

临床药师参与妊娠哺乳期药学服务案例分析

杜琳, 舒畅, 石锐, 许婷

(华润武钢总医院药学部, 武汉 430080)

摘要 **目的** 介绍临床药师参与妊娠哺乳期药学服务案例的分析与建议。**方法** 获取相关资料, 进行信息整合, 分析有关药物对儿童的安全性。**结果** 从分析结果和提出的建议可为临床医师、妊娠哺乳期妇女做出正确用药处理提供依据。**结论** 临床药师依靠药专业知识提供更优质的服务。

关键词 妊娠期; 哺乳期; 药学监护; 临床药师

中图分类号 R979.2; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)12-1429-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.12.025

随着医药卫生体制改革的全面深化, 药品“零差率”政策在各地医疗机构中逐步推开, 医院药师全面进入了“后零差率”时代, 药师职能开始发生转变, 目前药师工作价值尚未在医疗收费中体现, 药师自身转型尤为重要。随着 2016 年二孩政策全面放开, 妊娠哺乳期女性及家属对于药物有效性和安全性高关注度, 妊娠哺乳期患者的安全合理用药咨询的需求进一步增加, 开展其药学服务的意义重大。笔者将近期咨询中典型案例进行分析并给出建议。

1 妊娠期用药分析原则

1.1 妊娠周期 妊娠周期对临床决定用药方案起到至关重要的作用。胎儿对药物的敏感性在妊娠的不同时期有很大差别^[1]。孕妇受精后 2 周(孕 4 周)内, 药物对胚胎的影响具有“全”或“无”现象, 即自然流产或正常发育, 又称为不敏感期。受精后 3~8 周(孕 5~10 周), 是大多数器官分化、发育、形成的阶段, 最容易受药物影响, 可发生严重畸形, 如神经组织于受精后 20~40 d, 四肢于受精后 24~46 d。此时间段又称为高敏感期。受精后第 9 周(孕 11 周)至 14 周(孕 16 周), 仍有一些结构和器官尚未完全形成, 用药后可能会造成某些畸形, 如腭和生殖器。受精 14 周(孕 16 周)后, 组织器官分化大体完成, 药物对胎儿的影响主要表现为生长与功能发育。因此, 在 9~38 周又称为低敏感期。

1.2 药物性质 药物对胎儿产生不良影响最主要的因素是药物本身的性质、药物剂量、使用药物持续时间、用药途径^[2]。药物脂溶性越高、分子量越小、解离

度越低、血浆蛋白结合率越低, 越容易透过胎盘屏障, 转运至胎儿; 大剂量的药物、用药的持续时间及重复用药, 均会加重对胎儿的影响。同时, 药物的安全性也影响胎儿的发育。目前, 美国食品药品监督管理局(FDA)提出了更好的安全性评价方法。要求说明书采用更详细的描述^[3]; 但由于我国没有实行妊娠期用药安全性分级制度, 西药的妊娠期用药风险评估一般仍采用 FDA 的妊娠用药分级(即 A、B、C、D 及 X)。

2 哺乳期用药分析原则

2.1 药物性质 当母亲给孩子哺乳时, 药物可能通过母乳进入孩子体内, 因此乳汁中药物的安全性, 应充分考虑经血浆转运到乳汁中的药量及速度, 与药物的脂溶性、分子量、蛋白结合率、半衰期、血浆与乳汁的 pH 值有关^[4]。根据药物性质, 哺乳期妇女应选择脂溶性低、分子量大、蛋白结合率高的药物, 这类药物不易进入乳汁; 弱酸性药物, 在乳汁中浓度低于血浆中浓度; 宜选择半衰期短的药物, 可减少两次哺乳间隔时间。

2.2 服药时间 必须用药的哺乳期妇女, 因乳汁中药物浓度随血药浓度波动, 用药时间尤为重要。哺乳期患者应在用药前授乳, 并在用药后尽量延长下次授乳时间间隔。若母亲因疾病必须长时间服药, 而所用药对孩子影响较大, 应停止哺乳, 实行人工喂养; 恢复哺乳可在停药 5 个半衰期后恢复。

3 案例分析

3.1 例 1 孕妇, 28 岁。既往有甲状腺功能减退病史 10 年, 间断性口服“左甲状腺素钠片”, 病情稳定。入院诊断: 多形性红斑, 孕 7 周+1 d。入院体检: 面颈部、躯干、四肢可见泛发对称分布的大小不等的水肿性红斑、风团、部分红斑中央色泽降暗, 呈靶形损伤。入院后, 给予葡萄糖酸钙注射液 20 mL·d⁻¹, 维生素 C 注射液 3.0 g·d⁻¹, 静脉滴注; 炉甘石+复方樟脑软膏, 外用; 入院 1 d 后, 皮损消褪不明显, 伴瘙痒明显, 仍有较多新发水肿性红斑, 追加诊断: 荨麻疹性血管炎

收稿日期 2017-04-01 **修回日期** 2017-05-09

作者简介 杜琳(1982-), 女, 湖北武汉人, 主管药师, 学士, 从事临床药学工作。电话: 027-86487400, E-mail: 149945828@qq.com。

通信作者 舒畅(1986-), 女, 湖北武汉人, 主管药师, 学士, 从事临床药学工作。电话: 027-86487400, E-mail: 410640041@qq.com。

(urticarial vasculitis, UV)。分析:UV 是一种皮损似荨麻疹但组织病理上呈白细胞破碎性血管炎改变的临床病理症候群,以单个皮损持续超过 24 h,消退后留下出血点或色素沉着斑为特征;易发生系统性损伤,关节、肺、胃肠道和肾脏常受累,严重者亦可致喉头水肿或休克。该患者面颈部、躯干、四肢可见泛发对称分布的大小不等的水肿性红斑、风团;抗过敏、止痒治疗 24 h 后,皮损不消退,仍有较多新发水肿性红斑,瘙痒明显;白细胞计数 $13.63 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞比值 83.2%;根据病情,可使用糖皮质激素治疗,早期应用可有效预防肾脏损伤等并发症^[5]。患者,孕 7 周+2 d,处于胚胎器官分化发育阶段,此时胎儿最容易受药物影响。糖皮质激素可透过胎盘,引起胎盘功能不全,影响胎儿生长发育或死胎的发生,但尚未证明对人类有致畸作用,FDA 分类为 C 类。全身性使用糖皮质激素对胎儿生长发育影响较大,建议医师让患者充分知情同意后,再使用糖皮质激素;初始剂量一般相当于泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次口服或静脉滴注,待皮损消退后逐渐减量维持^[6]。由于疾病本身可引起白细胞计数、中性粒细胞比值升高,红细胞沉降率加快,目前血常规异常并不能完全提示皮肤感染存在,建议考虑降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)等检验值,再综合考虑是否使用抗菌药物,目前暂不使用。3 d 后复查血常规示白细胞计数 $14.58 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞比值 93%,CRP $33.64 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 、PCT $0.050 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;患者皮损逐渐好转,白细胞计数、中性粒细胞比值、CRP 升高考虑与疾病本身及使用糖皮质激素的使用有关,不考虑皮肤感染。

3.2 例 2 孕妇,27 岁。既往体健,近 2 d 出现头痛症状。静息 5 min 后,取坐位,两次测同侧血压 150/98 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、148/100 mmHg,4 h 后复测血压。临床诊断:妊娠高血压,孕 25 周+3 d。分析:妊娠期妇女降压治疗的目的是预防心脑血管意外和胎盘早剥等严重母胎并发症^[7]。常用降压药物有 β 受体阻断药、钙离子通道拮抗药及中枢性肾上腺素能神经拮抗药等药物。常用口服降压药物有拉贝洛尔(证据等级 I-A)、硝苯地平(证据等级 I-A)或硝苯地平缓释片(证据等级 II-B)等;如口服药物血压控制不理想,可使用静脉用药,常用有:拉贝洛尔、酚妥拉明;孕期一般不使用利尿药降压,以防血液浓缩、有效循环血量减少和高凝倾向。孕妇处于孕 25 周+3 d,胎儿组织器官大体分化完成;根据医院药品供应情况,选用硝苯地平片控制孕妇血压。建议给予硝苯地平片 5~10 mg 口服,每天 3 次。降压过程力求血压下降平

稳,快速血压不可低于 130/80 mmHg,以保证子宫-胎盘血流灌注。告知患者每日监测血压,适当锻炼,控制盐的摄入($<6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$)。

3.3 例 3 哺乳期妇女,30 岁。因尿频、尿急、尿痛,发热,最高 $38.2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 就诊。血常规:白细胞计数 $12.98 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞比值 78.3%;肋脊角叩击痛。临床诊断:急性肾盂肾炎。医嘱给予注射用头孢噻肟钠 2.0 g,bid,静脉滴注。患者询问:正处于哺乳期,头孢噻肟钠能否使用,该药乳汁分泌情况,用药期间应如何调整哺乳?

分析:患者尿频、尿急、尿痛,伴发热,诊断为急性肾盂肾炎,致病菌以革兰阴性埃希菌为主,其中以大肠埃希菌最常见,占 70%以上;应选择左氧氟沙星或 β -内酰胺类,静脉用药,病情稳定后改为口服药物,疗程 14 d^[8]。左氧氟沙星属于氟喹诺酮类药物,在动物实验中对幼年动物可致软骨损伤,且该药半衰期长;该患者应选择半衰期短的 β -内酰胺类(第 2,3 代头孢菌素)。考虑到暂停母乳可能对婴幼儿产生的不利影响,药师建议,若为治疗需要,在母乳喂养期间使用头孢噻肟是可以接受的,即使头孢噻肟钠可少量分泌到乳汁,也并不会对母乳喂养的孩子造成不良影响^[9]。告知患者,母乳喂养期间需要关注幼儿是否有胃肠道菌群的破坏导致腹泻或发生鹅口疮的状况发生。头孢噻肟钠静脉注射的半衰期为 0.84~1.25 h,理论上,停药后 5 个半衰期在体内消除完毕。研究表明,给予头孢噻肟 2.0 g,bid,4 d 后乳汁中药物浓度平均峰值水平为 $0.68 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ($0.29 \sim 1.57 \text{ mg} \cdot L^{-1}$),停药后 12 h,乳汁中无法检测出药物残留^[9]。

3.4 例 4 哺乳期妇女,31 岁。电话咨询临床药师,使用低分子肝素期间是否可以哺乳?若不建议哺乳期妇女使用,停用后多长时间可恢复哺乳?分析:因生产工艺不同,各种低分子肝素的分子量、糖链末端结构、糖链上取代基的数目和位置,抗凝活性有所不同;详细询问患者,开具的是依诺肝素钠(进口)。有限的信息表明,每天给予依诺肝素钠 40 mg,不会对母乳喂养的婴儿造成任何不良影响,因为其分子量是 2 000~8 000,不易向乳汁转运,也不会被婴儿从母乳中吸收,不需要特别的预防措施^[10]。且药品说明书规定,由于新生儿不可能经胃肠道吸收本品,因此哺乳期妇女使用依诺肝素治疗并无禁忌;哺乳期妇女可以使用依诺肝素。依诺肝素的清除方式是单相的,单次皮下注射后半衰期约为 4 h,重复给药后半衰期可延长至 7 h,药物消除不受给药剂量影响。研究表明,12 例接受依诺肝素皮下注射的哺乳期妇女(10 例每天剂量 20 mg,2

例每天剂量 40 mg), 在产后 5~7 d, 完全母乳喂养状态的新生儿中, 在母乳喂养后 1.5~3 h 内就无法检测到抗 Xa 水平, 且所有新生儿均未发现出血^[11]。由于人乳是持续产生在体内而不贮留, 且依诺肝素不分泌于乳汁^[12]; 因此可在哺乳后, 立即皮下注射依诺肝素钠即可。告知患者, 用药过程中母亲需定期监测血小板计数、肝功能; 若孩子因某种原因须行手术治疗, 应在手术前测定孩子凝血酶原时间。

4 结束语

药学服务是药师根据药学专业知识为患者、医师提供负责任、与药物使用有关的服务。临床药师通过药物性质、妊娠周期、用药时间, 结合患者实际情况及临床指南, 当指南、专家共识与药品说明书、FDA 妊娠分级及哺乳期药物危险分级等发生冲突时, 临床药师可以根据所掌握的信息, 分析出对孩子影响最小的治疗方案, 并告知患者用药期间的注意事项。妊娠哺乳期这一特殊人群用药与普通人不同, 医师只能为患者提供本专业常用药物信息, 这类人群遇到用药疑惑不易找到合适的人咨询, 临床药师开展妊娠哺乳期患者药学服务任重道远。

参考文献

- [1] 中国国家处方集编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 67-69.
- [2] 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, 2011: 43-45.
- [3] 霍记平, 曲圣慧, 赵志刚. 2014 年美国 FDA 颁布的妊娠和哺乳期用药信息标签最终规则介绍[J]. 药品评价,

2015, 12(6): 13-19.

- [4] 陈力, 赵文艳, 张伶俐, 等. 药物进入乳汁的机制及哺乳期妇女用药安全[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(5): 654-657.
- [5] 李福秋, 曲生明. 皮肤性病学[M]. 长春: 吉林大学出版社, 2013: 27-31.
- [6] 吴宁俊, 田雅兰, 王官清. 荨麻疹性血管炎[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2012, 11(6): 395-398.
- [7] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [8] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 245-248.
- [9] HARMS K, GERKE G, ZALOUDEK D. Konzentrationsbestimmungen von cefotaxim aus der muttermilch [J]. Infection, 1980, 8(Suppl 4): 451-453.
- [10] BATES S M, GREER I A, MIDDELDORP S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): 691-736.
- [11] GUILLONNEAU M, DE CREPY A, AUFRANT C, et al. Breast-feeding is possible in case of maternal treatment with enoxaparin[M]. Arch Pediatr (Paris), 1996, 3(5): 513-514.
- [12] 林建华, 张建平, 贺晶, 等. 低分子肝素在产科中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2007, 6(16): 401-409.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]

关于体质质量指数的国际单位制的主单位正确使用说明

体质质量指数(body mass index, BMI), 其定义为体质质量除以身高的 2 次方, 即 $I_{bm} = m/h^2$ 式中 I_{bm} 为体质质量指数, m 为体质质量, h 为身高。由定义式显见 I_{bm} 的国际单位制(SI)主单位应为 $\text{kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$; 然而几乎在所有出现体质质量指数的单位场合, 都将其单位表示为“1”, 把它作为纯数, 这是一个概念性错误应予以纠正。例如“BMI<25 属于体质质量正常”改为“BMI<25 $\text{kg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 属于体质质量正常”。另外, 把体质质量指数称为“体质指数”“体重指数”都是不规范的表达。