

1例妊娠伴甲亢合并饥饿型酮症患者的药学监护

何 瑶^{1*},李卓恒^{2#}(1.重庆市急救医疗中心药剂科,重庆 400014;2.第三军医大学第三附属医院药剂科,重庆 400020)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4595-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.44

摘 要 目的:探讨临床药师在妊娠伴甲状腺功能亢进(以下简称“甲亢”)合并饥饿型酮症患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例妊娠伴甲亢合并饥饿型酮症患者的药物治疗过程,根据患者症状协助医师制订初始治疗方案,并针对患者在治疗过程中出现的甲亢症状控制不佳、心率过快和肝功能损伤等情况,先后建议调整丙硫氧嘧啶剂量避免胎儿发育风险,加用普萘洛尔控制心率,加用谷胱甘肽保肝,并调整患者的肠外营养方案。结果:医师采纳临床药师建议,患者甲亢症状得到控制,肝功能恢复正常,准予带药出院。结论:临床药师对妊娠伴甲亢合并饥饿型酮症患者的治疗进行药学监护,参与了治疗方案的制订和调整,保证了患者用药的安全、有效。
关键词 妊娠;甲状腺功能亢进;饥饿型酮症;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for a Patient with Hyperthyroidism in Pregnancy and Starvation Ketosis
HE Yao¹, LI Zhuoheng² (1. Dept. of Pharmacy, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists in the treatment for the patients with hyperthyroidism in pregnancy and starvation ketosis. METHODS: Clinical pharmacists participated in the therapy for a patient with hyperthyroidism in pregnancy and starvation ketosis. According to the patient's condition, clinical pharmacists assisted the physicians to formulate preliminary therapy plan. During the treatment, the hyperthyroidism of the patient poorly controlled, heart rate was too fast and the liver function injured. Clinical pharmacists suggested the physicians to adjust the dose of propylthiouracil in order to avoid the risk of prenatal development, use propranolol to control the heart rate and reduced glutathione to protect liver, and adjust the parenteral nutrition scheme of the patient. RESULTS: Physicians adopted the suggests of the clinical pharmacists. The hyperthyroidism symptoms of the patient were controlled, and the liver function returned to normal. The patient could be discharged from the hospital with medicines. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists provide pharmaceutical care for the patient with hyperthyroidism in pregnancy and starvation ketosis, and participate in the formulation and adjustment of therapy plan so as to ensure the safety and effectiveness of drug use.
KEYWORDS Pregnancy; Hyperthyroidism; Starvation ketosis; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

甲状腺功能亢进症(以下简称“甲亢”)是一种常见的内分泌疾病,多发于育龄期妇女^[1]。目前,妊娠期甲亢多以毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)为主,发病率约为0.1%~0.2%^[2-3]。妊娠期甲亢对母婴危害较大,若未得到有效控制则很有可能引发早产、流产和致畸等一系列并发症,严重影响母婴安全与新生儿健康^[4]。因此,了解妊娠合并甲亢患者的临床治疗具有十分积极的意义^[5]。本文通过临床药师参与1例妊娠伴甲亢合并饥饿型酮症患者的治疗过程,探讨临床药师在抗甲状腺药物及其剂量的选择、营养方案的调整和药学监护中的作用。

1 病例资料

患者女性,30岁,身高158 cm,体质量50 kg。于2012年发现甲状腺肿大,诊断为甲亢;于2013年行左侧甲状腺大部分切除术,术后定期检查甲状腺功能,轻度异常。甲状腺肿大2年,停经近10余周,外院确诊为妊娠早期,尿酮体和尿蛋白阳性。患者自诉1月前出现食欲差、消瘦、恶心、呕吐和腹泻等症状,

心悸1周。为进一步治疗,以“妊娠伴甲亢”收治入院。

入院查体:体温(T)37.1℃,心率(P)105次/min,血压(BP)115/75 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),甲状腺Ⅱ度肿大,质韧,未及结节;甲状腺功能检查示总甲状腺素(T₄)211.2 nmol/L↑,总三碘甲状腺原氨酸(T₃)5.36 nmol/L↑,游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)12.5 pmol/L↑,游离甲状腺素(FT₄)30.3 pmol/L↑,促甲状腺激素(TSH)0.12 mIU/L↓;尿酮体(+++),尿蛋白(+);血常规、肝肾功能等指标正常。入院诊断:(1)妊娠剧吐;(2)甲亢;(3)饥饿型酮症。

2 治疗过程

入院第1天,临床药师协助医师制订初步治疗方案:丙硫氧嘧啶(PTU)片50 mg, po, q8 h控制甲亢;在营养方面,临床药师结合患者疾病和营养状况,采用营养风险筛查表(NRS2002),认为患者存在营养风险,故建议给予脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液1 440 ml, ivgtt, qd支持治疗,并在补充营养的同时纠正脱水和电解质丢失,改善患者酮症症状。

入院第3天,患者主诉恶心,心慌症状无缓解。查体示BP 110/75 mm Hg, P 120次/分;尿酮体(++)。考虑到患者妊娠期

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学与药物治疗学。电话:023-63692203。E-mail:27382552@qq.com
通信作者:主管药师。研究方向:医院药学与药理学。电话:023-68757098。E-mail:13637929701@126.com

特殊情况,临床药师建议暂不使用 β 受体阻滞药控制心率;鼓励患者多进食,近期复查肝功能和血象。

入院第6天,患者仍恶心,食欲差,心慌仍未缓解。查体示BP 110/75 mm Hg, P 120次/min,心电图示窦性心动过速;肝功能示天冬氨酸转氨酶(AST)78 U/L $\uparrow$,丙氨酸转氨酶(ALT)67 U/L $\uparrow$;尿酮体(++),尿蛋白转阴,白蛋白偏低。由于患者AST、ALT升高,临床药师建议减少PTU剂量至25 mg, po, bid;嘱患者进食优质蛋白饮食,近期复查甲状腺功能,继续监测肝功能和血象。

入院第8天,患者主诉恶心、呕吐、食欲差,仅少量进食,仍有心悸症状,活动后症状加剧。查体示P 120次/min,肝功能示AST 125 U/L $\uparrow$, ALT 81 U/L $\uparrow$,白蛋白仍偏低,尿酮体和尿蛋白转阴。患者转氨酶升高,不排除与妊娠剧吐、肠外营养支持有关,临床药师建议可继续使用PTU治疗。由于患者处于妊娠期,并伴有心率过快和明显的消化道症状,需警惕出现甲亢危象,临床药师协助医师调整给药方案:加用 β 受体阻滞药盐酸普萘洛尔片 15 mg, po, tid控制心率,谷胱甘肽片 400 mg, po, tid保肝治疗;同时临床药师建议调整肠外营养方案,给予“全合一”肠外营养液[含50%葡萄糖300 ml、中/长链脂肪乳注射液(C8~24)250 ml、复方氨基酸注射液(18AA- II)500 ml、葡萄糖氯化钠注射液500 ml、多种微量元素注射液10 ml、氯化钾注射液4 ml、硫酸镁注射液2 ml、复合磷酸氢钾注射液4 ml、脂溶性维生素(II)10 ml和水溶性维生素10 ml], ivgtt, qd, 每次输注时间 $\geq$ 16 h。

入院第12天,患者无明显不适,查体示BP 110/75 mm Hg, P 90次/min;甲状腺功能检查示 T_4 74.6 nmol/L, T_3 4.21 nmol/L $\uparrow$, FT_3 、 FT_4 、TSH正常;肝功能正常;无终止妊娠指征,目前所用药物对胎儿无明显影响。患者心悸症状有所缓解,临床药师建议减少普萘洛尔剂量至5 mg, po, tid,维持PTU剂量为25 mg, po, bid。

入院第14天,患者未诉不适, BP 110/75 mm Hg, P 90次/min,准予带药出院。出院后继续服用PTU片和盐酸普萘洛尔片(用法用量:PTU片25 mg, po, bid;盐酸普萘洛尔片5 mg, po, tid), 2~4周复查甲状腺功能,妊娠后期甲亢一般会缓解,必要时停药,定期门诊随访。

3 分析与讨论

3.1 抗甲状腺药物(ATDs)的选择和剂量调整

患者甲状腺II度肿大,入院检查甲状腺功能, T_3 、 T_4 超过正常值的1.4倍, FT_3 、 FT_4 也明显升高。按妊娠期甲亢的诊断标准及处理原则,以 T_4 水平 $>$ 正常值上限的1.4倍为中度甲亢,且妊娠期患者一般在母血 T_4 水平 $>$ 正常值上限的1.4倍时才可应用ATDs^[2]。甲状腺检查结果显示,该患者具备治疗指征,需选择ATDs对症治疗。

临床常用的ATDs包括卡比马唑(CBZ)、甲硫咪唑(MMI)和PTU。研究表明,三者控制妊娠期甲亢的疗效接近^[6]。因此,妊娠期ATDs的选择应更多地基于药品不良反应及其对妊娠结局的远期影响(尤其是致畸性和严重肝毒性)。相关研究表明,在妊娠期间使用CBZ、MMI与先天性畸形(出生缺陷,包括皮肤发育不全等)的相关性较高,而PTU的此类药品不良反应较少。PTU因其蛋白结合率高、离子化程度高(pH值约为

7.4时)等因素,透过胎盘的药物较少,对胎儿影响较小^[7-8]。PTU可阻断甲状腺激素合成,也可阻断 T_4 在周围组织中转化成发挥效能的 T_3 ,使血清 T_3 水平迅速下降,在孕期或甲状腺危象时可作为首选药物^[9]。根据美国甲状腺协会(ATA)和美国临床内分泌医师协会发表的相关指南^[10-12]和《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[13],控制妊娠期甲亢,应在妊娠早期(1~12周)优先选用PTU,至中后期可改用CBZ或MMI,更换药物后每2~4周复查甲状腺功能,以降低CBZ或MMI的致畸风险,也可减少PTU所致的严重肝损伤;若妊娠早期使用PTU并未出现药品不良反应,妊娠后期则可不改改用CBZ或MMI。因此,该患者妊娠早期选用PTU合理。

所有的ATDs均可不同程度地透过胎盘,因此存在致畸、影响胎儿甲状腺发育和肝脏毒性等风险,故各类指南都推荐妊娠期间尽量使用低剂量的ATDs^[10-11]。血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)与TSH具有一定的同源性,妊娠早期HCG分泌增加,可降低血清TSH水平,使 FT_3 水平升高,甲亢加重^[14],故在妊娠早期PTU的剂量不能过低。PTU的常用日剂量为150~600 mg^[15],临床药师建议初始日剂量设定为150 mg,医师予以采纳。治疗过程中,患者转氨酶持续升高,考虑由PTU所致。鉴于患者甲亢症状尚未得到完全控制,故不作停药处理,临床药师建议医师减少PTU日剂量至50 mg,医师予以采纳。

3.2 PTU的用药监护重点

3.2.1 严重肝损伤 相比CBZ、MMI,PTU的药品不良反应较为常见,且更加严重,常引发肝功能损伤、粒细胞缺乏、恶心、呕吐、上腹胀痛、黄疸等。值得重视的是由PTU所致的肝衰竭,在临床治疗的过程中应密切监测患者肝功能,若AST、ALT水平超过正常值的2倍,则应建议医师停药或减量,并加用保肝药物^[16]。患者入院时肝功能正常,但在治疗过程中AST、ALT水平超过正常值的2倍,具有使用保肝药物的指征,且目前临床上广泛应用的保肝药物并无明确的药品不良反应和用药禁忌^[17],故临床药师建议加用谷胱甘肽,医师予以采纳。加用保肝药物后,患者肝功能恢复正常。

3.2.2 粒细胞缺乏症 粒细胞缺乏症是ATDs较为常见的、严重的药品不良反应。粒细胞缺乏症一旦发生,应立即停药,并及时口服升白细胞药物或肌肉注射粒细胞集落刺激因子,密切监测全血细胞计数,必要时预防性使用抗生素^[16]。相关研究表明,粒细胞缺乏症大部分继发于PTU治疗,这可能与近几年对妊娠期PTU治疗推荐有关^[18]。尽管较为严重,但较之老年患者,妊娠期ATDs所致粒细胞缺乏症相对少见。该患者未出现相应症状,可能与ATDs剂量偏低有关。

3.3 β 受体阻滞药的应用

90%以上的甲亢患者有心动过速的症状,严重者可并发心律失常和心力衰竭,故应给予积极有效的治疗。普萘洛尔为非选择性肾上腺素 β 受体阻滞药,可用于治疗多种原因所致的心率失常,其药品不良反应包括导致胎儿宫内发育迟缓、心动过缓、早产、分娩时无力造成难产、新生儿呼吸抑制和低血糖等。患者入院后,心悸症状明显,考虑到患者妊娠特殊情况和普萘洛尔的药品不良反应,临床药师建议暂不使用普萘洛尔,待甲亢症状缓解后,继续观察病情。因患者甲亢症状缓解后心率仍较快,心悸症状并无缓解,故权衡利弊后,临床药师

建议加用小剂量普萘洛尔,医师予以采纳。使用过程中,应随时注意对胎儿胎心和发育情况的监测,待症状好转后停用。

3.4 肠外营养药物在纠正妊娠酮症中的应用

在妊娠早期,孕妇因妊娠剧吐出现了不同程度的酮症及营养不良,个别患者甚至出现了黄疸、发热等器官功能损害。患者在给予静脉补液、纠正脱水和电解质紊乱、补充维生素、止吐和激素治疗^[19]等治疗后,若症状没有明显改善,则需及时给予均衡的营养补给。该患者妊娠剧吐导致酮症,尿酮体(+++),在补足糖、液体和电解质情况下,仍有恶心、食欲差和营养不良等症状,具备用药指征。因患者在治疗过程中出现肝功能异常,除妊娠呕吐外,不排除肠外营养药物的影响。为减轻患者的肝脏负担、改善肝脏代谢,临床药师建议改用个体化的“全合一”肠外营养液,医师予以采纳。“全合一”肠外营养液含葡萄糖、中/长链脂肪乳、复方氨基酸、多种微量元素、氯化钾等多种注射液,其中,20%中链脂肪乳剂是中链与长链三酰甘油各占50%的物理混合制剂。前者在人体内水解为中链脂肪酸,中链脂肪酸由于分子量小、水溶性高,进入线粒体无需肉毒碱作为载体,且不额外耗能,所以其脂肪廓清能力和氧化速度均高于长链脂肪酸,不会在肝脏中积聚。因此,与单纯的长链脂肪乳剂相比,中/长链脂肪乳剂对肝脏的影响较小,且已有报道表明,妊娠期使用20%中/长链脂肪乳剂是安全的^[20]。8.5%复方氨基酸注射液中支链氨基酸的比例较高,约占33%左右。支链氨基酸的特点是不被肝脏吸收而主要通过骨骼肌氧化代谢^[21],不会加重肝脏的负荷。因此,对于该患者而言,8.5%复方氨基酸注射液是合适的选择。

4 结语

鉴于该患者生理的特殊性,加之ATDs可透过胎盘屏障,易对胎儿造成不良影响,故ATDs的选择和剂量尤为重要。临床药师建议医师选用PTU,并推荐了相对安全的使用剂量;在治疗过程中,临床药师根据患者肝功能指标的变化,建议加用保肝药物,并对营养方案进行相应的调整,医师均予以采纳,对患者的治疗起到了积极的作用。治疗药物的合理应用,直接关系到患者的治疗和预后,临床药师在日常工作中应积极开展药学监护,协助医师制订个体化的治疗方案,提供合理的参考意见和药学服务,及时应对药品不良反应,以确保治疗药物使用的安全、有效。

参考文献

[1] 白耀. 甲状腺病学: 基础与临床[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 275-276.

[2] 乐杰. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 168-324.

[3] 李守霞, 要跟东, 冯海芹, 等. 妊娠合并甲状腺功能亢进研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(5): 557.

[4] 董彤, 尹义存, 王嵩明, 等. 妊娠合并甲状腺功能亢进症对母儿的影响及预后随访[J]. 中国医药导报, 2012, 9(17): 68.

[5] 郑文华, 郭永辉. 妊娠合并甲状腺功能亢进的临床观察及围生结局分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(17): 218.

[6] Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, doi: 10.1002/14651858.

[7] Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, doi: 10.1210/jc.2010-0652.

[8] 徐书杭, 刘超. 从不良反应谈妊娠期抗甲状腺药物的使用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(8): 517.

[9] 谢开福. 丙基硫氧嘧啶治疗妊娠合并甲状腺功能亢进54例临床疗效观察[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(9): 1282.

[10] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. *Thyroid*, 2011, 21(10): 1081.

[11] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(3): 456.

[12] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): 2543.

[13] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354.

[14] Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1997, 40(1): 32.

[15] 中华医学会. 临床诊疗指南: 内分泌及代谢性疾病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 16-19.

[16] 刘敏, 张瑞麟, 周敏, 等. 丙硫氧嘧啶的严重不良反应及药学监护要点[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(12): 946.

[17] 周宝桐. 保肝药物的合理使用[J]. 中华全科医师杂志, 2008, 4(5): 311.

[18] Taylor PN, Vaidya B. Side effects of anti-thyroid drugs and their impact on the choice of treatment for thyrotoxicosis in pregnancy[J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1(3): 176.

[19] 霍宇峰. 静脉营养用于妊娠剧吐疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(3): 332.

[20] 刘莹, 赵志刚. 肠外营养药的临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(6): 732.

[21] 蒋朱明, 于康, 蔡威. 临床肠外与肠内营养[M]. 2版. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 39-48.

(收稿日期: 2015-12-18 修回日期: 2016-04-27)

(编辑: 张元媛)