

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.026

1 例妊娠期脑出血患者的药学监护

骆旭东, 秦 舟, 魏春燕, 王治丹, 陈昭阳, 徐 珽[△]

(四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨临床药师在1例妊娠期脑出血患者药学监护中的作用。方法 临床药师从妊娠期脑出血患者治疗药物的选择、剂量确定、药物安全性评价、疗效评估等方面对其进行药学监护。结果与结论 临床药师参与了预防癫痫、镇痛镇静、预防应激性溃疡、止吐、脱水等治疗药物的选择,协助医师解决了妊娠期患者的选药难题,降低了用药风险,为妊娠期患者的药学服务提供了思路。

关键词:临床药师;妊娠期;脑出血;药学监护

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0085-03

Pharmaceutical Care of a Patient with Intracerebral Hemorrhage During Pregnancy

LUO Xudong, QIN Zhou, WEI Chunyan, WANG Zhidan, CHEN Zhaoyang, XU Ting

(Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of a patient with intracerebral hemorrhage during pregnancy. **Methods** Clinical pharmacists provided pharmaceutical care for patients with intracerebral hemorrhage during pregnancy from the selection of treatment drugs, dose determination, drug safety evaluation, efficacy evaluation and other aspects. **Results and Conclusion** Clinical pharmacists participated in the selection of drugs for the prevention of epilepsy, analgesia and sedation, prevention of stress ulcer, antiemetic, dehydration and other treatments, assisted doctors to solve the problem of drug selection for patients during pregnancy, reduced the risk of medication, and provided ideas for pharmaceutical care for patients during pregnancy.

Key words: clinical pharmacist; pregnancy; intracerebral hemorrhage; pharmaceutical care

妊娠合并脑出血是指妊娠期妇女存在CT或磁共振(MRI)等影像学证据的脑实质或蛛网膜下腔出血^[1],致残率、死亡率高,严重危害妊娠期妇女及胎儿的生命安全^[2]。药物治疗是疾病治疗过程中不可缺少的一部分,对于妊娠期妇女更需谨慎。孕妇对很多药物会产生不良反应,可能导致胎儿畸形甚至死亡。如何平衡妊娠期患者药物的获益和风险,一直是困扰临床医师的用药难题。妊娠合并脑出血的病例临床少见,且治疗难度和风险极大。本研究中探讨了临床药师在1例妊娠期合并脑出血患者药物治疗过程中的药学监护,为妊娠期患者的药学服务提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,23岁,孕20周。2019年12月1日,无明显诱因突发意识障碍,疼痛刺激无反应,入当地医院住院治疗。头颅CT报告提示,右侧额顶叶脑出血。患者自行苏醒后感头痛头昏,并多次呕吐。转诊于四川大学华西医院,急诊行头颅CT,以“脑出血”收入神经外科。体格检查示,配合检查,神志清晰,对答基本切题,双侧瞳孔圆形等大,直径约为3mm,对光反射灵敏,心、肺、腹查体无特殊,左侧肌力0级,右侧肌力IV级,肌张力正常。头颅CT血管造影提示,1)右侧额顶叶脑出血;2)右侧额叶脑血管畸形。12月2日,患者局部麻醉下行全脑

血管造影,提示右侧额顶叶动静脉畸形。12月3日查房指示,患者手术指征明确,当日全身麻醉下行“右侧额叶动静脉畸形切除+血管重建+窦修补术”。术后转入外科重症监护室继续治疗。入院诊断:1)右侧额顶叶脑出血;2)右侧额叶血管畸形;3)孕20周。

2 治疗经过

2019年12月2日,予盐酸右美托咪定注射液400μg,微量泵泵入,镇痛镇静;甘露醇注射液250mL,每8h1次,静脉注射,防治脑水肿导致的颅内压增高。拟采用注射用丙戊酸钠400mg,每12h1次,预防癫痫,临床药师与医师沟通,考虑该药对胎儿的不良影响,后改为左乙拉西坦注射用浓溶液(规格为5mL:500mg)500mg,每8h1次,预防癫痫。与医师讨论后,选择注射用泮托拉唑40mg,每日1次,预防应激性溃疡。12月3日,患者诉头痛、头昏等症状,肢体检查较前无明显变化,当日在全身麻醉下行“右侧额叶动静脉畸形切除+血管重建+窦修补术”,颅内压为3mmHg(1mmHg=0.133kPa)。术后转入外科重症监护室治疗。防止颅内压增高治疗同前。加用盐酸昂丹司琼注射液4mg,每日1次,治疗呕吐;盐酸右美托咪定注射液200μg联合枸橼酸芬太尼注射液0.5mg,微量泵泵入,镇痛镇静。应激性溃疡防治方案同前。12月4日,测得患者颅内压为13mmHg。

第一作者:骆旭东,男,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)1009986457@qq.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

甘露醇注射液脱水治疗、预防癫痫治疗、呕吐对症治疗、应激性溃疡预防均同前。12 月 5 日,患者未述头痛头昏,肢体检查较前无明显变化,转回普通病房。改为左乙拉西坦片 500mg,每日 2 次。甘露醇注射液调整为 125mL,每 8 h 1 次。停用枸橼酸芬太尼注射液,改为盐酸右美托咪定注射液 400 μ g。12 月 6 日,患者精神较差,头痛不适,烦躁,瞳孔正常,颅内压为 11 mmHg。患者左侧肢体活动度及肢体肌力较前轻微好转。停用盐酸右美托咪定注射液,改用地佐辛注射液 15 mg,微量泵泵入,其余治疗同前。12 月 7 日至 10 日,治疗同前。12 月 10 日出院。治疗经过见表 1。

表 1 患者药物治疗过程

Tab. 1 Medication process of patients

时间	药物名称	用法用量	FDA 分级
2019 年 12 月 2 日至 4 日	甘露醇注射液	250 mL,q8 h,ivgtt	C 级
2019 年 12 月 5 日至 10 日	甘露醇注射液	125 mL,q8 h,ivgtt	C 级
2019 年 12 月 2 日	盐酸右美托咪定注射液	400 μ g,微量泵泵入	C 级
2019 年 12 月 3 日至 6 日	盐酸右美托咪定注射液	200 μ g,微量泵泵入	C 级
2019 年 12 月 3 日至 4 日	枸橼酸芬太尼注射液	500 μ g,微量泵泵入	C 级
2019 年 12 月 7 日至 10 日	地佐辛注射液	15 mg,微量泵泵入	C 级
2019 年 12 月 2 日至 4 日	左乙拉西坦注射液用浓溶液	500 mg,q8 h,ivgtt	C 级
2019 年 12 月 5 日至 10 日	左乙拉西坦片	500 mg,bid,po	C 级
2019 年 12 月 2 日至 10 日	注射用泮托拉唑	40 mg,qd,ivgtt	B 级
2019 年 12 月 3 日至 10 日	盐酸昂丹司琼注射液	4 mg,qd,ivgtt	B 级

注:FDA 为美国食品和药物管理局;q8h 为每 8 h 1 次,bid 为每日 2 次,qd 为每日 1 次;ivgtt 为静脉注射,po 为口服。

Note: FDA = Food and Drug Administration, q8h = quaque 8 hours, bid = bis in die, qd = quaque die, ivgtt = intravenously guttae, po = per os.

3 讨论

3.1 脱水降颅内压

根据《中国脑血管病临床管理指南》推荐,对脑出血颅内压增高的患者可给予甘露醇注射液降颅内压,个体化制订用量及疗程^[3]。美国心脏协会/美国卒中协会针对医疗专业人员的《自发性脑出血管理指南》提出,因脑出血继发的颅内压增高可使用甘露醇注射液^[4]。甘露醇注射液为美国食品和药物管理局(FDA)C 级(可能有害)妊娠药物,患者使用该药治疗的获益大于其潜在风险。一旦脑出血并发严重的颅内压增高,可危及母儿生命^[5],故术前和术后均使用甘露醇注射液脱水治疗。12 月 3 日,颅内压为 3 mmHg,12 月 4 日,颅内压为 13 mmHg,成人的正常值应小于 15 mmHg。鉴于术后出现颅内压增高,停药可导致病情加重,长期大剂量使用甘露醇注射液又可导致胎儿缺氧或电解质紊乱^[6],临床药师与医师讨论,并权衡利弊后考虑降低甘露醇注射液用量。12 月 6 日,复查颅内压为 11 mmHg,疗效佳。甘露

醇注射液的严重不良反应包括渗透性肾病,应加强监测肌酐清除率。12 月 3 日和 12 月 8 日,肌酐清除率分别为 117.0,137.0 mL/min,未见明显肾功能损害。

3.2 镇痛镇静

术后剧烈头痛可使患者躁动不安,导致局部脑缺血加重而使病情恶化。盐酸右美托咪定注射液是外科重症监护室常用镇痛镇静药,对中枢 α_2 肾上腺素受体选择性较强,与阿片类药物合用可减少阿片类药物的剂量,减少阿片类药物的成瘾、便秘、呕吐、排便困难等不良反应的发生。枸橼酸芬太尼注射液作用于 μ 受体,镇痛效果较好,用于各种癌痛和术后各种剧烈疼痛,能使患者在对外界漠不关心的状态下仍能合作,易成瘾。地佐辛注射液镇痛强度与吗啡相当,体内代谢快,药物滥用倾向低,呼吸抑制率低,安全性较高。盐酸右美托咪定注射液联合枸橼酸芬太尼注射液或地佐辛注射液可使患者的治疗过程更加安全舒适,不良反应更少^[7]。

12 月 2 日入院时,患者头痛剧烈,临床药师与医师讨论后决定使用盐酸右美托咪定注射液。12 月 3 日术后,转入外科重症监护室。为防止术后头痛加剧,与医师讨论后加用枸橼酸芬太尼注射液 500 μ g,并调整盐酸右美托咪定注射液剂量为 200 μ g。12 月 5 日,患者意识清楚,对答切题,未述头痛,情况好转,建议医师停用枸橼酸芬太尼注射液,医师予以采纳。12 月 6 日,患者精神状态较差,查房时极不配合,且情绪激动易怒。与医师讨论后怀疑为盐酸右美托咪定注射液长时间使用导致不良反应,后更换镇痛药。脑出血患者在联用甘露醇注射液和地佐辛注射液后头痛症状缓解^[8],且相较于盐酸右美托咪定注射液,地佐辛注射液使患者发生焦躁不安、焦虑等不良情绪的概率更低,故改为地佐辛注射液 15 mg 微量泵泵入治疗。12 月 7 日至 10 日,采用地佐辛注射液治疗头痛,患者精神状况较前好转,情绪明显改善。使用药期间,患者心率未明显降低、心律不齐。12 月 4 日,血压偏高,为 141/65 mmHg;12 月 5 日,血压偏低,为 92/52 mmHg。12 月 3 日和 12 月 8 日的血生化结果均显示,患者肌酐和转氨酶均正常,表明镇痛镇静治疗未明显影响患者的肝、肾功能。

3.3 预防癫痫

患者入院当日,拟用注射用丙戊酸钠预防癫痫。临床药师查房时,立即与医师沟通。丙戊酸钠为 FDA D 级(孕妇慎用)妊娠药物,妊娠期间使用,胎儿出现神经管畸形、尿道下裂、先天性心脏病、唇腭裂风险高。左乙拉西坦和拉莫三嗪的风险相对较低,为 FDA C 级妊娠药物。研究表明,拉莫三嗪与胎儿的先天无脑畸形和大血管错位相关,但尚未发现左乙拉西坦与任何胎儿的先天

畸形存在确切关系^[9]。考虑左乙拉西坦相较于拉莫三嗪对于胎儿可能更安全,妊娠早、中、晚期,两药的清除率较正常状态下有较大差异。拉莫三嗪在妊娠期的清除率为正常状态下的197%,236%,248%^[10];左乙拉西坦的清除率为98%,207%,97%^[11]。相较于拉莫三嗪,左乙拉西坦在安全性和血药浓度的维持上更佳。临床药师建议医师使用左乙拉西坦预防癫痫发作。入院时患者剧烈呕吐,故推荐使用左乙拉西坦注射用浓溶液,其药品说明书推荐使用时间为4 d,故12月5日告知医师改为片剂口服,医师采纳建议。

3.4 预防应激性溃疡

应激性溃疡在重大疾病或严重心理创伤患者中非常常见。溃疡一旦形成,若不处理,可能造成严重的胃肠道出血,加重病情。注射用艾司奥美拉唑和注射用泮托拉唑为临床常用抑酸药,用于应激性溃疡的预防。患者入院当日,临床药师和医师就患者的抑酸治疗进行了沟通,告知医师注射用泮托拉唑和注射用艾司奥美拉唑分别为FDA B级和C级妊娠药物,建议使用注射用泮托拉唑预防应激性溃疡,医师采纳建议。

3.5 预防呕吐

根据美国产科医师学会发布的《妊娠期恶心呕吐指南》^[12]推荐,多巴胺拮抗剂甲氧氯普胺和5-羟色胺受体抑制剂昂丹司琼均可作为妊娠期恶心呕吐的治疗药物,且均为FDA B级妊娠药物。一项来自英国药品和健康产品管理局(MHRA)的警示显示,甲氧氯普胺有导致短期锥体外系疾病和迟发型运动障碍的风险,长时间或大剂量使用后风险超过治疗获益。鉴于患者原发疾病为脑出血,使用甲氧氯普胺带来的治疗风险不利于原发疾病的康复,和医师沟通后,选择盐酸昂丹司琼注射液治疗恶心呕吐,疗效佳,用药后未发生明显不良反应。

3.6 其他

入院时,患者白蛋白为23.7 g/L,给予人血白蛋白20 g,每12 h 1次补蛋白。12月8日,白蛋白(38.8 g/L)基本正常,疗效佳。入院时,患者低钠、低钙,给予钠钾镁钙葡萄糖注射液500 mL,每日1次,纠正。12月4日,血气分析结果显示,钠139.4 mmol/L,钾3.6 mmol/L,钙1.110 mmol/L,钙稍低,其余正常。出院前复查电解质,钠钾钙结果正常,镁稍低,疗效佳。出院当天,患者神志清晰,头痛症状较入院时基本康复,仅偶尔轻微疼痛但可耐受,无头昏、恶心呕吐症状。入院时左下肢肌张力0级,疼痛刺激无反应,出院时肌张力正常,痛觉正常。经过治疗,患者病情明显好转,转入康复科继续治疗。住院期间,患者未发生感染。为减少药物对母儿的伤害,故未给予药物预防脑血管痉挛。

3.7 小结

本例患者的药学监护,体现了临床药师病区查房的重要性。外科医师精于手术而对药物的研究并不深入,临床药师的参与更能发现治疗过程中药物选择的不足,当临床药师和医师通力配合时,治疗方案更加安全有效。对于妊娠期患者,临床药师应密切关注其药物治疗过程,深入分析不同药物对母儿的潜在危害。治疗期间,能不用药物时坚决不用;选择药物时应按A级至D级的原则;同一类药物存在多重选择时,要警惕经验性选药,并通过查阅文献结合患者基础疾病特点推荐相对安全的药物。

参考文献

- [1] KALANI MYS, ZABRAMSKI JM. Risk for symptomatic hemorrhage of cerebral cavernous malformations during pregnancy[J]. Journal of Neurosurgery, 2013, 118(1): 50-55.
- [2] LEFFERT LR, CLANCY CR, BATEMAN BT, et al. Patient Characteristics and Outcomes After Hemorrhagic Stroke in Pregnancy[J]. Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes, 2015, 8(6 suppl 3): S170-S178.
- [3] 楼敏, 丁晶, 胡波, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——卒中组织化管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 692-699.
- [4] 范存刚, 张庆俊. 2015版AHA/ASA《自发性脑出血处理指南》解读[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(1): 2-5.
- [5] 李文影, 张春燕. 妊娠期特发性颅内压增高1例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(7): 1739-1740.
- [6] 梁竹巍, 蔺莉, 高婉丽. 妊娠合并脑出血的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(2): 181-183.
- [7] 刘禹含, 张璇, 姜龙, 等. 右美托咪定分别复合芬太尼、舒芬太尼、地佐辛患者自控镇痛效果对比[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(20): 2077-2080.
- [8] 崔敏, 司纪国. 地佐辛术前用于妊娠期高血压患者全身麻醉的效果观察[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(6): 939-941.
- [9] JONG JD, GARNE E, DE JONG-VAN DEN BERG LT, et al. The Risk of Specific Congenital Anomalies in Relation to Newer Antiepileptic Drugs: A Literature Review[J]. Drugs Real World Outcomes, 2016, 3(2): 131-143.
- [10] FOTOPOULOU C, KRETZ R, BAUER S, et al. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period[J]. Epilepsy Research, 2009, 85(1): 60-64.
- [11] VOINESCU PE, PARK S, CHEN LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy[J]. Neurology, 2018, 91(13): E1228-E1236.
- [12] 李霞, 张师前. 美国妇产科医师协会“妊娠期恶心呕吐诊治指南2018版”解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(4): 409-412.

(收稿日期:2020-04-26;修回日期:2020-08-13)