

临床药师对垂体瘤卒中合并哮喘患者的术后药学监护

刘静

(四川大学华西医院临床药学部药剂科 成都 610041)

摘要 本文介绍1例有哮喘病史的患者行经蝶垂体瘤切除术后哮喘加重的案例。临床药师根据垂体瘤卒中急症特征及氢化可的松药动学特点,为患者制定了个体化的糖皮质激素替代治疗方案。在患者出现明显哮喘症状时及时调整糖皮质激素和支气管扩张剂。使用低剂量的右美托咪定适当镇静改善患者烦躁,避免患者自主呼吸与呼吸机对抗导致哮喘治疗不佳。治疗过程中,临床药师协助医师根据患者情况及时调整治疗方案,充分体现了临床药师在外科围手术期患者药物治疗管理中的价值。

关键词 垂体瘤卒中;经蝶入路;哮喘;糖皮质激素替代治疗;脑脊液鼻漏;药学监护
中图分类号:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2019)10-0677-04

Postoperative Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacist in Patient with Pituitary Adenoma Apoplexy and Asthma

Liu Jing

Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

ABSTRACT This article described a case of asthma exacerbation after transsphenoidal pituitary adenoma resection in a patient with a history of asthma. According to the emergency characteristics of pituitary apoplexy and the pharmacokinetics of hydrocortisone, clinical pharmacist developed an individualized glucocorticoid replacement treatment for patient. A treatment program including stronger anti-inflammatory glucocorticoids and bronchodilators was recommended for patient when asthma symptoms worsen. Proper sedation with low dose of dexmedetomidine improved patient's irritability, avoiding poor asthma treatment due to confrontation between spontaneous breathing and ventilator. During treatment, the clinical pharmacist assisted the physician to adjust treatment program according to patient's condition, which fully reflected the value of clinical pharmacist in perioperative drug management.

KEY WORDS Pituitary apoplexy; Transsphenoidal approach; Asthma; Glucocorticoid replacement; Cerebrospinal fluid rhinorrhea; Pharmaceutical care

垂体瘤切除术后常出现皮质醇减少,可使体内隐匿的炎症性疾病显露出来。哮喘是常见的气道炎性疾病,皮质醇减少可诱发哮喘,而气道压力升高,又可增加垂体瘤经蝶入路术后脑脊液鼻漏发生风险。目前关于哮喘患者行经蝶入路垂体瘤切除术后糖皮质激素治疗和气道管理药物治疗的药学监护报道较少,本文报道了1例垂体瘤卒中合并哮喘患者的术后药学监护,为该类患者的合理用药提供参考依据。

1 临床资料

患者,男,63岁,身高169 cm,体重67 kg。因“头痛5年,突发加重伴呕吐1天”入院。入院前5年无明显诱因头痛,无伴恶心、呕吐、视力下降等症,未处理。1d前,患者突发剧烈头痛,不能忍受,伴呕吐胃内容物数次,非喷射性,不伴呕血、腹痛,否认意

识障碍、四肢抽搐及大小便失禁。既往史:哮喘病史数十年,控制良好。入院体检:T 38.8℃,P 78次/min,R 18次/min,BP 102/64 mmHg。神志嗜睡,查体不配合,双侧瞳孔等大等圆,直径3.0 mm,对光反射迟钝,生理反射存在,病理反射未引出。辅助检查:头部CT示垂体窝扩大,鞍区及鞍上见一混杂密度结节影,以稍高密度为主,最大截面约1.9 cm×1.9 cm,肿瘤性病变?其他?各项垂体激素检查,游离三碘甲状腺原氨酸(3.57 pmol·L⁻¹)轻微降低,游离甲状腺素(5.56 pmol·L⁻¹)和睾酮(<0.03 ng·ml⁻¹)明显降低,促甲状腺素(0.774 mU·L⁻¹)、泌乳素(17.55 ng·ml⁻¹)、皮质醇(8~10时,198.20 nmol·L⁻¹)和促肾上腺皮质激素(21.80 ng·L⁻¹)等均正常。入院诊断为“鞍区占位:垂体腺瘤伴卒中”。

2 主要治疗经过

入院当日起(2019年1月12日)补充左甲状腺素钠 125 μg , *po*, *qd* 和氢化可的松琥珀酸钠(首剂 100 mg, *ivd*, 维持 16 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$), 对症处理呕吐和头痛。D2 患者突发视力下降, 紧急经蝶行前颅底肿瘤切除术, 肿瘤卒中, 见大量血凝块。术后使用甘露醇 125 ml, *ivd*, *q8h* 减轻脑水肿。

D3 凌晨 1:00, 患者尿量达 800 $\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$, 予垂体后叶素 6 u, *iv*, 序贯口服去氨加压素 0.1 mg, *po*, *qd*。凌晨 3:00, 患者呼吸急促, 心电监护示氧饱和度(SpO_2)下降至 85%~95%, HR 108 次/min, R 56 次/min, BP 118/82 mmHg; 双肺呼吸音粗, 左肺可闻及少许哮鸣音, 考虑哮喘发作, 予以沙丁胺醇 200 μg 吸入(*inhal*), 必要时(*prn*), 布地奈德 2 mg, *inhal*, *bid*, 复方异丙托溴铵 2.5 ml, *inhal*, *bid*, 以及多索茶碱 300 mg, *ivd*, *qd* 解痉平喘。D4 哮喘再次发作, 停用氢化可的松, 使用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, *ivd*, *qd* 抗炎治疗。患者烦躁不安, 加用右美托咪定 32~64 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$, 静脉泵入(*ivpump*)镇静, 呼吸机辅助治疗。生化常规: 钠离子 134.7 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 钾离子 3.28 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 均偏低, 予以补充治疗。复查垂体相关激素, 游离三碘甲状腺原氨酸(1.27 $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、游离甲状腺素(8.90 $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和睾酮($<0.03 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)偏低, 促甲状腺素(0.136 $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)较前明显下降, 泌乳素(8.76 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)和促肾上腺皮质激素(10.01 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)等均正常。

D5 患者呈嗜睡状, 呼之能应, 吸氧 5 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, 呼吸平稳, 体温正常。生化常规显示钠离子、钾离子等均正常, 钙离子 2.02 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 略低。

D10 拔除鼻腔纱条, 患者诉有少许清亮液体流出, 偶有头痛不适, 不能排除脑脊液鼻漏可能, 嘱患者平躺。患者呼吸平稳, SpO_2 99%。

D11 患者意识好转, 鼻腔无脑脊液流出, 吸氧 3 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, 呼吸平稳, SpO_2 99%, 无发热、头痛、呕吐等不适。脑脊液检查结果示微量蛋白 0.62 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 葡萄糖 2.91 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 氯 118.9 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 有核细胞 $90 \times 10^6 \cdot \text{L}^{-1}$ 。停用右美托咪定和甲泼尼龙琥珀酸钠, 口服泼尼松片 5 mg, *po*, *qd*。

D15 复查各项垂体激素, 游离三碘甲状腺原氨酸(2.38 $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)、促甲状腺素(0.106 $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)和睾酮($<0.03 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)偏低, 游离甲状腺素(17.36 $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和促肾上腺皮质激素(12.39 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)等均正常。

D16 患者体温正常, 意识好转, 观察无脑脊液流出后出院。

3 治疗方案分析与药学监护

3.1 垂体瘤卒中合并哮喘的糖皮质激素治疗方案

垂体瘤是鞍区常见的分泌性肿瘤^[1], 根据激素分泌情况分为功能性腺瘤和无功能性腺瘤^[1,2]。手术是大多数垂体瘤治疗的首选方法, 可快速解除肿瘤对组织的压迫, 改善激素水平。经蝶入路手术与开颅手术相比, 在手术时间、创伤性、术后并发症等方面具有明显的优势^[3], 即便如此, 术后仍可出现垂体功能减退^[1]。既往认为无论下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)是否受损, 经蝶垂体瘤切除术的患者均需接受超生理剂量类固醇替代治疗^[4], 一方面弥补生理剂量不足, 另一方面提高心血管对儿茶酚胺敏感性、稳定溶酶体膜, 抑制炎症, 减轻手术应激反应等^[5]。

糖皮质激素也会造成诸多不良反应, 垂体瘤术后使用糖皮质激素与尿崩症发生率相关, 使用传统剂量的患者, 尿崩症发生率显著高于低剂量治疗的患者(52% *vs.* 34%, $P=0.025$)^[6]。此外, 长期使用糖皮质激素还可出现肾上腺抑制、骨质疏松、血糖和脂代谢紊乱等^[5,7]。2002年 Inder 等^[8]提出对术前 HPA 轴功能正常, 术后皮质醇大于 450 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 且没有激素缺乏症状的患者, 无需激素替代治疗。Wentworth 等^[7]研究认为皮质醇水平正常的患者, 经蝶行垂体瘤切除术后不采取激素替代治疗是安全可行的, 并可减少激素相关不良反应。

本例患者诊断为垂体瘤卒中, 入院后视力急剧下降, 提示瘤内出血或梗死, 为垂体瘤的严重急性表现, 患者可因腺体梗死出现垂体功能永久减退^[9], 出现血压波动, 意识不稳定, 视力下降或视野严重缺损等^[10], 甚至因肾上腺素分泌不足猝死, 此时应迅速补充足够的糖皮质激素。由于垂体瘤卒中的患者往往伴随恶心、呕吐, 此时静脉给药优于口服给药。氢化可的松是推荐药物^[10-12], 对 HPA 轴抑制作用小, 半衰期短, 每日多次给药可大致模拟正常的昼夜节律。氢化可的松蛋白结合率达 90%, 仅少量游离型具有生物活性^[13], 因此先给予负荷剂量的氢化可的松使蛋白饱和, 以保持后续输注的氢化可的松为游离状态, 迅速发挥疗效。2011年英国垂体瘤卒中诊疗指南^[11]中提示氢化可的松负荷剂量为 100~200 mg, 维持剂量为 100 mg, *q6h* (约 16.67 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$)。因此本案例中使用氢化可的松负荷剂量为

100 mg,维持剂量为 $16 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉泵入。

患者哮喘病史多年,术前控制尚可,术后哮喘症状明显。哮喘与经蝶入路切除垂体瘤术后并发症相互影响,垂体功能受损,皮质醇减少可诱发哮喘。经蝶入路手术后鼻腔填塞致患者呼吸不畅,可加重哮喘症状。Krysiak 等^[14]报道了1例因库欣综合征使支气管哮喘得到缓解,后又因切除垂体瘤,术后皮质醇减少使哮喘发作,这提示垂体瘤患者围手术期皮质醇变化,可影响其他与皮质醇相关的疾病改变。该报道中予以患者静脉滴注甲泼尼龙,氨茶碱和硫酸镁,雾化沙丁胺醇和异丙托溴铵,出院后继续服用泼尼松,患者哮喘症状得到良好控制。

本例患者术后哮喘发作,换用甲泼尼龙琥珀酸钠以及吸入用布地奈德混悬液,前者为人工合成的中效糖皮质激素,与其他全身用糖皮质激素相比,在肺泡上皮衬液中的分布容积最大,浓度最高,滞留时间最长^[15];后者为吸入用糖皮质激素,可迅速与支气管细胞表面特异性受体结合,以糖皮质激素非基因途径实现快速降低气道高反应性的作用。此外,加用其他扩张支气管的药物,及时有效控制患者哮喘症状。当患者哮喘充分缓解后,停用甲泼尼龙琥珀酸钠,换为口服泼尼松继续激素替代疗法,直至垂体瘤卒中相关症状稳定。

3.2 哮喘治疗对经蝶入路手术后脑脊液漏的影响

哮喘发作使得鼻腔气流流速增加,鼻腔内形成局部负压,颅压相对升高,导致脑脊液鼻漏发生风险增加,进而导致电解质异常,低钠血症和脑膜炎等术后并发症。Hanba 等^[16]研究发现哮喘是经蝶垂体瘤切除术后脑脊液鼻漏的独立预测因素,相比非哮喘患者,哮喘患者不仅发生脑脊液鼻漏的风险显著增高(4.7% vs. 2.7%, $P=0.022$),尿崩症(6.2% vs. 4.1%, $P=0.024$)和其他神经功能并发症发生率(13.0% vs. 9.6%, $P=0.010$),住院时间延长(7.8 d vs. 4.5 d, $P<0.001$),住院费用($\$148\ 309$ vs. $\$76\ 246$, $P<0.001$)均明显增加。因此,加强哮喘患者的气道管理,是减少行经蝶入路垂体瘤切除术后并发症的重要措施。

本例患者夜间烦躁,出现气道压力升高、呼吸急促等自主呼吸与呼吸机对抗的情况,耗氧量增加,哮喘加重,可致脑脊液漏久治不愈。人机对抗使血压波动,增加颅内压力和脑耗氧量,出血风险增加,因此适当镇静是有必要的^[17]。导致人机对抗的因素众多,尚无研究表明特定镇静药物改善人机对抗优于其他药物,咪达唑仑、丙泊酚及右美托咪定均可有

效镇静,改善人机同步,提高机械通气耐受性^[18, 19]。咪达唑仑和丙泊酚可抑制呼吸^[19],对哮喘患者不利。右美托咪定为 α_2 肾上腺素受体激动药,可产生较低水平的镇静,降低气道高反应性及无呼吸抑制作用的特点不增加气道负担^[20]。研究发现,右美托咪定($0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 10 min 输注完毕)与咪达唑仑($0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv)相比,不引起氧饱和度和呼气末二氧化碳分压下降,而咪达唑仑有轻度呼吸抑制($P<0.05$)^[21]。此外,与咪达唑仑相比,右美托咪定可减少机械通气持续时间($P=0.03$),提高患者疼痛沟通能力($P=0.01$)^[22]。根据药品说明书记载,右美托咪定输注剂量为 $0.2\sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时,呼吸频率和氧饱和度保持在正常范围,未见呼吸抑制。Takasak 等^[23]报道了两例严重哮喘患者因激越无法配合使用无创正压通气,采用右美托咪定镇静,维持 Ramsay 评分 2 分或 3 分,随后患者面罩通气和呼吸道症状明显改善。右美托咪定过量可致低血压和心动过缓,当剂量不超过 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,血压和心率与安慰剂组相比差异无统计学意义^[24]。经临床药师与医师讨论,为避免发生呼吸抑制,维持患者呼之即应的状态,避免低血压和心动过缓,采用不高于 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (患者实际剂量为 $0.48\sim 0.95 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 的右美托咪定镇静治疗。

3.3 临床药师在治疗过程中对患者实施的药学监护

根据患者疾病特点及药物治疗方案,临床药师主要从以下 3 个方面监测患者疗效和用药安全:① 患者意识状态、头痛、恶心、呕吐和视力变化反映了垂体功能稳定性和鞍区缺血状况,是手术及药物治疗有效性的集中体现,因此予以严密监测。而垂体相关激素水平和术后尿量可提示垂体轴功能改变,根据监测结果调整激素替代治疗以及尿崩药物治疗方案,同时监测水和电解质平衡,避免发生离子紊乱。此外,患者意识状态也是决定镇静治疗用药、剂量以及维持疗程的重要指标;② 监测血压、心率、呼吸等循环系统既是保证肾上腺功能稳定,也是观察哮喘治疗是否有效的指标,根据监测结果调整糖皮质激素、支气管扩张剂以及右美托咪定治疗方案;③ 脑脊液鼻漏及脑脊液相关检查、体温等是反映术后感染的重要指标,也能间接体现哮喘控制情况,因此均严密监测。

4 总结

通过本例合并哮喘的垂体瘤卒中患者的术后糖

皮质激素治疗与气道管理治疗分析,临床药师总结:
 ①皮质醇水平正常且无相关激素缺乏表现的患者,在垂体瘤切除术后或可无需糖皮质激素替代治疗,但垂体瘤卒中的急症表现需及时补充足量的糖皮质激素,可根据氢化可的松药动学特点,采用首剂负荷后持续静脉泵入氢化可的松的激素替代方案;②垂体瘤术后皮质醇改变可使此前隐匿的其他炎症性疾病显露出来,患者哮喘加重后,换用甲泼尼龙琥珀酸钠及吸入用布地奈德混悬液,应严密监测症状及各项指标,合理控制剂量及疗程,尽量避免 HPA 轴抑制;③哮喘可增加行经蝶垂体瘤肿瘤切除后脑脊液鼻漏风险,切实有效的气道管理有助于避免脑脊液漏久治不愈,减小颅内感染风险。

参 考 文 献

- 1 范慧洁, 杨雪, 崔国敏, 等. 垂体瘤术后患者腺垂体功能减退与激素替代治疗[J]. 中国实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(9): 876-878
- 2 王琳. 垂体瘤患者术后肾上腺功能与激素替代的评估[J]. 中国综合临床, 2016, 32(8): 757-761
- 3 邓光策, 李国峰, 曾敏敏, 等. 经鼻-蝶显微切除垂体腺瘤的疗效及对不同内分泌激素水平的监测意义[J]. 临床神经外科杂志, 2019, 16(1): 80-83
- 4 Tohti M, Li J, Zhou Y, et al. Is peri-operative steroid replacement therapy necessary for the pituitary adenomas treated with surgery? A systematic review and meta analysis[J]. PloS One, 2015, 10(3): e0119621
- 5 何文强, 马增翼, 叶红英, 等. 经蝶窦垂体腺瘤切除术围手术期糖皮质激素替代必要性的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(11): 1099-1103
- 6 Rajaratnam S, Seshadri MS, Chandy MJ, et al. Hydrocortisone dose and postoperative diabetes insipidus in patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery: a prospective randomized controlled study[J]. Br J Neurosurg, 2003, 17(5): 437-442
- 7 Wentworth JM, Gao N, Sumithran KP, et al. Prospective evaluation of a protocol for reduced glucocorticoid replacement in transsphenoidal pituitary adenectomy: prophylactic glucocorticoid replacement is seldom necessary[J]. Clin Endocrinol, 2008, 68(1): 29-35
- 8 Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(6): 2745-2750
- 9 金勇, 金鑫, 田沁森, 等. 垂体瘤卒中的研究进展[J].

中风与神经疾病杂志, 2017, 34(4): 378-379

- 10 赵东, 陈谦学. 垂体腺瘤卒中诊治的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(4): 270-272
- 11 Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy[J]. Clin Endocrinol, 2011, 74(1): 9-20
- 12 Chanson P, Lepage JF, Ducreux D. Management of pituitary apoplexy[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5(6): 1287-1298
- 13 张海英, 李玉珍. 糖皮质激素类药物的药理特性及合理应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2004, 2(3): 36-42
- 14 Krysiak R, Kedzia A, Okopien B. Relapse of asthma after surgical treatment of cushing's syndrome [J]. Acta Clin Belg, 2013, 68(3): 218-219
- 15 任少华, 胡华成. 糖皮质激素治疗急性呼吸衰竭的临床进展[J]. 医师进修杂志, 2001, 24(1): 51-54
- 16 Hanba C, Svider PF, Jacob JT, et al. Lower airway disease and pituitary surgery: Is there an association with postoperative cerebrospinal fluid leak? [J]. Laryngoscope, 2017, 127(7): 1543-1550
- 17 董谦. 右美托咪定治疗重症哮喘的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016(44): 8701-8702
- 18 朱慧芳, 王爱民. 机械通气人机对抗病人镇静治疗的研究进展[J]. 护理研究, 2011, 25(24): 2163-2164, 2245
- 19 卓婕, 孙永昌. 机械通气患者镇静镇痛药物的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6): 28-31
- 20 田笑, 李海峰, 及志勇, 等. 应用右美托咪定辅助镇静救治哮喘持续状态患者 1 例[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(8): 598
- 21 彭沛华, 陈燕, 曾毅. 右美托咪定和咪达唑仑用于清醒插管患者镇静的效果比较[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2428-2429
- 22 Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials[J]. JAMA, 2012, 307(11): 1151-1160
- 23 Takasaki Y, Kido T, Semba K. Dexmedetomidine facilitates induction of noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in patients with severe asthma[J]. J Anesth, 2009, 23(1): 147-150
- 24 Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, et al. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial[J]. Anesth Analg, 2010, 110(1): 47-56

(2019-04-09 收稿 2019-08-10 修回)