

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.014

临床药师参与产科肝功能异常患者保肝药使用会诊及典型案例分析*

何梦婕,王 飞,王华飞[△],顾倩兰,尹 颖

(四川省妇幼保健院药学部,四川 成都 610041)

摘要:目的 为产科临床药师参与临床药物治疗实践提供参考。方法 收集并分析四川省妇幼保健院2018年至2019年产科临床药师参与肝功能异常患者保肝药用药会诊病例及其中的典型案例。结果 导致妊娠期及哺乳期合并肝功能异常常见病因有妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠合并病毒性肝炎、药物性肝损伤、妊娠期高血压等,发病孕周以晚期妊娠为主;临床药师共参与产科保肝药的使用会诊146例,经保肝药方案制订和用药剂量调整会诊病例的有效率明显高于未会诊病例($P < 0.05$)。结论 妊娠期及哺乳期保肝药的合理使用是产科临床药师深入开展临床药学工作的切入点。通过药学会诊,临床药师优化了患者的药物治疗方案,提高了疗效,降低了药品不良反应发生率,保障了母婴安全。

关键词:产科;临床药师;保肝药;会诊;合理用药

中图分类号:R95;R975+.5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0044-04

Clinical Pharmacists' Participation in Consultations on the Use of Hepatoprotective Drugs in Patients with Abnormal Liver Function in Obstetrics and Analysis of Relevant Typical Cases

HE Mengjie, WANG Fei, WANG Huafei, GU Qianlan, YIN Ying

(Department of Pharmacy, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical pharmacists in obstetrics to participate in clinical drug therapy. **Methods** The consultation cases and the typical cases of hepatoprotective drugs for patients with abnormal liver function participated by clinical pharmacists in obstetrics from 2018 to 2019 in Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital were collected and analyzed. **Results** The common causes of abnormal liver function during pregnancy and lactation included intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), pregnancy with viral hepatitis, drug-induced liver injury, and gestational hypertension. The onset gestational week was mainly in the third trimester. The clinical pharmacists have participated in an overall of 146 consultation cases on the use of obstetric hepatoprotective drugs. The effective rate of patients with consultations after the formulation of hepatoprotective drugs plan and the adjustment of medication dosage was higher than that of patients without consultation ($P < 0.05$). **Conclusion** The rational use of hepatoprotective drugs during pregnancy and lactation is the key point for clinical pharmacists in obstetrics to carry out clinical pharmacy work in depth. Through the pharmacy consultation, the clinical pharmacist optimized the patient's drug treatment plan, which can improve the curative effect and reduce the incidence of adverse drug reactions, and also ensure the safety of mother and child.

Key words: obstetric; clinical pharmacists; hepatoprotective drugs; consultation; rational drug use

2020年国家卫生健康委同教育部等6部门制定的《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》^[1]明确指出,临床药师要积极参与临床治疗,为住院患者提供用药医嘱审核、参与治疗方案制订、用药监测与评估,以及用药教育等服务,尤其在疑难复杂疾病多学科

诊疗过程中,必须要有临床药师参与,指导精准用药。产科中肝功能异常患者非常常见,病因较多,不仅有妊娠期合并病毒性肝炎等肝病,还有妊娠期特有的妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期高血压等疾病导致的肝功能异常^[2]。如何安全有效地在妊娠期及哺乳期使用保肝药是临床

*基金项目:四川省妇幼保健院科技创新基金[川妇幼院发[2019]128号]。

第一作者:何梦婕,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为妇产科临床药学,(电子信箱)mengjie161003@163.com。

[△]通信作者:王华飞,男,大学本科,副主任药师,研究方向为儿科临床药学,(电话)028-65978526。

- [5] 李 翔,许樟荣,牛文芳,等. 糖尿病治疗方式与我国2型糖尿病患者生活质量关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(1):29-32.
- [6] 陈 磊. 2型糖尿病患者高血压、高血脂和高尿酸相关性研究[J]. 糖尿病新世界,2015(17):60-62.
- [7] 李 炼. 老年2型糖尿病慢性并发症的临床研究[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4619-4622.
- [8] 冒长青,沈卫华,厉宇容,等. 药学服务对上海市金山区部分

- 糖尿病患者用药行为的影响[J]. 药学服务与研究,2018,18(4):313-315.
- [9] 朱琳琳. 药师参与糖尿病患者家庭用药指导效果分析[J]. 中国现代药物应用,2019,24(13):228-229.
- [10] 吕家爱,李轶群,高 霞. 上海市金山区2型糖尿病患者血糖控制及用药现状调查[J]. 现代预防医学,2013,40(14):2640-2641.

(收稿日期:2020-08-19)

难点。本研究中收集并分析临床药师参与会诊妊娠期合并肝功能异常患者保肝药用药方案制订、药品不良反应监测及哺乳期用药指导的典型案例,为促进妊娠期及哺乳期保肝药的合理使用及充分发挥临床药师的作用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取四川省妇幼保健院 2018 年至 2019 年产科临床药师参与的妊娠期肝内胆汁淤积症、病毒性肝炎等妊娠期或哺乳期肝功能异常性疾病患者用药会诊病例 146 例,将会诊目的为妊娠期保肝药方案制订(63 例)和用药剂量调整(54 例)的 117 例患者作为干预组,年龄 21~45 岁,平均(30.38±3.16)岁;孕周 8~37 周,平均(30.11±6.40)周。选择同期未诊断为妊娠期肝功能异常的 60 例患者作为对照组,年龄 20~46 岁,平均(30.53±3.04)岁;孕周 11~38 周,平均(30.38±6.78)周。两组患者的年龄及孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

查阅患者对应的电子病历,统计病因分布、孕周、会诊目的,追踪会诊意见被采纳的病例,从实验室检查方面评估保肝药物使用方案及调整用药方案疗效,结果以血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆汁酸(TBA)的改善情况为主要判定指标(肝功能异常生化检测标准:ALT>40 U/L,AST>35 U/L 或 TBA>10 μmol/L)。比较两组的有效率、妊娠相关结局等指标。

疗效判定^[3]:ALT,AST,TBA 降幅不低于 30% 为有效;降幅不超过 29% 或有上升为无效。

1.3 统计学处理

采用 Excel 软件录入数据,采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

病因及孕周分布见表 1。可见,妊娠期肝内胆汁淤积症、病毒性肝炎、药物性肝损伤是引起妊娠期肝功能异常的主要病因,初始发病孕周以晚期妊娠为主,妊娠合并病毒性肝炎中,乙型肝炎 39 例,丙型肝炎 3 例,甲型肝炎 1 例。有效率与妊娠结局见表 2。

3 典型案例分析

3.1 病例 1(药物方案制订)

病例摘要:患者,女,30 岁,因“停经 37⁺4 周,发现肝功能异常 15 天,加重半天”入院,患者于入院 15 d 前门诊常规产检,肝生化指标检查示 AST 137 U/L,ALT 201 U/L,TBA 1.3 μmol/L,医师排除病毒性肝炎、

表 1 妊娠合并肝功能异常患者病因及孕周分布[例(%), $n=146$]

病因	早期妊娠	中期妊娠	晚期妊娠	合计
妊娠期肝内胆汁淤积	0(0)	22(15.07)	46(31.51)	68(46.58)
妊娠合并病毒性肝炎	2(1.37)	8(5.48)	33(22.60)	43(29.45)
药物性肝损伤	3(2.05)	5(3.42)	7(4.79)	15(10.27)
妊娠期高血压	0(0)	2(1.37)	9(6.16)	11(7.53)
不明原因	1(0.68)	1(0.68)	4(2.74)	6(4.11)
妊娠期急性脂肪肝	0(0)	0(0)	2(1.37)	2(1.37)
妊娠剧吐	1(0.68)	0(0)	0(0)	1(0.68)
合计	7(4.79)	38(26.03)	101(69.18)	146(100.00)

表 2 两组有效情况与妊娠结局比较[例(%)]

组别	有效	妊娠结局	
		早产	胎儿宫内窘迫
干预组($n=117$)	83(70.94)	25(21.37)	21(17.95)
对照组($n=60$)	31(51.66)	17(28.33)	13(21.67)
χ^2 值	6.427	1.063	0.353
P	<0.05	>0.05	>0.05

妊娠期高血压等疾病后,初步考虑为“妊娠期肝功能受损”,给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(每次 456 mg,每日 3 次)联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸片(每次 0.5 g,每日 2 次)口服保肝治疗。治疗 1 周后复查各肝生化指标和进一步恶化(AST 234 U/L,ALT 325 U/L,TBA 3.8 μmol/L),收治入院,临床医师就制订保肝药的用药方案请临床药师会诊。

会诊意见:多烯磷脂酰胆碱胶囊用法不变,联用注射用复方甘草酸苷静脉滴注[每次 80 mg(以甘草酸苷计),每日 1 次]降肝酶治疗。

病例随访:该患者治疗 1 周后复查 AST 89 U/L,ALT 167 U/L,TBA 2.5 μmol/L,与入院时相比肝酶下降明显,治疗有效。

病例分析:该患者为妊娠状态,肝生化指标检查结果为单纯转氨酶升高。妊娠期降肝酶治疗的药物选择必须考虑药物特点和妊娠期用药安全。起初所用丁二磺酸腺苷蛋氨酸^[4]虽理论上具有降转氨酶的作用,但多用于伴有肝内胆汁淤积的各种肝病^[5]。以降肝酶为主的药物有多烯磷脂酰胆碱、复方甘草酸苷等。多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与重要的内源性磷脂一致,主要进入肝细胞,并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合,补充外源性磷脂成分,修复肝细胞膜^[5]。复方甘草酸苷有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用而无抑制免疫功能的不良反应,可用于改善肝功能^[5]。药理试验证明,该药品可针对炎症通路,广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应,减轻肝脏的病理损害,改善受损的肝功能^[6],并可改善各类肝炎所致血清转氨酶升高生化指标学异常^[7]。

治疗妊娠期妇女所用药物除关注有效性外,还需额

外关注安全性。临床研究显示,多烯磷脂酰胆碱安全性好,法国等国家批准可用于治疗妊娠期肝功能损伤^[8]。复方甘草酸苷注射液药品说明书显示,孕妇在权衡治疗利大于弊后可慎用。另外,Meta分析表明,复方甘草酸苷注射液在改善孕妇肝功能的同时,母婴无明显不良反应^[9]。根据患者肝生化指标和临床症状,可排除病毒感染、肝脏疾病或妊娠期合并症,而考虑为单纯的妊娠期肝脏负荷加重引起的肝细胞受损导致的转氨酶升高。治疗原则以保护和修复肝细胞膜、降酶为主,且只能选择孕妇使用相对安全的药物。同时,应根据患者病因、病期和病情的不同,针对性地选择2~3种保肝药联用。会诊后所选抗炎药复方甘草酸苷注射液与细胞膜保护剂多烯磷脂酰胆碱联用可从不同环节起到保肝降肝酶作用^[4]。

3.2 病例2(药物剂量调整)

病例摘要:患者,女,26岁,体质量50 kg,孕33⁺⁵周,肝生化指标检查示TBA 56 $\mu\text{mol/L}$,诊断为“妊娠期肝内胆汁淤积症(重度)”,医师给予熊去氧胆酸片(每日3次,每次250 mg)口服,联用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(每日1次,每次1 g)静脉滴注降胆汁酸。治疗1周后复查,TBA升至60 $\mu\text{mol/L}$,疗效不佳,临床医师就用药剂量请临床药师会诊。

会诊意见:建议调整熊去氧胆酸片剂量为20mg/(kg·d),即每次250 mg,每日4次,口服。

病例随访:1周后复查,患者TBA降至38 $\mu\text{mol/L}$,推荐继续使用调整后的用药方案。随访该患者妊娠期间和分娩时均未发现特殊不良事件,新生儿也未出现并发症。

病例分析:妊娠期肝内胆汁淤积症为重要的妊娠期并发症^[10],患者胆汁酸水平升高,可增加胎儿早产、胎粪排泄、呼吸窘迫综合征及子宫内猝死的风险^[11]。治疗目标是缓解瘙痒症状,降低血胆汁酸水平,改善肝功能,延长孕周,改善妊娠结局。降胆酸的基本药物中,熊去氧胆酸在缓解瘙痒、降低血清学指标、延长孕周和改善孕妇及胎儿预后方面具有优势,推荐为一线治疗药物。对于重度、进展性及难治性患者,可考虑联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗。临床药师会诊后初步认为,该例患者常规剂量疗效不佳,而又未出现明显药品不良反应,熊去氧胆酸剂量可加大为1.5~2.0 g/d^[10],但该患者体质较轻,若加大剂量至1.5 g/d,相当于30 mg/(kg·d),超过该适应证推荐最大剂量[20 mg/(kg·d)]及相关指南建议的最大剂量[25 mg/(kg·d)]^[10,12]。MAZZELLA等^[13]使用高剂量[20~25 mg/(kg·d)]熊去氧胆酸治疗,患者无药品不良反应发生,有利于改善其瘙痒、肝脏功能及妊娠结局,且对新生儿随访未见相关并发症。LINDOR等^[14]的研究表明,熊去氧胆酸用药剂量超过25 mg/(kg·d),发生严重不良事件例数较使用安慰剂

患者明显增加,并推测可能因为未被吸收的药物进入结肠被修饰为肝毒性胆汁酸导致不良事件发生,但仍需进一步证实。临床药师会诊后考虑该孕妇熊去氧胆酸如用到30 mg/(kg·d)剂量太大,有发生不良反应的风险,建议调整为20 mg/(kg·d),分4次服用。

3.3 病例3(药品不良反应处理)

病例摘要:患者,女,34岁,孕31⁺⁴周,因转氨酶较正常值明显升高(AST 246 U/L,ALT 435 U/L),临床医师给予其注射用复方甘草酸苷[每次100 mg(以甘草酸苷计),每日1次]静脉滴注降肝酶治疗,用药第3天,临床药师参与临床查房,患者诉有乏力感,临床药师随即发现该患者注射用复方甘草酸苷使用剂量较大,按其建议复查,结果转氨酶明显降低(但仍偏高,AST 134 U/L,ALT 211 U/L),K⁺为3.0 mmol/L,提示低钾血症。临床医师就药品不良反应请临床药师会诊。

会诊意见:建议停用注射用复方甘草酸苷,换用多烯磷脂酰胆碱胶囊保肝治疗,并口服氯化钾缓释片(每次1 g,每天3次)。

病例随访:治疗后第2天,患者乏力症状消失,第3天复查电解质,K⁺恢复至3.5 mmol/L。

病例分析:临床药师考虑该患者乏力为低钾血症导致,且与注射用复方甘草酸苷用药剂量较大有关。复方甘草酸苷是由甘草酸苷、甘氨酸和盐酸半胱氨酸组成的复方制剂,其成分甘草酸苷有“假性醛固酮增多症”的药品不良反应,其特征有高血压、低钾血症、低血浆肾素、水肿、肌病引起的肌肉酸痛或麻木等^[15]。该症起因于甘草酸苷对11 β -羟基类固醇脱氢酶活性有抑制作用,使肾小管上皮细胞中皮质醇积聚,延长皮质醇受体激活时间^[16],发挥皮质激素样作用,进而引发上述药品不良反应。治疗原则为立即停药,并适当补充钾盐,一般每天给予氯化钾3.0 g即可^[17]。采纳临床药师建议,调整治疗方案,并及时补钾,该患者低钾血症被纠正。

3.4 病例4(哺乳期用药咨询及安全用药指导)

病例摘要:患者,女,27岁,因“妊娠期肝内胆汁淤积症(重度)”行剖宫产术,术后第3天复查TBA 64 $\mu\text{mol/L}$,继续给予熊去氧胆酸片降胆汁酸治疗,但药品说明书指出哺乳期不宜服用而患者哺乳意愿强烈,临床医师就用药期间可否哺乳请临床药师会诊。

会诊意见:现有证据表明,熊去氧胆酸透过乳汁的量少,未观察到服用后母乳喂养的婴儿出现精神运动发育等异常。若哺乳意愿强烈,则建议服药后3~4 h哺乳,并密切

本栏自由
国药控股云南有限公司
协办

关注是否有泌乳减少、母乳味道改变、婴儿饮食睡眠异常、过敏、腹泻等情况。

病例随访:患者按以上意见服用熊去氧胆酸片后继续哺乳,通过随访,婴儿精神、食欲及生长发育均正常。

病例分析:熊去氧胆酸是降胆汁酸的一线用药^[18],其药品说明书中虽不建议哺乳期服用,但还需要查询数据库、专著、指南或文献等资料,提取药物安全性分级、药学特性、是否影响婴儿生长发育、是否引起泌乳减少、母乳味道改变等方面的数据判断,并将倾向性建议告知患者^[19]。世界卫生组织(WHO)2002年公布的哺乳期妇女用药目录及美国儿科学会(AAP)发表的哺乳期妇女用药问题声明并未列入熊去氧胆酸。美国国家医学图书馆旗下 LactMed 数据库提示母乳中熊去氧胆酸含量偏低,婴儿摄取分量不多,认为服药后不会对母乳喂养的婴儿造成不良影响。西班牙 E-lactancia 数据库资料显示,经熊去氧胆酸治疗后的母体排泄到母乳中的药量较少,对婴儿无不良影响。而且熊去氧胆酸已用于治疗新生儿或更大一点婴儿的胆汁酸偏高问题。

查询哺乳期用药问题的专业工具书《孕期与哺乳期用药指南》(第2版)发现,血液循环中只有少量的游离熊去氧胆酸,绝大多数药物与白蛋白结合,因此该药不可能大量进入乳汁,但还是建议哺乳期不使用熊去氧胆酸。《妊娠期和哺乳期用药》表明其缺乏人类资料,但可能适用于哺乳期^[20]。

4 结语

妊娠期合并肝功能异常较常见(发生率约3%)^[21],原因很多且表现复杂。保肝药种类繁多,机制不同且作用各异,如何在妊娠期与哺乳期兼顾母儿安全合理选用,临床医师感到棘手。产科临床药师在临床实践工作中以此为切入点,参与产科肝功能异常患者保肝药用药方案制订、药品不良反应监测及哺乳期用药指导会诊,取得良好效果。临床药师积极融入医疗团队,不仅可促进合理用药,解决临床问题,也在实践中不断提高了自己的专业水平,从而为妊娠期和哺乳期患者提供安全、有效、全面的药学服务。

参考文献:

[1] 国家卫生健康委,财政部,国家医保局,等. 关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[Z]. 国卫医发[2020]2号,2020.

[2] 刘苗苗,贾胜男,张倩,等. 妊娠期肝病的临床研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):386-389.

[3] 王亦丹,王雅萍,徐康,等. 茵栀黄口服液联合丁二磺酸腺苷蛋氨酸及熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床观察[J]. 中国药业,2019,28(20):31-33.

[4] 董晶晶. 丁二磺酸腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症疗效评价[J]. 中国药业,2018,27(9):41-43.

[5] 康雷,林孝威,王国栋,等. 药物性肝损伤药理学实践探索[J]. 中国药师,2017,20(11):2025-2029.

[6] WANG CY, KAO TC, LO WH, et al. Glycyrrhizic Acid and 18 β -Glycyrrhetic Acid Modulate Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response by Suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ Inhibitions[J]. J Agl Food Chem, 2011, 59(14): 7726-7733.

[7] MANNS MP, WEDEMEYER H, SINGER A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks [J]. J Viral Hepatitis, 2012, 19(8):537-546.

[8] 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用专家委员会. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2017,11(4):313-319.

[9] 张晨,秦刚,沈毅,等. 复方甘草酸苷治疗妊娠合并慢性乙型肝炎 905 例 Meta 分析[J]. 中国病毒病杂志,2017,7(5):380-385.

[10] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(7):481-485.

[11] SIMJAK P, KOUCKY M, HILL M, et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. J Perinat Med, 2015, 43(2):133-139.

[12] 胆汁淤积病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2013[J]. 中华肝脏病学杂志,2013,5(1):53-64.

[13] MAZZELLA G, RIZZO N, AZZAROLI F, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers[J]. Hepatology, 2001, 33:504-508.

[14] LINDOR KD, KOWDLEY KV, LUKETIC VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2009, 50:808-814.

[15] ARMANINI D, CALO L, SEMPLICINI A. Pseudohyperaldosteronism: pathogenetic mechanisms[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003, 40(3):295-335.

[16] STEWART PM, WALLACE AM, VALENTINO R, et al. Mineralocorticoid activity of liquorice: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age[J]. Lancet, 1987, 2(8563):821-824.

[17] 刘然. 甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(6):416-419.

[18] 肝内胆汁淤积症诊治专家委员会. 肝内胆汁淤积症诊治专家共识[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(5):402-406.

[19] 郭珩,胡磊,张韶辉,等. 哺乳期用药咨询策略与实践案例分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(8):538-542.

[20] BRIGGS GG, FREEMAN RK, TOWERS GV, et al. Drugs in pregnancy and lactation, 11th edition[M]. Alphen: Wolters Kluwer, 2017:5701-5706.

[21] 蒋晓岚,王翔,杨帆,等. 妊娠合并肝功能异常 260 例临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2016,8(7):22-25.

(收稿日期:2020-07-16)