

围产期危重症患者药物治疗分析与药学监护[△]

李莉霞^{1*}, 杜隽铭², 陆晓彤^{1#} (1. 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院外科重症监护病房, 上海 200092)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1561-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.36

摘要 目的:探讨临床药师在围产期危重患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与4例围产期危重患者的药物治疗过程,结合妊娠期及妊娠后特殊的病理生理状况(如尿素循环障碍、血脂异常、严重感染和循环血容量不能快速恢复等),在权衡治疗矛盾的基础上,结合相关指南和文献在药物选择、用药时机、用药疗程、联合用药、剂量调整等方面,针对性地给出选用头孢唑肟、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸等药物,及时停药或调整抗菌药物治疗方案等个体化用药建议,并行实验室指标检测及不良反应监测等药学监护。结果:医师采纳临床药师建议,4例患者病情均好转。结论:临床药师在参与围产期危重患者药物治疗的过程中,应选择安全、有效的治疗药物,并根据其临床症状及时调整用药方案;当用药安全性与药物有效性矛盾时,应充分权衡利弊,确保孕妇和胎儿的生命安全。

关键词 围产期;危重症患者;临床药师;药物治疗;药学监护

Analysis of Pharmaceutical Treatment and Pharmaceutical Care for Critical Patients at Perinatal Stage

LI Lixia¹, DU Junming², LU Xiaotong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. SICU, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of critical patients at perinatal stage. **METHODS:** During the treatment process of 4 critical patients at perinatal stage, according to the patients' special pathophysiological status (such as urea cycle disorder, dyslipidemia, severe infection, can not recover circulating blood volume rapidly, etc.), weighing the order of priority, based on relevant guidelines and literatures, clinical pharmacists provided individual medication advices in respects of drug selection, medication timing, treatment course, drug combination and dosage adjustment, such as using cefuroxime, reduced glutathione, ursodesoxycholic acid, etc., stopping drugs timely or adjusting antibiotics therapy plan. They also provided pharmaceutical care as lab index determination and ADR monitoring. **RESULTS:** Physicians adopted clinical pharmacists' advices, and then 4 critical patients were all recovered. **CONCLUSIONS:** During the treatment course of critical patients at perinatal stage, clinical pharmacists should select safe and effective drugs as much as possible and adjust therapy plan in time according to clinical symptoms. When the security runs counter to effectiveness, clinical pharmacists should fully weigh the advantages and disadvantages and guarantee the maximum safety of pregnant or delivery women and fetuses.

KEYWORDS Perinatal stage; Critical patient; Clinical pharmacist; Drug therapy; Pharmaceutical care

- 察[J].实用临床医药杂志,2016,20(1):122-123.
- [7] 梁波,覃学美,周方,等.高通量血液透析联合左卡尼汀改善尿毒症贫血的临床评价[J].中国实验诊断学,2015,19(2):287-289.
- [8] 占凡.参麦注射液联合左卡尼汀治疗老年缺血性心脏病心力衰竭的临床疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(16):3990-3991.
- [9] 莫碧芳.左卡尼汀在维持性血液透析患者微炎症状态治疗中的影响[J].中国医药指南,2011,9(12):79-80.
- [10] 刘剑,阳广贤,王敬,等.左卡尼汀在婴幼儿体外循环手术中的心肌保护作用[J].中国医师杂志,2013,15(11):1505-1507.
- [11] 高增辉,李海霞,丁惠芳.左卡尼汀对维持性血液透析患者慢性心力衰竭的疗效观察[J].中国实用医药,2015,10(15):42-43.
- [12] 丁燕平,石宏斌.左卡尼汀联合促红细胞生成素治疗维持性血液透析患者贫血的系统评价[J].医学综述,2015,21(4):708-713.

(收稿日期:2016-06-28 修回日期:2017-01-24)

(编辑:陶婷婷)

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

△ 基金项目:新华医院院级临床研究项目(No.15LC11)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-25077154。E-mail:llxlyy88@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:021-25077152。E-mail:luxit@126.com

围产期是指产前、产时和产后的一段时间,即妊娠、分娩和产褥3个阶段。围产期孕妇的免疫功能下降,对于围产期感染的发生、发展和预后均有影响^[1]。围产期的特殊生理状况对药物使用有严格的要求,面对围产期患者,临床药师应以其病情变化发展为主线,给予患者全方位的药学监护,从安全性、有效性的角度出发,及时发现问题、解决问题,保证患者用药安全、有效。本文通过介绍4例围产期危重症患者的药物治疗过程,探讨临床药师在治疗团队中的作用,以期为更好地开展该类患者的药物治疗提供参考。

1 病例1

1.1 病例资料

患者女性,年龄28岁,体质量60 kg,孕(28+1)周,咳嗽4月,因“呕吐伴四肢麻木2月,加重2 d”入院。患者4月前出现咳嗽伴白色泡沫样痰,咽痛气促。近1周自觉咳嗽加重,夜间不能平卧,到外院就诊给予补液治疗(具体不详),3 d后出现口齿不清,嗜睡,走路时下肢乏力,身体摇晃,同时伴有吞咽困难、味觉减退,体质量减轻4 kg。患者无腹痛,无阴道流血,否认遗传病史及食物药物过敏史,急诊转入外科重症监护病房(SICU)。

入室查体:患者生命体征平稳,体温(T)37℃,心率(P)102次/min,呼吸(R)22次/min,血压(BP)121/62 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);神情淡漠,双侧腱反射亢进,踝阵挛(+),双侧霍夫曼征(Hoffman)(+);血常规示白细胞计数(WBC)9.1×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)69.2%,血红蛋白(Hb)114 g/L,血小板计数(PLT)174×10⁹ L⁻¹;肝功能检查示丙氨酸转氨酶(ALT)121 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)109 U/L,白蛋白26.8 g/L;彩超示心内结构大致正常。

入室诊断:(1)孕(28+1)周,G1P0(怀孕1生产0);(2)肝功能损伤;(3)妊娠合并上呼吸道感染;(4)呕吐、口齿不清,原因待查。

出室诊断:(1)孕32周,G1P1(怀孕1生产1);(2)鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(OTCD);(3)肝功能损伤。

1.2 治疗过程

入室第1天,T 36.2℃,略有咳嗽,偶有白色泡沫样痰,量少,两肺呼吸音粗,未及湿啰音,血氨202 μmol/L。临床药师建议给予注射用头孢呋辛钠1.5 g, ivgtt, bid和注射用还原型谷胱甘肽2.4 g, ivgtt, qd。医师采纳建议,并同时给予多烯磷脂酰胆碱注射液930 mg, ivgtt, qd,注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1 g, ivgtt, qd,注射用门冬氨酸鸟氨酸40 mg, ivgtt, qd和盐酸精氨酸注射液15 g, ivgtt, q12 h,加强保肝、退黄和降血氨治疗。第3天,患者肝功能好转(ALT 80 U/L、AST 55 U/L);血氨183 μmol/L,持续3 d仍居高不下。第6天,我院儿科研究所会诊拟诊为尿素循环障碍,给予苯甲酸钠片3 g, po, tid,左卡尼汀口服溶液1 g, po, bid和乳果糖口服溶液15 mL, po, tid,加强降血氨治疗。第8天,该患者经串联质谱遗传

代谢病检测分析确诊为OTCD。其谷氨酸略高,血氨177 μmol/L,血常规和体温正常。临床药师建议停用多烯磷脂酰胆碱注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸和注射用头孢呋辛钠,继续使用注射用还原型谷胱甘肽。医师采纳建议,并加用谷氨酸钠注射液5.75 g, ivgtt, qd,谷氨酸钾注射液6.3 g, ivgtt, qd,瓜氨酸片1 g, po, bid,盐酸精氨酸注射液减量至5 g, ivgtt, q12 h,加强降血氨治疗强度。第11天,患者血氨降至67 μmol/L。第12天,基因检测报告示该患者为鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)基因583G>A(G195R)杂合突变,符合OTCD诊断。患者于孕32周病情稳定时行剖宫产术,单胎活产,转入产科病房继续使用苯甲酸钠片、瓜氨酸片等对症治疗,血氨控制在24~74 μmol/L之间。产后17 d,患者病情稳定,准予出院。

1.3 案例分析

OTCD是尿素循环障碍的一种常见类型,由OTC基因突变引起,使尿素循环过程受阻,氨不能形成尿素排出体外,从而引发高血氨症,同时产生嗜睡、呕吐、昏迷和脑水肿等症状。患者入院初诊断为上呼吸道感染,病程持续时间长,根据美国食品与药物管理局(FDA)妊娠期应用抗菌药物的危险度分级,结合患者病情推荐使用头孢呋辛,1周后患者感染得到控制,遂停用。患者肝功能异常,且妊娠期用药禁忌多,保肝药物不宜长期使用。临床药师根据患者肝功能损伤的特点及保肝药物的妊娠安全性,推荐选用注射用还原型谷胱甘肽。患者肝功能好转后,仍可以继续单用注射用还原型谷胱甘肽行保肝治疗。注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸用于治疗妊娠期肝内胆汁郁积,建议肝功能好转后停用,患者停用后胆红素无明显升高。Häberle J等^[2]推荐苯甲酸钠作为OTCD的首选药物,长期使用未见明显不良反应发生;Lamb S等^[3]报道了1例29岁的OTCD患者,在其怀孕期间也首选了苯甲酸钠,并成功分娩,未见明显不良反应发生。可见OTCD妊娠患者选用苯甲酸钠治疗,对孕妇和胎儿可能是安全的。OTCD患者由于OTC酶缺乏,导致瓜氨酸生成减少,从而影响整个尿素循环的正常运行。因此,补充瓜氨酸既可促进尿素循环中尿素的形成,又可在旁路中与门冬氨酸结合形成尿素排出体外。

2 病例2

2.1 病例资料

患者女性,年龄41岁,体质量55 kg,孕(26+1)周,阵发性中上腹痛半天。患者进食鸡蛋和牛奶后突发中上腹痛,腹痛呈阵发性,自觉疼痛程度进行性加重。外院查血、尿淀粉酶均升高(具体不详),转至我院急诊救治。患者精神萎靡,腹膨隆,腹软,中上腹压痛,肝脾未触及;胎心可及,胎动好。其家庭成员有高血脂症病史,患者孕期体检发现高血脂,但未予药物治疗;无药物食物过敏史。急诊转至SICU。

入室查体:T 37.5℃,P 107次/min, BP 110/76

mmHg, R 20次/min, WBC $12.95 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 89.1%, 血淀粉酶 922 U/L; 牛奶样脂血, 总胆固醇(TC) 22.39 mmol/L, 三酰甘油(TG) 29.69 mmol/L; 腹部磁共振成像(MRI)示急性胰腺炎伴胰周渗出、腹水。

入室诊断:(1)高脂血症急性胰腺炎;(2)孕(26+1)周, G1P0。

出室诊断:(1)剖宫产术后, G1P1;(2)高脂血症急性胰腺炎。

2.2 治疗过程

第1天, 患者禁食, 给予连续肾脏替代疗法(CRRT), 采用连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式进行血液透析治疗, 并给予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g, ivgtt, q8 h 抗感染。第5天, 患者血淀粉酶 115 U/L, WBC $15.87 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 88.6%, 血脂无明显下降, 停用CRRT。医师权衡利弊后, 给予非诺贝特胶囊 200 mg, po, qd。第6天, 患者上腹发作性疼痛, 血淀粉酶 43 IU/L, WBC $18.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 90.4%; 血脂(轻度脂血) TC 14.97 mmol/L, TG 30.12 mmol/L。临床药师建议停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 改用注射用美罗培南 1 g, ivgtt, q8 h, 低分子肝素钙注射液 4000 IU, sc, qd, 辅助降脂治疗; 消化科医师建议加用阿托伐他汀钙片 20 mg, po, qd。医师采纳上述建议。第9天, 患者腹痛较前好转, WBC $14.47 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 79.3%, TC 11.33 mmol/L, TG 20.73 mmol/L, 腹部MRI显示胰腺炎伴胰周渗出, 胰尾渗出较前增多; 双侧胸腔积液。第15天, 主诉有呼吸困难、右上腹疼痛, 腹膨隆, 中上腹、右上腹压痛, WBC $11.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 80.4%, TC 7.66 mmol/L, TG 11.72 mmol/L, 肌酸激酶(CK) 67 U/L。临床药师建议停用低分子肝素钙注射液, 请产科考虑是否可行剖宫产术。医师采纳建议, 于当日行剖宫产术, 单胎活产。第19天, 患者腹软, 腹压痛减轻, WBC $10.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 76.4%, TC 6.72 mmol/L, TG 6.12 mmol/L。临床药师建议停用注射用美罗培南, 改用注射用头孢他啶 2 g, ivgtt, q8 h 和甲硝唑注射液 0.5 g, ivgtt, q12 h, 医师采纳建议。第26天(产后 10 d), 患者可进食米汤, 血象正常; CT示胰腺炎, 胰周渗出; CK 82 U/L, 肝功能无异常, 临床药师建议停用阿托伐他汀钙片, 继续使用非诺贝特胶囊治疗, 医师采纳建议。患者病情好转, 转产科病房继续治疗。

2.3 案例分析

高脂血症胰腺炎(HL-AP)的发生与TC无关, 而与TG水平升高密切相关, 当TG > 11.3 mmol/L时可直接诱发胰腺炎, 故又称为高TG血症性胰腺炎^[4]。当TG > 5.65 mmol/L时, 临床治疗以降低TG为首要目标; 当TG < 5.65 mmol/L时, 若TC仍较高则将降脂目标转为降低TC^[5]。临床上首选的降TG药物为贝特类, 代表药物有非诺贝特和吉贝非特等^[6-7]。但也有文献报道, 严重高TG血症选用贝特类降脂作用缓慢, 可考虑联合他汀类协同降脂, 但可导致肌痛的风险增加^[8]。因此, 在治疗过程中, 是该侧重降TG还是TC, 或需两者兼顾, 临床药师

应予以重点关注。该患者TG为22.39 mmol/L, 入院当天给予CRRT降脂治疗, 效果不佳, 且TC和TG水平仍有增高趋势。药品说明书指出, 贝特类和他汀类降血脂药物的FDA妊娠安全等级分别为C级和X级, 均不推荐应用于妊娠患者。但如果血脂未能得到及时控制, 胰腺炎病情恶化, 患者将有生命危险。非诺贝特为C类药物, 由于无B类降脂药物, 临床医师权衡利弊推荐给予贝特类药物降血脂治疗。与患者家属沟通后, 于第4天给予患者非诺贝特胶囊, 次日给予阿托伐他汀钙片和低分子肝素钙注射液, 患者TG和TC均明显下降。临床药师建议停用阿托伐他汀钙片, 但医师考虑单用非诺贝特血脂水平下降缓慢, 须待病情稳定后再停用阿托伐他汀钙片。用药期间临床药师密切关注患者CK水平和肝酶指标, 未出现肝损害和肌痛等症状, 也未见胎儿有明显异常。此外, 为控制患者感染, 既要选择B类抗菌药物, 同时还应考虑其透过血胰屏障的能力和是否能够覆盖胰腺炎常见病原菌。急性胰腺炎诊治指南(2014年版)^[9]推荐使用碳青霉烯类、头孢菌素等抗感染治疗。根据病情的严重程度, 临床药师先后推荐使用注射用美罗培南和注射用头孢他啶, 患者感染得到有效控制。

3 病例3

3.1 病例资料

患者女性, 年龄34岁, 因“孕(39+3)周、胎心监护发现异常半天”入院。否认食物药物过敏史。

入院查体: T 38.3 °C, P 109次/min, BP 120/70 mmHg, R 24次/min; 患者神志清楚, 宫底脐下3指, 恶露无异味, 量中色红, 伤口无渗出, 无红肿, 腹软, 宫体轻压痛, 余未见明显异常; 肝肾功能正常。

入院诊断:(1)孕(39+3)周, G2P0;(2)胎心监护异常, 骨盆出口狭窄可能。

出院诊断:(1)剖宫产术后, G2P1, 单胎活产;(2)腹腔感染。

3.2 治疗过程

患者入院后行剖宫产术, 术后予注射用头孢呋辛钠 1.5 g, ivgtt, q12 h。术后第1天, 产妇体温达39 °C, 无咳嗽、咳痰, 无尿频、尿急等不适主诉。C反应蛋白(CRP) 8 mg/L, WBC $8.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 70.8%, PLT $167.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 降钙素原(PCT) 0.06 ng/mL。术后第3天, 患者低热, 血象和CRP较前明显升高, CRP > 160 mg/L, WBC $16.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 87.9%, B超示左附件区包块。医师停用注射用头孢呋辛钠, 改用注射用头孢曲松钠 2 g, ivgtt, qd。术后第5天, 患者出现剧烈腹痛、反跳痛伴胸闷、呼吸急促, P 140次/min, R 36~40次/min; 腹部移动性浊音(+), 行腹腔穿刺抽出乳白色液体, 伴臭味。影像学检查示盆腔包裹性包块, 胸腔、腹腔、盆腔积液。B超引导下盆腔包块穿刺引流和腹腔积液穿刺引流, 引流液呈淡黄色。临床药师参与会诊, 建议将注射用头孢曲松钠改为注射用亚胺培南西司他丁钠 0.5 g, ivgtt, q6 h, 医师采纳建议。术后第7天, 患者腹痛有缓解, 但仍伴低热, 且

WBC和CRP较前无明显下降,临床药师建议将注射用亚胺培南西司他丁钠增至1 g, ivgtt, q8 h, 医师采纳建议。术后第15天, 患者无发热, CRP 38 mg/L, WBC $13.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; B超示腹腔积液和包块, 包块缩小, 约为65 mm×21 mm×62 mm。临床药师建议停用注射用亚胺培南西司他丁钠, 改用为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, ivgtt, q8 h降阶梯治疗, 医师采纳建议。术后第19天, 患者出现全身皮疹伴瘙痒, 考虑为药物过敏。临床药师建议停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 换用注射用头孢美唑钠2 g, ivgtt, q12 h, 加用盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4 g, ivgtt, qd, 医师采纳建议。术后第24天, 患者WBC $11.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 81.1%, CRP 25 mg/L。术后第28天, B超示包块消失, 复查血常规及CRP已完全降至正常, 继续予以盐酸莫西沙星片序贯治疗。1周后停用抗菌药物, 产妇出院。

3.3 案例分析

围产期医院感染病原菌以革兰氏阴性菌为主^[10]。患者为剖宫产术后继发腹腔感染, 多为需氧菌和厌氧菌的混合感染。厌氧菌在腹腔感染中检出率也较高^[11], 患者腹腔穿刺得乳白色伴臭味液体, 需警惕合并厌氧菌感染的可能。根据2010年美国感染性疾病协会(IDSA)《成人与儿童复杂性腹腔内感染的诊断与治疗指南》^[12], 推荐方案包括: 碳青霉烯类、哌拉西林钠他唑巴坦钠、头孢他啶或头孢吡肟联合甲硝唑。患者使用头孢曲松抗感染治疗后病情进展迅速, 需增强抗感染治疗力度。因此, 临床药师建议使用注射用亚胺培南西司他丁钠, 2 d后患者体温下降、腹痛有缓解, 但WBC和CRP下降不明显。产后初期患者血容量较普通人群有增加, 且该患者产后体质量达68.5 kg, 同时IDSA指南对于腹腔包块患者推荐予以最大剂量的 β -内酰胺类药物抗感染治疗, 故临床药师建议增加注射用亚胺培南西司他丁钠至3 g/d。1周后患者的血象明显下降, 但复查B超仍有腹腔积液和包裹性包块。包裹性包块多与周围组织广泛粘连, 药物不易进入局部组织, 导致治疗效果差、易复发, 需要足疗程治疗。治疗过程中, 怀疑患者对注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠过敏, 换用注射用头孢美唑钠+盐酸莫西沙星氯化钠注射液治疗, 患者病情稳定。在外科穿刺引流的同时, 结合患者病情变化, 为患者制订了有效的治疗方案, 并关注药品不良反应, 使感染得到迅速控制。

4 病例4

4.1 病例资料

患者女性, 30岁, 孕(33+3)周, 恶心, 呕吐10 d。孕妇10 d前无明显诱因出现恶心、呕吐, 且胃部不适、皮肤略黄。肝功能异常, 未行药物治疗。10 d后孕妇出现下腹疼痛, 逐渐规律, 凌晨见红, 急诊拟“孕(33+3)周, G1P0, 先兆早产, 肝功能异常(急性脂肪肝? 急性重症肝炎?)”收治入院。考虑胎儿窘迫, 急诊行剖宫产术终止妊娠, 单胎活产。术后转入SICU继续治疗。

入室查体: T 38 °C, P 98次/min, BP 123/74 mmHg, R

20次/min, 患者神志清楚, 肝功能检查示ALT 110 U/L, 总胆红素(TB)114 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(DB)84.1 $\mu\text{mol/L}$, 总胆汁酸89.8 $\mu\text{mol/L}$, 肾功能正常。

入室诊断: (1)剖宫产术后, G1P1; (2)妊娠急性脂肪肝(AFLP); (3)弥散性血管内凝血(DIC)。

出院诊断: (1)剖宫产术后, G1P1; (2)AFLP。

4.2 治疗过程

术后第1天, T 38.5 °C, WBC $23 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 89.8%, Hb 96 g/L, PLT $59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。临床药师建议给予注射用头孢曲松钠2 g, ivgtt, qd, 医师采纳建议。患者肝酶正常, TB 103.4 $\mu\text{mol/L}$, DB 81.2 $\mu\text{mol/L}$, 血肌酐203.7 $\mu\text{mol/L}$ 。给予注射用还原型谷胱甘肽2 400 mg, ivgtt, qd, 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸500 mg, ivgtt, q12 h, 维生素K注射液20 mg, im, qd。术后第2天, 凝血酶原时间(PT)20.7 s, 纤维蛋白原(FIB)2.6 g/L, D-D二聚体(D-II)6.26 mg/L。给予人纤维蛋白原2 g, ivgtt, 冷沉淀10 U, ivgtt, 人凝血酶原复合物(PPSB)400 IU, ivgtt。术后第3天, 给予注射用多烯磷脂酰胆碱465 mg, ivgtt, qd。术后第4天, 患者肝酶正常, TB 158.9 $\mu\text{mol/L}$, DB 78.3 $\mu\text{mol/L}$, 黄疸较前加重。临床药师建议给予熊去氧胆酸胶囊2粒, po, bid, 继续使用注射用多烯磷脂酰胆碱和注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 医师采纳建议。术后第6天, 患者体温正常, 血肌酐87.2 $\mu\text{mol/L}$, WBC $12.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 72.5%, 继续使用注射用头孢曲松钠抗感染治疗。术后第9天, 患者体温和血象恢复正常, PT 11.6 s, FIB 2.89 g/L, D-II 4.55 mg/L, TB 167.6 $\mu\text{mol/L}$, DB 83.3 $\mu\text{mol/L}$, 停用注射用头孢曲松钠。患者病情平稳转回产科病房, 继续给予注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、注射用多烯磷脂酰胆碱和熊去氧胆酸胶囊治疗。术后第15天, 患者凝血指标恢复正常, 黄疸明显好转, TB 93.4 $\mu\text{mol/L}$, DB 30.7 $\mu\text{mol/L}$, 准予出院, 出院后仍使用熊去氧胆酸胶囊继续治疗。

4.3 案例分析

AFLP是发生于妊娠期的一种严重并发症, 起病急骤、进展迅猛, 可在1~2周内恶化, 主要表现为以严重肝功能障碍为主的多器官功能衰竭, 发病率约为1/20 000, 孕产妇病死率达80%以上, 围生儿病死率亦达60%~70%^[13]。AFLP治疗的关键是早期诊断、尽快终止妊娠和加强对症支持治疗^[14]。该患者被高度怀疑为AFLP, 故立即终止妊娠。AFLP患者通常WBC较高, 一般为 $20 \times 10^9 \sim 30 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 高者可达 $50 \times 10^9 \sim 60 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 同时伴有中性粒细胞增高^[15]。AFLP患者可能会发生肝细胞炎症反应、甚至肝细胞坏死, 可能会诱发感染, 同时剖宫产术后患者也需要预防感染, 故预防性应用抗菌药物应主要选用可覆盖革兰氏阴性菌、在肝胆系统有较高药物浓度、且对凝血功能影响小的抗菌药物。因此, 临床药师建议术后选用注射用头孢曲松钠预防感染, 医师采纳建议, 并于病情平稳后停用。在治疗过程中, 患者肝酶基本正常, 但胆红素异常增高, 属于胆酶分离, 所以需要加强退黄治疗力度。有报道指出, 腺苷蛋氨酸和熊去氧

胆酸联合治疗妊娠期胆汁淤积疗效确切^[16-17]。该患者使用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸胶囊联合方案,胆汁淤积症状明显好转。AFLP患者肝功能损害严重,且较早出现DIC,同时晚期妊娠妇女血液呈生理性的高凝状态,也成为妊娠期多发DIC的基础^[18]。故妊娠前后分别给予其纤维蛋白原、冷沉淀等综合治疗,同时密切监测患者凝血功能、肝功能及全身有无出血情况,加强对症支持治疗,最终使患者转危为安。

5 讨论

孕妇作为特殊群体,在生理、病理等方面均表现出对药物作用的特殊性,药物在其体内的吸收、分布、代谢和排泄过程及药动学参数均有所差异。妊娠期用药需考虑对母体及胎儿的影响,用药不当可能给两者带来严重危害。临床药师要善于从各种复杂的矛盾中仔细分析,找出主要矛盾,根据药物在孕妇和胎儿体内的药动学特点解决矛盾,为妊娠期患者制订个体化治疗方案。

病例1患有罕见的代谢性疾病,临床药师仔细分析病理、生理过程后,查阅国内外文献,和医师一起讨论,为代谢产物的排出及肝脏功能的保护提出优化治疗方案;同时,根据治疗效果,合理选择用药疗程,及时减量或停药,符合妊娠期用药原则^[19-20]。病例2的主要问题是降低血脂和控制感染。胎儿随胚胎周龄的增长,对药物的敏感性是不同的,应用致畸药物导致畸形的可能性与用药时间长短、剂量大小、胎龄有关。该患者处于妊娠中后期,使用的药物对胎儿仍有一定影响,根据美国FDA妊娠期用药的分类标准,应首先选择A或B类药物,避免使用C、D类药物。但该患者病情危重,且缺乏安全有效的降血脂治疗方案,必须应用对胎儿可能有危害的C类药物。临床在权衡利弊的基础上选择了有效的降血脂药,及时挽救了患者生命。病例3、4为妊娠后的患者,临床药师主要考虑的是如何有效控制其感染和维持重要脏器功能。患者妊娠后期循环血容量增加约40%~45%,血浆平均增加1 000 mL,而红细胞平均增加450 mL,易出现血液稀释^[21],这就使药物与血蛋白的结合减少,导致患者血药浓度降低。患者产后初期的循环血容量不能快速恢复正常,按常规剂量用药时,可能无法达到最低有效浓度;同时,患者体质量增加明显,产后感染的孕妇根据感染的程度,可考虑增大抗菌药物的使用剂量;此外,妊娠期和产后高雌激素水平的影响使胆汁淤积,药物排泄减慢,肝功能容易受损,因此应避免使用肝毒性药物。

综上所述,临床药师在围产期危重患者诊疗过程中,应在权衡治疗矛盾的基础上,为患者提供安全、有效、合理的药物治疗方案:尽可能选择A或B类药物,选择最佳用药时机,考虑用药疗程是否充足、是否需要联合用药,用药剂量应根据病情的变化及时调整,密切关注有无药品不良反应发生等。当用药的安全性药物的有效性发生冲突的时候,应权衡利弊,最大限度地保证孕妇和胎儿的生命安全,针对性地给予个体化的用药

建议和药学监护。随着临床药学工作的逐渐深入,临床药师对各种疑难、罕见疾病要善于提纲领,抓住主要矛盾,找到个体化的治疗方案,及时评价治疗效果和用药后的反应,根据病情变化及时调整治疗方案和疗程,才能使患者得到安全、有效的治疗。

参考文献

- [1] 李晏真.围产期的免疫学特点[J].中国医师进修杂志,1982,5(4):8.
- [2] Häberle J, Boddaert N, Burlina A, *et al*. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, doi: 10.1186/1750-1172-7-32.
- [3] Lamb S, Aye CY, Murphy E, *et al*. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, doi: 10.1136/bcr-2012-007416.
- [4] 周亚魁,杨体雄,何跃明.高脂血症性胰腺炎[J].临床外科杂志,2002,10(1):52-53.
- [5] 林旻洁,赵水平.高甘油三酯血症的防治进展[J].中华内科杂志,2013,52(3):232-235.
- [6] 石小举,王广义,刘亚辉,等.高脂血症性胰腺炎的治疗[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(11):949-952.
- [7] 孙俊峰,汤亲青,张剑林,等.高脂血症性急性胰腺炎的发病机制及治疗的研究进展[J].肝胆外科杂志,2014,22(5):394-396.
- [8] Ewald PN, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis[J]. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2012, 7(Suppl 1):31-35.
- [9] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南:2014版[J].中华消化外科杂志,2015,14(1):1-5.
- [10] 袁琦文,庄圆,陈勇,等.产妇产期医院感染临床特征与病原菌监测分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(14):3314-3316.
- [11] 卢焱,叶萍,王靖,等.腹部外科常见的厌氧菌感染及其快速诊断[J].上海医学,2001,24(11):684-687.
- [12] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, *et al*. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2):133-164.
- [13] 范春燕.妊娠期急性脂肪肝的诊治[J].中国全科医学,2007,10(10):815-816.
- [14] Cheng N, Xiang T, Wu X, *et al*. Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective study of 32 cases in South China [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(16):1693-1697.
- [15] 晋茂生.妊娠期急性脂肪肝[J].中华全科医学,2008,6(10):1098-1099.
- [16] 陈泓,张璐芳,朱启英.腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积的系统评价[J].中国循证医学杂志,2014,14(8):991-998.
- [17] 文传芳.腺苷蛋氨酸联合熊去氧胆酸治疗妊娠期胆汁淤

药学服务对糖尿病患者血糖控制效果和用药依从性的影响

韩冰*,杨其莲,喻轶群(上海市闵行区中心医院药剂科,上海 201100)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1566-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.37

摘要 目的:探讨药学服务对糖尿病患者血糖控制效果和用药依从性的影响。方法:选取2015年4—9月我院糖尿病出院患者92例,按随机数字表法分为对照组和干预组,各46例。两组患者均给予氯磺丙脲片+二甲双胍格列本脲片(I)联合治疗,治疗时间均为3个月;干预组患者在此基础上行用药教育、电话随访等药学服务。比较治疗前后两组患者糖化血红蛋白及血糖水平、用药依从性的差异。结果:治疗前,两组患者糖化血红蛋白及血糖水平、用药依从性比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者糖化血红蛋白及血糖水平均显著下降,且干预组显著低于对照组;年龄 <60 岁患者血糖控制效果优于年龄 ≥ 60 岁患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗1个月后,两组用药依从性佳比例均显著提高,且干预组显著高于对照组;治疗3个月后,两组用药依从性佳比例均显著高于同组治疗前和治疗1个月后,且干预组显著高于对照组;年龄 <60 岁患者用药依从性改善程度优于年龄 ≥ 60 岁患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:药学服务有助于糖尿病患者的血糖控制,并可提高其用药依从性,尤其对年龄 <60 岁患者的效果更好。

关键词 糖尿病;药学服务;血糖控制;用药依从性

Effects of Pharmaceutical Care on Blood Glucose Control and Medication Compliance in Patients with Diabetes Mellitus

HAN Bing, YANG Qilian, YU Yiqun (Dept. of Pharmacy, Shanghai Minhang District Central Hospital, Shanghai 201100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of pharmaceutical care on blood glucose control and medication compliance in patients with diabetes mellitus. METHODS: Ninety-two discharged patients with diabetes mellitus in our hospital from Apr. to Sept. 2015 were divided into intervention group and control group by random number table method, with 46 cases in each group. Both groups were given Chlorpropamide tablets+Metformin glibenclamide tablets (I) for 3 months; intervention group additionally received pharmaceutical care as medication education, telephone follow-up, etc. The levels of glycosylated hemoglobin and blood glucose, medication compliance were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of glycosylated hemoglobin and blood glucose, or medication compliance between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of glycosylated hemoglobin and blood glucose in 2 groups were significantly decreased, and the intervention group was significantly lower than control group; the effects of blood glucose control in patients younger than 60 years old were better than in patients older than 60 years old, with statistical significance ($P<0.05$). After one month of treatment, the proportion of good medication compliance were increased significantly in 2 groups, and the intervention group was significantly higher than control group. After 3 months of treatment, the proportion of good medication compliance in 2 groups were significantly higher than before treatment, and 1 month after treatment, while the intervention group was significantly higher than control group. The improvement of medication compliance in patients younger than 60 years old was better than in patients older than 60 years old, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Pharmaceutical care contributes to blood glucose control and improves the medication compliance, especially for those younger than 60 years old.

KEYWORDS Diabetes mellitus; Pharmaceutical care; Blood glucose control; Medication compliance

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,持续高血糖与长期代谢紊乱等可导致患者全身组织器官损害、功能障碍和衰竭^[1]。目前,糖尿病的主要治疗原

则是控制患者血糖,延缓或避免并发症^[2]。科学合理的用药是有效控制血糖的关键^[3]。但因为糖尿病用药复杂、种类多、疗程长、费用昂贵等特点导致患者用药依从

积的临床疗效[J].中国医药导报,2015,13(29):62-63.

[18] 王文工,张稳健,马杰.晚期妊娠妇女纤维蛋白原、D-二聚体及抗凝血酶Ⅲ的检测及分析[J].临床输血与检验,2014,16(2):164-165.

[19] 张万智,王畅.孕妇用药药学服务的要点分析[J].临床合

理用药杂志,2013,6(1C):41-42.

[20] 郭艳杰,尚丽新.妊娠期合理用药[J].人民军医,2016,59(4):414-416.

[21] 童荣生.妊娠和哺乳期患者治疗临床药师指导手册[M].北京:人民卫生出版社,2012:2.

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:021-64623400。E-mail:hbshcn@163.com

(收稿日期:2016-04-01 修回日期:2016-11-18)

(编辑:张元媛)