

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.028

临床药师参与1例感染性心内膜炎患者万古霉素 个体化给药药学实践*

赖 艳,赵春景,钱 妍,魏 来

(重庆医科大学附属第二医院药学部,重庆 400010)

摘要:目的 探讨临床药师在感染性心内膜炎患者合理用药中的作用。方法 临床药师参与1例感染性心内膜炎患者个体化使用万古霉素的治疗过程,建议医师选择合适的抗感染药物,并根据治疗药物浓度监测、临床疗效和病情变化及时调整用药方案,提供个体化的药学服务。结果与结论 临床药师为患者提供药学服务,提高了治疗依从性和临床疗效,减少了药品不良反应,能在合理用药中发挥重要作用。

关键词:临床药师;药学实践;感染性心内膜炎;万古霉素;血药浓度监测;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)24-0083-04

Participation of Clinical Pharmacists in the Individualized Administration of Vancomycin for a Patient with Infective Endocarditis

LAI Yan, ZHAO Chunjing, QIAN Yan, WEI Lai

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the rational use of drugs in a patient with infective endocarditis.

Methods Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with infective endocarditis using vancomycin for individualized administration. They suggested that physicians should select appropriate anti-infective drugs, adjust the medication plan in time according to the blood concentration monitoring, clinical efficacy and changes in disease conditions, and they provided individualized pharmaceutical care for patients. **Results and Conclusion** Through providing pharmaceutical care clinical pharmacists can improve patients' compliance and clinical efficacy, reduce adverse drug reactions, and they can play an important role in rational drug use.

Key words: clinical pharmacist; pharmaceutical practice; infective endocarditis; vancomycin; blood concentration monitoring; rational drug use

万古霉素是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)最常用的糖肽类抗菌药物。近年来,随着 MRSA

*基金项目:国家卫生计生委药政司委托研究课题[药政2015[36]号]。

第一作者:赖艳,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)330116318@qq.com。

性不良反应视神经炎、周围神经病变等^[1-4],其中血小板减少症、乳酸酸中毒等报道较多,而肝功能损伤报道少见。本例患者既往无肝病史,入院后查肝功能正常,止血药使用3d后停药,其余药物均在停用利奈唑胺后继续使用,故排除原发疾病及其他药物导致肝功能损伤可能。患者肺部感染,机体释放促炎细胞因子及其他促炎物质,也可导致中毒性肝损伤^[5],但停用利奈唑胺后,复查相关指标,感染仍较重,肝功能逐渐恢复正常,故考虑利奈唑胺引起肝功能损伤可能性大^[6]。药物导致肝功能损伤的机制主要与药物代谢异常、线粒体功能损伤、免疫损伤及遗传等因素相关,本例老年患者可能与特异质个体、代谢能力低下导致利奈唑胺在体内代谢较慢,产生蓄积作用有关^[7-8]。故在使用利奈唑胺时要定期监测肝功能指标,保证用药安全。

参考文献:

[1] HASHEMIAN SMR, FARHADI T, GANJPARVAR M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care[J]. Drug

Design Development and Therapy, 2018(12):1759-1767.

[2] 覃燕玲,梁桂才,李肖肖. 利奈唑胺不良反应类型及防治策略[J]. 中国处方药, 2019, 17(2):54-56.

[3] 李 佳,罗慧敏,范玉华,等. 老年患者使用利奈唑胺的临床评价及不良反应监测[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(11):1322-1327.

[4] KISHOR K, DHASMANA N. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update [J]. Current Drug Metabolism, 2015, 7(16):553-559.

[5] 孙国先,单 清,蔡 萍,等. 疑似利奈唑胺引发肝功能损伤患者的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9):1412-1415.

[6] MANFREDI R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice [J]. Ther Clin Risk Manag, 2006, 2(2):455-464.

[7] 李彩华,金 剑. 抗菌药物引起肝损伤的发病机制及临床特点[J]. 医药导报, 2016, 35(S1):76-78.

[8] 尹小萍,王 辰. 临床药师对抗菌药物致急性药物性肝损伤的药学监护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(10):1434-1436.

(收稿日期:2019-06-22)

检出率的上升,万古霉素得以广泛使用。但在治疗严重感染性疾病时,常需大剂量、长疗程和联合用药,因此在保证其疗效的同时,如何对药品不良反应进行防护也越来越受到重视。万古霉素存在肾毒性,故肾功能受损患者应以其血药浓度为依据设计个体化给药方案。本研究中就临床药师参与1例使用万古霉素后引起肾功能损伤的感染性心内膜炎患者进行血药浓度监测,并调整个体化用药方案的效果进行了探讨。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,50岁,体质量62 kg,4个月前受凉后出现发热(最高39℃),伴畏寒、头昏,同时出现活动后气促,上述症状反复,当地医院就诊考虑“败血症”,予以抗感染治疗后病情好转,就诊过程中体检发现心脏杂音,心脏彩超示“室间隔缺损”,因感染暂未行手术治疗。于入院前3天,患者突发头晕、黑朦、晕厥,床旁心电图示三度房室传导阻滞,予安置临时起搏器,现为进一步治疗就诊于我院。心脏彩超示主动脉瓣赘生物生成。入院诊断为:感染性心内膜炎;二尖瓣关闭不全;三尖瓣关闭不全;败血症。入院后第3天在全身麻醉状态下行主动脉瓣赘生物清除术、室间隔穿孔修补术、人工二尖瓣置换术、人工主动脉瓣置换术、三尖瓣成形术、永久起搏器置入术。术后予万古霉素抗感染及强心利尿等对症支持治疗。入院第6天,患者出现发热,咳嗽咳痰,有咯血伴少许血凝块,阵发性咳出少许血性黏痰。白细胞计数 25.89×10^9 个/L、中性粒细胞百分数95.3%、C反应蛋白187.0 mg/L、降钙素原1.65 ng/mL,均较前明显升高;痰涂片见少量革兰阳性球菌。患者血培养提示MRSA。请临床药师会诊后,抗感染方案调整为万古霉素1 g(每日2次)+利福平0.6 g(每日2次)+阿米卡星0.4 g(每日1次),静脉滴注。入院第9天,患者当日液体总摄入量为2 850 mL,尿量由术后的1 600~2 000 mL降至600 mL,查肾功能,血肌酐175.2 μ mol/L,计算肌酐清除率为39.10 mL/min。再次请临床药师会诊,临床药师和医师沟通后,建议停用阿米卡星,同时行万古霉素血药浓度监测,并根据肌酐清除率和血药浓度监测结果调整万古霉素剂量。患者经19 d的治疗后,血培养转阴,感染得到控制,肾功能逐渐好转,转当地医院继续治疗。肾功能指标变化情况见表1。

表1 肾功能指标变化情况

指标	3 d	9 d	10 d	12 d	19 d
血肌酐(μ mol/L)	85.70	175.20	165.80	130.60	102.50
肌酐清除率(mL/min)	79.94	39.10	41.32	45.07	67.17

2 临床药师参与药学实践

2.1 万古霉素与肾功能异常的相关性

判断万古霉素相关的肾毒性一般指经过数天万古

霉素治疗后,至少2次连续监测结果显示,血清肌酐增高(绝对增加值大于0.5 mg/dL或超过基础水平50%以上)且没有其他原因可解释,可视为发生了与万古霉素相关的肾毒性(VAN)^[1]。

患者入院诊断为感染性心内膜炎,既往无肾脏病史,血压正常,且相关疾病导致肾损伤的关联性不大,虽不能排除感染所致的肾功能异常,但出现肾损伤在调整抗感染方案使用万古霉素联合利福平和阿米卡星治疗5 d后,存在合理的时间关系,且肾功能异常是万古霉素和阿米卡星的常见不良反应,而其肌酐的升高值为基础水平的50%以上,符合VAN的判断。因此,临床药师会诊后,考虑患者出现肾功能异常主要为万古霉素和阿米卡星两药联用引起。据报道,万古霉素所致肾功能损害发生率约为5%,但合用氨基苷类药物后肾毒性的发生率可升至14%~35%^[2]。因此,临床药师建议停用阿米卡星,进行血药浓度监测,调整万古霉素剂量,患者肾功能逐渐好转。

2.2 万古霉素血药浓度监测的必要性

万古霉素是治疗MRSA感染最常用的抗菌药物,患者诊断为感染性心内膜炎,其病原学以草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌等革兰阳性球菌最常见。结合患者血培养结果提示MRSA,根据指南推荐^[3-4],使用万古霉素联合利福平和阿米卡星的方案合理^[5]。但由于万古霉素治疗指数窄、不良反应较重、药代动力学个体差异大,建议进行血药浓度监测,特别是肾功能不稳定(肾功能恶化或显著改善)和接受长期治疗(>3 d)的患者^[3],推荐监测血药谷浓度。

据报道,高龄、长期治疗、高谷浓度(30~65 mg/L)等是VAN的危险因素,其中万古霉素血药浓度 ≥ 10 mg/L的患者发病率要显著高于血药浓度<10 mg/L的患者,说明万古霉素的血药浓度与肾毒性密切相关^[6]。虽然万古霉素低谷浓度(<10 mg/L)能显著降低肾毒性,但现有研究认为,万古霉素的持续低血药浓度与万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)的产生有关,当万古霉素血药浓度持续在10 mg/L以下时,有可能导致VISA的产生^[7]。因此,在万古霉素的使用过程中(包括长期治疗时),应使谷浓度维持在10 mg/L以上,才能取得临床治疗成功并有效防止耐药。患者应用万古霉素8 d后出现肾功能损伤,是否为谷浓度过高引起需进一步证实,如何在保证治疗血药浓度的前提下尽可能降低肾毒性仍需进一步研究,因此有必要对其进行血药浓度监测。

2.3 万古霉素的血药浓度监测和药学监护

指南推荐的万古霉素的血药谷浓度需要维持在10 mg/L以上,对于感染性心内膜炎等复杂感染,建议维持在15~20 mg/L,以达到有效治疗浓度^[8-9]。目前患者已出现肾功能损伤,而感染性心内膜炎的治疗需要长疗程、大剂量的联合给药,因此临床药师协同医生共同拟定了万古霉素的目标治疗谷浓度为10~15 mg/L。

患者目前已使用万古霉素治疗 8 d, 已达到稳态血药浓度(每日 2~3 次, 第 4 次剂量后可达稳态浓度), 建议可在给药前 30 min 取血监测万古霉素谷浓度, 并及时根据其水平调整给药剂量。治疗第 9 天, 当日监测万古霉素谷浓度结果高于临床药师和医师为患者拟订的目标, 结合患者肌酐清除率, 建议当日停用万古霉素。治疗第 10 天, 再次监测万古霉素的血药浓度, 在目标浓度以内, 结合当前肾功能, 调整万古霉素的给药方案为 1 g, 24 h 1 次, 嘱用 250 mL 溶剂稀释, 滴注时间大于 1 h。治疗第 12 天, 监测万古霉素谷浓度为 12.75 mg/L。因此继续按此方案给药, 治疗第 19 天, 监测万古霉素谷浓度为 11.45 mg/L。患者病情好转, 转当地医院继续治疗。

在万古霉素的实际监护中, 监测时机的选择和剂量调整的方法非常重要。监测时机一般选择在万古霉素血药浓度达到稳态后, 给药前进行监测, 但对于肾功能不稳定的患者, 需根据肾功能变化灵活选择监测时机, 必要时需要随时监测。本例患者进行血药浓度监测时, 万古霉素已使用 8 d, 血药浓度已达稳态。治疗第 10 天, 临床药师调整了给药方案, 此时再进行血药浓度监测时, 需要给药后第 4 剂再测定, 因此选择在第 12 天进行血药浓度监测。肾功能不全患者万古霉素排泄减少, 半衰期延长, 若按原给药剂量易引起血药浓度升高, 而经及时调整给药方案后, 患者血药浓度能回归到拟订的目标治疗窗内。

3 讨论

患者诊断为感染性心内膜炎、人工瓣膜置换术后, 感染性心内膜炎具有破坏力强、死亡率高的特点, 国际心内膜炎协会的调查数据显示, 感染性心内膜炎的住院死亡率可达 17.7%, 并发肾功能损伤会严重影响感染性心内膜炎的预后^[10]。2015 年欧洲心脏病学会中感染性心内膜炎管理指南^[11]指出, 感染性心内膜炎病原菌以革兰阳性菌为主, 同时治疗需关注 MRSA。治疗感染性心内膜炎时应于抗感染的同时采取积极的外科干预措施。在药物的选择上应选择杀菌剂, 并保证在赘生物中要有足够的药物浓度, 同时需大剂量、长疗程(一般为 4~6 周, 人工瓣为 6~8 周)。患者血培养为 MRSA, 而万古霉素是目前治疗 MRSA 感染的一线用药, 选择其作为抗 MRSA 治疗的主要用药是合理的。VAN 是万古霉素最主要的不良反应, 也是导致患者住院时间延长和终末期肾病发生率、病死率和住院费用增加的主要因素, 发生率为 5%~35%。研究表明, 谷浓度、给药剂量、疗程、输注方式、联用其他肾毒性药物和患者疾病状态可能是危重症感染性心内膜炎患者发生 VAN 的风险因素, 对于存在这些风险因素的危重症患者应加强监护。目前, 关于万古霉素致急性肾损伤的机制尚不完全明确, 可能与万古霉素致肾小管近曲端上皮细胞应激氧化有关。使用万古霉素引发肾损伤的患者停用万古霉素后

仅有 18%~35% 肾功能恢复正常。但感染性心内膜炎的抗感染治疗仍需大剂量、长疗程联合应用抗菌药物。

这一全程抗感染治疗中, 临床药师需充分发挥自己的专业所长, 为临床药物治疗提供更优的药学服务。感染性心内膜炎伴肾功能损伤患者的监护要点为停用可引起肾功能损伤的药物; 密切观察尿量、尿色变化; 保持出入量平衡; 保持体内电解质平衡和内环境稳定; 密切观察血肌酐、尿素氮的变化, 必要时进行血液透析。重症患者的病情较复杂, 药代动力学也较易受到多种因素影响, 故需个体化给药, 综合患者的病情制订治疗药物血药浓度监测和个体化给药服务, 改善结局。针对本例重症患者, 临床药师利用药学知识综合处理, 在评估患者病情的同时, 考虑万古霉素的长时间联合用药导致了肾毒性发生率升高, 因此停用了氨基苷类药物, 并在保证万古霉素治疗血药浓度的前提下对其进行血药浓度监测, 调整个体化给药方案, 减轻了肾毒性^[12]。在评价患者抗感染疗效, 监护治疗引起的肾毒性的同时, 临床还要警惕相关药物可能引起的其他不良反应, 如利福平的肝毒性, 万古霉素的耳毒性和红人综合征等, 在临床实践中不断提高专业水平, 发挥临床药师在重症患者临床治疗中的作用^[13]。

参考文献:

- [1] RYBAK MJ, LOMAESTRO BM, ROTSCHAFER JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 29(11): 1275-1279.
- [2] ALAM MT, PETIT RA, CRISPELL EK, et al. Dissecting vancomycin-intermediate resistance in staphylococcus aureus using genome-wide association[J]. Genome Biol Evol, 2014, 6(5): 1174-1185.
- [3] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 806-816.
- [5] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-250.
- [6] 胡佳丽, 张菁. 万古霉素肾毒性的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 394-399.
- [7] SAKOULAS G, GOLD HS, COHEN RA, et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(4): 699-704.
- [8] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-572.
- [9] 何志超, 伍俊妍, 邱凯峰. 万古霉素个体化给药临床药师指

- 引[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 78-82.
- [10] TAMURA K, ARAI H, YOSHIKAWA T. Long-term outcome of active infective endocarditis with renal insufficiency in cardiac surgery[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 18(3): 216-221.
- [11] HABIB G, LANCELOTTI P, IUNG B. 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis: a big step forward for

- an old disease[J]. Heart, 2017, 102(13): 992-997.
- [12] 孔令提, 石庆平. 万古霉素个体化给药方案的研究进展与展望[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 1005-1008.
- [13] 梁晓艳, 梁旭霞. 临床药师参与肾移植术后重症肺炎的感染治疗实践[J]. 中国药业, 2018, 27(1): 87-91.

(收稿日期: 2019-06-22)

· 个案 ·

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.029

醒脑静注射液致皮疹 1 例

郭双毅, 曹源源[△]

(湖北省十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442000)

中图分类号: R932; R288

文献标识码: D

文章编号: 1006-4931(2019)24-0086-01

1 临床资料

患者, 女, 54岁, 因“车祸致头部及髌部肿痛、活动障碍 1 天余”于 2019 年 3 月 22 日在外院行骨盆骨折外固定支架术, 术后就诊于我院重症医学科, 既往体健, 无其他基础性疾病, 无药物、食物过敏史。入院体格检查示, 体温 36.4℃, 脉搏 93 次/分, 呼吸 20 次/分, 血压 156/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 院外 CT 提示蛛网膜下腔出血, 左锁骨肩峰端骨折, 左侧第 4、5 肋腋后段骨折, 右第 3 肋骨骨折, 右侧髌骨、髌臼及双侧耻骨、坐骨支骨折; 左额顶部头皮血肿, 右肾上腺挫裂伤并血肿形成; 心电图未见明显异常。积极完善血常规分析, 凝血功能、肝功能和电解质, 胸部 X 线摄片及骨盆 CT 等检查。后行手术治疗, 术后嘱严格卧床休息, 行抗感染 (注射用头孢替唑钠 2 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 2 次/日), 护胃 (注射用雷贝拉唑 20 mg 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 1 次/日), 脱水 (甘露醇注射液 125 mL 静脉滴注, 2 次/日), 预防癫痫 (注射用丙戊酸钠 0.4 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 50 mL 静脉泵入, 2 mL/h 起), 补液 (醋酸钠林格注射液 500 mL 静脉滴注, 1 次/日), 营养支持 [中/长链脂肪乳注射液 (C8-24) 250 mL 静脉滴注, 1 次/日], 祛痰 (盐酸氨溴索注射液 30 mg 加入葡萄糖注射液 100 mL 静脉滴注, 3 次/日) 等对症支持治疗。患者因颅脑损伤导致意识障碍, 为促醒, 3 月 23 日给予醒脑静注射液 (无锡济民可信山禾药业股份有限公司, 国药准字 Z32020564, 批号为 181008, 规格为每支 5 mL) 20 mL 加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 1 次/日。3 月 24 日早上查房时发现, 患者全身皮肤出现散在片状红斑、丘疹, 未见明显水疱、糜烂及渗出, 其中背部、颈部皮疹尤为严

重。请皮肤科医师会诊后, 疑为静脉滴注醒脑静注射液引起的药品不良反应 (ADR), 遂立即停药, 予炉甘石洗剂, 3 次/日, 氯霉素泼尼松搽剂, 2 次/日, 治疗数日后皮疹消退, 过敏症状好转。

2 讨论

醒脑静注射液是由麝香、郁金、冰片、栀子等制成的复方制剂, 临床用于气血逆乱、脑脉瘀阻所致中风昏迷、偏瘫口喎; 外伤头痛, 神志昏迷; 酒毒攻心, 头痛呕恶, 昏迷抽搐; 脑栓塞、脑出血急性期、颅脑外伤, 急性酒精中毒见上述症候者。该患者在术后第 1 天静脉滴注醒脑静注射液, 次日发生 ADR, 因 ADR 与用药时间存在相关性, 停用该药并进行相应治疗后症状明显缓解, 故 ADR 很可能为该药品引起。醒脑静注射液说明书中记载的 ADR 为皮疹等过敏反应。据报道, 醒脑静注射液导致皮疹的 ADR 可能与制剂生产工艺有关, 限于目前中药制剂生产工艺水平, 不能有效清除所含杂质, 使其成为可疑致敏原, 从而导致 ADR^[1-2]。因此, 医护人员应密切观察患者在用药过程中的病情变化, 尽早发现 ADR, 并及时处理^[3-5]。

参考文献:

- [1] 蒋云, 任芳, 成永. 15 例醒脑静不良反应分析[J]. 江苏医药, 2011, 37(1): 118.
- [2] 甄娜. 醒脑静注射液致不良反应 20 例文献分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(23): 4991-4992.
- [3] 闫位娟. 中药注射剂致敏性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2009.
- [4] 冯静. 住院患者醒脑静注射液使用情况调查[J]. 医药导报, 2017, 36(1): 84-87.
- [5] 黄德耀, 成芳梅. 醒脑静注射剂说明书存在的缺陷及对策[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(25): 108-109.

(收稿日期: 2019-04-10)

第一作者: 郭双毅, 男, 硕士研究生, 医师, 研究方向为神经外科疾病的诊治, (电子信箱) 352036454@qq.com。

[△]通信作者: 曹源源, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床合理用药, (电子信箱) caoyuanyuan@bjmu.edu.cn。