

一例乙肝大三阳前置胎盘患者子宫破裂大出血的药学监护

蔡兆阳^{1,2}, 杜博冉¹, 王爱华¹, 冯欣^{1*}, 曹广超^{2*}

(1. 首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100026; 2. 临沂市妇幼保健院, 山东 276000)

摘要: 目的: 探讨临床药师对乙肝大三阳前置胎盘并发子宫破裂大出血患者开展药学监护的模式及内容。**方法:** 临床药师参与 1 例乙肝大三阳前置胎盘并发子宫破裂大出血患者的治疗过程, 结合患者病情及特殊生理时期, 针对治疗方案的选择、与医护人员沟通、临床疗效监护及患者用药教育等方面开展药学服务工作。**结果:** 临床药师对患者实施药学监护, 优化治疗方案, 提高了合理用药水平, 避免了因药物治疗对胎儿及孕产妇造成的潜在健康威胁。**结论:** 临床药师结合最新的循证证据, 从治疗方案的选择、药品不良反应等方面开展药学监护, 可提高特殊患者用药的安全性、有效性。

关键词: 乙肝、大出血、妊娠、药学监护

Pharmaceutical care of uterine rupture and massive bleeding in a patient with placenta previa with hepatitis B

Cai Zhaoyang^{1,2}, Du Boran¹, Wang Aihua¹, Feng Xin¹, Cao Guangchao²

(1. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100026; 2. Department of Pharmaceutical of Linyi Women's and Children's Hospital, Linyi, China 276000)

Abstract: Objective: To explore the mode and content of pharmaceutical care for patients with uterine rupture and bleeding complicated by placenta previa of hepatitis B. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with HBV placenta previa complicated with uterine rupture and massive bleeding. According to the condition and the special physiological periods of the patient, the clinical pharmacists provided pharmaceutical care on the selection of therapies, the communication with medical staff, the monitoring of the clinical effects and the education of pharmacotherapy. **Results:** The clinical pharmacists provided

基金项目: 北京市医院管理局临床医学专项经费资助(ZYLX202119); 北京市属医院科研培育项目(PZ2021028); 首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(FCYY201819); 北京药理学学会智慧药学专项, 320.6750.2020-08-48

作者简介: 蔡兆阳, 女, 药师 研究方向: 临床药学

***通讯作者:** 冯欣, 女, 主任药师 研究方向: 临床药学 [Tel:\(010\)52277244](tel:01052277244) Email: fengxin1115@ccmu.edu.cn; 曹广超, 男, 副主任药师 研究方向: 临床药学 Email: 182537644@qq.com

pharmaceutical care for the patient and optimized the treatment regimen could improve the level of rational drug use and avoid potential health threats to the fetus induced by drug treatment. **Conclusions:** Combined with the latest evidence-based medicine, the clinical pharmacists provide pharmaceutical care from aspects of selection of therapies and adverse drug reactions can improve the safety and effectiveness of medication for special patients.

Key words: Hepatitis B virus ; Massive hemorrhage; pregnancy; pharmaceutical care

一、 病例介绍

患者，女性，29岁，身高170cm，孕前体重74kg，现体重84.5kg。因“停经34+周，阴道出血”入院。平素月经规律，末次月经2020年6月2日，孕13周少量阴道出血，口服地屈孕酮10mg，tid保胎治疗10天左右，孕14+周肝功能免疫示大三阳，HBV-DNA $<5.0E+2$ IU/ml，无传染性。孕34周B超提示中央型前置胎盘（胎盘植入、局部穿透？）。10小时前阴道出血，无腹痛腹紧及阴道流血，自觉胎动如常。既往史：1989年发现感染乙型肝炎病毒，曾口服中药治疗。2015年11月因羊水少，足月剖宫产1女，体重约2500g。否认家族史、过敏史及不良嗜好。

体格检查：T：36.8°C，P：84次/分，R：25次/分，BP：126/72mmHg。心肺听诊无异常，腹部膨隆，宫高32cm，腹围112cm，胎心140bpm，宫缩无，头位，先露浮，浮肿无，估计胎儿大小2300g。

辅助检查：3日前B超：BPD:8.6cm，FL：6.2cm，AC：30.3cm，AFI:8.7cm，胎盘评分12分。ALT：7.8U/L，AST：14.4 U/L。

入院诊断：孕2产1孕34+周头位、凶险性前置胎盘、中央型前置胎盘、胎盘植入（12分）、剖宫产再孕、原发不孕、多囊卵巢综合征、乙型肝炎病毒携带者（大三阳）。入院后复查血常规、凝血、生化，大致正常（INR：1.06，D-D：3.95mg/L，ALT：10.5U/L，AST：16.1U/L），但考虑患者乙肝大三阳易合并凝血功能异常，术前充分备血，预估出血量1800-2500ml。维生素K1 10mg im qd 术前-术后3天，地塞米松5mg im q12h 共4次促胎肺成熟。术前预防性使用抗菌药物头孢哌酮舒巴坦1.5g，q8h。在腰硬联合麻醉下行子宫下段横切口剖宫产+腹壁瘢痕切除整形术，术中出血4100ml，出血汹涌，保守治疗效果不

佳，遂行全子宫切除术，术中给予注射用矛头蝮蛇血凝酶 2IU（入壶），地诺前列酮栓 1mg 入肛，卡贝缩宫素注射液 100ug（入壶），缩宫素注射液 10IU，去甲肾上腺素注射液（0.04mg/ml）13ml/h 约一小时，10%葡萄糖酸钙注射液 1g（入壶），凝血酶原复合物 400IU，纤维蛋白原 2g，氨甲环酸注射液 1g，红细胞悬液 1200ml，血浆 400ml，自体血 545ml，乳酸钠林格注射液 2000ml，醋酸钠林格注射液 2000ml。术后 3 天给予达肝素钠注射液 5000IU，ih，持续 10 天。术前血 HGB119g/L，术中 85 g/L，术后 105 g/L。术后给予琥珀酸亚铁缓释片（0.2g，qd，po），15%氯化钾注射液 20ml，持续静脉泵入两日后改口服氯化钾缓释片（1g，bid，po）。

二、 重点问题

问题 1：乙肝大三阳患者出现子宫破裂大出血，药物治疗的主要问题？

问题 2：子宫破裂患者预防性使用抗菌药物应如何选择？

三、诊疗经过及重点问题分析

1、乙肝大三阳患者出现子宫破裂大出血，药物治疗的主要问题？

首先对患者目前的状况进行评估，该患者存在胎盘高危因素，凶险性前置胎盘，B 超提示胎盘植入，局部穿透，且为剖宫产再孕，患者后期子宫破裂，出现大出血[1]。患者为乙肝病毒携带者（大三阳），虽然术前凝血、生化，大致正常（INR：1.06，D-D：3.95mg/L，ALT：10.5U/L，AST：16.1U/L），但术中可能存在凝血障碍的高危因素[2]，故术前肌肉注射维生素 K1 注射液 im qd 术前-术后 3 天，预防凝血功能障碍引起的出血。

其次，对术中需要准备的药物进行分析。为提高子宫收缩力，可预防性使用缩宫素注射液、卡贝缩宫素注射液、卡前列氨丁三醇注射液等宫缩剂。该患者术前给予缩宫素注射液 10IU 入壶，地诺前列酮栓 1mg 入肛，术中卡贝缩宫素注射液 100ug（入壶）促进子宫收缩。术中可给予氨甲环酸注射液、凝血酶原复合物等促进止血，准备回收式自体输血，准备肝素注射液、多巴胺注射液、肾上腺素注射液等，预防术中弥散性血管内凝血及出血性休克的发生[3-4]。该患者术中给予凝血酶原复合物 400IU，纤维蛋白原 2g，氨甲环酸注射液 1g，抑制纤维蛋白分解，促进凝血，剥离胎盘后观察一段时间，发现出血汹涌，出血量多于预估量，约 3500ml，故进行大抢救+子宫全切术。期间输注红细胞悬液

1200ml，血浆 400ml，自体血 545ml。

术后该患者短时间内无法下床活动，血液长时间处于高凝状态，更易发生静脉栓塞及肺动脉栓塞，而且术中使用氨甲环酸、维生素 K1 等促进凝血的药物，该患者因剖宫产术、产后出血（>1000ml）、本次妊娠早产（<37 周）、术后卧床大于 3 天等危险因素，VTE 评分为 4 分，术后 3 天患者伤口愈合良好，止痛泵已拔除，故使用达肝素钠注射液抗凝治疗 5000IU，ih，持续 10 天，预防产后血栓的形成[5]。由于头孢哌酮易导致凝血功能异常的不良反应，该患者同时使用头孢哌酮舒巴坦与达肝素钠注射液，应定期检测患者凝血功能，必要时给予维生素 K。

患者术前血 HGB119g/L，术中 85 g/L，考虑患者术中及术后共出血 4200ml，术后的贫血是由术中大量出血引起的，且术中输注红细胞悬液 1200ml，每个单位红细胞悬液是从 200 ml 全血中提取的，每输注两个单位红细胞悬液可使血红蛋白水平提高约 10 g/L，应尽量维持血红蛋白水平 >80 g/L[6]。故术后给予口服补铁：琥珀酸亚铁缓释片（0.2g，qd，po），定期复查血常规。

2、子宫破裂患者预防性使用抗菌药物应如何选择？

首先根据《抗菌药物临床应用基本原则（2015 年版）》，剖宫产手术、经腹腔镜子宫切除术均属于 II 类切口，主要可能存在的病原菌有革兰氏阴性杆菌、肠球菌属、B 族链球菌和厌氧菌等，预防性抗菌药物首选第一、二代头孢菌素±甲硝唑。给药时间应在皮肤、粘膜切开前 0.5-1h 内或麻醉开始时给药，输注完毕后开始手术，以保证手术部位暴露时局部组织中的抗菌药物已达到足以杀灭手术过程中沾染细菌的药物浓度。

与临床大夫沟通，大夫考虑该患者手术复杂，手术时间长、出血较多，不排除术后发生失血性休克及多脏器衰竭的可能，故选择抗菌谱更广、半衰期相对更长的三代头孢菌素。且考虑患者大量出血后自身抵抗力下降，根据多家医院的孕产妇感染的耐药分析，革兰阴性菌对氨苄西林、头孢唑林、氨苄西林/舒巴坦、头孢呋辛的耐药率较高，对头孢哌酮舒巴坦的敏感率较高[7-8]，使用耐药率较低的含 β -内酰胺酶抑制剂的头孢哌酮舒巴坦。

关于给药时机，应术前 0.5-1 小时给药，该手术时长为 2 小时，术中出血大于 1500ml，应术中追加一剂抗菌药物，术后用药时长不应超过 48 小时[9]。该

患者术中未追加抗菌药物，术后 48 小时停药后，观察患者腹部伤口压痛明显，且血常规示 WBC: $11.19 \times 10^9/L$, CRP: 45.5mg/L，与临床大夫沟通，延长抗菌药物给药时长 3 天。术后 5 天患者病情平稳，伤口无压痛，体温、血常规均已大致正常，故停抗菌药物治疗。

头孢哌酮和舒巴坦均可以少量随乳汁排泄，半衰期分别为 1.7/1 小时[9]，建议给药后 12 小时再哺乳。目前关于头孢哌酮舒巴坦哺乳期的安全性尚无足够的证据支持，哺乳期妇女需谨慎使用，哺乳时注意监测新生儿是否出现腹泻等胃肠菌群紊乱的情况。

四、治疗体会

凶险性前置胎盘患者剖宫产过程中存在大出血的风险，应术前及术中积极的给予促进凝血、收缩子宫的药物。该患者为乙肝病毒携带者，有研究表明 HBsAg 阳性是产后出血的危险因素，乙肝病毒可能导致肝功能受损，凝血因子合成减少，导致凝血功能障碍，进而产后出血发生率更高[10-11]。

但患者术后存在血栓的高风险又需积极的抗凝治疗，临床药师应注意以下问题：首先，术前检查患者的肝功能及凝血功能，评估患者对凝血药的生物利用率；其次，严密监护患者术中一过性肝功能异常及对药物反应性的变化；最后，用药过程中监护患者可能出现的不良反应，权衡抗凝药和促凝药的给药时机，密切监护患者情况及检验指标。

参考文献:

[1]中华医学会妇产科学分会产科学组.产后出血预防与处理指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014,49(9):641-646.

[2] LIU H M, XIANG Y C, LI H R, et al. An excerpt of hepatitis B and pregnancy (SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2017) [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(9): 1663-1667.

[3]中华外科杂志编辑部.肝胆外科患者凝血功能的评价与凝血功能障碍的干预的专家共识[J].中华外科杂志,2012,50(8):678-683.

[4]中国医师协会急诊分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,中国人民解放军重症医学专业委员会,中国医师学会急诊分会急诊外科专业委员会.创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识[J].中华急诊医学杂志,2017,26(12):1358-1365.

[5]蔺莉,王静.重视高危因素,规范管理、合理诊治妊娠期血栓栓塞性疾病 —— 《2018 ACOG 实践简报:妊娠期血栓栓塞症的临床管理指南》解读[J].中国全科医学,2018,21(30):3659-3664.

[6]郭永建,马春会,梁惠兰,余卓丽,黄懿.英国孕产妇出血管理系列指南主要推荐及其启示(六)——产后出血预防和管理指南(续)[J].中国输血杂志,2017,30(4):436-442.

[7]肖静,周倩,杨湘妹,游丽萍,钟菊芳.孕妇产后感染的病原菌分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2019,29(1):131-134.

[8]郑小玲,胡莉娜,孙亚青,危先江,刘玲.剖宫产术后切口感染病原学特点及其危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(21):4978-4981.

[9]钟南山,万希润,马小军等.抗菌药物临床应用指导原则[M].2015年版.北京:人民卫生出版社,2015:8-9.

[10]郑小钰.妊娠合并乙肝病毒感染导致产后出血病因研究[J].中国保健营养,2015,25(11):40.

[11]李秀.HBV 感染对妊娠的影响及不良妊娠结局的相关因素分析[D].华中科技大学,2018:1-69.