

1 例抗磷脂综合征合并复发性流产患者 继发肝功能损伤的病例分析

全淑燕, 罗梦林[△], 胡雪莲

(陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037)

[摘要] **目的** 以 1 例抗磷脂综合征(APS)合并复发性流产(RSA)患者再次妊娠用药过程中继发肝功能损伤为例,探讨临床药师在妊娠期女性个体化治疗中的作用。**方法** 临床药师全程参与 1 例 APS 合并 RSA 患者再次妊娠发生先兆流产的治疗过程,根据患者病情变化优化治疗方案,解决治疗矛盾,关注不良反应,提供用药教育等。**结果** 通过对患者治疗方案的优化,患者出血得以控制,肝功能损伤得以恢复,用药安全得以保障。**结论** 临床药师全程参与妊娠患者治疗过程,有利于提高患者用药安全性、有效性和依从性。

[关键词] 抗磷脂综合征;复发性流产;肝损伤;先兆流产

[中图分类号] R714.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)16-2794-03

Case analysis of secondary liver injury in antiphospholipid syndrome complicating recurrent spontaneous abortion: a case report

QUAN Shuyan, LUO Menglin[△], HU Xuelian

(Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To explore the role of clinical pharmacists in individualized treatment for pregnant women with a case of antiphospholipid syndrome (APS) complicating recurrent spontaneous abortion (RSA) appearing secondary liver function injury during the course of second pregnancy medication as an example. **Methods** Clinical pharmacists fully participated in the treatment process in one case of APS complicating RSA, optimized the treatment scheme according to the disease condition change of the patient, solved the treatment contradiction, paid attention to the adverse reactions, and provided the medication education, etc. **Results** Through the optimization of the treatment scheme, the patient's bleeding was controlled, the liver function injury was restored, and the medication safety was guaranteed. **Conclusion** Clinical pharmacists fully participating in the whole treatment process of this pregnant patient is beneficial to improve the safety, effectiveness and compliance of patient's medication.

[Key words] antiphospholipid syndrome; recurrent abortion; liver damage; threatened abortion

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是目前生殖医学中最为困难的领域之一,因其病因复杂多变,包括遗传因素、内分泌因素、子宫结构因素、环境因素、内分泌因素等,且在病因评估、治疗方案方面尚有很多无法解决的问题,目前仅有 50% 的 RSA 患者可以确定病因^[1]。这类患者再次妊娠发生流产的风险随流产次数的增加而升高,发生过 2 次或 3 次流产后,再次妊娠的流产风险分别为 24%~29% 和 31%~33%^[2]。抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrom, APS)是一种全身性自身免疫性疾病,其特征为持续存在抗磷脂抗体,以及血栓事件或病理妊娠^[3],是较常见的 RSA 病因之一,5%~15% 的 RSA 患者存在 APS^[4]。对于 APS 合并 RSA 患者而言,如何能够在避免药物对母体和胎儿不良影响的同时,通过有效的药物治疗达到减少流产、胎停育等不

良妊娠结局发生的目的,是临床药师值得关注的重点和难点。本文通过分析 1 例 APS 合并 RSA 患者因先兆流产入院的用药情况,解决出血和抗凝的治疗矛盾,寻找患者发生肝功能损伤的原因,协助医生共同制订用药方案,同时对患者用药进行指导,展示临床药师在特殊人群用药中发挥的重要作用,以期为该类患者的用药监护提供参考。

1 病例资料

患者,女,24 岁,身高 160 cm,体重 48.5 kg,因“停经 13⁺周,反复阴道出血 2⁺月,增多 1 d”于 2020 年 9 月 24 日入院。患者孕 7 产 0,平素月经规律,末次月经为 2020 年 6 月 29 日,现依据胎儿颈项透明层(NT)彩超推算孕周 13⁺周。患者因 APS 合并 RSA 孕前 2 个月开始服用醋酸泼尼松片,每天 1 次,每次 10 mg(至今);硫酸羟氯喹片每天 2 次,每次 200 mg

(至今);阿司匹林肠溶片每天 1 次,每次 100 mg(孕 6 周因出血停药)。孕 5⁺周发现怀孕后 2 d 反复出现阴道少量出血,规律服用地屈孕酮片每天 3 次,每次 10 mg 保胎(至今),并加用依诺肝素钠注射液皮下注射,每天 1 次,每次 6 000 IU(至今)。孕 7⁺周发现丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻度升高至 59 IU/L。患者既往体健无其他疾病史及过敏史,近 1 年内生化流产 1 次,胚胎停育 2 次。本次入院,彩超提示:绒毛膜下有 4.1 cm×3.1 cm 液性暗区,肝炎病毒相关检查为阴性,ALT 157 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)76 IU/L,其余无特殊。入院诊断:孕 7 产 0 孕 13⁺ 周先兆流产、APS、RSA、肝酶异常。

2 治疗过程

患者系 APS 合并 RSA 患者,临床药师对患者用药史进行梳理,患者妊娠前肝功能正常,备孕即服用硫酸羟氯喹片、阿司匹林肠溶片,孕 4⁺周开始服用地屈孕酮片,孕 5⁺周开始使用依诺肝素注射液,孕 6⁺周停止服用阿司匹林肠溶片,孕 7⁺周发现 ALT 轻微升高至 59 IU/L,孕 13⁺周肝功能损伤进行性加重,ALT 157 IU/L,AST 76 IU/L,可以初步排除由阿司匹林引起,患者无肝脏相关疾病史且肝炎病毒、自身免疫性肝病等相关检查为阴性,可能引起

肝损伤的药物有依诺肝素、地屈孕酮、羟氯喹、泼尼松,使用 Naranjo 评分系统对每个药物进行分析^[5],见表 1。依诺肝素得分最高为 5 分,考虑患者肝酶异常不排除由低分子肝素引起,建议将依诺肝素注射液更换为皮下注射磺达肝癸钠注射液每天 1 次,每次 2.5 mg,将醋酸泼尼松片更换为泼尼松龙片,每天 1 次,每次 10 mg,继续口服硫酸羟氯喹片、地屈孕酮片、多烯磷脂酰胆碱胶囊。9 月 27 日(入院第 4 天),患者腹痛、腹紧症状明显好转,阴道有少量暗红色血液流出,绒毛膜与宫颈内口之间有 1.4 cm×2.9 cm 液性暗区,胎儿各项指标正常,ALT 83 IU/L,AST 32 IU/L,继续目前治疗方案。10 月 5 日(入院第 12 天),患者无腹痛、腹紧及阴道流血等不适,绒毛膜与宫颈内口之间有 0.6 cm×3.9 cm 液性暗区,胎儿各项指标正常,ALT 37 IU/L,AST 15 IU/L。10 月 17 日(入院第 24 天),患者无腹痛、腹紧及阴道流血等不适,绒毛膜与宫颈内口之间液性暗区缩小至 2.6 cm×0.6 cm,ALT 14 IU/L,AST 17 IU/L,主管医生准许出院,临床药师建议继续使用磺达肝癸钠注射液、泼尼松龙片、硫酸羟氯喹片、地屈孕酮片,产科规律产检,如有阴道出血大于月经量随时入院治疗。

表 1 药品不良反应相关性分析(分)

| 序号 | 评价内容 | 泼尼松 | 羟氯喹 | 地屈孕酮 | 依诺肝素 |
|----|----------------------|-----|-----|------|------|
| 1 | 之前是否有发生此类药物不良反应的报道 | 0 | +1 | +1 | +1 |
| 2 | 不良反应的发生是否与可疑药物有时间相关性 | 0 | 0 | 0 | +2 |
| 3 | 停药或使用特异性拮抗剂后病情是否改善 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 4 | 再次用药后是否再次发生阳性反应 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 此不良反应是否可用其他原因来解释 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 使用安慰剂是否同样发生不良反应 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 药物浓度监测是否已达中毒浓度 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 不良反应是否有剂量相关性 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 之前使用此药物是否出现同样的反应 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 不良反应是否有其他客观证据 | 0 | 0 | 0 | +1 |
| 总分 | | 0 | 1 | 1 | 5 |

3 讨 论

3.1 APS 合并 RSA 患者治疗药物的选择

近年来国内外权威指南和高质量的循证研究针对 APS 合并 RSA 用药进行了规范。我国 2020 版《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》推荐 APS 合并 RSA 患者,在抗凝和抗血小板治疗的基础上,仍需要考虑添加羟氯喹、糖皮质激素等免疫抑制剂^[6]。但遗憾的是我国专家共识未详细说明用药的时机和用药剂量,欧洲人类生殖与胚胎学会于 2017 年颁布的指南推荐此类患者于受孕前开始服用小剂量阿司匹林,妊娠试验阳性开始,给予预防剂量的肝素^[7]。EMPSON 等^[8]系统评价了联合使用阿司匹林和肝素对 APS 合并 RSA 患者再次妊娠的影响,可减少 54% 的妊娠丢失。本例患者 APS 病史

明确,孕 7 产 0,近 1 年内生化流产 1 次,胚胎停育 2 次,RSA 诊断明确,在备孕及孕期使用了糖皮质激素醋酸泼尼松片、免疫抑制剂硫酸羟氯喹片、抗血小板药物阿司匹林肠溶片,患者孕 5⁺周自查尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性,开始使用依诺肝素钠注射液至今,药品选择、用药剂量和用药时机均符合指南推荐。现因阴道大量出血入院,依诺肝素一方面作为抗凝药物可引起出血,另一方面可作为保胎药物提高胎儿活产率,本患者存在一定治疗矛盾。研究显示低分子肝素保胎的机制为调节抗磷脂抗体引起的胎盘形成障碍及滋养细胞增殖受限^[9],依诺肝素药品说明书明确指出使用预防剂量的低分子肝素对活化部分凝血活酶时间(APTT)无影响,不影响血小板的聚集,也不影响纤维蛋白原与血小板的结合,故本例患者有阴

道出血症状不是使用低分子肝素的禁忌证,可继续使用抗凝剂。

3.2 本例患者肝功能损伤的原因及治疗药物调整分析

本病例患者在用药过程中出现肝功能损伤最可能的原因为低分子肝素。首先,之前有发生低分子肝素引起药物性肝损伤的报道,2019 年 LEO 等^[10]报道了 1 例使用低分子肝素引起肝功能损伤的病例;其次,该患者发生肝损伤与低分子肝素有明确的时间相关性,患者于用药 2 周后出现肝酶升高,在持续用药过程中发生进行性的加重;再次,停止使用低分子肝素后,患者肝功能呈现出好转趋势,ALT、AST 均下降;最后,作者在临床实践过程中积累了低分子肝素引起药物性肝损伤的经验。虽然也有研究报道了羟氯喹和地屈孕酮可以引起药物性肝损伤^[11-12],但就本病例而言,一方面时间相关性较差,另一方面也没有更好的替代药物。而低分子肝素有较好的替代药物,2018 年欧洲心脏病学会(ECS)指南推荐对于低分子肝素过敏或发生不良反应的患者,可以考虑使用磺达肝癸钠进行替代治疗^[13]。一项系统评价结果显示,磺达肝癸钠相比低分子肝素,妊娠并发症没有差异,妊娠期可以使用^[14]。综上考虑,可建议将低分子肝素更换为磺达肝癸钠。泼尼松须在肝内将 11 位酮基还原为 11 位羟基后方能起效,还原产物即为泼尼松龙,直接服用泼尼松龙不会增加肝脏的代谢负担,故建议将泼尼松更换为泼尼松龙。

特殊人群的合理用药一直是临床药师工作中需关注的重点,本文以 1 例因“先兆流产、肝酶异常”入院的 APS 合并 RSA 患者为例,展示了临床药师通过分析患者现有药物治疗方案的合理性,解决出血和抗凝的药物治疗矛盾,优化药物治疗方案以改善患者肝损伤,同时积极开展用药教育及用药监护,并收获了良好的治疗效果。同时也借此病例,探讨了 APS 合并 RSA 患者开展药物治疗的必要性、有效性和安全性的问题,希望能为同类患者的药物治疗提供一定借鉴。

参考文献

[1] ABRAMSON J, STAGNARO-GREEN A. Thyroid antibodies and fetal loss; an evolving story [J]. *Thyroid*, 2001, 11(1): 57-63.

[2] TULANDI T, AL-FOZAN H M. Recurrent pregnancy loss: definition and etiology [EB/OL]. [2021-01-10]. <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology>.

[3] MIYAKIS S, LOCKSHIN M D, ATSUMI T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *J Thromb*

Haemost, 2006, 4(2): 295-306.

[4] REINDOLLAR R H. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2000, 27(3): 541-554.

[5] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.

[6] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2020, 40(7): 527-534.

[7] ESHRE Guideline Group on RPL, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN O B, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Hum Reprod Open*, 2018(2): hoy004.

[8] EMPSON M, LASSERE M, CRAIG J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): CD002859.

[9] ITOH M. The relationship between infertility and antiphospholipid antibody or thrombophilia [J]. *Reprod Immun Biol*, 2011, 26(1/2): 1-11.

[10] LEO M, PONZIANI F R, NESCI A, et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7649-7654.

[11] ALTINTAS E, OGUZ D, KAÇAR S, et al. Dydrogesterone-induced hepatitis and autoimmune hemolytic anemia [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2004, 15(1): 49-52.

[12] ABDEL GALIL S M. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus; a case report [J]. *Lupus*, 2015, 24(6): 638-640.

[13] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESELINK J W, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3165-3241.

[14] DE CAROLIS S, DI PASQUO E, ROSSI E, et al. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(6): 1049-1051.