

· 个案报道 ·

## 1 例雌二醇/雌二醇地屈孕酮致下肢静脉血栓及危险因素分析

蓝晓红<sup>1</sup>, 徐建新<sup>1</sup>, 周永刚<sup>2</sup> (1. 解放军东部战区总医院药剂科, 江苏 南京 210002; 2. 东部战区总医院秦淮医疗区心血管内科, 江苏 南京 210002)

[关键词] 下肢静脉血栓; 雌孕激素复方制剂; 复方口服避孕药; 屈螺酮/炔雌醇; 雌二醇/雌二醇地屈孕酮

[中图分类号] R977 [文献标志码] B [文章编号] 1006-0111(2021)02-0191-02

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202009086

### 1 病例介绍

患者, 女性, 23岁, 身高162 cm, 体重75 kg, BMI 28.6 Kg/m<sup>2</sup>, 肥胖, 因“下肢疼痛, 抬腿有沉重、酸胀感, 肿痛2 d余”, 于2017年3月20日来我院心内科就诊。患者自述: 2016年11月因月经功能紊乱, 服用屈螺酮/炔雌醇片, 1片 po qd; 复方玄驹胶囊, 1.26 g po tid; 以及维生素C片和维生素E胶囊。服用近4个月后, 月经基本正常, 性激素六项指标: 睾酮、雌二醇、孕酮、促卵泡成熟素、促黄体生成素、垂体泌乳素均在正常范围内。否认吸烟、饮酒史, 否认食物、药物过敏史。查体: T 36.7 °C、P 65次/min、R 16次/min、BP 120/68 mmHg; 双侧颈静脉充盈, 双侧甲状腺未及肿大; 双肺听诊呼吸音粗, 右侧肺可闻及哮鸣音, 左下肺可闻及湿罗音; 双下肢中度凹陷性水肿。下肢静脉B超显示: 下肢深静脉血栓。凝血功能显示: 凝血酶原时间(PT) 10.8 s、凝血酶原时间活动度 101.3%、凝血酶原时间比值(PTR) 0.92、国际标准化比值(INR) 0.96、纤维蛋白原 1.98 g/L、纤维蛋白降解产物 2.2 μg/ml。诊断: ①下肢静脉血栓; ②月经功能紊乱。

### 2 主要治疗经过

2016年11月27日, 由于“月经周期和出血量异常, 伴月经周期前后出现腹痛”, 诊断为月经功能紊乱。给予屈螺酮/炔雌醇×21片, 1片 po qd; 复方玄驹胶囊 0.42 g×180粒, 1.68 g po tid; 维生素C片, 0.1 g po tid; 维生素E软胶囊×30丸, 0.1 g po qd。12月4日至2017年3月18日, 给予雌二醇/雌二醇地屈孕酮×28片(前14 d服用雌二醇2 mg, 后14 d

口服雌二醇地屈孕酮片), 1片 po qd; 复方玄驹胶囊 0.42 g×180粒, 1.68 g po tid。3月18日, 患者出现下肢肿胀伴有轻度疼痛症状, 3月20日至我院心内科门诊就诊, 诊断为下肢静脉血栓。给予华法林钠片 5 mg po qd; 比索洛尔片 5 mg po qd。3月27日, 门诊复查凝血功能: 凝血酶原时间 11.7 s, PT活动度 101.3%, PTR值 0.98, 国际标准化比值 INR 1.01, 纤维蛋白原 2.02 g/L, 纤维蛋白降解产物 1.8 μg/ml。继续给予华法林钠 2.5 mg po qd; 比索洛尔片 5 mg po qd。4月24日, 复查凝血功能: 凝血酶原时间 19 s, PT活动度 37.3%, PTR值 1.58, 国际标准化比值 INR 1.61, 纤维蛋白原 2.26 g/L, 纤维蛋白降解产物 1.3 μg/ml。继续给予华法林钠 2.5 mg po qd, 随访患者3个月, 下肢静脉血栓好转。

### 3 讨论

根据 caprini 评分标准, 该患者为静脉血栓(VTE)高危人群。患者此次因下肢疼痛合并水肿来我院就诊, 确诊为下肢深静脉血栓, 深静脉血栓(DVT)发生风险与多种因素相关, 包括高龄、高血压、肥胖、妊娠或产后、凝血因子基因变、静脉血栓家族和个人史、使用雌激素和孕激素等<sup>[1]</sup>。患者具有深静脉血栓的高危因素: 口服屈螺酮/炔雌醇 21 d、雌二醇/雌二醇地屈孕酮治疗近4个月余、肥胖(BMI 28.6)、父亲有肺栓病史、口服激素治疗病史。Caprini 评估量表将患者分为极低危(0分)、低危(1~2分)、中危(3~4分)、高危(5~8分)、极高危(9分)5个等级, 该患者 Caprini 评分为5分, 属于VTE的高危人群。

流行病学数据显示: 静脉血栓在20岁左右非孕期女性及20~40岁女性的发生率分别为0.01%和0.05%, 在口服避孕药女性的发生率为0.04%~0.12%<sup>[2]</sup>。临床药师考虑雌二醇/雌二醇地屈孕酮导致该患者下肢静脉血栓的可能性较大。目前全球

[基金项目] 全国医药经济信息网科技传播创新工程重点项目(CMEI2017KP00235); 医院院管课题(201709)

[作者简介] 蓝晓红, 研究生, 副主任药师, 研究方向: 临床药学、心血管药理, Email: xiaohonglan6@hotmail.com

约有 10 亿女性患者口服复方口服避孕药(COC)。COC 的主要药物是乙烯基雌二醇, 由于它能减缓肝脏代谢, 促进其在体内蓄积, 最终导致抑制纤维蛋白溶解和血栓行程, 因此, COC 的使用增加了 VTE 的风险。2019 年美国伊立诺伊州芝加哥拉什大学医学中心的学者, 发表了口服避孕药是否为深静脉血栓和肺栓形成的危险因素队列研究<sup>[2]</sup>。研究对象为 2007—2016 年国家医保数据库中 577727 例关节镜肩部手术患者, 分别对 26365 例关节镜手术服用、不服用 COC 女性患者的 VTE 发生率分析, 结果显示: 男性和女性患者行关节镜肩部手术, 女性患者服用和不服用 COC 的 VTE 发生率无显著差别, 高血压和肥胖是 VTE 的独立危险因素。Ibrahim 对苏丹 136 名女性下肢深静脉血栓形成的遗传和获得性危险因素进行分析, 结果发现 18~45 岁女性发生 DVT 的危险因素主要为怀孕与口服避孕药的使用<sup>[3]</sup>。66~90 岁的女性患者发生 DVT 的危险因素主要为制动、心脏病和既往 DVT 病史。该患者肥胖, 口服 COC、家族有肺栓病史, 显然具有发生深静脉血栓的高危因素。

该患者是 VTE 高危人群, 在 2016 年口服雌二醇/雌二醇地屈孕酮时, 也许应对其进行门诊筛查、评估危险因素并进行必要的防治。下肢静脉血栓的发生与雌激素含量、孕激素种类相关。目前, 常用的 COC 由雌激素与孕激素配伍而成。静脉血栓一般发生在 COC 开始使用 1~2 年内。停药后 VTE 风险约为未服用者的 4 倍。COC 中雌激素 <50  $\mu\text{g}$  时 VTE 风险明显降低。第三代 COC 致 VTE 风险通常高于第二代。导致 VTE 的机制可能是与其雌激素促进纤维蛋白原活化/增高凝血酶原水平和增强凝血功能有关<sup>[4]</sup>。1961 年至今 COC 和 VTE 风险的关系研究了近 60 年。研究发现口服避孕药与静脉血栓存在关联, 并与雌激素含量、孕激素种类有关。雌二醇/雌二醇地屈孕酮为雌孕激素组成的复方制剂, 含雌二醇 4 mg, 地屈孕酮片 10 mg; 屈螺酮/炔雌醇片为复方口服避孕药, 含屈螺酮 3 mg、炔雌醇 0.03 mg。众所周知, 雌激素避孕药会增加 VTE 风险。COC 不同配方与 VTE 风险不同: 与不口服 COC 患者相比, 血栓风险不同, 全球首个 COC-Enovid 被美国 FDA 批准上市已有 50 多年, 现已发展到第三代。第一代孕激素有较强的雄激素现临床应用较少; 第二代避孕抑制排卵

作用较强; 第三代与第二代相比其抑制排卵的作用更强, 且几乎无雄激素作用。新型孕激素有类似于天然孕酮的生理活性, 并具有抗雄激素的作用, 有些还具有抗盐皮质激素的作用。

雌二醇/雌二醇地屈孕酮导致的下肢静脉血栓的作用机制主要为血管内皮细胞损伤、血液成分改变和血流动力学异常。该患者系 VTE 的高危人群, 因在门诊问诊时间有限, 患者未曾提及血栓家族史, 应首选不易引起血栓事件的药物, 如乌鸡白凤丸、逍遥丸、当归丸、七制香附丸等。特殊情况如无替代治疗药物应尽量缩短疗程、减少联合用药, 并定期监测 D-二聚体水平。一旦发生药源性血栓栓塞事件, 应立即停用药物。对于深静脉血栓形成可采用普通肝素、低分子肝素、磺达肝葵钠、华法林钠。研究表明选用低分子肝素抗凝治疗 3~6 个月效果优于华法林<sup>[5]</sup>。应用肝素后一旦出现肝素诱导的血小板减少(HITT)须立即停药, 肾功能正常患者可使用阿加曲班、重组水蛭素或达那肝素钠治疗; 伴有肾功能不全的可用阿加曲班治疗。根据该案例, 临床药师建议: 在对女性患者服用雌二醇/雌二醇地屈孕酮前, 行 DVT 风险评估; 必要时对 VTE 家族史、曾经患有 VTE 和(或)有不良孕产史、肥胖等患者, 在服用 COC 前, 进行凝血系统遗传易感性检测, 以确定是否携带 VTE 易患因素, 在用药过程定期检测评估, 做到事前、事中动态干预避免不良事件的发生; 对于门诊患者而言, 可持续的药师门诊服务的作用不可或缺。

#### 【参考文献】

- [1] 复方口服避孕药临床应用中国专家共识专家组. 复方口服避孕药临床应用中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(2): 81-91.
- [2] STONE A V, AGARWALLA A, GOWD A K, et al. Oral contraceptive pills are not a risk factor for deep vein thrombosis or pulmonary embolism after arthroscopic shoulder surgery[J]. *Orthop J Sports Med*, 2019, 7(1): 1-5.
- [3] IBRAHIM N A, HASSAN F M, ELGARI M M, et al. Risk factors for deep vein thrombosis of lower extremities in Sudanese women[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14: 157-164.
- [4] 杨兴华, 崔歆. 口服避孕药与静脉血栓栓塞[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(5): 329-332.
- [5] 杨文君, 徐翔. 药源性血栓栓塞症[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(1): 35-38.

【收稿日期】 2020-09-23 【修回日期】 2021-03-08

【本文编辑】 陈盛新