

1 例妊娠期氯氮平暴露对母婴影响的药学监护

袁勇¹, 张桢², 李心怡¹, 王艳红^{1*} (1.昆明市妇幼保健院药剂科, 昆明 650031; 2.昆明医科大学附属儿童医院, 昆明 650228)

摘要: 目的 探讨妊娠期氯氮平暴露对母婴影响的药学监护策略, 为妊娠合并精神疾病患者药学监护提供参考。方法 临床药师参与 1 例妊娠期氯氮平暴露的精神分裂症患者分娩前、分娩后及新生儿治疗的全过程, 对妊娠期氯氮平暴露产生的妊娠并发症、分娩时药物治疗、母源性不良反应对新生儿治疗影响及分娩后药物治疗等方面协助临床进行特殊人群个体化用药监护。结果 临床药师通过辅助决策协助医师进行预估监护治疗, 患者分娩顺利, 未出现病情复发, 新生儿病情好转, 未发生氯氮平暴露不良事件。结论 临床药师参与妊娠期氯氮平暴露诊疗过程, 评估药物治疗获益风险, 保障了患者用药安全及医疗安全。

关键词: 精神分裂症; 妊娠; 氯氮平; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)03-0385-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.017

引用本文: 袁勇, 张桢, 李心怡, 等. 1 例妊娠期氯氮平暴露对母婴影响的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 385-390.

One Case of Pharmaceutical Care of Effect in Clozapine Exposure on Maternal and Infant During Pregnancy

YUAN Yong¹, ZHANG Zhen², LI Xinyi¹, WANG Yanhong^{1*} (1. Department of Pharmacy, The Institute of Maternal and Children Hygiene of Kunming, Kunming 650031, China; 2. The Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650228, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the pharmaceutical care strategy of the effects of clozapine exposure during pregnancy on maternal and infant and to provide references for the pharmaceutical care of pregnant patients with schizophrenia. **METHODS** Clinical pharmacist participated in the whole process of treatment of a schizophrenic patient who was exposed to clozapine during pregnancy before delivery, after delivery and neonatal treatment and treated the complications of pregnancy caused by clozapine exposure during pregnancy, drug treatment during delivery, and the impact of maternal adverse reactions on neonatal treatment and post-delivery medications would assist the clinic in individualized medication monitoring for special populations. **RESULTS** The clinical pharmacist assisted the physician in the estimated monitoring and treatment by assisting decision-making. The patient delivered smoothly with no disease recurrence occurred, and the infant was discharged after the condition improved, and no clozapine exposure adverse events occurred. **CONCLUSION** Clinical pharmacists participate in the diagnosis and treatment process of clozapine exposure during pregnancy, assess the risk of drug treatment benefits and ensure the safety of patients' medication and medical safety.

KEYWORDS: schizophrenia; pregnancy; clozapine; pharmaceutical care

近年来, 有关围生期精神药物暴露的报道呈上升趋势^[1], 据报道, 每年约有 10%~13% 的胎儿暴露于抗精神病药物中^[2]。由于疾病对孕妇及胎儿的影响, 加之孕期药物治疗的安全性及有效性的不确定性, 围生期精神疾病药物治疗决策已成为一个在许多学科缺乏证据且风险难以量化的领域。罹患精神疾病女性高发年龄多处于最佳育龄

期, 精神疾病患者妊娠期药物治疗不仅是一项医学挑战, 也是医学伦理学及社会学问题^[3]。此类特殊人群用药数据基本来自回顾性及观察性研究, 患者药物暴露后安全评估规范缺乏, 且药学监护经验有限^[4]。本研究报道药师全程参与 1 例精神分裂症患者妊娠期氯氮平暴露的药物治疗实践, 以期对妊娠合并精神疾病患者分娩及新生儿治疗提

基金项目: 云南省科技计划项目[(2019FE001(-274)]

作者简介: 袁勇, 男, 硕士, 主管药师
1044767177@qq.com

E-mail: drugsyy2013@163.com

*通信作者: 王艳红, 女, 硕士, 主管药师

E-mail:

供经验及药学监护思路。

1 临床资料

孕妇, 40 岁, 体质量 91 kg, 体质量指数(body mass index, BMI) $35.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 血压 120/70 mmHg。因“阴道流血、下腹疼痛 10 余小时”收治入院, 孕期末产检, 入院后情绪激动, 无法正常交流, 家属诉因孕妇下腹痛才知晓孕妇怀孕, 否认其他不良病史。胎膜已破, 羊水清, 无阴道流血, 不规律宫缩。血常规白细胞 $26.42 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比(N%) 88.60%, 血红蛋白 $114.00 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 血小板 $242 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, C 反应蛋白 $95.46 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。心电图: 窦性心律; B 超示: 单胎存活, 头位, 羊水指数 3.9 cm, 胎儿估计体质量: 2 977 g; 胎心每分钟 170 次; 脐血流: 正常。既往确诊精神分裂症 20 余年, 一直口服氯氮平片, 每次 50 mg, 1 天 3 次治疗至今, 否认“高血压、糖尿病、冠心病”病史及传染性疾病史。入院诊断: 胎膜早破、先兆临产、急性胎儿宫内窘迫? 妊娠合并肥胖症、孕 1 次(孕足月? 精神分裂症)产 0 次。

新生儿, 女, 分娩后 20 min 以“新生儿轻度出生窒息”转入新生儿科。患儿系第一胎第一产, 生后呼吸不规则, 皮肤青灰, 四肢肌张力欠佳, 心率每分钟 100 次, 立即予保暖、清理呼吸道、弹足刺激等初步复苏后, 患儿心率升至每分钟 130 次, 呼吸规则, 肤色转红。Apgar 评分 1 min 7 分, 5 min 9 分, 10 min 10 分。入院体检: 体温 36.5°C , 心率每分钟 145 次, 呼吸频率每分钟 48 次, 体质量 3 150 g, 腹围 28.5 cm。一般情况可。全身皮肤未见花斑, 右手臂及右背部见大片青迹, 压之不褪色, 未吸氧下经皮氧饱和度 95%, 未见鼻翼扇动及三凹征, 双肺呼吸音粗, 未闻及干、湿啰音, 四肢肌张力正常, 各原始反射可引出。入院诊断: 新生儿轻度出生窒息、新生儿吸入综合征。

2 治疗经过

产妇入院后情绪激动, 配合困难, 产科医师要求临床药师参与多学科会诊, 讨论氯氮平暴露风险及治疗建议。虽然大多数研究和临床指南认为非典型性类抗精神病药物没有严重的致畸作用, 可用于产前治疗相关疾病^[5-6]。但临床药师通过回顾性文献发现, 妊娠期氯氮平暴露仅有极少病例个案报道安全性数据^[7]。临床药师在检索数据库评估药物治疗的获益/风险后, 建议临床警惕氯氮平暴露导致妊娠并发症, 如妊娠合并糖尿病风

险增加。如果产妇在分娩前出现“恐怖-紧张-疼痛”综合征或发生短暂意识混乱, 造成产程延迟导致机体消耗及对胎儿造成可能的伤害, 在选择快速镇静剂时, 应调整快速镇静抑制程序, 可给予抗焦虑药物, 如地西泮^[6]。由于哌替啶半衰期长, 可导致新生儿呼吸抑制, 其代谢产物去甲哌替啶可诱发母体癫痫发作, 而氯氮平在母体内代谢产物去甲氯氮平也可诱发癫痫, 为防止药物联用导致不良反应风险增加, 应避免选用哌替啶或氯胺酮, 可选用丙泊酚、芬太尼等起效迅速、剂量易控制及不良反应小的麻醉药物。临床医师采纳建议, 予全麻方式下行剖宫产, 术前 0.5 h 给予头孢唑林 2 g 静脉滴注预防感染, 瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 麻醉镇静, 麻醉满意, 取子宫下段横切口切开子宫, 羊水清, 量约 100 mL, 以枕左前位方式助娩一女活婴, 失血 1 200 mL, 胎儿娩出后立即予宫体注射卡前列素氨丁三醇 $250 \mu\text{g}$ 预防产后出血, 术后体温 37.5°C , 心率每分钟 140 次, 呼吸每分钟 20 次, 血压 150/100 mmHg, 术后转麻醉后监测治疗室观察。由于分娩后雌激素降低, 多巴胺能反跳性增加, 可造成产妇精神分裂症复发, 临床药师认为应继续予最小有效量氯氮平抗精神病治疗, 建议临床监测产妇的身体和精神状态是否有多巴胺能反跳或精神病快速复发的症状, 如果氯氮平治疗暂时中断 >48 h, 需以 $12.5\sim 25 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量重新开始滴定治疗。分娩后产妇情绪平稳, 临床继续予氯氮平片每次 50 mg, 每日 2 次口服治疗, 未出现精神病复发情况。入院第 6 天, 产妇未诉不适, 术后恢复可, 给予出院后精神科随诊。

患儿收治新生儿科后, 医师向临床药师咨询氯氮平暴露给患儿带来的风险, 临床药师通过检索 Lexicomp、Micromedex 数据库和妊娠哺乳期用药相关书籍, 分析不同来源证据资料对药物暴露的影响^[8-9], 见表 1。

妊娠期氯氮平暴露的患儿可能会出现粒细胞缺乏症、撤药综合征及发育迟缓等问题, 需警惕肌张力异常、激惹、震颤、嗜睡和喂养困难等。现有证据和/或专家共识尚无定论或不足以确定母乳喂养对新生儿的风险, 建议暂停母乳喂养, 改用配方奶喂养, 医师采纳建议, 并监护患儿是否有上述异常情况出现。患儿入院第 2 天, 配方奶 (15 mL q3h) 喂养下, 吃奶好, 无呻吟、吐沫, 双

表 1 氯氮平妊娠期用药证据检索

Tab. 1 Evidence of clozapine use during pregnancy

数据库/指南	妊娠期及胎儿风险			新生儿及哺乳风险			
	妊娠分级	剂量报道	透过胎盘	新生儿风险	哺乳评级	剂量报道	哺乳风险
Lexicomp	适用：母体受益> 胚胎-胎儿风险	初始 12.5 mg·d ⁻¹ , po qd 或 bid; 增量 25~50 mg·d ⁻¹ 至 2 周后达到目标治疗量 300~450 mg·d ⁻¹	是	锥体外系症状、撤药综合征、发育延迟	不建议：证据有限-潜在毒性	50~100 mg·d ⁻¹ (M/P 2.8~4.3)	嗜睡、粒细胞缺乏、言语发育迟缓
Micromedex	风险不明：受益> 风险使用	50~625 mg·d ⁻¹ 妊娠合并糖尿病风险(150~450 mg·d ⁻¹)	是	撤药综合征、发育延迟、色素沉着	不建议：不能排除婴儿风险	100 mg·d ⁻¹ (M/P 2.8~4.3)	言语发育迟缓
Briggs	适用：母体受益> 胚胎-胎儿风险	<32 周, 100 mg·d ⁻¹ ; ≥32 周至分娩 50 mg·d ⁻¹	是	发育延迟	不建议：证据有限-潜在毒性	50~100 mg·d ⁻¹ (M/P 2.8~4.3)	嗜睡、粒细胞缺乏、言语发育迟缓
Schaefer	有适应证可以使用	-	是	撤药综合征	调整剂量	100~150 mg·d ⁻¹	嗜睡、言语发育迟缓

注：M/P-乳汁/血浆比值，指母亲乳汁的药物浓度与母亲血浆药物浓度的比值。

Note: M/P-milk/plasma ratio, the ratio of the drug concentration in the mother's milk to the drug concentration in the mother's plasma.

肺呼吸音粗，未闻及干湿啰音，全身皮肤稍黄染。空氧混合鼻导管吸氧(流量 1 L·min⁻¹、氧浓度 30%)经皮氧饱和度维持在 91%~94%。白细胞 8.47×10⁹·L⁻¹，N% 65.20%，淋巴细胞百分比(L%) 28.8%，血小板 196×10⁹·L⁻¹，C 反应蛋白 28.83 mg·L⁻¹。考虑宫内感染不能排除，警惕氯氮平诱发的粒细胞降低，给予头孢噻肟静滴抗感染治疗，动态监测血常规，光疗褪黄。临床药师配合医师采用 Lipsite 量表^[10]对患儿撤药综合征进行评价，Lipsite 评分 1 分，对诊断没有意义，暂不需治疗，需动态监测生命体征，与护士沟通加强护理，观察患儿有无纳奶差、烦躁及嗜睡等。入院第 3 天，配方奶喂养下，吃奶好，腹软不胀，肠鸣音正常，右手臂及右背部见大片青迹，压之不褪色；胸片提示：双肺野透亮度略升高，纹理增多、紊乱、模糊，肺野内散在条片状淡薄影，考虑新生儿宫内感染性肺炎。入院第 10 天，患儿试停氧下经皮氧饱和度在 91%~93%，复查胸片提示吸入性肺炎较前部分好转。入院第 14 天，患儿吃奶可，复查血常规白细胞 10.02×10⁹·L⁻¹，N% 38.00%，L% 51.40%，血小板 345×10⁹·L⁻¹，C 反应蛋白<0.5 mg·L⁻¹；降钙素原<0.05 ng·mL⁻¹。收治住院期间中性粒细胞绝对值波动于 8~15×10⁹·L⁻¹，未出现粒细胞减少，病情近愈出院。

3 讨论

3.1 氯氮平对母胎影响分析

氯氮平在难治性精神分裂症中的治疗作用已经毋庸置疑，而用于妊娠合并精神病治疗的安全性却知之甚少。虽然美国食品和药物管理局(FDA)在妊娠安全分级中将氯氮平列为 B_m类^[11]，但由于抗精神病药物在孕期用药安全临床试验无法开展

及安全性数据有限，现有证据不足且不能确定胎儿风险，世界生物精神病学联合会、英国精神药理协会及美国妇产科医师协会建议此类药物用于孕妇或育龄期妇女之前，应权衡药物治疗的潜在获益与风险^[5-6,12]，见表 2。

大部分非典型抗精神病药物可作用于多巴胺 D2 受体引起血清催乳素升高，从而导致使用此类药物的患者生育率通常低于健康同龄个体，但氯氮平对血清催乳素水平影响较小，致使罹患精神疾病育龄期妇女使用其治疗发生计划外妊娠的情况在临床上时有发生^[13]。一般不建议精神疾病患者在病情未稳定前妊娠，对于病情稳定>2 年停药者可以考虑妊娠。有文献报道，孕期使用氯氮平 100~400 mg·d⁻¹ 维持治疗未发现母胎不良结局，但应注意母体生理变化造成药物代谢处置的影响，特别是妊娠 3 个月后，随着血浆中药物结合蛋白浓度降低，氯氮平血清游离药物浓度会逐渐上升，由于妊娠期抗精神病药物血浆水平变化过程的相关研究数据缺乏，围产期应该进行严格产检及治疗药物血药浓度监测，保证用药安全^[14-15]。一项来自孕期使用氯氮平国际药物警戒分析显示，孕期氯氮平暴露可能会导致肥胖、高血压及妊娠期糖尿病等妊娠合并症的概率增加，但同时也强调由于吸烟、酗酒及合并用药等混杂因素的影响，与其他抗精神病药物相比，尚未发现氯氮平与妊娠合并症的相关性^[16]。而另一项来自妊娠期使用非典型性抗精神病药与妊娠期糖尿病风险的前瞻性研究显示，整个孕期暴露于氯氮平 150~450 mg·d⁻¹ 暂未发现与妊娠期糖尿病风险增加的相关性^[17]。该孕妇为高龄初产，诊断妊娠合并肥胖症，BMI>28 kg·m⁻²，一直口服氯氮平 150 mg·d⁻¹ 治疗，入院

表 2 氯氮平在育龄期和妊娠期女性精神分裂症患者中的使用建议汇总

Tab. 2 Suggestions for the use of clozapine in female patients with schizophrenic of child-bearing period and pregnancy

分类	建议
I. 针对育龄期女性使用氯氮平	· 与患者(包括伴侣)讨论风险问题(S)
A. 综合建议	· 当药物管理存在不确定性时, 建议转诊至围产期精神科专科门诊(S)
B. 正在用药的育龄期女性	· 临床应该意识到 50%的妊娠是计划性的(S)
	· 解释抗精神病治疗期间高泌乳素血症对生育能力的影响(S)
II. 计划妊娠	
A. 综合建议	· 仔细评估女性的精神病史、药物治疗的反应及停药风险(B)
	· 均衡饮食和保持健康体重、戒烟、戒酒和戒毒(S)
	· 受孕前后的 3 个月内补充叶酸(5 mg·d ⁻¹), 尤其是合并糖尿病、肥胖或缺乏叶酸的饮食的女性(C)
B. 抗精神病药物治疗建议	· 不能确定药物对儿童的绝对安全性, 但现有证据表明此类药物不是主要的致畸剂(B)
	· 妊娠期糖尿病, 停用氯氮平, 精神疾病复发的风险大于血糖异常的风险(S)
	· 避免多药治疗, 使用最低的有效剂量(S)
III. 妊娠、产后和母乳喂养	
A. 妊娠	· 发现妊娠后, 应避免突然停用氯氮平, 因为会增加复发的风险(C)
	· 避免多药治疗, 使用最低有效剂量(S)
	· 出现产科并发症和新生儿结局不佳的风险更高。应在怀孕期间和产后仔细监护(S)
B. 产后	· 避免多药治疗, 使用最低的有效剂量(S)
	· 检查新生儿中性粒细胞计数(S)
	· 警惕新生儿撤药综合征(D)
C. 母乳喂养	· 不建议女性在服用氯氮平时进行母乳喂养(D)

注: A-直接基于至少 1 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)荟萃分析的证据; B-直接基于至少 1 项未经随机化的对照研究的证据或 A 的推断; C-直接基于非实验性描述性研究的证据, 例如比较研究、相关性研究和病例对照研究或 A/B 的推断; D-直接基于专家委员会报告或意见和/或权威专家的临床经验或 A/B/C 的证据推断; S-推荐主要来自共识观点, 缺乏有效、系统证据。

Note: A-directly based on evidence from at least one randomized controlled trial(RCT) meta-analysis; B-directly based on evidence from at least one non-randomized controlled study or A's inference; C-directly based on non-experimental descriptive research evidence, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies or A/B inference; D-directly based on expert committee reports or opinions and/or authoritative experts' clinical experience or A/B/C evidence inference; S-recommendation mainly from consensus views, lack of effective and systematic evidence.

时微量血糖正常, 需警惕子痫发生, 及时选择适宜的分娩方式, 虽然精神疾病不是剖宫产的指征, 但孕妇送入医院前已经出现胎膜早破, 且不能配合阴道试产, 为保证孕妇及胎儿安全, 决定采取剖宫产, 椎管内麻醉为精神疾病的禁忌证, 该孕妇最终采取全身麻醉的方式, 期间麻醉满意, 胎儿娩出良好, 无需复苏抢救, 术后体温 38.5℃, 其余生命体征平稳, 考虑宫内感染, 给予抗感染治疗 6 d 后出院。

3.2 氯氮平对新生儿影响及监护

尽管尚不清楚长期使用非典型性抗精神病类药物是否会导致体内血清叶酸浓度降低及抗精神病治疗的同时补充叶酸的获益证据缺乏, 英国国家健康与临床卓越研究所仍建议在妊娠期使用非典型性抗精神病药物治疗的同时口服叶酸 5 mg·d⁻¹ 以降低胎儿神经管缺陷风险发生^[18]。相比其他抗精神病药物, 未发现氯氮平诱导肝微粒体

酶从而影响胎儿体内维生素 K₁ 水平, 导致新生儿出血性疾病的风险增加, 建议出生后正常给予维生素 K₁ 0.5~1 mg 肌注预防晚发型维生素 K 缺乏即可。由于产前暴露氯氮平可使产程延长, 胎儿出现宫内窘迫风险可能增加, 应关注分娩后新生儿是否出现进行性呼吸困难、青紫和呼吸衰竭, 尚不清楚胎儿暴露氯氮平是否会导致肺表面活性物质的缺乏。氯氮平脂溶性较高, 易透过胎盘屏障进入胎儿体内, 由于新生儿血浆白蛋白及 α₁-酸性糖蛋白含量较成人低, 造成游离药物浓度相对增高, 虽然有研究报道氯氮平不会导致 Apgar 评分及脐动脉血气分析异常, 但妊娠期暴露氯氮平可能与新生儿粒细胞缺乏症、新生儿撤药综合征及发育迟缓等风险增加有关^[8-9]。氯氮平半衰期大约为 12 h, 透过胎盘屏障进入新生儿体内平均半衰期约为 92 h。研究表明, 新生儿在出生 5~8 d 血浆氯氮平浓度较高, 消除半衰期的延长与不良反应的发

生具有相关性。由于新生儿肝脏细胞色素 CYP3A4 和 CYP1A2 酶含量较低,所以血清中氯氮平的浓度高于主要代谢物去甲氯氮平,而去甲氯氮平可能与新生儿粒细胞缺乏症的发生有关^[19]。患儿入院后动态监测血常规,中性粒细胞绝对值 $>6\times 10^9\cdot L^{-1}$,未发现患儿粒细胞减少。氯氮平导致的新生儿撤药综合征多发生在出生后 48 h 内,可持续 2~6 d,应监测患儿是否有呼吸急促、易激惹、肌张力增加、震颤、嗜睡和喂养困难的症状,可使用苯巴比妥口服治疗,首次负荷量 $15\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维持量 $5\sim 8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。一项关于整个孕期暴露氯氮平对婴儿发育影响的前瞻性研究显示,通过婴儿贝利发育量表(Bayley-III)评估后发现氯氮平暴露组相比其他非典型性抗精神病药物暴露组,2 月龄及 6 月龄患儿在适应性行为、语言、运动及认知等方面会出现早期发育延迟的差异,而在 12 月龄时这种差异不再显著^[20]。基于研究为实证性证据,缺少大样本随机对照,仍建议家属出院后定期随访及进行早期及时干预。

3.3 分娩后及新生儿治疗监护

妊娠期前后体内各项激素分泌变化明显,分娩后雌激素水平急剧下降,引起多巴胺受体敏感性增强,容易导致精神症状复发,分娩后应尽早给予有效、足量的抗精神病药。临床药师建议分娩后继续予氯氮平治疗预防精神症状。由于氯氮平具有明显的抗胆碱不良反应,新生儿多表现为胃肠道的延迟蠕动,由于氯氮平在新生儿体内消除半衰期延长,尤其是出生后的 5~8 d,应密切监测患儿消化症状,如胃潴留、腹胀及呕吐等。有报道在孕期使用大剂量氯氮平 10 g 导致患儿出现新生儿坏死性小肠结肠炎的事件^[21]。临床药师建议避免喂养增量过多过快,建议配方奶每天增量 $<20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,加强护理,减少交叉感染。患儿住院期间,腹软不胀,未见胃肠型,肠鸣音正常,吃奶可,未出现坏死性小肠结肠炎早期症状表现。众所周知,母乳喂养对母婴健康具有重要意义,哺乳期用药需要特别谨慎,哺乳期用药需综合考虑药物及母婴影响因素。有证据表明氯氮平通过母乳进入胎儿循环,这可能会导致新生儿出现粒细胞缺乏症、癫痫发作、烦躁或嗜睡等^[22],Briggs^[8]将氯氮平哺乳危险等级列为 L3 级(可能适用),相对婴儿剂量为 1.33%~1.4%,乳汁/血浆比值(milk/plasma ratio, M/P)2.8~4.3,一般认为相对婴儿剂

量 $<10\%$ 对婴幼儿是相对安全的, $M/P>1$ 提示乳汁中有较高浓度的药物,建议利大于弊时可以使用^[23];美国 LactMed 数据库认为哺乳期间使用氯氮平的数据较少,且有报道使用氯氮平母乳喂养可能会对婴儿产生镇静作用和粒细胞缺乏影响,建议换用其他药物^[24]。一项来自法国哺乳期使用药物导致婴儿不良反应的报告显示哺乳期暴露氯氮平,可能与患儿出现语言发育障碍不良反应有关^[25],许多指南也不建议在抗精神病药物治疗期间进行母乳喂养^[12-16]。由于氯氮平脂溶性大、半衰期长,易透过血乳屏障进入乳汁产生蓄积,通过评估产妇母乳喂养的心理风险与新生儿暴露于抗精神病药的风险后,临床药师不建议产后使用氯氮平治疗进行哺乳,建议给予配方奶喂养。经常规抗感染治疗及人工给予配方奶喂养后,患儿病情好转出院。

罹患精神疾病产妇在不知情下使胎儿暴露于抗精神病药物中,可能会引起产科并发症和妊娠不良结局风险增加,这不仅是围产医学面临的问题,也是药学监护的难题^[26]。临床药师通过循证医学依据,对罹患精神疾病患者妊娠并发症治疗、分娩时药物治疗、母源性不良反应对新生儿治疗安全及分娩后的治疗注意事项进行药学监护,积极与产科、新生儿科医师配合,共同对妊娠合并精神疾病患者进行药物治疗决策及临床管理,保障了母婴用药安全。

REFERENCES

- [1] SUN Y, DREIER J W, LIU X, et al. Trend of antidepressants before, during, and after pregnancy across two decades-A population-based study[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(11): e01441. Doi: 10.1002/brb3.1441.
- [2] WANG H, SU Y A, LI J T, et al. Research progress on effects of gestational antipsychotics exposure on offspring neurodevelopment[J]. *Chin J Psychiatry(中华精神科杂志)*, 2020, 53(4): 347-350.
- [3] EINARSON A, BOSKOVIC R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy[J]. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15(3): 183-192.
- [4] ELLFOLK M, LEINONEN M K, GISSLER M, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(1): 107-115.
- [5] HASAN A, FALKAI P, WOBROCK T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2015, 16(3):

- 142-170.
- [6] BARNES T R, DRAKE R, PATON C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology[J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(1): 3-78.
 - [7] DAMKIER P, VIDEBECH P. The safety of second-generation antipsychotics during pregnancy: A clinically focused review[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(4): 351-366.
 - [8] BEIGGS G. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*[M]. 11th ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins(LWW), 2017.
 - [9] SCHAEFER C. *Drugs During Pregnancy and Lactation*[M]. 3th ed. Pittsburgh: Academic Press, 2015.
 - [10] IMAZ M L, ORIOLO G, TORRA M, et al. Clozapine use during pregnancy and lactation: A case-series report[J]. *Front Pharmacol*, 2018(9): 264. Doi: 10.3389/fphar.2018.00264.
 - [11] FDA. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule[EB/OL]. [2020-03-23]. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
 - [12] ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008(replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 111(4): 1001-1020.
 - [13] HADDAD P M, WIECK A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia[J]. *Drugs*, 2004, 64(20): 2291-2314.
 - [14] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1/2): e1. Doi: 10.1055/s-0037-1600991.
 - [15] NGUYEN T, MORDECAI J, WATT F, et al. Obstetric and neonatal outcomes of clozapine exposure in pregnancy: A consecutive case series[J]. *Arch Women's Ment Heal*, 2020, 23(3): 441-445.
 - [16] BEEH-OOSTERHUIS M M, SAMB A, HEERDINK E R, et al. Safety of clozapine use during pregnancy: Analysis of international pharmacovigilance data[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(6): 725-735.
 - [17] GENTILE S. Pregnancy exposure to second-generation antipsychotics and the risk of gestational diabetes[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(12): 1583-1590.
 - [18] Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance National Institute for Health and Care Excellence (2014) Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. NICE clinical guideline CG192[J]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014.
 - [19] IMAZ M L, ORIOLO G, TORRA M, et al. Clozapine use during pregnancy and lactation: A case-series report[J]. *Front Pharmacol*, 2018(9): 264. Doi: 10.3389/fphar.2018.00264.
 - [20] SHAO P, OU J, PENG M, et al. Effects of clozapine and other atypical antipsychotics on infants development who were exposed to as fetus: A post-hoc analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123373. Doi: 10.1371/journal.pone.0123373.
 - [21] NOVIKOVA N, CHITNIS M, LINDER V, et al. Atypical antipsychotic (clozapine) self-poisoning in late pregnancy presenting with absent fetal heart rate variability without acidosis and delayed peristalsis in the newborn baby: A case report[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49(4): 442-444.
 - [22] IQBAL M M, RAHMAN A, HUSAIN Z, et al. Clozapine: A clinical review of adverse effects and management[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2003, 15(1): 33-48.
 - [23] VERSTEGEN R H J, ITO S. Drugs in lactation[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(3): 522-531.
 - [24] LactMed. A database on drugs and lactation[EB/OL]. [2020-04-20]. <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
 - [25] ANDERSON P O, MANOQUERRA A S, VALDÉS V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk[J]. *Clin Pediatr(Phila)*, 2016, 55(3): 236-244.
 - [26] LIN Y X, XIONG J H, LIU J L, et al. Analysis of questions and special cases of the pharmacist outpatient with risk assessment and communication of drugs in pregnancy[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(3): 344-349.

收稿日期: 2020-10-14
(本文责编: 沈倩)