次怀孕时先后使用磺达肝癸钠、依诺肝素、亭扎肝素、来匹卢定进行预防	妊娠第40周阴道分娩出1名体重为3 500 g的婴儿, 失血量为350 mL
	3	妊娠第7周开始用药	2.5 mg, sc, qd	患者因血管性血友病和PE史, 使用磺达肝癸钠治疗	由于胎儿监测异常(影像评估为法洛四联症和丹迪-沃克综合征), 在妊娠第23周终止妊娠, 失血量为700 mL
	4	妊娠第7周开始用药	7.5 mg, sc, qd	患者有复发性VTE, 且对UFH和LMWH不耐受, 使用磺达肝癸钠治疗	妊娠第7周流产
	5	妊娠第17周开始用药	2.5 mg, sc, qd	患者有PE史, 使用磺达肝癸钠和亭扎肝素治疗	妊娠第22周时胎膜破裂, 第23周+4 d时产下1对双胞胎。其中双胞胎1号(出生体重为499 g)出现脐带脱垂, 存活; 双胞胎2号死亡
Mauermann(2016) ^[16]	6	妊娠第27周开始用药	7.5 mg, sc, qd	患者因第1次怀孕时发生DVT, 故本次(第2次)怀孕时使用磺达肝癸钠、依诺肝素、达肝素治疗	妊娠第37周剖宫产分娩出1名体重为2 268 g的脑瘫婴儿
	7	妊娠第13周开始用药	7.5 mg, sc, qd; 发生DVT后, 剂量增至10 mg, qd	患者因血栓接受磺达肝癸钠治疗, 之后DVT进一步进展, 从而增加剂量	妊娠第39周在器械帮助下分娩出1名体重为4 050 g的婴儿
	8	妊娠第28周开始用药	2.5 mg, sc, qd	患者因IV级充血性心力衰竭入院, 体征检查显示心脏扩张、重度二尖瓣反流、贫血、胎膜早破等; 产科检查显示宫内生长受限、羊水过少和胎盘功能不全。使用地高辛、呋塞米、阿莫西林、倍他米松、UFH、达肝素等进行治疗。住院第8天, 血小板计数下降至 $121 \times 10^9 L^{-1}$, HIT的阳性预测值为67%, 改用磺达肝癸钠治疗	妊娠第32周剖宫产分娩出1名体重为950 g的婴儿, 失血量为400 mL
Lovatt(2021) ^[21]	9	妊娠第12周开始用药	12周时, 10 mg, sc, qd→17周时, 7.5 mg, sc, qd→29周时, 2.5 mg, sc, qd, 直至分娩前1 d及产后6周	患者妊娠11周诊断为DVT, 使用达肝素治疗; 在治疗第12天, 实验室检查结果示血小板计数突然下降, 且DVT进一步进展, 故改用磺达肝癸钠治疗; 妊娠第13周确诊为HIT	妊娠第39周剖宫产。无产妇或胎儿并发症的报告

47次妊娠记录中磺达肝癸钠的使用、停用和恢复使用时间详见表2。

表2 47次妊娠记录中磺达肝癸钠的使用、停用和恢复使用时间

时间	次数(占比%)	时间	次数(占比%)
使用时间		分娩前12~24 h	11(23.4)
妊娠之前	2(4.3)	分娩前>24 h	17(36.2)
妊娠早期(1~12周)	23(48.9)	未提及	12(25.5)
妊娠中期(13~27周)	10(21.3)	恢复使用时间	
妊娠晚期(28~40周)	6(12.8)	分娩后<12 h	14(29.8)
未提及	6(12.8)	分娩后12~24 h	7(14.9)
停用时间		分娩后>24 h	0(0)
分娩前<12 h	7(14.9)	未提及	26(55.3)

2.1.4 复杂妊娠

42例患者中, 有9例次在妊娠期间多次变更抗血栓用药方案或药物剂量, 妊娠结局复杂和/或病史复杂, 属于“复杂妊娠”, 具体情况详见表3。

表3中6号患者所产婴儿出现脑瘫, 是由于分娩时医院缺乏磺达肝癸钠管理经验所致。该患者在胎动减少和异常心电图的情况下, 需要紧急剖宫产, 但因担心产后出血, 手术被推迟, 属于人为因素导致的不良事件。另外, 并非所有使用磺达肝癸钠的病例都有效, 例如5号患者有PE史和流产史, 经历双绒毛膜双胎妊娠, 在妊娠第22周时胎膜过早破裂, 并进一步并发脐带脱垂, 导致双胎中仅有1胎幸存, 而磺达肝癸钠在该事件中被研究者认为没有起效。

2.1.5 合并症/既往病史和合并用药情况

在42例患者中,有35例记录了合并症/既往病史。在合并症/既往病史统计中,VTE史或VTE家族史有30例次,对肝素类药物过敏有23例次,自然流产5例次,高血压3例次,胎膜早破、血小板增多、肥胖各2例次,水肿、系统性狼疮疾病、胸膜炎、血小板减少症、小儿色素性荨麻疹、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、持续溶血、妊娠期糖尿病、脐带脱垂、IV级充血性心力衰竭、胎盘功能不全、羊水过少、宫内生长受限、抑郁焦虑、莱顿突变各1例次。

此外,除合并症/既往病史以外,合并用药也可能对磺达肝癸钠的药效产生影响,增加不良事件的发生风险。妊娠期合并用药情况详见表4。

表4 妊娠期合并用药情况

药物类别	药品名称(用药次数)
抗凝药物	亭扎肝素(14)、那曲肝素(10)、依诺肝素(8)、达肝素(8)、维生素K拮抗剂(7)、阿司匹林(4)、UFH(3)、来匹卢定(2)、达那肝素(2)、阿哌沙班(1)、阿加曲班(1)
非抗凝药物	倍他米松(2)、去甲肾上腺素(2)、催产素(2)、吗啡(2)、芬太尼(2)、含孕激素避孕药(1)、可的松乳膏(1)、氯米芬(1)、瑞芬太尼(1)、青霉素(1)、阿莫西林(1)、β受体阻滞剂(1)、地高辛(1)、吠塞米(1)、钾剂(1)、镁剂(1)、铁剂(1)、布比卡因(1)、艾司洛尔(1)、美托洛尔(1)、纳布啡(1)、硝苯地平(1)、疏前列酮(1)、抗组胺药(1)、局部类固醇药物(1)、甲氧氯普胺(1)、罗哌卡因(1)

2.1.6 分娩结局

有7例患者发生产后出血(剖宫产出血量 $\geq 1\ 000$ mL,引产出血量 ≥ 500 mL)。活产儿数量为46例,其中低体重儿(体重 $< 2\ 500$ g)有10例,早产儿(孕周 < 37 周)有7例。新生儿阿普加评分4~7分者有2例,出现呼吸窘迫症状者有2例,被诊断为脑瘫者有1例。

2.1.7 磺达肝癸钠血浆浓度检测和抗凝血X_a因子活性水平监测结果

4篇病例报告^[10-12,15]测定了磺达肝癸钠血浆浓度,3篇病例报告^[9-10,20]监测了抗凝血X_a因子活性水平。在上述文献中,除1篇病例报告^[20]显示抗凝血X_a因子活性水平升高外,余下6篇皆描述磺达肝癸钠血浆浓度或抗凝血X_a因子活性水平在有效范围内。此外,上述研究还提到脐带血中磺达肝癸钠的浓度为母体血浆浓度的7%~10%;而当胎儿和新生儿血浆中的磺达肝癸钠含量小于0.02 μg时,该药的临床影响可忽略不计。

2.2 妊娠期使用磺达肝癸钠出现的相关不良事件

患者在妊娠期使用磺达肝癸钠出现的不良事件包括产后出血(7例)和不当剂量所致的过度抗凝(1例),详见表5。

7例产后出血的病例中,3例剖宫产患者失血量不少于1 000 mL,4例自然分娩患者失血量超过500 mL。另有3例患者失血量不少于500 mL(停药时间分别为: > 12 h、17 h、30 h),但未知其分娩类型。磺达肝癸钠的半衰期为10~15 h,本研究中7例产后出血患者的停药时间均未超过36 h,尤其是1、3、4号患者停药时间 ≤ 12 h,此

表5 妊娠期使用磺达肝癸钠出现的相关不良事件情况

患者编号	合并症/既往病史	磺达肝癸钠治疗方案	不良事件	转归
1	子宫肌瘤、脑静脉血栓、子宫收缩乏力	2.5 mg, bid, 分娩前12 h停用	剖宫产出血2 000 mL	
2	复发性流产病史	2.5 mg, bid, 分娩前48 h停用	剖宫产出血1 200 mL	1~7号患者均未进行输血、给予拮抗剂和止血药等特殊处理;出院后未见其他不良事件发生
3	双胞胎早产、子宫收缩乏力	2.5 mg, bid, 分娩前7 h停用	剖宫产出血1 000 mL	
4	PE史、胎膜过早自发破裂、脐带脱垂	2.5 mg, qd, 分娩前6 h停用	自然分娩出血750 mL	
5	-	7.5 mg, qd, 分娩前36 h停用	自然分娩出血550 mL	
6	PE史、血管性血友病、心脏冠状动脉支架史	2.5 mg, qd, 分娩前36 h停用	自然分娩出血700 mL	
7	DVT史	7.5 mg, qd, 分娩前24 h停用	自然分娩出血700 mL	
8	血栓性外痔	10 mg, qd, 分娩前10 h停用	过度抗凝(抗凝血X _a 因子活性水平升高至1.09 U/mL)	停用磺达肝癸钠;产后母婴均未出现其他不良事件

时药物在体内仍可能保持一定的抗凝活性,故以上7例患者的出血不排除与磺达肝癸钠的使用相关。

接受剖宫产的患者中,2例进行全身麻醉,8例进行椎管内麻醉,其余患者则使用不同的麻醉方式或未具体说明。对于剖宫产患者,因为磺达肝癸钠的长半衰期可能导致药物蓄积,从而增加脊髓硬膜外血肿风险,因此建议避免其进行椎管内麻醉。这一风险已被美国FDA列为“黑框警告”事项。法国的相关指南不推荐在椎管内麻醉前后使用磺达肝癸钠,而奥地利、比利时、德国和西班牙的国家级指南则分别建议磺达肝癸钠在麻醉前的停药间隔时间为36、36、36~42、36 h,麻醉后的间隔时间为4、12、6~12、6~12 h^[26]。在8例进行椎管内麻醉的患者中,1例失血量为550 mL(表5中5号患者),其余7例均未发生相关不良事件。

3 讨论

3.1 磺达肝癸钠在妊娠期的用药情况分析

磺达肝癸钠作为一种选择性凝血X_a因子抑制剂,在VTE等疾病的预防和治疗中表现出独特的药理学优势。本研究发现,在磺达肝癸钠的20次预防性使用中,其2.5 mg, qd的用法用量能够有效预防妊娠期VTE;而在磺达肝癸钠的27次治疗性使用中,其2.5~10 mg, qd的用法用量对于急性VTE、HIT等疾病的控制均表现出良好的疗效。在安全性方面,磺达肝癸钠的主要不良事件为产后出血,但均未做特殊处理即可自行控制,与已有文献报道的“可控性出血风险”相一致^[27]。本研究进一步分析了磺达肝癸钠的使用、停用与恢复使用的时间,发现48.9%的患者在妊娠早期(胚胎发育的高敏感期)开始使用磺达肝癸钠,且未见胎儿畸形,这一结果支持了美国FDA妊娠与哺乳期标示规则对该药物的评价,即未报告磺达肝癸钠与不良发育结果存在明确关联^[28]。本研究中,有17次妊娠记录提到患者在分娩前 > 24 h停止使用磺达肝癸钠,其中12次无产后出血事件发生;而

在停药时间 $<12\text{ h}$ 的7次妊娠记录中,有2次发生产后出血,进一步验证了“2.2”项下欧洲各国指南推荐停药间隔时间^[26]的合理性,提示临床实践应严格遵循指南推荐的停药间隔时间。此外,29.8%的患者在分娩后12 h内恢复使用磺达肝癸钠且未增加出血风险,提示该药物具有产后早期恢复使用的可行性。此外,磺达肝癸钠的安全性不仅受用药剂量和停药时间的影响,还与患者合并症/既往病史及合并用药密切相关。磺达肝癸钠主要经肾脏排泄,肾功能不全患者因清除率下降可导致药物在体内蓄积,增加出血风险;而该药与抗凝药、抗血小板药或非甾体抗炎药联用时,出血风险将升高约50%^[2,29]。

3.2 磺达肝癸钠血浆浓度检测或抗凝血X_a因子活性水平监测结果分析

根据美国胸科医师协会发布的第9版《抗栓治疗及预防血栓形成指南》,对于孕妇等特殊患者,建议在使用磺达肝癸钠治疗期间进行抗凝血X_a因子活性水平的监测^[30]。抗凝血X_a因子活性水平被视为磺达肝癸钠治疗监测的金标准,其治疗浓度一般为1.20~1.26 U/mL^[31]。在纳入的17篇病例报告中,3篇^[9-10,20]提及母体抗凝血X_a因子活性水平。但目前文献中关于磺达肝癸钠的预防和治疗浓度范围存在差异:一项关于磺达肝癸钠作用机制的研究指出,该药物在预防VTE时的浓度范围为0.14~0.5 mg/L,治疗VTE时的浓度为2 mg/L^[32]。其他文献显示,磺达肝癸钠在预防性使用时的参考浓度范围为0.39~0.5 mg/L,而在治疗性使用时的参考浓度范围则为0.5~1.5 mg/L^[33]。本研究中,4篇病例报告^[10-12,15]所检测到的磺达肝癸钠预防性用药的浓度结果也有所差异,分别为0.15~0.34、0.28~0.60、0.26~0.34、0.35~0.43 mg/L。因此,对于临近分娩的患者,可使用血栓弹力图评估凝血状态,从而指导个体化用药决策^[34]。

3.3 研究局限性和展望

本研究仍存在一些局限性:首先,本研究样本量较小,且大部分病例来自欧洲国家,可能影响结论的普适性。其次,本文作为病例报告类文献分析,虽能捕捉罕见不良事件和个体化用药特征,但缺乏对照组和标准化数据,难以建立因果关系。最后,所有病例均缺乏长期随访数据,无法评估远期安全性。建议未来建立妊娠期抗凝药物登记系统,开展多中心前瞻性研究,以获取更可靠的循证依据。

4 结语

本研究通过病例报告文献分析了42例妊娠期女性使用磺达肝癸钠的情况,结果显示,该药物在预防和治疗妊娠期VTE和HIT等疾病中具有较好的安全性,主要不良事件为产后出血,多数病例未经特殊干预即可自行恢复。磺达肝癸钠的使用剂量、停药间隔时间、合并症/

既往病史和合并用药等问题可能是造成其发生不良事件的主要原因。基于现有文献,磺达肝癸钠在妊娠期使用的安全性总体可控,但未来仍需通过多中心、大样本的临床研究来进一步验证。国内医疗机构使用磺达肝癸钠的管理经验相对较少,临床医生在使用该药物时应加强对患者个体状况的评估和药学监护,合理监测血浆药物水平和抗凝血X_a因子活性水平,指导患者合理用药,以确保用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] MARSHALL A L. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy[J]. *Postgrad Med*, 2014, 126(7): 25-34.
- [2] SARAIVA S, MARTINS M, SERENO S, et al. Cutaneous hypersensitivity reaction to low molecular weight heparins in pregnancy, cross-reactivity and prednisolone treatment: a case report[J]. *Obstet Med*, 2023, 16(4): 260-262.
- [3] 陈奕, 朱燕. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的诊断与治疗[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(9): 635-639.
- [4] KEAM S J, GOA K L. Fondaparinux sodium[J]. *Drugs*, 2002, 62(11): 1673-1685.
- [5] BAUERSACHS R M. Fondaparinux sodium: recent advances in the management of thrombosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2023, 28: 10742484221145010.
- [6] MU F X, WANG M, HUANG J G, et al. Pregnancy outcomes and adverse events in patients with recurrent miscarriage receiving fondaparinux versus low molecular-weight heparin: a meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2023, 287: 29-35.
- [7] 中华医学会临床药学分会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药学实践专家共识[J]. *医药导报*, 2022, 41(11): 1571-1581.
- [8] ELSAIGH E, THACHIL J, NASH M J, et al. The use of fondaparinux in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 762-764.
- [9] SCHAPKAITZ E, JACOBSON B F. Delayed hypersensitivity to low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnancy[J]. *S Afr Med J*, 2007, 97(12): 1255-1257.
- [10] DEMPFFLE C H. Minor transplacental passage of fondaparinux *in vivo*[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(18): 1914-1915.
- [11] HARENBERG J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2007, 119(3): 385-388.
- [12] GERHARDT A, ZOTZ R B, STOCKSCHLAEDER M, et al. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight

- heparins and heparinoids[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(3):496-497.
- [13] CIURZYŃSKI M, JANKOWSKI K, PIETRZAK B, et al. Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(5):CS56-CS59.
- [14] KNOL H M, SCHULTINGE L, ERWICH J M, et al. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(8):1876-1879.
- [15] MAZZOLAI L, HOHLFELD P, SPERTINI F, et al. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy[J]. *Blood*, 2006, 108(5):1569-1570.
- [16] MAUERMANN E, VÖKT C, TSAKIRIS D A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge: a case report and literature review [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2016, 26:79-82.
- [17] DINDINGER R, MULLA B M, STUCKY C. Case report of umbilical artery thrombosis in a patient with a history of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2023, 52(6):501-508.
- [18] WIJESIRIWARDANA A, LEES D A R, LUSH C. Fondaparinux as anticoagulant in a pregnant woman with heparin allergy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2006, 17(2):147-149.
- [19] BUONOMO A, NUCERA E, DE CAROLIS S, et al. A case of heparin allergy with good tolerability to fondaparinux during pregnancy[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015, 25(3):229-231.
- [20] HIME N, AUCHET T, GUERCI P, et al. Vaginal delivery in a parturient excessively anticoagulated with fondaparinux [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2012, 21(4):385-387.
- [21] LOVATT C A, CROWTHER M A. Challenging anticoagulation cases: a case of heparin-induced-thrombocytopenia in the first trimester of pregnancy[J]. *Thromb Res*, 2021, 207:58-61.
- [22] HARUTA S, MARUTA K, NAKAJIMA Y, et al. Use of fondaparinux for thromboprophylaxis in an unfractionated heparin-intolerant pregnant woman with thrombotic predisposition[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(5):943-945.
- [23] EKBATANI A, ASARO L R, MALINOW A M. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(1):82-87.
- [24] RENTZ J B, HART S R, RUSSO M. Spinal anesthesia for cesarean delivery in a patient receiving fondaparinux[J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1):81-83.
- [25] LINNEMANN B, SCHOLZ U, ROTT H, 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.
- [26] BUTWICK A J, CARVALHO B. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving anticoagulant and antithrombotic drugs[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(2):193-201.
- [27] CROWTHER M A, WARKENTIN T E. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents[J]. *Blood*, 2008, 111(10):4871-4879.
- [28] EUGIA US LLC. Fondaparinux sodium-fondaparinux sodium injection, solution[EB/OL]. [2024-09-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=206918>.
- [29] PETERSEN S R, BONNESEN K, GROVE E L, et al. Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(1):58-68.
- [30] GARCIA D A, BAGLIN T P, WEITZ J I, et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(Suppl. 2):e24S-e43S.
- [31] BABIN J L, TRAYLOR K L, WITT D M. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin and fondaparinux[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3):261-269.
- [32] PAOLUCCI F, CLAVIÉS M C, DONAT F, et al. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of specific binding to purified and human plasma-derived proteins[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(Suppl. 2):11-18.
- [33] BAUER K A. Fondaparinux: dosing and adverse effects [EB/OL]. (2023-07-25) [2024-09-15]. https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/fondaparinux-dosing-and-adverse-effects?search=Fondaparinux&source=search_result&selectedTitle=1%7E69&usage_type=default&display_rank=1.
- [34] 赖宇尧, 李桂珊, 王志明, 等. 抗Xa活性检测在抗凝药物监测中的应用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(8):1444-1449.

(收稿日期:2024-12-25 修回日期:2025-04-21)

(编辑:胡晓霖)