

血液透析伴亚急性感染性心内膜炎患者的药学监护^Δ

刘震*,侯幸赞,恽芸蕾,陈万生[#](上海长征医院药材科,上海 200003)

中图分类号 R542.4²;R939.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4150-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.39

摘要 目的:探讨临床药师在血液透析伴亚急性感染性心内膜炎(IE)患者抗感染药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例血液透析伴亚急性IE患者的抗感染药物治疗过程,根据药物抗菌谱、实验室和影像学检查结果和患者的病情变化,协助医师优化用药方案,先后建议亚胺培南西司他丁钠应在血液透析后给药,调整替考拉宁的首剂量,首次给予万古霉素负荷剂量1 g,于每次透析结束后给予维持剂量0.5 g,并根据血药浓度监测结果调整其使用剂量;在治疗过程中,临床药师密切观察抗感染药物治疗效果及药品不良反应,并进行血药浓度监测、用药提醒和用药教育等药学监护。结果:医师部分采纳临床药师建议,患者未再出现发热症状,血象恢复正常,心脏彩超未见异常,准予出院。结论:临床药师通过调整血液透析伴亚急性IE患者抗感染药物的剂量、评价药物疗效、监测药品不良反应,并定期监测万古霉素血药浓度,协助医师优化治疗方案,确保了患者用药的安全、有效。

关键词 亚急性感染性心内膜炎;血液透析;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for A Patient with Hemodialysis Complicated with Subacute Infective Endocarditis

LIU Zhen, HOU Xingyun, YUN Yunlei, CHEN Wansheng (Dept. of Pharmacy, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists providing pharmaceutical care for hemodialysis patients complicated with subacute infective endocarditis (IE). METHODS: Clinical pharmacists participated in the anti-infection treatment for a hemodialysis patients complicated with subacute IE, according to the antimicrobial spectrum, laboratory and imaging findings, and patient's condition changes, assisted physician to optimize the regimen, clinical pharmacists suggested to give imipenem cilastatin sodium after hemodialysis, adjust the initial dose of teicoplanin and give 1 g vancomycin firstly, and maintained 0.5 g after hemodialysis, then adjust its dose based on blood plasma concentration; during treatment, clinical pharmacists closely observed the treatment effect and adverse reactions, providing blood plasma concentration monitoring, medication reminding and medication education. RESULTS: Physicians adopted parts of suggestions of clinical pharmacists, no fever was found, hemogram returned to normal, no abnormal echocardiography, and patient discharged. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists guarantee the safety and efficacy of drug use by adopting dose of anti-infection drugs, evaluating efficacy, monitoring adverse reactions and vancomycin plasma concentration, and assisting physicians to optimize treatment regimen.

KEYWORDS Subacute infective endocarditis; Hemodialysis; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

感染性心内膜炎(Infective endocarditis, IE)是指病原微生物迁徙至心瓣膜或心室壁内膜的感染。临床表现主要为发热、贫血、赘生物脱落所致的脑栓塞和肢体栓塞、瓣膜及其支持结构损伤所致的血流动力学变化和心力衰竭^[1-2]。IE的发病率较低,病死率很高,住院患者病死率可达20%~30%,是一种严重威胁患者生命安全的疾病^[3]。抗感染是IE治疗的重要组成部分,抗菌药物的规范、足疗程使用尤为关键,需根据患者临床症状制订和调整治疗方案。2015年5月,我院收治了1例血液透析伴亚急性IE患者,临床药师与医师一起制订和调整了用药方案,并全程监测用药,取得了良好的治疗效果。本文通过介绍该患者的治疗过程及药学监护,探讨临床药师在同类疾病抗感染药物治疗中的作用。

1 病例资料

患者男性,55岁,因“反复发热4月余”入院。患者有2型糖尿病史13年,于三餐前皮下注射门冬胰岛素注射液8 U控

制血糖,疗效一般;血肌酐升高10年,维持性血液透析9年,每周3次;于10年前诊断为病毒性乙型肝炎、活动性肝硬化,给予恩替卡韦抗病毒治疗;高血压病史7年,最高血压160/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),口服盐酸可乐定、硝苯地平、琥珀酸美托洛尔和缬沙坦等药物治疗,血压控制在120/80 mm Hg左右;2年前患者在当地医院检查时发现双肾多发囊肿,未予治疗。患者吸烟史30余年,每日吸烟40支;饮酒史20余年,每日饮白酒约500 ml,已戒酒5年。患者无家族遗传病史,无药品不良反应和药物过敏史。患者主诉于4月前不明原因反复出现发热,最高体温39.8℃。外院曾给予头孢替安、美洛西林钠舒巴坦钠、克拉霉素、莫西沙星、哌拉西林钠他唑巴坦钠和阿奇霉素等抗感染治疗,但仍反复发热。为求进一步诊疗,患者于2015年5月12日至我院就诊,门诊以“慢性肾衰竭、发热查因”收治入院。入院查体:体质量72 kg,体温38.5℃,脉搏(P)84次/min,呼吸(R)18次/min,血压(BP)170/100 mm Hg。精神状态欠佳,体质量近4个月无明显变化,饮

Δ基金项目:上海医院药学科科研项目(No.2014-YY-01-12)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-81886191。

E-mail:116688502@qq.com

[#]通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:021-81886191。E-mail:chenws126@126.com

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

食正常,大便每日2次,便秘,睡眠无异常。血常规检查:白细胞计数(WBC) $10.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%) 77.96%,C反应蛋白(CRP) 89.8 mg/L,丙氨酸转氨酶(ALT) 13 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST) 17 U/L,肌酐 $620 \mu\text{mol/L}$,血糖 11.9 mmol/L ,乙肝表面抗原(+),乙肝e抗原(+),乙肝核心抗体(+).入院诊断:(1)慢性肾衰竭CKD-5D期,糖尿病肾病;(2)高血压2级,高血压性心脏病;(3)2型糖尿病;(4)病毒性肝炎,肝炎后肝硬化;(5)发热原因待查。

2 治疗过程

患者入院后,低盐的正常饮食,并行降血压、调血脂等对症治疗,每周血液透析3次,并及时采集静脉血进行病原菌培养。在血培养结果出来之前,经验性地选用注射用磺苄西林钠4 g,ivgtt,qd抗感染治疗。入院第7天,患者症状无明显缓解,仍有反复畏寒、发热症状,血常规示WBC $12.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N% 85.2%,CRP 78.33 mg/L,血培养阴性。调整抗感染治疗方案,停用磺苄西林钠,改用注射用替考拉宁0.2 g,iv,q24 h+注射用亚胺培南西司他丁钠0.5 g,ivgtt,q12 h+甲硝唑氯化钠注射液0.5 g,ivgtt,q8 h。入院第12天,患者仍间断性发热,最高体温 $39.5 \text{ }^\circ\text{C}$,心脏彩超提示二尖瓣赘生物,不排除IE。入院第16天,对该患者进行会诊,确诊为IE。胸心外科医师建议停用目前抗感染方案,使用万古霉素抗感染治疗并继续行血培养。临床药师结合该患者的临床症状,提出万古霉素对于血液透析的患者应适当减少用药剂量,增加给药间隔时间,减慢滴注速度^[4],故建议首次给予万古霉素负荷剂量1 g,每次透析结束后给予维持剂量0.5 g,滴注速率应维持在 $10 \sim 15 \text{ mg/min}$ (1000 mg 的滴注时间应 $>1 \text{ h}$),并于第5次给药前,测定万古霉素血药浓度,尽量使血药谷浓度维持在 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$,推荐疗程 ≥ 6 周,医师采纳建议。患者应用万古霉素6周后,情况良好,无不适,未再出现发热症状,血象恢复正常,再次复查心脏彩超提示主动脉瓣、二尖瓣少量反流,无赘生物形成,暂时不具备手术指征,于入院第57天准予出院。

3 用药干预与药学监护

3.1 替考拉宁用药剂量的调整与药学监护

由于该患者多次血培养均为阴性,考虑曾多次入院进行抗感染治疗,无法排除医院感染的可能,在使用磺苄西林钠疗效不佳的情况下,医师经验性选用亚胺培南西司他丁钠+替考拉宁+甲硝唑抗医院感染治疗。患者入院时诊断为慢性肾衰竭CKD-5D期,入院第10天查血肌酐 $595 \mu\text{mol/L}$,计算其肌酐清除率为 12.63 ml/min 。由于患者每周血液透析3次,亚胺培南西司他丁钠可在血液透析过程中被清除,因此临床药师建议在血液透析后给予亚胺培南西司他丁钠,滴注时间至少 $20 \sim 30 \text{ min}$ 。替考拉宁的药品说明书明确指出,对于严重肾功能不全或血液透析者,前3天按常规剂量给药,第4天开始调整剂量,按常规剂量的 $1/3$,每日1次,或按常规剂量给药,每3日1次。临床药师再结合患者实际情况建议首次给予替考拉宁负荷剂量0.4 g,随后每日给予维持剂量0.2 g,第4天给药后每隔48 h给药1次。医师认为替考拉宁无法经血液透析清除,且患者处于无尿状态,0.4 g的负荷剂量对该患者而言过高,故医师部分采纳临床药师建议,给予替考拉宁0.2 g,iv,q24 h。临床药师实施的药学监护包括:提醒医师亚胺培南西司他丁钠和替考拉宁联用时要注意使用时间,长期使用可能会导致耐药菌的过度生长,进而引发二重感染,应密切关注患者临床表现,及时给予对症治疗;提醒护士在滴注亚胺培南西司他丁钠时注意观察患者是否有精神症状的出现,若发生癫痫应立即停止滴注,并通知医师对症处理;替考拉宁在输液时会发生注射部位脓肿的现象,应注意静脉滴注速率,滴注时间不少于 30 min ;替考拉宁会产生一过性的肝、肾功能障碍,少数患者可发生耳、肾

毒性,该患者为慢性肾衰竭CKD-5D期,替考拉宁的清除较肾功能正常的患者缓慢,因此提醒患者一旦出现听力下降、耳鸣、头晕和头疼等不适症状,应立即告知医护人员。

3.2 万古霉素个体化给药方案的制订

入院第16天,该患者经胸心外科医师会诊后补充诊断为IE,拟换用万古霉素抗感染治疗。万古霉素静脉给药后,约 $80\% \sim 90\%$ 由肾脏以原型排泄,少量随胆汁和乳汁排泄;在肾功能正常的成人体内的半衰期($t_{1/2}$)约为6 h,严重肾功能不全者 $t_{1/2}$ 明显延长,可达 7.5 d ^[5]。由于高通量血液透析能清除约30%的万古霉素^[6],故临床药师参照《万古霉素临床应用中国专家共识》^[4]和朱曼等^[7]研究结果,根据患者体质量、透析时间和清除比例的差异,计算万古霉素的负荷剂量应为 $1.0 \sim 1.5 \text{ g}$ 。考虑到患者的疾病状态,临床药师建议首次给予负荷剂量1 g,随后于每次透析结束后给予维持剂量0.5 g,并于第5次给药前,测定患者体内万古霉素的血药浓度,使其维持在 10 mg/L 以上,而对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的复杂和重症感染(如血流感染、重症肺炎和IE等),血药浓度应维持在 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ ^[6,8],推荐疗程不少于6周。该患者第5次给药前测得的体内万古霉素的血药谷浓度为 10.49 mg/L ;于入院第28、32、37和49天血液透析前测定万古霉素血药浓度,其谷浓度分别为 17.85 、 16.55 、 18.37 和 19.46 mg/L 。值得注意的是,入院第49天该患者万古霉素血药浓度已接近 20 mg/L ,而当血药浓度 $>20 \text{ mg/L}$ 时,万古霉素致红人综合征等过敏反应的风险将会升高^[9],故建议暂停使用万古霉素1次。第51天,重新检查其血药浓度为 12.92 mg/L ,继续于每次血液透析结束后静脉滴注万古霉素0.5 g,直至疗程结束。入院第57天,患者一般情况良好,无不适,查体及心脏超声未见异常,准予出院。

4 讨论

由于血液透析患者机体抵抗力低下,加上长期尿毒症毒素、钙磷代谢紊乱对心脏瓣膜的影响,其IE发生率明显高于普通人群。当血液透析患者出现持续发热时应考虑IE的可能,注意患者有无新出现的心脏杂音或杂音性质改变,并及时行超声检查^[9]。患者入院前长期应用多种抗菌药物,入院后3次血培养结果均为阴性,结合影像学检查结果,最终经专家会诊确诊为IE。金黄色葡萄球菌是血液透析患者发生IE最常见的致病菌,因此经验性选择IE最佳治疗药物万古霉素治疗^[10]。万古霉素在体内基本不代谢,约 $80\% \sim 90\%$ 以原型经肾脏清除。患者维持性血液透析9年,无尿,每周行血液透析3次。结合患者基本情况,首次给予万古霉素负荷剂量1 g,随后于每次透析结束后给予维持剂量0.5 g,推荐疗程至少6周^[4]。由于血液透析方式、透析时间、透析剂量、透析器膜的特性存在差异,血药浓度监测是指导万古霉素给药方案及剂量调整的主要方法,建议在第5次给药前,测定万古霉素血药浓度,尽量使血药谷浓度维持在 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ 。根据万古霉素药品说明书和《中国国家处方集》的规定,万古霉素使用时应监测血药浓度,谷浓度不应超过 10 mg/L ^[11]。但近年来,国际上所有的指南和共识均建议万古霉素血药谷浓度应 $\geq 10 \text{ mg/L}$,其血药谷浓度过低($<10 \text{ mg/L}$)易诱导耐药的发生和治疗失败率的升高,较高的万古霉素血药谷浓度可显著改善患者预后,以保证达到治疗目标和提高临床有效率,而过高的谷浓度($>20 \text{ mg/L}$)则易引起药品不良反应^[12]。该IE患者使用万古霉素疗程相对较长,血液透析是万古霉素清除的主要方法,因此应密切监测患者血液中的药物有效浓度,万古霉素的输注速率应维持在 $10 \sim 15 \text{ mg/min}$ (1000 mg 输注时间应 $>1 \text{ h}$),防止输注过快或剂量过大出现红人综合征等过敏反应^[9]。临床药师告诫患者在输液时或输液后出现皮疹、瘙痒、头晕和恶心等不适症状时,应及时告知医护人员;多次与患者及家属进行交流、沟通,嘱患者食用含粗纤维的食物,保持大便通畅,切忌情绪激动,以免导致赘生物脱落,

注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克的药学监护

王立云^{1*}, 龚磊², 赵吉兰¹(1. 攀枝花市第二人民医院药剂科, 四川攀枝花 617000; 2. 遵义医学院附属医院药剂科, 贵州遵义 563003)

中图分类号 R973⁺.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4152-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.40

摘要 目的: 指导注射用尖吻蝮蛇血凝酶的临床合理使用, 为其药学监护提供依据。方法: 统计2009—2015年中国知网和维普数据库中收录的9例关于注射用尖吻蝮蛇血凝酶所致的过敏性休克病例的处理方法及转归, 结合1例遵义医学院附属医院静脉注射注射用尖吻蝮蛇血凝酶引起过敏性休克的病例, 进行分析。结果: 10例注射用尖吻蝮蛇血凝酶所致过敏性休克患者主要用药目的是手术前后以及月经流血过多等方面的止血; 用药剂量为1 U和2 U, 以iv, ivgtt方式给药; 过敏性休克发生的时间都在30 min内。结论: 部分患者使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶为超说明书用药, 给药方式也未遵照说明书; 该药所致过敏性休克病情发生迅猛, 应在严格按照说明书和权威文献的基础上用正规用药, 且用药前需做好应急预案, 确保用药安全。

关键词 注射用尖吻蝮蛇血凝酶; 过敏性休克; 药学监护

Pharmaceutical Care for Allergic Shock Induced by Heamocoagulase Agkistrodon for Injection

WANG Liyun¹, GONG Lei², ZHAO Jilan¹(1. Dept. of Pharmacy, Panzhihua Second People's Hospital, Sichuan Panzhihua 617000, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To guide rational use of Heamocoagulase agkistrodon for injection, and to provide reference for pharmaceutical care. METHODS: Treatment methods and outcome of 9 cases of allergic shock induced by Heamocoagulase agkistrodon for injection were retrieved from CNKI and VIP database during 2009-2015, and then analyzed statistically, based on one case of allergic shock induced by Heamocoagulase agkistrodon for injection in the Affiliated Hospital of Zhunyi Medical College. RESULTS: 10 patients with allergic shock induced by Heamocoagulase agkistrodon for injection mainly used the drug for hemostasis before and after surgery, heavy menstrual bleeding, etc., with dose of 1 or 2 U. Route of administration included intravenous injection and intravenous dripping. Allergic shock often occurred within 30 min after medication. CONCLUSIONS: The use of Heamocoagulase agkistrodon for injection in some patients belongs to off-label drug use, and route of administration is different from that stated in package inserts. Allergic shock induced by Heamocoagulase agkistrodon for injection occurs rapidly; the drug should be used strictly according to package inserts and authoritative literatures; emergency plan should be developed before medication in order to guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Heamocoagulase agkistrodon for injection; Allergic shock; Pharmaceutical care

减轻患者焦虑等不良情绪, 帮助患者树立战胜疾病的信心。

5 结语

临床药师通过对1例血液透析伴亚急性IE患者进行全程药学监护, 并结合药物抗菌谱、实验室和影像学检查结果以及患者病情变化, 协助医师优化用药方案, 通过血药浓度监测将万古霉素药物浓度控制在适宜的范围内, 不但解决了药物治疗过程中存在的问题, 同时也避免了药物治疗的潜在风险, 保证了临床用药的安全性及有效性。

参考文献

- [1] 陈勇, 刘双, 谢江. 右心感染性心内膜炎致脓毒性肺栓塞33例的临床特点与治疗[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(2): 100.
- [2] 陈凡, 钱志勇, 彭志勇, 等. 感染性心内膜炎182例临床分析[J]. 中国感染控制杂志, 2010, 9(2): 100.
- [3] 邱惠, 李虹伟. 感染性心内膜炎75例临床分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(6): 621.
- [4] 佚名. 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.
- [5] 王屏, 高笑舫, 张坚磊, 等. 应用蒙特卡罗模拟优化肾功能

不全患者MRSA感染时万古霉素的给药方案[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(3): 335.

- [6] Ariano RE, Fine A, Sitar DS, et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(4): 681.
- [7] 朱曼, 郭代红, 刘皈阳, 等. 万古霉素血药浓度监测与临床用药行为分析[J]. 中国药房, 2010, 21(14): 1 282.
- [8] 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: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285.
- [9] 郭伏平, 叶文玲, 李敏芝, 等. 血液透析患者合并感染性心内膜炎2例[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(3): 387.
- [10] 那开宪, 余平, 张桂云. 感染性心内膜炎诊治中的误区[J]. 中国临床医生, 2011, 39(4): 3.
- [11] 沈艳琳, 卜书红. 1例脓毒症合并急性肾衰竭患者使用万古霉素的药学监护[J]. 中国药房, 2012, 23(30): 2 790.
- [12] 李志玲, 徐峰, 胡文娟, 等. 新生儿万古霉素低谷浓度和高谷浓度肾毒性的比较[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(1): 29.

* 药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0812-5530943。E-mail: yndliying@126.com

(收稿日期: 2015-11-06 修回日期: 2016-07-15)
(编辑: 张元媛)