

· 病例报告 ·

经母口服地高辛成功治疗胎儿心房扑动伴胎儿水肿 1 例

周开宇¹, 朱琦², 华益民¹, 刘瀚旻¹, 邢爱耘³, 杨森¹, 郭楠²

(1. 四川大学华西第二医院儿童心血管病科暨心血管病介入诊疗中心; 2. 四川省产前诊断中心
四川大学华西第二医院超声科; 3. 四川大学华西第二医院妇产科, 四川 成都 610041)

[中图分类号] R725.4 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2009)12-1023-02

孕妇 38 岁, G2P1, 妊娠 34 周。常规产前检查时发现胎儿心律失常, 胎儿超声心动图提示胎儿心房扑动, 心房率 477 次/min, 心室率 226 次/min, 房室传导关系为 2:1, 伴有心脏扩大, 房室瓣反流, 腹腔、胸腔积液等心力衰竭和胎儿水肿的表现, 无心包积液及皮肤水肿(图 1)。胎儿心血管评分(cadio-vascular profile score, CVPS)5 分, 胎儿心脏结构正常。母亲既往体健, 无心律失常病史, 妊娠早期无“感冒”及药物接触史, 无放射线接触史, 无妊娠中毒高血压综合征、胎盘老化等。患胎之姐 9 岁, 体健, 无类似疾病史。无心律失常及先天性心脏病家族史。

在孕妇及家属知情同意下, 对患胎采取经胎盘转运药物治疗。根据患胎、孕母情况, 选择地高辛进行治疗, 同时进行监测。监测指标包括: (1) 胎儿胎动、心率; (2) 孕妇心电图; (3) 胎儿超声心动图, 每隔 3~7 d 复查, 同一超声医生检测 CVPS 评分; (4) 地高辛血药浓度, 每 3~5 d 监测一次; (5) 孕母一般情况。初始剂量为母亲口服地高辛 0.125 mg, q12h, 1 周后胎儿超声心动图提示胎儿水肿略有减轻, 但胎儿心房扑动仍然存在, 房室传导为 2:1 下传, CVPS 评分 6 分, 母亲地高辛血药浓度 0.33 μg/L。增加地高辛剂量为 0.25 mg, q12h, 4 d 后胎心检查发现胎儿心率 122 次/min, 心律整齐, B 超检查示心房扑动转律为窦性心律, 心率 138 次/min, 房室 1:1 传导, 胎儿水肿明显好转, CVPS 评分 8 分(图 2), 母亲地高辛血药浓度达到 0.62 μg/L。继续维持地高辛剂量治疗 1 周, 胎儿情况稳定, 孕母地高辛血药浓度为 0.84 μg/L, 未发现孕母出现不良反应, 心电图显示洋地黄作用曲线。为预防孕妇心血管不良反应的发生, 地高辛剂量减为 0.25 mg, 每天 1 次, 使用至妊娠 37⁺⁶周。复查胎儿超声心动图显示胎心率 121

次/min, 房室 1:1 传导, 胎儿仅有局限性腹腔积液, CVPS 评分 9 分。于妊娠 38 周时剖腹产一健康男婴, 出生体重 3 350 g, Apgar 评分 1 min、5 min 及 10 min 时均为 10 分。产时母亲、脐血、胎儿地高辛浓度分别为 0.51、0.47 及 0.43 μg/L, 胎/母地高辛血药浓度比例为 84.31% (0.43/0.51)。新生儿心电图检查提示为窦性心律, 心率 102 次/min(图 3)。心脏超声提示心脏位置、形态及结构均正常, 左心室射血分数为 59%, 缩短分数为 33%, 无胸腔及心包积液。腹部超声未发现腹腔积液。随访至一月龄, 患儿生长发育良好, 体重 5 250 g, 心率及心律正常, 左心室 EF 为 61%, FS 为 32%, 无心房扑动及心功能不全出现。

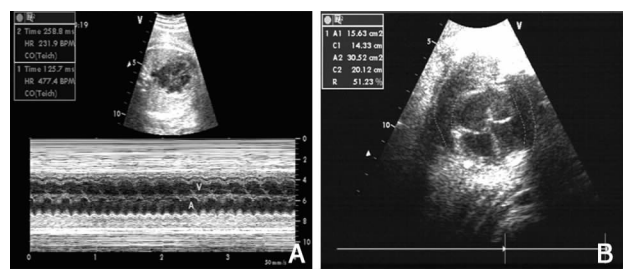


图 1 治疗前胎儿超声心动图 A: 心房扑动, 2:1 下传, 心房率 477 次/min, 心室率 226 次/min; B: 心胸面积比扩大, 为 0.51。

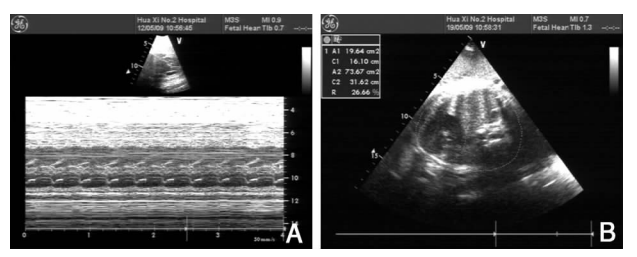


图 2 治疗后胎儿超声心动图 A: 室性心律, 房室 1:1 传导, 心率 138 次/min; B: 心胸面积比为 0.33。

[收稿日期] 2009-06-08; [修回日期] 2009-07-03
[作者简介] 周开宇, 女, 在读博士, 主治医师。主攻方向: 儿童及胎儿心血管疾病。

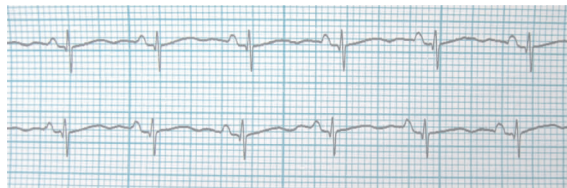


图3 出生后第1天心电图(Ⅱ导联) 示窦性心律,房室1:1传导,心率102次/min。

讨论:随着超声医学发展以及对药物代谢动力学、孕母血流动力学变化的深入了解,胎儿期心律失常、心力衰竭的诊断、监测及治疗已经逐步展开。由于地高辛口服利用率可达70%~90%,蛋白结合率低,亲脂活性及低分子量,容易通过胎盘,胎儿浓度为孕母血浓度的60%~90%(严重水肿胎儿可显著降低为11%~26%)^[1],并且排泄快,蓄积性较小,因而使用安全,这些特点使得地高辛成为经胎盘转运治疗胎儿心力衰竭的首选治疗药物,并且也成为部分胎儿心律失常治疗的一线药物。

文献报道孕妇生理学的变化包括心输出量增加30%~50%,血容量增加40%~50%,血浆蛋白浓度降低,消化系统分泌和动力性能改变,肝酶、激素水平改变,这些变化影响到了很多药物的吸收、生物利用以及清除^[5]。在地高辛使用剂量方面,受妊娠期母体药代动力学变化的影响,其剂量略大于普通人群^[2]。在一项28例胎儿心动过速治疗的队列研究中,推荐孕母地高辛剂量为负荷量0.375~0.5 mg,随后0.25 mg,48 h,共3次后,减为0.25 mg q12h维持,该研究中仅有1例孕母出现了恶心,地高辛减量后其消化道症状很快消失^[1]。也有文献报道推荐孕母口服地高辛0.2 mg/次,每天2~4次(依据孕母血药浓度调整服药次数),一般能保持孕母血药浓度在1.0~2.0 ng/mL,且避免了对孕母产生的不良反应^[3]。在本例治疗过程中,始剂量为0.125 mg, q12h,在密切监测孕母临床症状、心电图及血药浓度情况下逐步加量,在剂量增至0.25 mg, q12h,用药4 d后,地高辛血药浓度达到有效治疗剂量范围,胎儿心房扑动转律为窦性心律,心力衰竭明显控制,生产时胎/母地高辛血药浓度比为84.31%,与文献报道相似。本例胎儿在宫内及出生后生长发育良好等证实了经胎盘转运地高辛治疗胎儿水肿、心力衰竭及心律失常的有效性,但从开始治疗到胎儿心房扑动转律时间为10 d,长于文献报道的均在1周内转律这一时间。近年来,遗传药理学研究表明,不同人

种间在药物生物转化及排泄等体内过程上存在着差异。提示我们应当在有效的孕母临床症状、心电图及血药浓度监测下,探索针对中国妊娠妇女更为恰当的地高辛使用剂量。

在胎儿心脏功能评价以及胎儿心力衰竭/胎儿水肿治疗指导方面,CVPS评分系统是理想的半定量指标。文献认为CVPS≤7分,且无胎儿水肿,应给予针对病因学的治疗;CVPS<5分,围产期死亡率高,治疗意义不大,甚至是有风险的^[4~6]。对于应该在一个恰当的临界分值进行治疗,或选择继续怀孕,还是中止妊娠,是需要深入研究的课题。在CVPS评分系统中,胎儿水肿是一个有着高围产期死亡率的严重疾病,可高达72%^[5,7],胎儿水肿早期表现为腹腔、胸膜腔、心包腔等积液,进一步发展为皮肤水肿^[8]。有研究认为^[3],一旦出现胎儿皮肤水肿,地高辛治疗往往不能奏效,其原因是胎儿水肿程度过重,严重影响到了地高辛的药代动力学及药效学效应。本例患胎出现了腹腔及胸膜腔积液、心脏扩大、全收缩期二/三尖瓣反流,就诊时CVPS评分为5分,已经明显降低,所幸尚未发展到皮肤水肿以及房性脐静脉搏动等危急的静脉血流频谱出现,及时给予经胎盘转运地高辛治疗,取得了良好的疗效。

[参 考 文 献]

- [1] Ryuji K, Azusa F, Takako K, Jun M, Machiko N, Yuri T, et al. Changes in digoxin pharmacokinetics treated with lipopolysaccharide in Wistar rats[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(6):1221-1225.
- [2] Dawes M. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2001, 15(6):819-826.
- [3] Huhta JC. Fetal congestive heart failure[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2005, 10(6):542-552.
- [4] 周开宇,华益民. 胎儿心力衰竭[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(4):316-320.
- [5] Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006, 19(7):407-413.
- [6] Huhta JC, Quintero R, Rubén A, Suh E, Bader, R. Advance in fetal cardiac intervention[J]. Cardiovas Med, 2004, 16(5):487-493.
- [7] Kondo T, Kitazawa R, Noda-Maeda N, Kitazawa S. Fetal hydrops associated with spontaneous premature closure of ductus arteriosus[J]. Pathol Int, 2006, 56(9):554-557.
- [8] Horikoshi T. Fetal hydrops associated with congenital pulmonary myofibroblastic tumor[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2005, 31(6):552-555.

(本文编辑:王庆红)