

临床药师参与经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的药物治疗管理实践[△]

梅洪梁^{1*}, 张海霞¹, 张玲², 张晋萍^{1#} (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 江西省妇幼保健院药剂科, 南昌 330006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)05-0614-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.05.18

摘要 目的: 探讨临床药师在经母口服地高辛治疗胎儿心动过速治疗过程中的作用。方法: 临床药师参与1例胎儿心动过速孕妇的治疗全过程。根据患者妊娠31⁺⁶周、入院时胎心率230次/min的情况, 临床药师针对经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的安全性和血药浓度测定等问题向医师提出相关建议。因患者血钾值偏低, 建议应用地高辛前先补钾, 并建议地高辛的初始剂量为每12 h给药0.5 mg; 在院7天时, 患者地高辛血药浓度值升高明显, 临床药师建议调整地高辛剂量至维持剂量(每12 h给药0.25 mg); 在院11天时患者血钠值偏低, 临床药师对其进行饮食指导; 同时, 临床药师向医、护、患交代地高辛不良反应的表现, 对患者密切观察并进行用药宣教。结果: 医师对临床药师的建议均采纳。患者于治疗13天后出院, 出院时胎心率降至180次/min, 母体地高辛血药浓度维持平稳, 母胎均未发生药物不良反应。结论: 妊娠期患者用药应兼顾母胎安全; 临床药师协助医师制订用药策略、对患者进行药学监护和宣教, 保障了胎儿心动过速治疗用药的有效性和安全性。

关键词 宫内治疗; 胎儿心动过速; 地高辛; 药学监护; 临床药师

Participation of Clinical Pharmacists in the Management of Drug Therapy for Fetal Tachycardia Treated by Oral Administration of Digoxin through Mother

MEI Hongliang¹, ZHANG Haixia¹, ZHANG Ling², ZHANG Jinping¹ (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Pharmacy, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the therapy of fetal tachycardia by oral administration of digoxin through mother. METHODS: The clinical pharmacists participated in the whole process of drug therapy for a pregnant woman with fetal tachycardia. According to 31⁺⁶ weeks of gestation, the fetal heart rate of 230 beats/min at admission, clinical pharmacists provided the suggestion for the doctor about the safety and blood concentration determination of digoxin in the treatment of fetal tachycardia by mother. The patient's blood potassium value was lower than the normal range, and it was suggested that potassium should be supplemented before digoxin was used, and the initial dose of digoxin was 0.5 mg per 12 h. On the 7th day in the hospital, the dosage of digoxin should be adjusted to maintaining dose (0.25 mg per 12 h); on the 11th day in the hospital, the patient's blood sodium value was low, and the clinical pharmacists gave diet guidance. At the same time, the clinical pharmacists explained the adverse reactions of digoxin to the doctors, nurses and patients, and closely observed and educated the patients. RESULTS: Doctors adopted the suggestions of the clinical pharmacists. The fetal heart rate decreased to 180 beats/min from hospital after 13 days of treatment. The maternal digoxin concentration remained stable. No adverse drug reactions occurred in the mother and infant. CONCLUSIONS: Maternal and child safety should be taken into account in the medication of pregnant patients. The clinical pharmacists assisting doctors to formulate medication strategizing, and carrying out pharmaceutical care for patients, can ensure the effectiveness and safety of medication for fetal tachycardia.

KEYWORDS Intrauterine treatment; Fetal tachycardia; Digoxin; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81903870); 中国药学会科技开发中心科普项目[No.CMEI2020KPYJ(ZAMM)00106]

* 主管药师, 硕士。研究方向: 妇产科临床药学与药理学。电话: 025-83106666-40130。E-mail: liulidema@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 025-83106666-40130。E-mail: zjp16500@163.com

胎儿快速心律失常在全球范围内的发生率为0.4%~0.6%, 持续性心动过速可导致胎儿发生非免疫性水肿、心力衰竭、早产等并发症, 甚至引起胎儿围产期死亡^[1]。及时的宫内治疗可纠正胎儿心动过速、改善妊娠结局, 其中药物治疗主要用于非足月、持续或间断心

动过速合并水肿、心功能不良的胎儿^[2-3]。

地高辛是临床广泛应用的强心苷类药物。因其具有治疗窗窄、不良反应发生率高、个体差异大的特点,临床需通过监测其血药浓度,对患者进行个体化给药^[4]。目前,国内外关于地高辛的治疗浓度参考范围尚存在争议,应用地高辛宫内治疗胎儿心动过速的母体最佳血药浓度亦无统一标准^[5]。现报道1例经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的病例,临床药师参与该妊娠患者药物治疗的全过程,协助医师制订用药方案,提供药物选择、剂量调整、注意事项等建议,密切关注患者应用地高辛后的血药浓度、不良反应和治疗效果,并对患者的用药安全进行药学监护,为临床药师参与孕妇这个特殊群体胎儿心动过速的药物治疗管理提供参考。

1 病例资料

患者,女,37岁,因“停经31⁺⁶周,产检胎心率过速1天”入院。患者2020年10月29日于外院产检胎心率为219次/min,住院后胎心率波动于150~220次/min,脐血流及大脑中动脉未见明显异常。外院予2针地塞米松磷酸钠注射液促胎肺成熟治疗后,10月30日转诊至南京大学医学院附属鼓楼医院。行胎儿高危超声示:胎儿心动过速(心房率412次/min,心室率194次/min),右心房增大,三尖瓣反流,左心室强光点,胎儿胸腔积液(左胸腔1.7 mm液性暗区,右胸腔5.4 mm液性暗区),腹腔积液7.0 mm液性暗区。

患者既往月经规则,末次月经为2020年3月21日,预产期为12月26日。孕早期外院检查胎儿颈部透明层厚度为1.6 mm,无创DNA检查提示低风险。9月3日四维超声提示胎儿左心室强回声光点。孕期定期产检,血压、口服糖耐量试验等指标正常,精神、睡眠、饮食均正常。患者否认食物、药物过敏史,否认药物皮试过敏史。

患者入院时查体,体温36.2℃,脉搏76次/min,呼吸18次/min,血压106/69 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),身高160 cm,体质量70 kg,体质量指数27.34 kg/m²。宫高31 cm,腹围94 cm,胎心率230次/min。超声检查提示,胎儿双顶径89 mm,头围317.9 mm,腹围319.1 mm,股骨长61 mm,估计胎儿体质量2 562 g,羊水指数225 mm。胎盘Ⅱ级,附于子宫前壁中段,边缘位于宫腔中段。

患者入院诊断为:(1)晚孕(孕2次产0次,孕31⁺⁶周待产,左枕前位);(2)胎儿异常(心动过速、右心房增大、胸腹腔积液、胎儿水肿);(3)高龄初产妇妊娠监督;(4)羊水增多。

2 治疗过程

2020年10月30日(入院第1天,妊娠31⁺⁶周),患者入院,完善血常规、尿常规等检查(部分检查结果详见“1”项下)。临床药师进行入院问诊,确认过敏史和既往用药史。

2020年10月31日(入院第2天,妊娠32周),胎心率230次/min,血钠140.3 mmol/L,血钾3.26 mmol/L,血钙

1.99 mmol/L,尿素3.6 mmol/L,肌酐37 μmol/L,尿酸302 μmol/L。医师对患者肌肉注射地塞米松磷酸钠注射液6 mg继续完成促胎肺成熟。

2020年11月1日(入院第3天,妊娠32⁺¹周),患者红细胞计数3.39×10¹² L⁻¹,血红蛋白107 g/L,红细胞压积31.8%,铁蛋白8.80 ng/mL,尿蛋白阴性,尿酮体阴性。医师向临床药师咨询经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的安全性和血药浓度测定相关问题,临床药师从给药方案、不良反应和血药浓度测定注意事项等角度作出答复,并提醒医师,患者前一日血钾水平低于正常值,建议应用地高辛前先补钾。医师采纳,予患者氯化钾注射液10 mL加入果汁中口服。

2020年11月2日(入院第4天,妊娠32⁺²周),患者血钠132.5 mmol/L,血钾3.51 mmol/L,血钙2.04 mmol/L;胎儿胸腹腔见少量液性暗区,右心房增大,心房率397次/min,心室率199次/min。临床药师协助医师确定地高辛片的初始剂量,医师开具医嘱:地高辛片每12 h给药0.5 mg+琥珀酸亚铁片0.1 g,每日2次。临床药师对患者进行用药宣教(宣教内容详见“3.3”项下)。

2020年11月4日(入院第6天,妊娠32⁺⁴周),患者无心慌胸闷、腹痛腹胀、阴道流血流液等异常症状,否认视物模糊、色视等不适。地高辛血药浓度测定示0.87 ng/mL,血钠134.1 mmol/L,血钾3.87 mmol/L,血钙2.13 mmol/L,尿素2.9 mmol/L,肌酐34 μmol/L,尿酸204 μmol/L,24 h尿蛋白定量231 mg;胎儿心房率386次/min,心室率194次/min,未见明显胸腹腔积液。未变更治疗方案,继续观察。

2020年11月5日(入院第7天,妊娠32⁺⁵周),胎心率188次/min,地高辛血药浓度测定示1.30 ng/mL,血钠129.2 mmol/L,血钾3.56 mmol/L,血钙2.13 mmol/L。患者地高辛血药浓度较前一日有明显升高,临床药师建议医师调整用药剂量,经协商后决定降低地高辛片剂量至每12 h给药0.25 mg。患者血钠水平偏低,同时予浓氯化钠注射液20 mL口服。

2020年11月7日(入院第9天,妊娠33周),胎心率178次/min,地高辛血药浓度测定示1.27 ng/mL,血钠133.2 mmol/L,血钾3.46 mmol/L,血钙2.06 mmol/L。患者地高辛血药浓度相对稳定,维持地高辛片每12 h给药0.25 mg的用法用量。

2020年11月9日(入院第11天,妊娠33⁺²周),患者体温正常,无特殊不适。胎心率178次/min,地高辛血药浓度测定示1.06 ng/mL,血钠133.3 mmol/L,血钾3.55 mmol/L,血钙2.04 mmol/L。临床药师对患者进行饮食指导,交代患者可适度增加食盐摄入量,纠正低血钠。

2020年11月10日(入院第12天,妊娠33⁺³周),胎儿心房率387次/min,心室率185次/min,未见明显胸腹腔积液,未见明显二/三尖瓣反流。密切观察,未增加医疗处理。

2020年11月11日(入院第13天,妊娠33⁺周),胎心率180次/min,地高辛血药浓度测定示1.39 ng/mL,血钠133.2 mmol/L,血钾3.57 mmol/L,血钙2.06 mmol/L。患者出院,带地高辛片院外继续口服,用法用量为维持剂量0.25 mg,每12 h给药1次。临床药师进行出院带药指导和健康教育(具体内容详见“3.3”项下)。

临床药师于2020年11月17日、23日分别对患者电话随访,患者诉出院后规律服药并定期门诊复查,地高辛血药浓度值平稳,无腹痛、阴道流血流液等不适,未出现地高辛相关不良反应症状。

患者在院期间用药记录见表1。

表1 患者在院期间用药记录

Tab 1 Medication record during hospitalization

用药目的	药品名称	用法用量	起止时间
促胎肺成熟	地塞米松磷酸钠注射液	6 mg, 每日2次, 肌内注射	2020-10-31
调整电解质水平	氯化钾注射液	10 mL, 1次, 口服	2020-11-01
	浓氯化钠注射液	20 mL, 1次, 口服	2020-11-05
经胎盘药物治疗	地高辛片	0.5 mg, 每12 h 1次, 口服	2020-11-02至2020-11-04
		0.25 mg, 每12 h 1次, 口服	2020-11-05至出院带药
纠正血红蛋白水平	琥珀酸亚铁片	0.1 g, 每日2次, 口服	2020-11-02至2020-11-11

3 药学监护与讨论

3.1 经胎盘治疗胎儿心动过速用药方案的制订

研究显示,胎儿心率在妊娠过程中存在先升后降的动态变化,孕晚期胎心率波动在110~160次/min,胎动后胎儿会出现心率加速反应;当基础胎心率持续大于160次/min时,可诊断为胎儿心动过速^[6]。本例患者入院后查体胎心率为230次/min,胎儿心动过速诊断明确。

宫内治疗胎儿心动过速的药物包括地高辛、氟卡尼、索他洛尔等,给药方式有经胎盘转运、脐静脉注射、胎儿腹腔给药、羊膜腔给药和胎儿肌内注射。其中胎儿腹腔、羊膜腔、脐静脉、胎儿肌内注射均为有创操作,脐静脉穿刺可能进一步加重胎儿心衰,胎儿肌内注射可能带来坐骨神经损伤和皮肤裂伤,因此经胎盘转运的药物治疗为首选途径——具体方式为由母体口服,药物经胎盘到达胎儿体内。对于严重水肿胎儿,因药物经胎盘途径到达胎儿体内的剂量会减小,故可通过胎儿肌内注射或经脐血管给药^[7-8]。本例胎儿水肿轻微,胎盘转运率未因水肿而严重下降,可予母体口服药物治疗,后续可根据情况必要时选择胎儿肌内注射药物等其他方式。美国心脏协会指出,胎儿发生心律失常或者复杂的先天性心脏病,一旦影响到心功能,产生非免疫性水肿或多个体腔积液时,应积极进行干预,推荐母体口服地高辛0.25 mg,每12 h 1次^[9]。

地高辛对心脏有正性肌力作用,可降低交感神经活性、增加迷走神经兴奋性、抑制房室结功能、延缓房室传导,起到减慢心率的作用;还能够抑制胎盘分泌皮质醇、白细胞介素等分娩启动相关的因子,有助于改善妊娠结局,是治疗胎儿心动过速的一线药物^[10]。地高辛口服利用率为70%~90%,其脂溶性高、分子量低和蛋白结合

率低的特性,使其易通过胎盘屏障^[11]。经胎盘转运后,胎儿的地高辛血药浓度为母体的60%~90%,当胎儿发生严重水肿时会显著降低为11%~26%^[12]。有研究指出,70%~80%的非水肿胎儿,母体应用地高辛平均3天即可起效;对于水肿严重的胎儿,则需联合应用其他药物平均治疗12.5天^[13]。

目前地高辛治疗胎儿心律失常的用法用量并无统一标准,有研究指出可适当增加地高辛的初始剂量,使胎儿体内的血药浓度迅速达到治疗水平^[14]。一项队列研究推荐母体服用地高辛的负荷剂量为0.375~0.5 mg,继而调整为0.25 mg,48 h内给药3次后,再减量为每12 h给药0.25 mg的维持剂量^[15]。一项回顾性研究推荐母体口服地高辛0.2 mg/次,每日2~4次,依据血药浓度调整用药次数,该用法一般能保持母体血药浓度在1.0~2.0 ng/mL^[16]。另有研究认为,地高辛负荷剂量为1~1.5 mg/d,维持剂量为0.25~1 mg/d^[17-18]。综合上述研究结论,临床药师建议医师应采取最低有效剂量的用药原则,降低地高辛潜在不良反应的发生风险^[19]。在临床药师的协助下,最终确定本例患者应用地高辛的初始剂量为每12 h给药0.5 mg,后期的维持剂量为每12 h给药0.25 mg,用药过程中根据血药浓度结果及时调整用药方案。

3.2 妊娠期应用地高辛的母胎安全监护

妊娠的特殊状态使母体对药物的吸收、分布、代谢、排泄会产生变化^[20]。药物的胎盘转移量由母体、胎盘、胎儿和药物性质共同决定。其中,母体因素包括母体的血药浓度、给药途径、妊娠并发症等;胎儿因素包括肝脏发育程度、内环境、代谢及排泄能力等;胎盘因素包括代谢环境、血流动力学、成熟度等;药物因素包括血药浓度、血浆蛋白结合力、脂溶性、分子量等^[21]。因妊娠期母体药动学特征的变化,地高辛的应用剂量略大于普通人群。虽然目前尚无地高辛引起胎儿损害和畸形的报道,但地高辛的治疗窗窄,妊娠期应用需警惕母体和胎儿发生地高辛相关不良反应^[19]。

研究表明,地高辛不良反应的发生与年龄、性别、剂量、心功能、肾功能、血钾、血镁等因素相关。其中肾功能和血钾水平是较为重要的因素,肾功能降低可导致地高辛及其代谢物的蓄积,引起地高辛中毒;电解质紊乱的患者发生地高辛相关心律失常的风险升高^[22]。本例患者在院期间,临床药师建议医师监测其肾功能和电解质水平,密切关注患者肾功能、血钾水平、地高辛血药浓度等指标,发现电解质紊乱后提醒医师及时纠正,确保患者的用药安全。

地高辛药动学的个体差异很大,理想的血药浓度为0.7~1.2 ng/mL,血药浓度大于1.2 ng/mL时会增加患者病死率,大于2.0 ng/mL则超出安全范围、引起中毒的可能性增加^[22]。应用地高辛经胎盘转运治疗胎儿心动过速时,应通过监测母体血药浓度来间接衡量胎儿血药浓

度,预警不良反应的发生^[19]。11月4日本例患者地高辛血药浓度测定值为0.87 ng/mL,11月5日的测定值明显升高至1.3 ng/mL(>1.2 ng/mL)。临床药师建议医师可调整地高辛剂量为维持剂量,防止地高辛在患者体内大量蓄积,导致母体和胎儿发生中毒反应。

血药浓度值受多种因素影响,当母体地高辛血药浓度低于安全范围时亦可能发生不良反应。有研究指出,应用同等剂量地高辛、采用相同检测方法,母体的血药浓度仍存在明显的个体差异^[23]。因此,不能仅将血药浓度作为依据,还需结合患者临床表现进行判断。地高辛的不良反应表现包括:①消化道症状如恶心、呕吐、腹泻等,②心律失常症状,③中枢神经系统反应如视力模糊或障碍、头晕嗜睡、精神错乱等^[24]。本案例中,临床药师向医师、护士和患者交代地高辛不良反应的表现,严密观察患者是否出现上述症状。在医-药-护三方的密切监护下,本例患者在院期间未发生地高辛相关不良反应,母体和胎儿的用药安全得到了保障。

3.3 患者用药指导

用药指导是临床药师工作的重要内容,良好的用药依从性是保障治疗效果的重要因素^[25]。临床药师从药学专业角度用通俗易懂的语言为患者做用药指导并答疑解惑,确保患者完全理解药物的应用。另外,临床药师充分展现人文关怀,告知患者孕期的积极治疗,即使在产前不能完全纠正胎儿心动过速和改善体腔积液,也将有助于改善新生儿预后^[13,19];并告知患者用药期间医务人员会密切监测相关指标以保障母胎安全,减轻患者的心理负担。

患者在院期间,临床药师对其进行用药宣教。地高辛的用药宣教内容包括:①应在相对固定的时间服用地高辛,若漏服时间大于24 h,不必补服;②若发生恶心、呕吐、视觉改变、精神错乱或抑郁等异常症状,需及时告知医务人员;③严格自数胎动,关注是否出现阴道流血流液等异常情况,若有腹痛、阴道流血流液等不适需立即告知医务人员;④出院后继续服用地高辛(每12 h给药0.25 mg),每周复查生命体征、肾功能、心电图、电解质和地高辛血药浓度指标。琥珀酸亚铁片的用药宣教内容包括:①建议饭后服用,空腹服用可能会引起胃部不适;②服药后大便颜色变深为正常现象,勿惊慌;③注意高纤维素食物的摄入并多饮水,若出现便秘症状需及时告知医务人员。

3.4 用药合理性分析

地高辛用于胎儿心动过速为指南推荐^[9],且已有相关研究证明其有效性和安全性^[15-18]。本例患者胎儿心动过速诊断明确,具备应用地高辛片指征,用药合理。中华医学会《早产的临床诊断与治疗指南》指出,所有妊娠28~34⁺周的先兆早产应当给予1个疗程的糖皮质激素^[26]。倍他米松和地塞米松均可改善新生儿肺功能,两者效果相当,国内多使用地塞米松,用药方案为每12 h

给药6 mg,肌肉注射,共计4次。患者入院时妊娠31⁺6周,存在因胎心率异常行紧急剖宫术终止妊娠的可能性,给予地塞米松磷酸钠注射液完成促胎肺成熟的疗程合理。患者采用口服方式补充钾和钠,并结合饮食摄入纠正电解质紊乱,治疗也合理。妊娠期血红蛋白偏低为铁缺乏或缺铁性贫血的表现,国内外指南均支持琥珀酸亚铁用于纠正妊娠期的血红蛋白水平^[27-28]。患者11月1日血常规示血红蛋白值为107 g/L,符合妊娠合并轻度贫血诊断标准,应补充铁剂100~200 mg/d。医师为患者开具琥珀酸亚铁片0.1 g,每日2次,符合指南推荐的用法用量。综上,患者在院期间所用药物均合理。

3.5 临床药师在治疗中的作用

临床药师加入诊疗团队,参与患者的临床药物治疗,是医疗模式发展的必然趋势。临床药师是临床用药的指导者、药物安全的监督员、药物应用的评价员、药学知识和健康教育的宣传员,与医、护、患形成互补互助的医疗伙伴关系,全力确保临床用药的合理性、有效性、安全性和经济性^[29-30]。

本案例中,临床药师查阅大量指南、文献后尽可能全面地解答医师的咨询,告知医师:①国内外有充分的循证依据支持经母口服地高辛治疗胎儿心动过速,但用法用量尚无统一标准,需根据患者情况综合考虑;②肾功能和血钾水平异常是地高辛不良反应发生的重要因素,需注意监测;③地高辛血药浓度的测定需在血药浓度达稳态后,于给药前30 min内采血,采血量应大于1 mL,且血样应尽快送检,其存放时间为室温3天、冷藏7天、冷冻20天;④地高辛的不良反应表现主要包括胃肠道反应、心脏毒性和中枢神经系统症状,应注意监护。

临床药师在患者入院时进行问诊,确认用药史和过敏史;在后续治疗过程中,临床药师结合患者具体情况,建议医师为患者补充电解质;根据血药浓度测定结果提醒医师及时调整地高辛片剂量;在患者住院期间进行用药宣教和饮食指导;患者出院时进行出院带药指导和健康教育。临床药师的工作为患者实现了从入院到出院的个体化、全程化药学监护。

本案例中医师对临床药师的建议均持采纳态度,患者依从性高,取得了良好的治疗效果。患者出院时胎心率有所降低、胎儿胸腔积液得到改善,母体地高辛血药浓度维持平稳,母体和胎儿均未发生药物不良反应。临床药师的参与对于本例患者的药物治疗起到了重要作用。

参考文献

- [1] YUAN SM. Fetal arrhythmias: surveillance and management[J]. Hellenic J Cardiol, 2019, 60(2): 72-81.
- [2] UEDA K, MAENO Y, MIYOSHI T, et al. The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(19): 2605-2610.

- [3] BRAVO-VALENZUELA NJ, ROCHA LA, MACHADO NARDOZZA LM, et al. Fetal cardiac arrhythmias: current evidence[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(2): 148-163.
- [4] ADAMS KF, BUTLER J, PATTERSON JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the digitalis investigation group trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 1072-1081.
- [5] MARTIN-SUAREZ A, SANCHEZ-HERNANDEZ JG, MEDINA-BARAJAS F, et al. Pharmacokinetics and dosing requirements of digoxin in pregnant women treated for fetal supraventricular tachycardia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(8): 911-917.
- [6] SLETTEN J, CORNELISSEN G, ASSMUS J, et al. Maternal exercise, season and sex modify the daily fetal heart rate rhythm[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 224(2): e13093.
- [7] MIYOSHI T, MAENO Y, HAMASAKI T, et al. Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(7): 874-885.
- [8] HILL GD, KOVACH JR, SAUDEK DE, et al. Transplacental treatment of fetal tachycardia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(11): 1076-1083.
- [9] DONOFRIO MT, MOON-GRADY AJ, HORNBERGER LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(21): 2183-2242.
- [10] PATEL D, CUNEO B, VIESCA R, et al. Digoxin for the treatment of fetal congestive heart failure with sinus rhythm assessed by cardiovascular profile score[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(7): 477-482.
- [11] ALBEKAI RI NA, AL-ENAZY S, ALI S, et al. Transport of digoxin-loaded polymeric nanoparticles across BeWo cells, an in vitro model of human placental trophoblast[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(12): 1325-1334.
- [12] LOPRIORE E, AZIZ MI, NAGEL HT, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after fetal arrhythmia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(1): 46.
- [13] MA WG, ZHU JM, ZHENG J, et al. Sun's procedure for complex aortic arch repair: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5): 642-648.
- [14] 张燕燕, 张晶莹, 贾瑾, 等. 经胎盘转运地高辛治疗胎儿心脏异常及CVPs对其疗效评价的初步分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(10): 856-859.
- [15] KATO R, FUJIWARA A, KAWAI T, et al. Changes in digoxin pharmacokinetics treated with lipopolysaccharide in Wistar rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6): 1221-1225.
- [16] HUHTA JC. Fetal congestive heart failure[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005, 10(6): 542-552.
- [17] JAEGGI ET, CARVALHO JS, DE GROOT E, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study[J]. *Circulation*, 2011, 124(16): 1747-1754.
- [18] MIYOSHI T, MAENO Y, SAGO H, et al. Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8): e016597.
- [19] 杨冬, 李燕娜, 张豪锋, 等. 经胎盘转运地高辛治疗胎儿快速心律失常6例临床分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(11): 985-988, 1001.
- [20] PARIENTE G, LEIBSON T, CARLS A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review[J]. *PLoS Med*, 2016, 13(11): e1002160.
- [21] TETRO N, MOUSHAEV S, RUBINCHIK-STERN M, et al. The placental barrier: the gate and the fate in drug distribution[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(4): 71.
- [22] BOTS SH, GROEPENHOFF F, EIKENDAL ALM, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: a systematic review of the literature[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(3): 258-266.
- [23] SAAD AF, MONSIVAIS L, PACHECO LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? [J]. *AJP Rep*, 2016, 6(3): e272-e276.
- [24] MOATASSIM S, TOULEIMAT S, HAZELZET T, et al. Maternal complications induced by digoxin treatment of fetal tachycardia: a retrospective series of 18 cases[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018, 47(2): 35-38.
- [25] SASEEN JJ, RIPLEY TL, BONDI D, et al. ACCP clinical pharmacist competencies[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(5): 630-636.
- [26] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早发的临床诊断与治疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(7): 481-484.
- [27] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(7): 451-454.
- [28] PAVORD S, DARU J, PRASANNAN N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6): 819-830.
- [29] 梅洪梁, 戴毅敏, 谢菌, 等. 临床药师在产科的药学咨询服务情况分析[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(5): 393-397.
- [30] SEGAL EM, BATES J, FLESZAR SL, et al. Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(8): 1945-1967.

(收稿日期:2020-11-28 修回日期:2020-02-07)

(编辑:刘明伟)