

1339 例非计划妊娠女性用药咨询

刘小艳,王然,封学伟,韩朝宏,冯欣

(首都医科大学附属北京妇产医院药事部,北京 100026)

摘要 **目的** 调查非计划妊娠女性的用药情况,为育龄期女性合理使用潜在生殖毒性药物提供参考。**方法** 回顾性调查 2014 年 10 月 8 日—2017 年 12 月 31 日药物咨询非计划妊娠女性的一般资料和用药资料,使用 Excel 进行数据统计。**结果** 非计划妊娠女性的用药时间主要集中在孕 0~4 周(432 例,32.26%)和>4~8 周(411 例,30.69%)。药物咨询内容主要为药物对胎儿的影响(1173 例,87.60%)。药物对胎儿影响咨询例次排序居前 3 位分别为抗感染药物(332 例,28.30%)、中药(259 例,22.08%)和避孕药(97 例,8.27%)。**结论** 咨询药师应不断提高自身水平,对育龄期女性用药咨询问题进行正确的指导,以利于患者做出适宜的选择。

关键词 药物咨询;妊娠,非计划;妊娠期用药;生殖毒性

中图分类号 R951;R711 **文献标识码** B **文章编号** 1004-0781(2019)06-0800-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



调查显示有 26.8% 女性在非计划状态下妊娠,而且计划与非计划妊娠女性环境危险因素暴露差异分析显示二者服用可疑致畸药物的差异最大^[1]。所以,对育龄期女性用药进行调查,并对服用有潜在生殖毒性药物的育龄期女性进行用药指导显得尤为重要。笔者通过调查 2014 年 10 月 8 日—2017 年 12 月 31 日来我院药物咨询中心进行药物咨询的 1339 例非计划妊娠女性用药情况,旨在了解育龄期女性常用药物的分布,并对咨询频次较高的药物和问题进行汇总分析,为解答非计划妊娠女性用药咨询提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料 资料来源于首都医科大学附属北京妇产医院团结湖院区用药咨询中心药物咨询记录。

1.2 方法 从我院团结湖院区 2014 年 10 月 8 日—2017 年 12 月 31 日 8832 例药物咨询记录中筛选出非计划妊娠患者咨询记录共计 1339 例。提取患者一般资料和用药资料。一般资料包括患者末次月经、月经周期、孕周、生育史、咨询日期等。用药资料包括药品名称、用药起止时间、用药方法、用药原因等。使用《新编药理学》第 17 版对药物进行分类,使用 Excel 对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 患者用药孕周和咨询孕周分布情况 1339 例非

计划妊娠患者用药时间主要集中在妊娠 8 周前,比例为 69.01%,其中 15.31% 患者因不能准确提供末次月经日期或服药时间不能推算其服药的具体孕周。用药咨询时间主要集中在妊娠>4~8 周,比例 60.27%,见表 1。

表 1 1339 例患者用药孕周和咨询孕周分布情况

孕周	用药孕周		咨询孕周	
	咨询例次	%	咨询例次	%
孕前	81	6.05	0	0.00
0~4 周	432	32.26	256	19.12
>4~8 周	411	30.69	807	60.27
>8~12 周	113	8.44	144	10.75
>12 周	97	7.24	132	9.86
孕周不详	205	15.31	0	0.00
合计	1339	100.00	1339	100.00

2.2 患者咨询内容情况 患者咨询内容最多为药物对胎儿的影响,比例高达 87.60%,其次为用药注意事项和药品推荐或替代药,比例分别为 4.41% 和 2.28%,见表 2。

表 2 1339 例患者药物咨询内容

咨询内容	咨询例次	构成比/%
药物对胎儿影响	1173	87.60
用药注意事项	59	4.41
药品推荐或替代药	38	2.84
配伍禁忌	24	1.79
其他	45	3.36
合计	1339	100.00

2.3 咨询“药物对胎儿影响”的药物分布情况 咨询“药物对胎儿影响”最多的药物为抗感染药、中药和避

收稿日期 2018-03-27 **修回日期** 2018-06-24
作者简介 刘小艳(1978-),女,河南漯河人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学科与生殖药学方向。ORCID:0000-0002-9856-8125。电话:010-52272111,E-mail:wuheiyanzi@sina.com。
通信作者 冯欣(1960-),女,内蒙古呼和浩特人,主任药师,副教授,硕士,研究方向:临床药学妇产科方向。电话:010-52273031,E-mail:fengxin1115@126.com。

孕药,咨询比例分别为 28.30%,22.08%和 8.27%,具体代表药物和咨询例次见表 3。

3 讨论

3.1 非计划妊娠女性用药咨询的特点 文献[2]报道一般患者的用药咨询内容主要以药物用法用量为主,占 51.1%,药物不良反应方面的咨询仅为 1.2%。而表 3 显示非计划妊娠女性有 87.60%咨询内容为药物对胎儿的影响(药物不良反应),这与普通患者有很大差异。这可能是因为优生优育教育的普及,孕妇更加重视药物对胎儿的影响,而非计划妊娠是个意外,在意外妊娠前后患者使用药物,在用药过程中多数患者并未获悉药物对胎儿生殖毒性方面的信息,故此类咨询占大多数。针对这种现象,医务人员应主动掌握药物生殖毒性知识,为育龄期女性提供科学合理的药物。

3.2 药物对胎儿的影响因素 药物对胎儿的影响主要和服药的孕周、所服用药物的性质、服药的剂量等相关,所以评估药物对胎儿的安全性应充分考虑妊娠期的生理学和药动学特点^[3]。在国际上有一种公认的“全或无”理论^[4],这种理论认为孕 4 周(即从末次月经算起至孕 28 d)内,有害物质对胎儿的影响只有两种结果,即受到影响而自然流产,或没有受到影响而自然生长下去。99%药物符合这种理论,所以如果患者在孕前至孕 4 周服用没有明确致畸报道且不在体内蓄积的药物,可建议患者继续妊娠观察,按时孕检,妊娠过程中不刻意保胎治疗。由表 1 可以看出,32.26%咨询患者服药孕周是在 0~4 周,符合“全和无”理论,所以对于这部分患者建议继续妊娠观察。但需要注意其中 3 个药物不符合这种理论^[4],即利巴韦林、麻风腮疫苗、异维 A 酸。利巴韦林因对胎儿有严重致畸反应,

而且蓄积在人体数周不代谢,所以需停药至少 6 个月后可以怀孕。麻风腮疫苗是活疫苗,其中风疹病毒可以导致胎儿出现“先天性风疹综合征”,所以接种含有风疹病毒疫苗的育龄期女性需在接种后采取有效的避孕措施,接种 3 个月后方可考虑怀孕。而女性使用异维 A 酸口服制剂 3 个月、外用制剂 1 个月后方可考虑怀孕。1339 例患者中,有 11 例使用利巴韦林,5 例使用异维 A 酸,其中有 3 例患者用药在孕前 1~2 个月,对于这些患者明确给予终止妊娠的建议。这种有明确生殖毒性的药物,临床医生在给育龄期女性使用前,应询问其是否处于备孕期,如患者处于备孕期应尽量避免使用,如必须使用,应嘱患者做好避孕。

3.3 几类常见药物对胎儿的影响

3.3.1 抗感染药物 由表 3 可知,有 28.30%患者咨询药物为抗感染药。《妊娠哺乳期用药》^[5]中除了拉氧头孢外,所有头孢菌素类药物和青霉素类药物妊娠分级均为 B 级,所以无论是备孕期还是孕期,使用这两类药物对胎儿都是安全的。氟喹诺酮类药物因考虑对骨关节和软骨发育的影响,在药物的说明书中都明确标注禁用于妊娠期女性,但是最新的研究^[6]显示氟喹诺酮对骨骼的影响可能是可逆的,而且和药物使用的剂量与疗程呈正相关,目前多数研究不支持妊娠女性暴露于氟喹诺酮类药物是终止妊娠的指征,所以对暴露于喹诺酮类的非计划妊娠女性应结合患者用药的孕周及药物使用剂量、疗程来综合评估其用药风险。46 例硝基咪唑类药物中有 40 例咨询甲硝唑的影响,我国甲硝唑药物说明书都标注妊娠期禁用,但是美国食品药品监督管理局(FDA)将此药妊娠安全级别定为 B 级,而且我国《细菌性阴道病诊治指南(草案)》^[7]中也明确

表 3 咨询“药物对胎儿影响”的药物分布

排序	类别	咨询例次	构成比/%	主要代表药物(例次)
1	抗感染药	332	28.30	头孢菌素类(90),喹诺酮类(62),硝基咪唑类(46),大环内酯类(37),抗病毒类(37),青霉素类(36),其他(24)
2	中药	259	22.08	中成药(240),中药煎剂(19)
3	避孕药	97	8.27	紧急避孕药(74),复方避孕药(23)
4	抗变态反应药	75	6.39	氯雷他定(20),西替利嗪(18),依巴斯汀(10),其他(27)
5	感冒药	73	6.22	复方感冒药(71),单方感冒药(2)
6	消化系统用药	69	5.88	质子泵抑制药(30),胃肠动力药(11),抗酸药(9),其他(19)
7	解热镇痛药	68	5.80	布洛芬(25),阿司匹林(21),对乙酰氨基酚(18),其他(4)
8	营养药	47	4.01	叶酸(19),DHA(12),其他(16)
9	性激素	36	3.07	孕激素(20),雌激素(10),雌孕复合制剂(6)
10	生物制品	20	1.71	狂犬病疫苗(14),麻疹疫苗(1),乙肝疫苗(2),破伤风抗毒素(3)
11	其他	97	8.27	抗精神病药(20),妇科外用药(18),降压药(15),肉毒素(12),抗癫痫药(10),减肥药(10),其他(12)
合计		1173	100.00	

指出对于妊娠期女性,在知情同意的情况下可以使用甲硝唑进行治疗,所以暴露于该药物的非计划妊娠女性可以明确告知药物对胎儿是安全的。大环内酯类以阿奇霉素咨询最多,该药妊娠期安全性高,被广泛用于妊娠期生殖道和呼吸道支原体感染。抗病毒类药物除了前面讨论的利巴韦林外,咨询较多的是治疗阴道假丝酵母菌病局部用药,如:硝基咪康唑、克霉唑和制霉菌素,由于这3个药物都属局部用药,药物吸收少,目前尚无明确的致畸报道,所以对使用该类药物的患者建议继续妊娠。

3.3.2 中药 多数患者认为中药源于动、植物,与西药相比对胎儿的安全性应该更高,其实不尽然。越来越多的研究显示,一些中药对胚胎具有致死、致畸性^[8]。但是,这些生殖毒性的研究多局限于动物研究,我国目前还没有关于中药对人类胚胎毒性的登记报告系统,很多中药对人类胚胎的影响并不明确。所以对于咨询中药对胎儿影响的妊娠期女性,目前可供参考的资料有限,笔者参考《中华人民共和国药典临床用药须知》给予患者建议。所服用的中药不含《临床用药须知》妊娠期禁用成分的,建议患者加强孕检,顺其自然孕育,不刻意保胎治疗。而服用含有禁用成分的,建议其进一步咨询相关中医专家,依据其临床经验来给予更适宜的建议。

3.3.3 避孕药 由表3可知,1339例患者中有74例使用紧急避孕药后怀孕的,紧急避孕药的主要成分是左炔诺孕酮,其半衰期为10~24 h,并且不会在体内蓄积,符合前面提到的“全或无”理论,所以不会对胎儿造成不良结局;对于复方避孕药,我国专家共识^[9]中明确指出服用复方避孕药期间妊娠或妊娠期间误服复方避孕药,都不会增加胎儿先天性畸形的风险,也不会导致新生儿致畸。所以对使用避孕药后怀孕的患者可以告知药物对胎儿影响为低风险,建议继续妊娠观察。

3.3.4 疫苗 疫苗在非计划妊娠患者中咨询占比较小,但医务人员咨询相对较多。表3中有14例患者咨询狂犬疫苗。ABAZEED等^[10]对妊娠期使用狂犬疫苗的相关研究进行分析总结,指出妊娠期使用狂犬疫苗对胎儿是安全的,并不增加胎儿出生缺陷及产后1年内生长发育的风险。由于狂犬病是致命的,所以建议所有非计划妊娠女性被咬伤后接种该疫苗。还有3例患者咨询破伤风疫苗,Meta分析^[11]显示给妊娠期女性接种破伤风抗毒素可以显著降低新生儿破伤风死亡的比例,世界卫生组织(WHO)的意见书^[12]中明确指出破伤风疫苗对于孕妇是安全的,建议对妊娠期女性正常接种。患者咨询较多的疫苗主要是流感疫苗,由于

流感疫苗是灭活疫苗,对胎儿是安全的,而且孕期女性免疫力降低,所以美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)指南^[13]推荐在流感季节对任何孕龄的女性均应接种流感疫苗。

4 结束语

由上述调查分析显示,非计划妊娠患者用药咨询最关注的问题就是药物对胎儿的安全性。作为专业的临床药学人员,应本着科学的原则,从患者用药的孕周、使用药物的性质、药物使用的剂量和疗程,结合目前医学临床实践高级别的证据,综合评估药物对胎儿的影响,并把评估结果以通俗易懂的语言客观呈现给患者,以便于患者做出正确选择,同时要积极主动指导临床医务人员注重育龄期妇女科学用药。

参考文献

- [1] 郑晓瑛,宋新明,李成福,等.计划与非计划怀孕围孕期环境危险因素暴露差异的分析[J].中华流行病学杂志,2008,29(3):216-219.
- [2] 梁健华,林平,邢颖,等.某院20353例次药物咨询情况的统计与分析[J].中国药房,2017,28(17):2425-2428.
- [3] 杨勇,陈诚,刘心霞.妊娠期药物在母体和胎儿的药动学特点与用药安全[J].医药导报,2017,36(9):951-955.
- [4] 冀连梅.“全或无”理论的特例[J].大众健康,2015,(1):46-47.
- [5] GERALD G,ROGER K,SUMNER.妊娠哺乳期用药[M].杨慧霞,段涛,译.北京:人民卫生出版社,2008:4.
- [6] 广东省药学会.氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J].今日药学,2018,28(1):1-10.
- [7] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组.细菌性阴道病诊治指南(草案)[J].中华妇产科杂志,2011,46(4):317.
- [8] 吴金洋,张树峰,孟欣然,等.中药生殖毒性研究进展[J].河北北方学院学报,2015,31(6):113-116.
- [9] 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.
- [10] ABAZEED M E,CINTI S.Rabies prophylaxis for pregnant women[J].Emerg Infect Dis,2007,13(12):1966-1967.
- [11] 程利南.妇女接种疫苗预防新生儿破伤风:一项系统综述[J].中华全科医师杂志,2017,16(7):571-572.
- [12] 王真行,邹力.WHO关于破伤风疫苗的意见书[J].国际生物制品学杂志,2017,40(4):198-204.
- [13] Committee on Obstetric Practice and Immunization Expert Work Group. Committee opinion no. 608: influenza vaccination during pregnancy[J].Obstet Gynecol,2014,124(3):648-651.

· 药物不良反应与不良事件 ·

丙硫氧嘧啶引起肺部病变明显的 ANCA 相关性血管炎 5 例 *

罗夏黎¹, 宗秋², 齐雪霏², 牟永², 王琪², 熊维宁², 赵建平², 肖宏³, 周敏²

(1. 江汉大学医学院, 武汉 430056; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430030; 3. 武汉大学人民医院, 武汉 430060)

摘要 目的 分析丙硫氧嘧啶 (PTU) 诱导肺部病变明显的抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关性血管炎患者的临床特征, 促进临床医师掌握药物的安全使用, 以及对不良反应的处理及治疗方法。方法 采用回顾性调查方法, 统计 5 例由 PTU 引起的, 肺部病变明显的 ANCA 相关性血管炎的临床特征及后续治疗和转归情况, 收集相关信息进行分析。ANCA 水平使用免疫荧光 (IFT) 和酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测。结果 共收集患者 5 例, 男 2 例, 女 3 例, 年龄 (52.7±5.4) 岁, 服用 PTU 时间 3~10 年。5 例患者血清 p-ANCA 均阳性, 其中 4 例 MPO-ANCA 升高, 1 例 MPO-ANCA 和 PR3-ANCA 两项均升高。5 例患者均出现发热、咳嗽, 2 例呼吸困难并出现呼吸衰竭, 肺脏受累明显。患者初次就诊均被误诊为肺部感染。5 例患者均累及肾脏。所有患者确诊后均立即停药, 并使用糖皮质激素治疗, 其中 2 例患者联用环磷酰胺治疗。治疗后 5 例患者均病情好转出院, 随访期间无复发。结论 临床医生须警惕和重视 PTU 诱导的 ANCA 相关性血管炎, 注意与原发性血管炎相鉴别, 尽早停药。对于出现严重脏器损伤时, 及时予以糖皮质激素及免疫抑制药治疗, 避免病情加重危及生命。

关键词 丙硫氧嘧啶; 抗中性粒细胞胞浆抗体; 血管炎; ANCA 相关性; 甲状腺功能亢进

中图分类号 R977.14

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)06-0803-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.06.027

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Clinical Features of 5 Patients with Propylthiouracil-associated ANCA Vasculitis with Serious Pulmonary Involvement

LUO Xiali¹, ZONG Qiu², QI Xuefei², MOU Yong², WANG Qi², XIONG Weining², ZHAO Jianping², XIAO Hong³, ZHOU Min² (1. Medical College of Jiangnan University, Wuhan 430056, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 3. People's Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT Objective To retrospectively investigate the clinical features of patients with pulmonary involvement in propylthiouracil (PTU)-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis (AAV). The aim of our study was to summarize these data of the reasonable medication and the follow-up treatment for clinician physicians. **Methods** Clinical features and outcomes of 5 patients developed AAV with pulmonary involvement after treatment with PTU were collected and analyzed. ANCA was detected by both immunofluorescence (IFT) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results**

Five patients, male 2, female 3, average age (52.7±5.4) years, PTU for 3-10 years, received when PTU-AAV was diagnosed. All patients had positive serum p-ANCA, 4 of them were MPO-ANCA, 1 of them was MPO and PR3-ANCA double positive. All patients present with fever and cough. Two patients of them suffered from dyspnea and developed respiratory failure. Initial diagnosis of all patients was misdiagnosed as pulmonary infection. All patients got renal involvement presented with hematuria and/or proteinuria. All patients withdrew PTU and received steroid therapy, 2 of them were treated with cyclophosphamides simultaneously. All patients got clinical remission with no recurrence during the follow-up period. **Conclusion**

It is important to comprehend PTU-induced AAV and distinguish it from primary vasculitis for clinicians. PTU should be discontinued immediately after diagnosis. Corticosteroids and immunosuppressive agents may be promptly used in patients with vital organ involvements.

KEY WORDS Propylthiouracil; Antineutrophil cytoplasmic autoantibody; ANCA-associated vasculitis; Hyperthyroidism

抗甲状腺药物是治疗甲状腺功能亢进症的基础治疗。我国常用的抗甲状腺药物包括丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和甲巯咪唑(methimazole)。丙

硫氧嘧啶属于硫脲类, 其作用机制是抑制甲状腺内过氧化物酶, 从而阻止甲状腺内酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的缩合, 抑制甲状腺素的合成。同时, 在外周组织中