

1例精神分裂症伴妊娠合并糖尿病患者的药学监护

赵路¹, 张梅¹, 雷伟¹, 叶青², 张蓓²

1. 郑州市妇幼保健院药学部 (郑州 450003)

2. 郑州市妇幼保健院产科 (郑州 450003)

【摘要】 临床药师参与 1 例精神分裂症伴妊娠合并糖尿病患者的治疗过程, 结合患者既往疾病史、用药史、家族史, 分析可能导致患者血糖升高的药物性因素并进行用药教育和药学监护, 提出合理化建议, 取得了良好的治疗效果。通过本例药学监护, 临床药师发挥药学专业优势, 使患者得到更专业的医疗服务, 并发挥了医患之间的桥梁作用, 提升临床药师在医疗团队中的地位。

【关键词】 精神分裂症; 妊娠合并糖尿病; 临床药师; 药学监护

Pharmaceutical care of a pregnancy complicated with schizophrenia and gestational diabetes mellitus

Lu ZHAO¹, Mei ZHANG¹, Wei LEI¹, Qing YE², Ji ZHANG²

1. Department of Pharmacy, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

2. Department of Obstetrics, Women and Infants Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Lu ZHAO, Email: zhaolu1202@163.com

【Abstract】 Clinical pharmacists participated in the treatment process of a patient with schizophrenia and gestational diabetes mellitus. Combined with the patient's previous disease history, medication history and family history, the pharmacologic factors that may lead to hyperglycemia were analyzed, medication education and pharmaceutical care were carried out, reasonable suggestions were put forward, and good treatment effect was achieved. Through the pharmaceutical care of this case, clinical pharmacists play the advantages of pharmaceutical specialty, so that patients can get more professional medical services, and play the role of a bridge between doctors and patients, improve the status of clinical pharmacists in the medical team.

【Keywords】 Schizophrenia; Gestational diabetes mellitus; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

研究显示精神分裂症的高发年龄段为 25~35 岁,正处于生育高峰期^[1],妊娠合并精神障碍发病率已高达 15%~20%^[2],无论精神疾病本身还是抗精神病药物对胎儿发育均可能存在不良影响^[3],因此在选择药物时更需谨慎。第二代抗精神病药物(SGAs)往往作为一线用药,但同时可引起血糖、血脂异常等,导致孕产妇发生代谢综合征^[4],在多方面因素的影响下,精神分裂症可能合并糖尿病^[5]。本文报道 1 例精神分裂症伴妊娠合并糖尿病患者的药物治疗过程,临床药师分析可能导致患者血糖升高的药物性因素并进行用药教育和药学监护,保障治疗安全有效。

1 病例资料

患者,女,32 岁,身高 160 cm,孕前体重 62.5 kg,现体重 80 kg,以“停经 29 周 4 天,发现血糖高 26 天”为主诉入院。停经 30+d 化验尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性,停经后早孕反应不明显,孕 4+ 月自感胎动至今。孕期定期产前检查,颈部透明层(NT)超声检测正常,甲状腺功能正常,唐氏综合征产前筛查低风险,无创 DNA 低风险,四维彩超无异常;孕 26 周糖耐量试验:空腹血糖 6.8 mmol·L⁻¹,餐后 1h 血糖 11.63 mmol·L⁻¹,餐后 2h 血糖 11.06 mmol·L⁻¹,诊断为糖尿病合并妊娠。给予饮食运动指导,未定期监测血糖轮廓。现停经 29 周 4 天,无下腹痛,无阴道流血、流液,门诊以“妊娠合并糖尿病”收入院,患者孕期饮食、睡眠可,大小便正常;既往体健,否认“高血压病”“肾病”史;否认食物药物过敏史;否认肝炎、结核等传染病史;8 年前诊断为“精神分裂症”,口服利培酮、奥氮平对症治疗,病情控制稳定。孕前调整为氯氮平片 75 mg, po, qd,阿立哌唑片 10 mg, po, bid,盐酸苯海索片 2 mg, po, bid 治疗至今,孕期病情控制稳定。家族史:母亲糖尿病 2 年余,口服药物治疗中,病情稳定;父亲高血压 2 年余,口服药物治疗中,病情稳定;无血液病、精神病家族史。

入院体检:T 36.5℃,P 93 次/min,R 22 次/min,BP 127/84 mmHg。专科查体:腹围 102 cm,宫高 28 cm,胎方位左枕前(LOA),胎心 140 次/min,胎先露头,宫颈未查,胎膜未破,无宫缩。根据宫高、腹围、彩超估计胎儿体重约 1 600 g。

入院诊断:①妊娠合并糖尿病;②妊娠合并精神分裂症;③孕 29⁺4 周;④孕 1 产 0;⑤ LOA。

2 主要治疗经过

入院后完善相关检查,给予心理疏导、营养测评,糖尿病饮食指导,测定 24 h 的末梢血糖(血糖轮廓试验)。饮食运动调整 3 d 后,血糖轮廓试验结果:6.8, 7.8, 10.3, 7.7, 7.8, 7.4, 9.7 mmol·L⁻¹,给予地特胰岛素注射液 2U, sc, qn,并根据血糖水平调整用量,直至剂量增加至地特胰岛素注射液 6U, sc, qn,血糖仍控制不佳。予三餐前门冬胰岛素注射液联合睡前地特胰岛素注射液控制血糖。临床药师对医护进行用药教育,告知该患者需要重点关注血糖水平、尿酮体以及粒细胞缺乏和是否便秘等,同时分析药物导致血糖升高的原因。建议患者于精神科复诊,咨询医师是否可以停用苯海索,并纠正阿立哌唑片的用法用量。综合治疗 15 d 后,患者血糖水平病情平稳,空腹血糖 5 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖 6~7 mmol·L⁻¹,予以出院。出院后继续地特胰岛素注射液 14U, sc, qn,午餐前和晚餐前给予门冬胰岛素注射液 6U, sc, qd 控制血糖,同时做好饮食运动管理,出院诊断:①妊娠合并糖尿病;②妊娠合并精神分裂症;③孕 32⁺3 天;④孕 1 产 0;⑤ LOA。

出院后,患者每两周产检 1 次,餐前血糖维持在 4.8~5.3 mmol·L⁻¹,餐后 2 h 血糖维持在 6~7 mmol·L⁻¹,血糖控制平稳,维持原方案治疗。孕 38⁺2 周,因“妊娠合并精神分裂症”在本院行剖宫产术,手术顺利,术中娩出一活男婴,体重 4 300 g,因“巨大儿,糖尿病母儿”转新生儿科,随访新生儿,卵圆孔未闭(2.8 mm),左侧肾盂分离(5.0 mm),余无明显异常。

3 讨论

精神分裂症伴糖尿病患者的自控能力相对较差,患病期间易出现不良情绪,且自我管理能力较差,从而对其临床治疗与生活质量造成严重影响^[6];在妊娠这种特殊生理过程中,机体内环境尤其是内分泌发生很大改变,可引起脑功能障碍导致病情加重^[7]。临床资料显示,临床上每年有大约 1/3 的精神分裂症孕妇在妊娠期服用抗精神病药物^[8]。孕期服用抗精神病药物对疾病预后有机

极影响,若中断治疗会使病情更加复杂,面临复发或不良妊娠结局风险^[7,9]。因此,整个治疗过程,临床药师对患者进行的药学查房、用药教育和药学监护显得尤为重要。

3.1 妊娠合并精神分裂症的用药分析

现有循证证据均没有为妊娠期各阶段抗精神病药物治疗提供明确的指导^[10-11]。在过去的 10~15 年间,SGAs 以其不良反应少且症状轻微的优势,在很大程度上取代了第一代抗精神病药物(FGAs),成为治疗精神障碍的一线用药^[10],该患者孕期服用的氯氮平和阿立哌唑,均属于 SGAs。最新证据认为在多数情况下,阿立哌唑对于妊娠期双相情感障碍或精神分裂症患者的潜在益处大于潜在风险^[10,12],致畸性方面,综合阿立哌唑妊娠期安全性研究数据,粗算致畸率为 4.4%,在常见畸形率范围之内^[10]。阿立哌唑片有效治疗剂量是 10~30 mg·d⁻¹,半衰期长达 75 h,只需每日给药 1 次^[13],临床药师及时纠正患者每日两次的错误用法。氯氮平片是抗精神病药物中唯一的妊娠分级 B 级药物^[14],但氯氮平自身的药理特性及现有证据显示,该药可致嗜睡,造成餐后活动减少,糖原代谢降低,可能是造成患者血糖升高的原因之一。氯氮平还可引起显著体重增加^[15],在一项为期 10 年的氯氮平治疗队列研究中,平均体重增加为 13.6 kg^[16],部分患者体重持续增加,不会达到平台期。入院时该患者体重已增加 17.5 kg,除妊娠本身所致的体重增加,还可能是氯氮平所致。盐酸苯海索片主要用于治疗药物性锥体外系反应。药学查房时了解到,患者服用利培酮期间出现了静坐不能的不良反应,医师给予苯海索片对症处理,后患者自行在药店购买服用。临床药师告知患者,目前应用的氯氮平和阿立哌唑锥体外系反应小,建议患者咨询精神科医师后可尝试停用苯海索片。出院 1 周后随访,患者告知已于孕 33 周时停用苯海索片。

3.2 妊娠合并糖尿病的用药分析

《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》^[17]指出,糖尿病孕妇经饮食治疗 3~5 d 后,测定 24 h 的末梢血糖(血糖轮廓试验),空腹或餐前血糖 $\geq 5.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,或餐后 2 h 血糖 $> 6.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,应加用胰岛素治疗。该患者初始选择的是地特胰岛素,该药已经被国家药品监督管理局批准应用于妊娠期患者,作用持续时间长达 24 h,用于控

制夜间血糖和餐前血糖。与其他胰岛素制剂相比,地特胰岛素不引起体重增加,在人体内具有缓慢释放效果,同时不影响其他胰岛素使用^[18]。因血糖水平控制不佳,联合门冬胰岛素注射液,门冬胰岛素的有效作用时间 3~6 h,可有效控制餐后血糖,纪毅梅等^[18]研究发现,使用地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗,患者血糖达标时间明显缩短,还可一定程度上减少胰岛素注射频次,更好地帮助妊娠合并糖尿病患者控制血糖。

3.3 药学监护要点

关于抗精神病药物的药学监测要点包括:①孕期服用氯氮平可能会导致体重增加及妊娠期糖尿病等妊娠合并症的概率增加,应加强体重监测,并按时产检;②氯氮平可致粒细胞缺乏,尽管发生率低但可以威胁生命,用药期间需要检测粒细胞计数;③已报道约有 14% 使用氯氮平的患者发生便秘,可能是由药物的抗胆碱能特性所致^[19],严重便秘可能导致胎膜早破、早产、流产等不良妊娠结局,若出现严重便秘要及时告知医护人员,患者此前服用的苯海索可缓解此症状;④阿立哌唑的不良反应是轻微可逆的,常见的不良反应主要有头痛、失眠、恶心、呕吐、嗜睡、头晕、低血压、静坐不能、震颤等。应对措施是告知医师以上可能发生的不良反应,并及时关注患者相关症状的不适主诉,一旦出现尽早干预。患者住院期间未出现明显的药品不良反应。

关于降血糖药物的药学监测要点包括:①坚持糖尿病饮食和日常运动模式,注意监测血糖水平并进行记录,进食 30 min 后方可运动,避开药物作用高峰;②注意有无低血糖反应如疲倦、心悸、头痛、出汗等,常备糖果、饼干或含糖果汁,以便低血糖发生时及时进食;③皮下注射用药时,需注意注射部位的轮换;皮下注射后不能揉搓注射部位。出院后胰岛素开封前应冷藏于 2~8℃,开封后在不超过 25℃ 环境中保存。

3.4 小结

精神分裂症患者思维功能会出现明显变化,认知功能也会出现异常,这对患者的血糖管理非常不利。药师从药学角度出发,纠正药品的用法用量,为其讲解药物的用药目的、分析血糖升高、体重增加的原因,以及在降血糖中饮食运动的重要性和单一药物治疗的局限性,并进行全程药学监护,最终在饮食运动与胰岛素应用密切配合,

患者血糖控制平稳,未发生药品不良反应,足月分娩一男活婴,取得了令医患满意的效果。通过本例药学监护,发挥了临床药师的医患之间的桥梁作用,使患者得到更专业的医疗服务,也提升临床药师在医疗团队中的地位。

参考文献

- Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy[J]. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15(3): 183-192. DOI: 10.1097/01.pra.0000351878.45260.94.
- Vitale SG, Laganà AS, Muscatello MR, et al. Psychopharmacotherapy in pregnancy and breast feeding[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2016, 71(12): 721-733. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000369.
- 廖雪梅, 苏允爱, 司天梅. 孕期服用抗精神病药安全性的临床研究[J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(2): 122-125. [Liao XM, Su YA, Si TM. Clinical study on the safety of antipsychotic drugs taken during pregnancy[J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2013, 46(2): 122-125.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.02.019.
- 谭梅娟, 李靖, 张艳芳. 不良妊娠结局的影响因素与妊娠合并精神分裂症对妊娠结局的影响研究[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(12): 1470-1472. [Tan MJ, Li J, Zhang YF. Study on influencing factors of adverse pregnancy outcome and the influence of pregnancy with schizophrenia on pregnancy outcome[J]. *Practical Preventive Medicine*, 2018, 25(12): 1470-1472.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.12.017.
- 宋丽清. 综合护理干预在精神分裂症合并糖尿病患者中的应用效果分析[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(1): 165-166. [Song LQ. Analysis on the application effect of comprehensive nursing intervention in schizophrenia patients with diabetes[J]. *China Practical Medical*, 2018, 13(1): 165-166.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.01.098.
- 黄泽慧, 李书琴. 精神分裂症合并糖尿病患者实施护理干预的疗效分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(14): 2124-2126. [Huang ZH, Li SQ. Analysis of the effect of nursing intervention on schizophrenia patients with diabetes[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2017, 14(14): 2124-2126.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.045.
- 秦立霞, 段艳萍, 唐宏宇. 精神疾病患者婚育相关问题研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(6): 181-185. [Qin LX, Duan YP, Tang HY. Progress of research on issues related to marriage and childbearing in patients with mental illness[J]. *Health Medicine Research and Practice*, 2021, 18(6): 181-185.] DOI: 10.11986/j.issn.1673-873X.2021.06.042.
- 林芳, 胡豪. 精神分裂症孕妇妊娠期用药安全分析[J]. *中外医疗*, 2018, 37(14): 104-106. [Lin F, Hu H. Analysis of drug safety during pregnancy in schizophrenia[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2018, 37(14): 104-106.] DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.14.104.
- Einarson A. Risks/safety of psychotropic medication use during pregnancy: Motherisk Update 2008[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16(1): e58-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19164847/>.
- 翟倩, 张国富, 刘敏, 等. 妊娠期抗精神病药物的合理应用[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(30): 3701-3708. [Zhai Q, Zhang GF, Liu M, et al. Rational application of antipsychotics in pregnancy[J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22(30): 3701-3708.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.223.
- Sharma V, Sharma S. Peripartum management of bipolar disorder: what do the latest guidelines recommend?[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(4): 335-344. DOI: 10.1080/14737175.2017.1243470.
- Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice[J]. *J Affect Disord*, 2018, 228: 229-237. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.021.
- 许秀峰, 司天梅, 李涛, 等. 阿立哌唑临床应用专家建议(二)[J]. *临床精神医学杂志*, 2015, 25(1): 1-4. [Xu XF, Si TM, Li T, et al. Expert suggestion on clinical application of aripiprazole (II)[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2015, 25(1): 1-4.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTl0AiTRKibYIV5Vjs7ir5D84hng_y4D11vwp0rrtam3FLEYUjd4gfZKoAheV9vUgSTgMZyhbZsRGe_YaefR&uniplatform=NZKPT.
- 中国药典委员会. 中国药典临床用药须知 2015 年版[S]. 2017: 1429-1445
- 祝漫琴, 彭珍珍, 李焕德, 等. 抗精神病药诱导体重增加的机制研究进展[J]. *中南药学*, 2012, 10(7): 532-536. [Zhu MQ, Peng ZZ, Li HD, et al. Research progress

- in the mechanism of antipsychotic drug induced weight gain[J]. *Central South Pharmacy*, 2012, 10(7): 532–536.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2981.2012.07.015.
- 16 Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(9): 1116–1121. DOI: 10.4088/jcp.v66n0905.
- 17 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 561–569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.001.
- 18 纪毅梅, 姚慧珍, 程燕. 地特胰岛素联合门冬胰岛素对妊娠合并糖尿病患者胰岛功能和妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(1): 19–23. [Ji YM, Yao HZ, Cheng Y. Effect of insulin detemir combined with insulin aspart on islet function and pregnancy outcome in pregnant women with diabetes[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2022, 37(1): 19–23.] DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.01.005.
- 19 Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia[EB/OL]. (2022-06-16) [2022-07-04]. <https://www.uptodate.cn/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia?search>.

收稿日期: 2022 年 07 月 20 日 修回日期: 2022 年 10 月 14 日