

# 临床药师参与经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的药物治疗管理实践

梅洪梁\*, 谢菡, 张海霞, 葛卫红#

南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008

**摘要 目的:** 探索临床药师在经母口服地高辛治疗胎儿心动过速治疗过程中的药物治疗管理实践模式。**方法:** 临床药师参与 1 例胎儿心动过速孕妇的治疗全过程。根据患者妊娠 31<sup>+6</sup> 周、入院时胎心率 230 次/min 的情况, 临床药师针对经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的安全性和血药浓度测定等问题向医师提出相关建议。因患者血钾值偏低, 建议应用地高辛前先补钾, 并建议地高辛的初始剂量为每 12 h 给药 0.5 mg; 在院第 7 天时, 患者地高辛血药浓度升高明显, 临床药师建议调整地高辛剂量至维持剂量 (每 12 h 给药 0.25 mg); 在院第 11 天患者血钠值偏低, 临床药师对其进行饮食指导; 同时, 临床药师向医、护、患交代地高辛不良反应的表现, 对患者密切观察并做用药宣教。**结果:** 医师对临床药师的建议均采纳。患者治疗 13 天后出院, 出院时胎心率降至 180 次/min, 胎儿胸腹腔积液得到改善, 母体地高辛血药浓度维持平稳, 母体和胎儿均未发生药物不良反应。**结论:** 妊娠期患者用药应同时兼顾母体和胎儿的安全, 临床药师参与胎儿心动过速患者的药物治疗管理, 协助医师制订用药策略, 对患者进行药学监护和宣教, 保障了胎儿心动过速治疗用药的有效性和安全性。

**关键词** 临床药师; 药物治疗管理; 胎儿心动过速; 地高辛; 妊娠

胎儿快速心律失常在全球范围内的发生率为 0.4%~0.6%, 持续性心动过速可导致胎儿发生非免疫性水肿、心力衰竭、早产等并发症, 甚至引起胎儿围产期死亡<sup>[1]</sup>。及时的宫内治疗可纠正胎儿心动过速、改善妊娠结局, 其中药物治疗主要用于非足月、持续或间断心动过速合并水肿、心功能不良的胎儿<sup>[2-3]</sup>。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81903870); 中国药学会科技开发中心科普项目 [No.CMEI2020KPYJ(ZAMM)00106]

\*第一作者: 梅洪梁, 女, 主管药师, 硕士。研究方向: 妇产科临床药学与药理学。电话: 15250953409。E-mail: liulidemao@126.com

#通讯作者: 葛卫红, 女, 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 025-83106666-40130。E-mail: 6221230@sina.com

地高辛是临床广泛应用的强心苷类药物。因其具有治疗窗窄、不良反应发生率高、个体差异大的特点，临床需通过监测其血药浓度，对患者进行个体化给药<sup>[4]</sup>。目前，国内外关于地高辛的治疗浓度参考范围尚存在争议，应用地高辛宫内治疗胎儿心动过速的母体最佳血药浓度亦无统一标准<sup>[5]</sup>。现报道 1 例经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的病例，临床药师参与该患者药物治疗的全过程，协助医师制订用药方案，提供药物选择、剂量调整、注意事项等建议，密切关注患者应用地高辛后的血药浓度、不良反应和治疗效果，并对患者的用药安全进行药学监护，为临床药师参与孕妇这个特殊群体胎儿心动过速的药物治疗管理提供参考。

## 1 病例资料

患者，女，37 岁，因“停经 31<sup>+6</sup>周，产检胎心率过速 1 天”入院。患者 2020 年 10 月 29 日于外院产检胎心率为 219 次/min，住院后胎心率波动于 150~220 次/min，脐血流及大脑中动脉未见明显异常。外院予 2 针地塞米松磷酸钠注射液促胎肺成熟治疗后，10 月 30 日转诊至南京大学医学院附属鼓楼医院。行胎儿高危超声示：胎儿心动过速（心房率 412 次/min，心室率 194 次/min），右心房增大，三尖瓣反流，左心室强光点，胎儿胸腔积液（左胸腔 1.7 mm 液性暗区，右胸腔 5.4 mm 液性暗区），腹腔积液 7.0 mm 液性暗区。

患者既往月经规则，末次月经为 2020 年 3 月 21 日，预产期为 12 月 26 日。孕早期外院检查胎儿颈部透明层厚度为 1.6 mm，无创 DNA 检查提示低风险。9 月 3 日四维超声提示胎儿左心室强回声光点。孕期定期产检，血压、口服糖耐量试验等指标正常，精神、睡眠、饮食均正常。患者否认食物、药物过敏史，否认药物皮试过敏史。

患者入院时查体，体温 36.2 ℃，脉搏 76 次/min，呼吸 18 次/min，血压 106/69 mmHg，身高 160 cm，体质量 70 kg，体质量指数 27.34 kg/m<sup>2</sup>。宫高 31 cm，腹围 94 cm，胎心率 230 次/min。超声检查提示，胎儿双顶径 89 mm，头围 317.9 mm，腹围 319.1 mm，股骨长 61 mm，估计胎儿体质量 2562 g，羊水指数 225 mm。胎盘 II 级，附于子宫前壁中段，边缘位于宫腔中段。

患者入院诊断为：（1）晚孕(孕 2 次产 0 次，孕 31<sup>+6</sup>周待产，左枕前位)；（2）胎儿异常(心动过速、右心房增大、胸腹腔积液、胎儿水肿)；（3）高龄

初产妇妊娠监督；（4）羊水增多。

## 2 治疗过程

2020年10月30日（入院第1天，妊娠31<sup>+6</sup>周），患者入院，完善血常规、尿常规等检查。临床药师进行入院问诊，确认过敏史和既往用药史。

2020年10月31日（入院第2天，妊娠32周），胎心率230次/min，血钠140.3 mmol/L，血钾3.26 mmol/L，血钙1.99 mmol/L，尿素3.6 mmol/L，肌酐37 μmol/L，尿酸302 μmol/L。医师对患者肌肉注射地塞米松磷酸钠注射液6 mg继续完成促胎肺成熟疗程。

2020年11月1日（入院第3天，妊娠32<sup>+1</sup>周），患者红细胞计数 $3.39 \times 10^{12}$  /L，血红蛋白107 g/L，红细胞压积31.8%，铁蛋白8.80 ng/mL，尿蛋白阴性，尿酮体阴性。医师向临床药师咨询经母口服地高辛治疗胎儿心动过速的安全性和血药浓度测定相关问题，临床药师从给药方案、不良反应和血药浓度测定注意事项等角度作出答复，并提醒医师，患者前一日血钾水平低于正常值，建议应用地高辛前先补钾。医师采纳，予患者氯化钾注射液10 mL加入果汁中口服。

2020年11月2日（入院第4天，妊娠32<sup>+2</sup>周），患者血钠132.5 mmol/L，血钾3.51 mmol/L，血钙2.04 mmol/L；胎儿胸腹腔见少量液性暗区，右心房增大，心房率397次/min，心室率199次/min。临床药师协助医师确定地高辛片的初始剂量，医师开具医嘱：地高辛片每12 h给药0.5 mg+琥珀酸亚铁片0.1 g，每日2次。临床药师对患者进行用药宣教（宣教内容详见“3.3”项下）。

2020年11月4日（入院第6天，妊娠32<sup>+4</sup>周），患者无心慌胸闷、腹痛腹胀、阴道流血流液等异常症状，否认视物模糊、色视等不适。地高辛血药浓度测定示0.87 ng/mL，血钠134.1 mmol/L，血钾3.87 mmol/L，血钙2.13 mmol/L，尿素2.9 mmol/L，肌酐34 μmol/L，尿酸204 μmol/L，24 h尿蛋白定量231 mg；胎儿心房率386次/min，心室率194次/min，未见明显胸腹腔积液。未变更治疗方案，继续观察。

2020年11月5日（入院第7天，妊娠32<sup>+5</sup>周），胎心率188次/min，地高辛血药浓度测定示1.30 ng/mL，血钠129.2 mmol/L，血钾3.56 mmol/L，血钙

2.13 mmol/L。患者地高辛血药浓度较前一日有明显升高，临床药师建议医师调整用药剂量，经协商后降低地高辛片剂量为每 12 h 给药 0.25 mg。患者血钠水平偏低，同时予浓氯化钠注射液 20 mL 口服。

2020 年 11 月 7 日（入院第 9 天，妊娠 33 周），胎心率 178 次/min，地高辛血药浓度测定示 1.27 ng/mL，血钠 133.2 mmol/L，血钾 3.46 mmol/L，血钙 2.06 mmol/L。患者地高辛血药浓度相对稳定，维持地高辛片每 12 h 给药 0.25 mg 的用法用量。

2020 年 11 月 9 日（入院第 11 天，妊娠 33<sup>+2</sup>周），患者体温正常，无特殊不适。胎心率 178 次/min，地高辛血药浓度测定示 1.06 ng/mL，血钠 133.3 mmol/L，血钾 3.55 mmol/L，血钙 2.04 mmol/L。临床药师对患者进行饮食指导，交代患者可适度增加食盐摄入量，纠正低血钠。

2020 年 11 月 10 日（入院第 12 天，妊娠 33<sup>+3</sup>周），胎儿心房率 387 次/min，心室率 185 次/min，未见明显胸腹腔积液，未见明显二/三尖瓣反流。密切观察，未增加医疗处理。

2020 年 11 月 11 日（入院第 13 天，妊娠 33<sup>+4</sup>周），胎心率 180 次/min，地高辛血药浓度测定示 1.39 ng/mL，血钠 133.2 mmol/L，血钾 3.57 mmol/L，血钙 2.06 mmol/L。患者出院，带地高辛片院外继续口服，用法用量为维持剂量 0.25 mg，每 12 h 给药 1 次。临床药师进行出院带药指导和健康教育（具体内容详见“3.3”项下）。

临床药师于 2020 年 11 月 17 日、23 日分别对患者电话随访，患者诉出院后规律服药并定期门诊复查，地高辛血药浓度值平稳，无腹痛、阴道流血流液等不适，未出现地高辛相关不良反应症状。

患者在院期间用药记录见表 1。

表 1 患者在院期间用药记录

用药目的	药品名称	用法用量	起止时间
促胎肺成熟	地塞米松磷酸钠注射液	6 mg，每日 2 次，肌内注射	2020-10-31
调整电解质水平	氯化钾注射液	10 mL，1 次，口服	2020-11-01
	浓氯化钠注射液	20 mL，1 次，口服	2020-11-05

经胎盘药物治疗	地高辛片	0.5 mg, 每 12 h 1 次, 口服	2020-11-02 至 2020-11-04
		0.25 mg, 每 12 h 1 次, 口服	2020-11-05 至出 院带药
纠正血红蛋白水平	琥珀酸亚铁片	0.1 g, 每日 2 次, 口服	2020-11-02 至 2020-11-11

### 3 药学监护与讨论

#### 3.1 经胎盘治疗胎儿心动过速用药方案的制订

研究显示, 胎儿心率在妊娠过程中存在先升后降的动态变化, 孕晚期胎心率波动在 110~160 次/min, 胎动后胎儿会出现心率加速反应; 当基础胎心率持续大于 160 次/min 时, 为胎儿心动过速<sup>[6]</sup>。本例患者入院后查体胎心率为 230 次/min, 胎儿心动过速诊断明确。

宫内治疗胎儿心动过速的药物包括地高辛、氟卡尼、索他洛尔等, 给药方式有经胎盘转运、脐静脉注射、胎儿腹腔给药、羊膜腔给药和胎儿肌肉注射。其中胎儿腹腔、羊膜腔、脐静脉、胎儿肌肉注射均为有创操作, 脐静脉穿刺可能进一步加重胎儿心衰, 胎儿肌肉注射可能带来坐骨神经损伤和皮肤裂伤, 因此经胎盘转运的药物治疗为首选途径——具体方式为由母体口服, 药物经胎盘到达胎儿体内。对于严重水肿胎儿, 药物经胎盘途径到达胎儿体内的剂量减小, 可通过胎儿肌肉注射或经脐血管用药<sup>[7-8]</sup>。本例胎儿水肿轻微, 胎盘转运率未因水肿而严重下降, 可予母体口服药物治疗, 后续可根据情况必要时选择胎儿肌肉注射药物等其他方式。美国心脏协会指出, 胎儿发生心律失常或者复杂的先天性心脏病, 一旦影响到心功能, 产生非免疫性水肿或多个体腔积液, 应积极进行干预, 推荐母体口服地高辛 0.25 mg, 每 12 h 1 次<sup>[9]</sup>。

地高辛对心脏有正性肌力作用, 可降低交感神经活性、增加迷走神经兴奋性、抑制房室结功能、延缓房室传导, 起到减慢心率的作用; 还能够抑制胎盘分泌皮质醇、白细胞介素等分娩启动相关的因子, 有助于改善妊娠结局, 是治疗胎儿心动过速的一线药物<sup>[10]</sup>。地高辛口服利用率为 70%~90%, 其脂溶性高、分子量低和蛋白结合率低的特性, 使其易通过胎盘屏障<sup>[11]</sup>。经胎盘转运后, 胎儿的地高辛血药浓度为母体的 60%~90%, 当胎儿发生严重水肿时会显著降低为

11%~26%<sup>[12]</sup>。有研究指出，70%~80%的非水肿胎儿，母体应用地高辛平均3 d即可起效；对于水肿严重的胎儿，则需联合应用其他药物平均治疗12.5 d<sup>[13]</sup>。

目前地高辛治疗胎儿心律失常的用法用量并无统一标准，有研究指出可适当增加地高辛的初始剂量，使胎儿体内的血药浓度迅速达到治疗水平<sup>[14]</sup>。一项队列研究推荐母体服用地高辛的负荷剂量为0.375~0.5 mg，继而调整为0.25 mg，48 h内给药3次后，再减量为每12 h给药0.25 mg的维持剂量<sup>[15]</sup>。一项回顾性研究推荐母体口服地高辛0.2 mg/次，每日2~4次，依据血药浓度调整用药次数，该用法一般能保持母体血药浓度在1.0~2.0 ng/mL<sup>[16]</sup>。另有研究认为，地高辛负荷剂量为1~1.5 mg/d，维持剂量为0.25~1 mg/d<sup>[17-18]</sup>。综合上述研究结论，临床药师建议医师应采取最低有效剂量的用药原则，降低地高辛潜在不良反应的发生风险<sup>[19]</sup>。在临床药师的协助下，最终确定本例患者应用地高辛的初始剂量为每12 h给药0.5 mg，后期的维持剂量为每12 h给药0.25 mg，用药过程中根据血药浓度结果及时调整用药方案。

### 3.2 妊娠期应用地高辛的母胎安全监护

妊娠的特殊状态使母体对药物的吸收、分布、代谢、排泄会产生变化<sup>[20]</sup>。药物的胎盘转移量由母体、胎盘、胎儿和药物性质共同决定<sup>[21]</sup>。因妊娠期母体药动学特征的变化，地高辛的应用剂量略大于普通人群。虽然目前尚无地高辛引起胎儿损害和致畸的报道，但地高辛的治疗窗窄，妊娠期应用需警惕母体和胎儿发生地高辛相关不良反应<sup>[19]</sup>。

研究表明，地高辛不良反应的发生与母体的年龄、性别、剂量、心功能、肾功能、血钾、血镁等因素相关。其中肾功能和血钾水平是较为重要的因素，肾功能降低可导致地高辛及其代谢物的蓄积，引起地高辛中毒；电解质紊乱的患者发生地高辛相关心律失常的风险升高<sup>[22]</sup>。本例患者在院期间，临床药师建议医师监测其肾功能和电解质水平，密切关注患者肾功能、血钾水平、地高辛血药浓度等指标，发现电解质紊乱提醒医师及时纠正，确保患者的用药安全。

地高辛药动学的个体差异很大，理想的血药浓度为0.7~1.2 ng/mL，血药浓度大于1.2 ng/mL会增加患者病死率，大于2.0 ng/mL为超出安全范围，引起中毒的可能性增加<sup>[22]</sup>。应用地高辛经胎盘转运治疗胎儿心动过速时，应通过监测母体血药浓度来间接衡量胎儿血药浓度，预警不良反应的发生<sup>[19]</sup>。11月4日患

者地高辛血药浓度测定值为 0.87 ng/mL，11 月 5 日的测定值为 1.3 ng/mL (> 1.2 ng/mL)。临床药师建议医师可调整地高辛剂量为维持剂量，防止地高辛在患者体内大量蓄积，导致母体和胎儿发生中毒反应。

血药浓度值受多种因素影响，当母体地高辛血药浓度低于安全范围时亦可能发生不良反应。有研究指出，应用同等剂量地高辛、采用相同检测方法，母体的血药浓度仍存在明显的个体差异<sup>[23]</sup>。因此，不能仅将血药浓度作为依据，还需结合患者临床表现进行判断。地高辛的不良反应表现包括：（1）消化道症状如恶心、呕吐、腹泻等；（2）心律失常症状；（3）中枢神经系统反应如视力模糊或障碍、头晕嗜睡、精神错乱等<sup>[24]</sup>。本案例中，临床药师向医师、护士和患者交代地高辛不良反应的表现，严密观察患者是否出现上述症状。在医-药-护三方的密切监护下，本例患者在院期间未发生地高辛相关不良反应，母体和胎儿的用药安全得到保障。

### 3.3 患者用药指导

用药指导是临床药师工作的重要内容，良好的用药依从性是保障治疗效果的重要因素<sup>[25]</sup>。临床药师从药学专业角度用通俗易懂的语言为患者做用药指导并答疑解惑，确保患者完全理解药物的应用。另外，临床药师充分展现人文关怀，告知患者孕期的积极治疗，即使在产前不能完全纠正胎儿心动过速和改善体腔积液，也将有助于改善新生儿预后<sup>[13, 19]</sup>；并告知患者用药期间医务人员会密切监测相关指标以保障母胎安全，减轻患者心理负担。

患者在院期间，临床药师对其进行用药宣教。地高辛的用药宣教内容包括：（1）应在相对固定的时间服用地高辛，若漏服时间大于 24 h，不必补服；（2）若发生恶心、呕吐、视觉改变、精神错乱或抑郁等异常症状，需及时告知医务人员；（3）严格自数胎动，关注是否出现阴道流血、流液等异常情况，若有腹痛、见红等不适立即告知医务人员；（4）出院后继续服用地高辛（每 12 h 给药 0.25 mg），每周复查生命体征、肾功能、心电图、电解质和地高辛血药浓度指标。琥珀酸亚铁片的用药宣教内容包括：（1）建议饭后服用，空腹服用可能会引起胃部不适；（2）服药后大便颜色变深为正常现象，勿惊慌；（3）注意高纤维素食物的摄入并多饮水，若出现便秘症状及时告知医务人员。

### 3.4 用药合理性分析

地高辛用于胎儿心动过速为指南推荐<sup>[9]</sup>，且已有相关研究证明其有效性和安全性<sup>[15-18]</sup>。本例患者胎儿心动过速诊断明确，具备应用地高辛片指征，用药合理。中华医学会《早发的临床诊断与治疗指南》指出，所有妊娠 28~34<sup>+6</sup> 周的先兆早产应当给予 1 个疗程的糖皮质激素。倍他米松和地塞米松均可改善新生儿肺功能，两者效果相当，国内多使用地塞米松，用药方案为每 12 h 给药 6 mg，肌肉注射，共计 4 次<sup>[26]</sup>。患者入院时妊娠 31<sup>+6</sup> 周，存在因胎心率异常行紧急剖宫术终止妊娠的可能性，给予地塞米松磷酸钠注射液完成促胎肺成熟的疗程合理。患者采用口服方式补充钾和钠，并结合饮食摄入纠正电解质紊乱，合理。妊娠期血红蛋白偏低为铁缺乏或缺铁性贫血的表现，国内外指南均支持琥珀酸亚铁用于纠正妊娠期的血红蛋白水平<sup>[27-28]</sup>。患者 11 月 1 日血常规示血红蛋白值为 107 g/L，符合妊娠合并轻度贫血诊断标准，应补充铁剂 100~200 mg/d，医师为患者开具琥珀酸亚铁片 0.1 g，每日 2 次，符合指南推荐的用法用量。综上，患者在院期间所用药物均合理。

### 3.5 临床药师在治疗中的作用

临床药师加入诊疗团队，参与患者的临床药物治疗，是医疗模式发展的必然趋势。临床药师是临床用药的指导者、药物安全的监督员、药物应用的评价员、药学知识和健康教育的宣传员，与医、护、患形成互补互助的医疗伙伴关系，全力确保临床用药的合理性、有效性、安全性和经济性<sup>[29-30]</sup>。

本案例中，临床药师查阅大量指南、文献后尽可能全面地解答医师的咨询，告知医师：（1）国内外有充分的循证依据支持经母口服地高辛治疗胎儿心动过速，但用法用量尚无统一标准，需根据患者情况综合考虑；（2）肾功能和血钾水平异常是地高辛不良反应发生的重要因素，需注意监测；（3）地高辛血药浓度的测定需在血药浓度达稳态后，于给药前 30 min 内采血，采血量应 > 1 mL，且血样应尽快送检，其存放时间为室温 3 d、冷藏 7 d、冷冻 20 d；（4）地高辛的不良反应表现主要包括胃肠道反应、心脏毒性和中枢神经系统症状，应注意监护。

临床药师在患者入院时进行入院问诊，确认用药史和过敏史；在后续治疗过程中，临床药师结合患者具体情况，建议医师为患者补充电解质；根据血药浓度测定结果提醒医师及时调整地高辛片剂量；在患者住院期间进行用药宣教



和饮食指导；患者出院时进行出院带药指导和健康教育。临床药师的工作为患者实现了从入院到出院的个体化、全程化药学监护。

本案例中医师对临床药师的建议均持采纳态度，患者依从性高，取得了良好的治疗效果。患者出院时胎心率有所降低、胎儿胸腹腔积液得到改善，母体地高辛血药浓度维持平稳，母体和胎儿均未发生药物不良反应。临床药师参与药物治疗管理对于胎儿心动过速患者的药物治疗起到了重要作用。

## 参考文献

- [1] YUAN SM. Fetal arrhythmias: surveillance and management[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2019, 60(2):72-81.
- [2] UEDA K, MAENO Y, MIYOSHI T, et al. The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(19):2605-2610.
- [3] BRAVO-VALENZUELA NJ, ROCHA LA, MACHADO NARDOZZA LM, et al. Fetal cardiac arrhythmias: current evidence[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2018, 11(2):148-163.
- [4] ADAMS KF, BUTLER J, PATTERSON JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the digitalis investigation group trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):1072-1081.
- [5] MARTIN-SUAREZ A, SANCHEZ-HERNANDEZ JG, MEDINA-BARAJAS F, et al. Pharmacokinetics and dosing requirements of digoxin in pregnant women treated for fetal supraventricular tachycardia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(8):911-917.
- [6] SLETTEN J, CORNELISSEN G, ASSMUS J, et al. Maternal exercise, season and sex modify the daily fetal heart rate rhythm[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018. DOI: 10.1111/apha.13093.
- [7] MIYOSHI T, MAENO Y, HAMASAKI T, et al. Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,

2019, 74(7):874-885.

[8] HILL GD, KOVACH JR, SAUDEK DE, et al. Transplacental treatment of fetal tachycardia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(11):1076-1083.

[9] DONOFRIO MT, MOON-GRADY AJ, HORNBERGER LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(21):2183-2242.

[10] PATEL D, CUNEO B, VIESCA R, et al. Digoxin for the treatment of fetal congestive heart failure with sinus rhythm assessed by cardiovascular profile score[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21(7):477-482.

[11] ALBEKAIRI NA, AL-ENAZY S, ALI S, et al. Transport of digoxin-loaded polymeric nanoparticles across BeWo cells, an in vitro model of human placental trophoblast[J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(12):1325-1334.

[12] LOPRIORE E, AZIZ MI, NAGEL HT, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after fetal arrhythmia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.002.

[13] MA WG, ZHU JM, ZHENG J, et al. Sun's procedure for complex aortic arch repair: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5):642-648.

[14] 张燕燕, 张晶莹, 贾瑾, 等.经胎盘转运地高辛治疗胎儿心脏异常及CVPs 对其疗效评价的初步分析[J].*实用妇产科杂志*, 2012, 28(10):856-859.

[15] KATO R, FUJIWARA A, KAWAI T, et al. Changes in digoxin pharmacokinetics treated with lipopolysaccharide in Wistar rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6):1221-1225.

[16] HUHTA JC. Fetal congestive heart failure[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005, 10(6):542-552.

[17] JAEGGI ET, CARVALHO JS, DE GROOT E, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study[J].

- Circulation*, 2011, 124(16):1747-1754.
- [18] MIYOSHI T, MAENO Y, SAGO H, et al. Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial[J]. *BMJ Open*, 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016597.
- [19] 杨冬, 李燕娜, 张豪锋, 等.经胎盘转运地高辛治疗胎儿快速心律失常6例临床分析[J].*心肺血管病杂志*, 2018, 37(11):985-988、1001.
- [20] PARIENTE G, LEIBSON T, CARLS A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review[J]. *PLoS Med*, 2016. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002160.
- [21] TETRO N, MOUSHAEV S, RUBINCHIK-STERN M, et al. The placental barrier: the gate and the fate in drug distribution[J]. *Pharm Res*, 2018. DOI: 10.1007/s11095-017-2286-0.
- [22] BOTS SH, GROEPENHOFF F, EIKENDAL ALM, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: a systematic review of the literature[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(3):258-266.
- [23] SAAD AF, MONSIVAIS L, PACHECO LD. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? [J]. *AJP Rep*, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1586241.
- [24] MOATASSIM S, TOULEIMAT S, HAZELZET T, et al. Maternal complications induced by digoxin treatment of fetal tachycardia: a retrospective series of 18 cases[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018, 47(2):35-38.
- [25] SASEEN JJ, RIPLEY TL, BONDI D, et al. ACCP clinical pharmacist competencies[J]. *Pharmacotherapy*, 2017, 37(5):630-636.
- [26] 中华医学会妇产科学分会产科学组.早发的临床诊断与治疗指南[J].*中华妇产科杂志*, 2014, 49(7): 481-484.
- [27] 中华医学会围产医学分会.妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(7): 451-454.
- [28] PAVORD S, DARU J, PRASANNAN N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6):819-830.

- [29] 梅洪梁, 戴毅敏, 谢菡, 等.临床药师在产科的药学咨询服务情况分析[J].  
药学与临床研究, 2020, 28(5): 393-397.
- [30] SEGAL EM, BATES J, FLESZAR SL, et al. Demonstrating the value of  
the oncology pharmacist within the healthcare team[J]. *J Oncol Pharm Pract*,  
2019, 25(8):1945-1967.