

1 例围生期心肌病患者抗心力衰竭治疗的药学监护

毛敏¹ 李琳² 李春岩² 黄力² 陆进¹

1 中日友好医院临床药理学室 (北京 100029)

2 中日友好医院中西医结合心脏内科 (北京 100029)

【关键词】围生期; 心肌病; 心力衰竭; 药学监护

【中图分类号】R714.2; R541

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.0010

1 病例简介

患者女性, 24 岁, 汉族。45d 前诊断为妊娠高血压, 血压最高达 150/100 mmHg, 40 余天前行剖腹产, 20 余天前 (产后 25d 左右), 因受凉出现咳嗽、咳痰、气短、渐进性加重, 夜间不能平卧, 无发热, 无咽痛, 沧州市中心医院诊断为“肺炎”。予以抗感染、止咳平喘等治疗 (具体不详)。住院 8d 后, 症状完全缓解出院。出院 2d 后, 再次出现气短、心悸, 活动后加重。于 2012 年 11 月 10 日再次入住沧州市中心医院, 尿常规: 尿蛋白(++), 尿潜血(+++); 胸部 CT: 两侧间质性肺炎, 少量胸腔积液与心包积液; 超声心动图: 左心扩大, 二尖瓣少量反流, 少量心包积液, 左心功能轻度受损, 左心室舒张末期前后径 65 mm, 射血分数 (EF): 40%。诊断为“围生期心肌病”, 未予治疗。2012 年 11 月 15 日到我院求治, 入科时见: 气短, 咳痰, 活动后心悸加重, 夜间无喘憋, 可平躺, 纳可, 寐安, 二便调, 舌红暗, 脉沉数弱。既往体健, 否认家族性遗传病史。查体: 体温 36.6℃, 脉搏每分钟 107 次, 呼吸每分钟 20 次, 血压 118/68 mmHg, 双下肺呼吸音低, 未闻及干湿性啰音, 无胸膜摩擦音。心前区无隆起, 心尖搏动位置略向左外, 心界轻度扩大, 心率每分钟 107 次, 第一心音低钝, P₂ 高亢, 律齐, 无心包摩擦音, 双下肢轻微水肿。余未见异常。

入院前辅助检查: 2012 年 11 月 10 日胸部 CT 显示: 两侧胸腔积液 (新出现), 两侧间质性肺炎, 心脏扩大, 心包积液较前似略有增多 (河北沧州市中心医院)。11 月 10 日超声心动图:

左心扩大, 二尖瓣少量反流, 左心功能轻度受损, 左心室舒张末期前后径 65 mm, 左心室 EF 为 43% (河北沧州市中心医院)。入院诊断: 围生期心肌病, 心功能 II ~ III 级 (NYHA 分级)。予以利尿、强心、控制心率、抗血小板、改善心室重构、抗感染等治疗, 11 月 28 日症状缓解出院。出院后继续口服药物, 门诊随访 B 超显示左心室 EF 及心脏结构持续改善。

2 药学监护

2.1 明确围生期心肌病的发病情况及治疗现状

围生期心肌病 (peripartum cardiomyopathy, PPCM) 是指既往无心血管系统疾病史, 于妊娠期最后 3 个月至产后 6 个月内发生的扩张型心肌病^[1]。早在 18 世纪, 人们就发现了产褥期心力衰竭, 但是直到 1937 年 Gouley 等^[2]才首次指出心肌病变是其原因。2000 年, 美国心肺血液研究所 (NHLBI) 公布最新的诊断标准^[3]。据估计全球产妇 PPCM 发病率为 1/1485 ~ 1/1500^[4-5], 美国产妇发病率为 1/3000 ~ 1/4000^[3]。PPCM 相当罕见, 预后差, 20% ~ 50% 的患者需心脏移植或死于心力衰竭^[3]。PPCM 病因仍不明确, 目前证据表明自身免疫反应、营养因素、感染尤其病毒感染、激素调节异常及血流动力学改变等可能与之相关^[6]。

临床药师在此患者抗心力衰竭治疗伊始, 便为临床医生系统整理了目前有关 PPCM 诊疗进展的最新文献, 提出当前可供参考的诊疗指南或建议, 主要是 2000 年 NHLBI 的诊疗建议和 2010/2012 年欧洲心脏病学会 (ESC) 心力衰竭

工作组发布的《急慢性心力衰竭诊疗指南》(简称《指南》)及有关围生期心肌病的共识。据文献可知,PPCM 心力衰竭的治疗措施与其他类型的心力衰竭相似,其共同的治疗目标包括:(1)优化血流动力学;(2)减轻临床症状;(3)长期治疗主要是改善远期预后。

2.2 评估患者既往治疗情况,协助制定初次治疗方案

临床药师仔细询问患者的用药史,明确其未曾服用任何降压及改善心肌缺血的药物。妊娠最后一个月发现高血压伴双下肢轻度水肿,间断服用氢氯噻嗪片 25 mg,每天 1~2 次,血压控制在 150~130/100~70 mmHg。产后第一个月内曾使用头孢类抗生素、茶碱、氨溴索、呋塞米等药物治疗,未曾使用抗血小板及抗凝药物。结合患者胸部 CT 以及强心、利尿治疗有效,考虑患者存在“慢性心功能不全,急性加重”,并不是简单的“肺炎”。依据 ESC 心力衰竭工作组 2010 年发布的 PPCM 定义^[6],该患者可诊断为“围生期心肌病;慢性心功能不全,心功能 II~III 级(NYHA 分级)”。入院第一天,检查显示:白细胞 $14.05 \times 10^9/L$ [正常参考值: $(4 \sim 10) \times 10^9/L$]、中性粒细胞 0.833 (参考值: 0.50~0.70), N 末端 B 型原脑利钠肽(NT-proBNP): 1370 pg/mL (正常参考值: 300~450 pg/mL), 总胆固醇 5.45 mmol/L (参考值: < 5.20 mmol/L), 免疫全套、柯萨奇病毒抗体等均未见明显异常。临床医师确定治疗原则:(1)纠正心力衰竭;(2)抗感染。

《2012 年 ESC 心力衰竭指南》指出:(1)所有 NYHA 分级 II~IV 级的收缩性心力衰竭患者,除非不能耐受或有禁忌证,否则均应使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂,如果不能耐受 ACEI 则用血管紧张素受体拮抗剂(ARB),以降低住院和过早死亡的风险(I 类推荐, A 级证据水平);(2)对使用了 β 受体阻滞剂和 ACEI 治疗仍持续有症状且 $EF \leq 35\%$ 者,推荐使用醛固酮受体拮抗剂,以降低住院和过早死亡的风险(I 类推荐, A

级证据水平);(3)虽然未显示利尿剂能够降低死亡率或住院率,但是利尿剂能够缓解呼吸困难和水肿症状,治疗的目标是以最小剂量能够恢复和维持等容量状态。此外,PPCM 患者的妊娠高凝状态及严重左心室收缩功能障碍导致的淤血是血栓形成及发生栓塞的高危因素^[8],可考虑抗凝治疗,尤其对于那些严重左心室收缩功能障碍(如 $EF < 30\%$)的患者。然而在用药方面,妊娠期与产后应区别对待。对有抗凝治疗合并症高风险但又必须抗凝的心力衰竭患者,推荐抗血小板治疗(IIb 类推荐, C 级证据水平)。

根据以上证据,拟定初次治疗方案为:(1)利尿:托拉塞米(20 mg qd po);(2)控制心率:酒石酸美托洛尔(12.5 mg bid po);(3)改善心室重构:福辛普利钠片(5mg qd po);(4)强心:地高辛(0.125mg qd po);(5)抗血小板:阿司匹林肠溶片(100 mg qd po);(6)抗感染:头孢呋辛钠(1500mg q12h ivgtt)。

2.3 全程监测患者病情变化,评估心力衰竭治疗各阶段的用药

针对初次治疗方案,药师制定初次监护计划:每日监测患者的入量、尿量、血压、体重、心率(或心电图),每周复查血钾、血肌酐;监测地高辛血药浓度,将其控制在 0.5~0.8 ng/mL;监测患者的胃肠道症状、血尿酸及是否影响利尿效果;监测血常规与呼吸系统症状等(本文未评估抗感染治疗)。围绕初次监护计划,药师对整个治疗过程进行药学监护,并参与以下治疗调整的决策。

2.3.1 β 受体阻滞剂应用

入院时心率快考虑是心功能不全,交感神经兴奋所致,可在利尿剂和 ACEI 的基础上加 β 受体阻滞剂,而且宜在体重不变时,从小剂量开始,如酒石酸美托洛尔(6.25 mg, tid, po),逐渐加量至清晨静息心率每分钟 55~60 次为达到目标剂量,但心率不应低于每分钟 55 次,同时监测血压。此患者起始剂量 12.5 mg bid,在联合托拉塞米和地高辛的治疗下,心率于第二天即降至每分钟 80 次,

后来因其血压偏低未继续加量。入院第五天,患者气短及下肢水肿均消失,血压有时偏低,药师建议停用托拉塞米,换用氢氯噻嗪片(25 mg qd po)和螺内酯(20 mg qd po),在保持轻度利尿的同时改善心室重构。同时,监测肾功能和血钾:11月22日肌肝清除率 111.51 mL/min、肌酐 56 μ mol/L,血钾 4.5 mmol/L。

2.3.2 地高辛应用 《2012年ESC心力衰竭指南》推荐:对尽管使用了 β 受体阻滞剂、ACEI(或ARB)和醛固酮受体拮抗剂治疗,仍持续有症状(NYHA II~IV级)、EF \leq 45%的患者,可以考虑使用地高辛以降低心力衰竭的住院风险(IIb类推荐,B级证据水平)。11月23日,患者心功能恢复至NYHA I级,心率波动在每分钟72次左右,心电图显示洋地黄化。药师评估:患者左心室EF为47%,NT-pro BNP(11月20日)为624 pg/mL,指南中没有证据支持继续使用地高辛对患者心脏功能进一步恢复可获益。然而,同时联用 β 受体阻滞剂、ACEI或ARB和醛固酮受体拮抗剂,可增加地高辛不良反应发生的风险。因此,停用地高辛。

2.3.3 ACEI应用 《2012年ESC心力衰竭指南》推荐:只要能耐受,所有慢性心力衰竭患者必须终身应用ACEI。但是,PPCM的临床结局不同于其他类型的心肌病,有些在几天之内则迅速进展为终末期心力衰竭,有些则左心室功能持续好转,甚至完全恢复。因此,PPCM心力衰竭治疗中ACEI的应用,早期可遵循指南;当超声心动图显示EF \geq 60%,心脏结构完全恢复正常,可逐渐停用ACEI,但可能需要使用6个月以上^[9]。卡托普利与依那普利抗心力衰竭的临床研究证据较多,而福辛普利钠导致咳嗽的现象较少。福辛普利钠起始剂量为每天5~10 mg,只要能耐受则每隔1~2周加大剂量,最大剂量可用至每天40 mg。11月23日,调整福辛普利钠每天7.25 mg,继续监测血压和肾功能等情况。

2.3.4 阿司匹林应用 若PPCM患者无心房颤动、冠心病等严重合并症,且EF已经恢复至40%,目前缺乏有说服力的证据支持用抗血小

板药代替抗凝药的抗凝治疗,长期使用阿司匹林对心脏结局的影响不详。同时,考虑到患者出院后的用药安全性、依从性及经济性,在患者EF恢复至57%时,停用了阿司匹林肠溶片。

2.4 PPCM心力衰竭治疗中其他药物使用的评估

PPCM心力衰竭的治疗除常规治疗措施外,还存在一些特殊方法。药师在参与此患者治疗过程中,结合临床实际情况和最新文献证据,分别对新方法进行了评估。

2.4.1 免疫抑制剂 免疫抑制疗法有时被用于PPCM患者和心内膜活检证实存在心肌炎的患者,但是疗效不确切^[10]。不支持临床上在缺乏心肌炎证据时,便对患者采取经验性的免疫抑制治疗。因为在报道的PPCM中,大部分活检并没有发现特定的心肌炎^[4]。而且免疫抑制剂的不良反应很明显,在其他类型心肌炎的治疗研究中,免疫抑制疗法也没有表现出很大的获益^[11]。此患者未进行心脏活检,亦不适合采用经验性的免疫抑制疗法。

2.4.2 丙种球蛋白 有人对心肌炎患者和早期扩张型心肌病患者静脉滴注丙种球蛋白,并未发现获益。一项回顾性研究^[12]初步评估了丙种球蛋白在PPCM治疗中的作用。研究中试验组6例静脉滴注丙种球蛋白,对照组11例采用经典疗法,6个月后随访,试验组的左心室EF升高净值大于对照组(26%对13%)。本病例患者在刚发现PPCM时,可以考虑使用丙种球蛋白,但因药品缺稀,治疗费用高,最终亦未采用。

2.4.3 溴隐亭 这种疗法源于一项用溴隐亭抑制泌乳素分泌的小鼠未出现PPCM的研究发现^[13]。几个病例报道和一项小规模随机临床研究均表明PPCM的治疗使用溴隐亭可获益^[14-16]。在南非进行的随机非盲法研究中,首次诊断为PPCM的20例患者被随机分为标准疗法加溴隐亭组(每次2.5 mg, bid, 两周之后减为每次2.5 mg, qd, 再用6周)和仅用标准疗法的对照组。结果显示溴隐亭组10例的左心室EF较对照组10例改善更明显(27%~58%, $P=0.012$ 对27%~36%, NS)。溴隐亭组死亡1例,对

照组死亡 4 例。6 个月后溴隐亭组达到复合终点（如死亡、心功能 NYHA III ~ IV 级或者左心室 EF<35%）的人数比对照组少（1 对 8）。并不清楚这些结果是否具有普遍性，因为样本量太小，对照组的死亡率比期望值大，以及非洲的 PPCM 患者与其他地方的不尽相同^[17]。因为研究资料有限，不足以推荐溴隐亭作为治疗 PPCM 的常规用药。此外，溴隐亭可抑制乳腺分泌乳汁，不利于哺乳。

2.5 患者哺乳期的用药教育及长期随访

PPCM 产后治疗中的另一个关键性问题是：药物治疗期间能否哺乳？虽然没有明确的数据表明 PPCM 患者哺乳可加剧心脏功能恶化，但是许多专家，包括 2010 年 ESC 工作小组均建议 PPCM 患者应该避免哺乳。因为哺乳过程中升高的泌乳素亚片段（16-kD 同源异构体）具有促进 PPCM 恶化的潜在作用。此外，如果哺乳，应该告知患者大多数的药物或药物代谢产物均可经乳汁分泌，可能影响婴幼儿的健康。有足够证据表明几种 ACEI 制剂（卡托普利、依那普利和喹那普利）在哺乳期使用是安全的，而 ARB 在此方面缺乏安全性数据。因此，不建议哺乳时使用 ARB 制剂。虽然未见到有新生儿出现地高辛不良反应的报道，但须要重视的是，在奶汁中可测到少量地高辛。 β 受体阻滞剂在哺乳期使用是安全的。基于对哺乳可能加剧心脏功能恶化的认识，建议此例患者停止哺乳，定期人工挤乳。几项小规模病例研究表明有 PPCM 病史的患者，尤其左心室功能未完全恢复者，再次妊娠时出现并发症的风险很高。因此，告知患者即使心脏功能完全恢复，也要谨慎再次妊娠。

综上所述，统一定义的 PPCM 研究起步较晚，目前研究资料有限，能够直接用于指导临床实践的高证据水平的文献更少。很多问题尚未认识清楚或存在矛盾的观点，既往大多数的研究多为回顾性、单中心的研究。因此，有关 PPCM 的随机双盲国际多中心研究有待开展。尽管如此，在此例围生期心肌病的救治过程中，临床药师积极运用循证药学的思维，参与抗心

力衰竭治疗各个阶段的临床决策，确保患者早日康复。

【参考文献】

- [1] 丰有吉, 沈铿著. 妇产科学 (全国高等学校规范教材) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 121.
- [2] Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium[J]. Am J Med Sci, 1937, 19:185-199.
- [3] Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94(2):311-316.
- [4] Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy[J]. Am Heart J, 1995, 130(4):860-870.
- [5] Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong KF. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events[J]? Obstet Gynecol, 1986, 67:157-168.
- [6] 陈亚君, 刘功素. 围生期心肌病病因学进展 [J]. 长江大学学报 (自科版) 医学卷, 2012, 9(5):74-76.
- [7] Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(8):767-778.
- [8] Walsh JJ, Burch GE, Black WC, et al. Idiopathic Myocardiopathy of the Puerperium (Postpartal Heart Disease) [J]. Circulation, 1965, 32:19-31.
- [9] Murat B, Erkan I, Gul B, et al. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8):895 ~ 901.
- [10] Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy[J]. Circulation, 1990, 81(3):922-928.
- [11] Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators[J]. N Engl J Med, 1995, 333(5):269-275.
- [12] Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(1):177-180.
- [13] Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy[J]. Cell, 2007, 128(3):589-600.
- [14] Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study[J]. Circulation,

(下转 62 页)

文字表可加分隔线。图表能用文字说明的问题,尤其是非数据的文字叙述,尽量不用图表。

1.7.3 计量单位 单位名称和单位符号不可混合使用。组合单位中,一般不用斜线,而是采用负数幂的形式。时间作为单位修饰词仅为数字时,天(日)用“d”,小时用“h”,分钟用“min”,秒用“s”。非单位时可用天、小时、分钟、秒。

1.7.4 数字 凡是可以使用阿拉伯数字而且很得体的地方,均应使用阿拉伯数字。数值范围号一般使用浪纹连接号“~”。约数值范围前后不能加“约”和“左右”。

1.7.5 统计学符号 一律采用斜体,如概率 P。

1.7.6 缩略语 已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长且在文中多次出现者,可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,后两者间用逗号分开。不要使用临床口头简称。西文缩略语不得转行排。

2 投稿注意事项

2.1 来稿应具有先进性、科学性和实用性。要求资料真实、数据可靠、结构严谨、文字顺畅,内容一般不超过 4500 字。

2.2 来稿若获得基金资助,应以“基金项目:”作为标志注明基金项目名称,并在圆括号内注明其项目编号。

2.3 若来稿经审稿后采用,将通过 E-mail 与通

信作者进一步沟通,并会随时回复稿件处理情况;若稿件自发出后 2 个月内作者还未收到稿件处理通知,则表示未被采用,将不会另行通知,请自留底稿。

2.4 来稿作者请勿一稿两投或多投。若发现此类情况,本刊将不予采用。

2.5 来稿一律文责自负。根据《著作权法》,本刊有权对刊用的文稿进行编辑修改,并提请作者确认,若超过 1 个月未见返回,则视为自动撤稿。

2.6 投稿收取稿件处理费 60 元。稿件一经录用,还将收取版面费。如有彩图,还将加收彩图印制成本费。

2.7 来稿一经接受刊登,由作者亲笔签署论文专有使用权授权书,该论文的专有使用权即归期刊编辑部所有。期刊编辑部有权以电子期刊、光盘版等其他方式出版已刊登的论文,未经期刊编辑部同意,该论文的任何部分不得转载他处。

3 投稿办法

本刊接受在线投稿系统投稿和 zazhi@vip.sina.com 投稿,请进入本刊网站通过“作者投稿系统”界面提交稿件,如为新用户,请先通过“作者注册”界面注册。投稿后,作者可通过“在线稿件管理”界面随时了解编辑部对稿件的处理情况

(上接 49 页)

2010, 121:1465-1473.

[15]Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(24):2354-2355.

[16]Habadank D, K ü hnle Y, Elgeti T, et al. Recovery from

peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(11):1149-1151.

[17]Elkayam U, Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy[J]. Circulation, 2010, 121:1463-1464.