

临床药师参与1例病毒性脑炎伴继发性癫痫患者的药学监护[△]

吕 聪^{1*}, 刘世坤², 郭锦辉³, 贾素洁^{2#} (1. 广西壮族自治区民族医院/广西医科大学附属民族医院药剂科, 南宁 530001; 2. 中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013; 3. 新乡医学院第一附属医院药学部, 河南新乡 453100)

中图分类号 R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0254-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.31

摘 要 目的: 探讨临床药师在病毒性脑炎伴继发性癫痫患者治疗中的作用。方法: 临床药师参与1例病毒性脑炎伴继发性癫痫患者的药物治疗过程, 协助医师监测抗癫痫药物血药浓度、药物相互作用, 优化抗菌药物治疗方案。治疗过程中临床药师先后建议医师停用美罗培南, 更换为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g, ivgtt, q8 h+注射用盐酸万古霉素 1 g, ivgtt, q12 h 抗感染; 调整注射用丙戊酸钠用量为 0.4 g, ivgtt, q6 h 抗癫痫, 并避免药物相互作用, 密切监视患者生命体征; 停用 18 种氨基酸注射液及甘油果糖等, 以排除药物热。结果: 医师采纳临床药师建议。经过 48 d 的治疗, 患者病情得到了有效控制并出院。结论: 临床药师参与病毒性脑炎伴继发性癫痫患者的药物治疗过程, 根据血药浓度协助医师优化调整方案, 可最大程度地减少药物相互作用的发生, 确保临床治疗的安全、有效。

关键词 临床药师; 病毒性脑炎; 继发性癫痫; 抗癫痫药物; 丙戊酸; 美罗培南; 药物相互作用; 药学监护

Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Care for a Case of Viral Encephalitis Complicating with Secondary Epilepsy

LYU Cong¹, LIU Shikun², GUO Jinhui³, JIA Sujie² (1. Dept. of Pharmacy, Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital/National Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xingxiang 453100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the therapy for viral encephalitis complicating with secondary epilepsy. METHODS: Clinical pharmacists participated in the drug treatment for a patient with viral encephalitis complicating with secondary epilepsy, assisted doctor to monitor the blood concentration of antiepileptic drugs, drug interactions and to optimize antibiotics treatment plan. Clinical pharmacists suggested giving Cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection 3 g, ivgtt, q8 h+Vancomycin hydrochloride for injection 1 g, ivgtt, q12 h, instead of meropenem for anti-infective treatment; adjusting the dose of valproic acid to 0.4 g, ivgtt, q6 h, for antiepileptic treatment, avoiding drug interaction, closely monitoring vital sign. It was suggested to stop 18 kinds of Amino acid infections and glyceol and fructose so as to exclude drug fever. RESULTS: Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists. Patient's condition was effectively controlled after 48 d treatment and then the patient was discharged from the hospital. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in the therapy for viral encephalitis complicating with secondary epilepsy and assist physicians to optimize therapy plan according to blood concentration can minimize the occurrence of drug interactions and guarantee the safety and effectiveness of clinical therapy.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Viral encephalitis; Secondary epilepsy; Antiepileptic drugs; Valproic acid; Meropenem; Drug interactions; Pharmaceutical care

病毒性脑炎是一种常见的中枢神经系统感染性疾病,其中以单纯疱疹病毒性脑炎最常见,约 1/3 的患者出现继发性癫痫^[1-2]。而在继发性癫痫中,有 2.7%~27% 的癫痫发作易发展为难治性癫痫^[3],大大增加了临床诊治难度,其治疗目标为首先针对原发病进行抗病毒治疗以去除病因,再对加重原发病的脑炎后癫痫、感染等进

行对症处理和支持治疗。本文结合临床药师参与 1 例病毒性脑炎伴继发性癫痫患者的治疗实践,探讨临床药师利用血药浓度监测开展药学服务的切入点。

1 病例资料

患者女性,18 岁,体质量 45 kg,2014 年 7 月 10 日因“精神行为异常 2 周伴反复抽搐 10 d”入院。患者入院前 2 周出现胡言乱语,有视幻觉,遂至当地中医院治疗,诊

△ 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(No.14JJ7021)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-3121558。

E-mail:lvcong40935@163.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学及临床药理学。电话:0731-88618458。E-mail:sujiejia@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

断考虑“应激性精神障碍”,对症处理后症状无好转(具体治疗方案不详),转入上级医院行脑电图检查未见明显异常,未予特殊治疗。10 d前患者出现抽搐、四肢肌肉僵硬,每次20 min左右,3~4次/d,伴意识障碍,未予特殊诊治,急诊以“病毒性脑炎”收治入院。患者3岁时有一次“痫性发作”史,否认其他传染病史。入院查体:体温38.1℃,脉搏74次/min,呼吸20次/min,血压131/81 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血糖6.9 mmol/L;神志浅昏迷,双侧瞳孔等大等圆,直径约4 mm,对光反射灵敏,颈强直,四肢强直伴抽搐,肌张力正常,肌力及深浅感觉不合作,左侧膝腱反射减弱,内科检查无特殊。入院诊断:颅内感染;继发性癫痫(癫痫持续状态);肺部感染。

2 治疗过程

患者入院后给予阿昔洛韦500 mg, ivgtt, q8 h抗病毒;甘露醇125 mL, ivgtt, q12 h+甘油果糖250 mL, ivgtt, qd脱水降颅压;先后交替使用地西泮10 mg缓慢静脉推注(2~5 mg/min)、丙泊酚50 mg, iv(临时医嘱)、咪达唑仑50 mg, ivgtt(临时医嘱)镇静;以及苯巴比妥(Phenobarbital, PB)100 mg, im, q8 h+注射用丙戊酸钠(Valproic acid, VPA)0.4 g, ivgtt, bid+VPA片0.2 g, bid, 鼻饲+卡马西平(Carbamazepine, CBZ)片0.2 g, bid, 鼻饲控制癫痫发作;头孢哌酮钠他唑巴坦钠2 g, ivgtt, q8 h抗感染。第8天,患者癫痫发作次数减少,监测VPA血药浓度为55.63 μg/mL,达有效血药浓度(有效血药浓度为50~100 μg/mL)。第12天,患者仍有高热,痰培养示鲍曼不动杆菌阳性(+),感染控制欠佳。医师将抗菌药物改为注射用美罗培南1 g, ivgtt, q8 h,同时停用VPA片,将注射用VPA由0.4 g, ivgtt, bid调整为0.4 g, ivgtt, q8 h, CBZ片加至0.4 g, bid, 鼻饲抗癫痫,并停用PB。第20天,监测VPA血药浓度为10.30 μg/mL、CBZ血药浓度为0.72 μg/mL,因VPA和CBZ血药浓度下降(第15天监测到的CBZ血药浓度为1.34 μg/mL)及患者肺部感染治疗欠佳,请临床药师会诊。临床药师考虑美罗培南与VPA合用可引起VPA血药浓度下降,建议停用美罗培南,换为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g, ivgtt, q8 h联合注射用盐酸万古霉素1 g, ivgtt, q12 h抗感染,VPA可继续使用,定期监测血药浓度,医师采纳上述建议。第34天,医师给予18种氨基酸注射液改善患者营养状况,复查VPA血药浓度为30.90 μg/mL,患者仍有间断抽搐,但持续时间缩短,临床药师考虑患者VPA血药浓度仍未达有效范围,建议调整VPA用量为0.4 g, ivgtt, q6 h,同时继续监测血药浓度;查G实验、GM实验,复查胸片、血常规以及降钙素原(PCT),判断患者发热是否为感染性发热,若为非感染性发热,可停抗感染药物。医师同意临床药师意见。第37天,监测VPA血药浓度为56.50 μg/mL,患者抽搐发作基本控制。第41天,患者出现高热,最高体温为39.9℃,尿培养为假丝酵母菌感染,临床药师考虑患者无明显感染征象,对退热药物不敏感,符合中枢发热特点,

不排除药物热引起可能,患者可进食且颅内压不高,建议停用18种氨基酸注射液及甘油果糖等药物,以排除药物热;复查尿常规及尿培养,若尿常规示真菌(+)和尿培养为真菌,可加用氟康唑抗真菌。医师采纳上述临床药师建议,结果未发现真菌感染,暂不加用氟康唑抗真菌治疗。第44天至出院,患者体温36~37.2℃,偶有抽搐,多于情绪激动时发生。第48天患者抽搐发作得到有效控制,予以出院。

3 讨论

3.1 抗癫痫药物(AEDs)血药浓度监测

本患者起始给予注射用VPA 0.4 g, ivgtt, bid, 同时鼻饲VPA片0.2 g, bid,用药后癫痫发作次数减少;第12天停用VPA片,注射用VPA剂量改为0.4 g, ivgtt, q8 h, 并加用CBZ片0.2 g, 鼻饲, bid。临床药师结合患者病情及前期治疗过程,以及当前多药联合治疗现状,建议监测VPA及CBZ血药浓度,医师接受建议并采纳。患者VPA及CBZ血药浓度见表1。

表1 患者VPA及CBZ血药浓度			
Tab 1 Blood concentration of VPA and CBZ			
入院时间	VPA, μg/mL	CBZ, μg/mL	临床效果
第8天	55.63		癫痫发作次数减少
第15天	9.53	1.34	癫痫发作
第19天	3.91		癫痫发作
第20天	10.30	0.72	癫痫发作
第34天	30.90		癫痫逐渐控制
第37天	56.50		癫痫基本控制

3.2 VPA与美罗培南相互作用分析

VPA与美罗培南之间的相互作用国内外均有报道^[4-8],癫痫患者合用VPA和美罗培南时会出现VPA血药浓度急剧下降,甚至癫痫发作的情况。美罗培南属于碳青霉烯类非典型β-内酰胺类抗菌药物,与其他碳青霉烯类药物一样,本身具有一定的中枢神经系统不良反应,目前认为其作用机制为与中枢神经系统抑制性神经递质γ-氨基丁酸受体结合,阻断了γ-氨基丁酸A型受体的作用,改变了神经突触传递兴奋性和抑制性的平衡,导致中枢兴奋作用增强,从而使癫痫发生的危险性增高。两者相互作用在美罗培南说明书中也有提示:“禁止与VPA合用”;在2013年新修订的VPA缓释片、注射用VPA说明书中均提及“当与碳青霉烯类药物合用时”,可导致VPA在血液中的水平降低,并建议避免对VPA水平稳定的患者联合使用碳青霉烯类药物。关于美罗培南与VPA之间的相互作用机制仍不明确,有研究认为,美罗培南对VPA的影响可表现在VPA的吸收、分布、代谢、排泄多个环节,如抑制肠道转运体对VPA的吸收,抑制葡糖醛酸化丙戊酸(VPA-G)的肠肝循环,促进肝脏水解,减少VPA从红细胞到血浆的分布,促进VPA-G经肾脏排泄,最终导致VPA血药浓度显著降低^[6-8]。同时在试验中又发现,美罗培南降低了VPA-G的水解作用,使之无法在肝脏重新生成有效的VPA,导致绝大部分VPA都通过肠道微生物迅速分解^[9]。所以,美罗培南的抑制是双重

机制,既提高了VPA的体内清除率,又阻止了VPA-G水解成VPA。

3.3 AEDs之间的相互作用分析

本患者癫痫发作难以控制,同时合用了多种AEDs,而AEDs的合用往往存在着药物间的相互作用,易引起血药浓度的波动,影响治疗效果。目前,关于AEDs的相互作用有较多报道,而3种AEDs同时使用相互影响的研究报道较少。其中,PB及CBZ均为肝药酶诱导剂,PB可使肝细胞色素P₄₅₀酶(CYP)含量升高130%,并能增加肝血流量,从而加速VPA的代谢;另外,PB能减少VPA的肠肝循环,故PB与VPA合用可引起VPA血药浓度下降约25%^[10]。CBZ已被证实是CYP2C9酶的中等强度诱导剂,也是CYP3A4酶的强诱导剂,因具有自身诱导作用,还可降低自身血药浓度;其与VPA合用时可导致VPA峰浓度降低^[11]。而VPA为肝药酶抑制剂,体内代谢过程复杂,是众多代谢酶[CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP2B6、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)1A6、UGT1A9、UGT2B7和谷胱甘肽-S-转移酶(GST)等]的底物,合用能诱导或抑制上述代谢酶的药物均可能使其血药浓度降低或升高^[12]。此外,CBZ与PB之间、VPA与CBZ或PB之间等也存在错综复杂的相互作用。因此,在三者合用的情况下,虽CBZ、PB均可降低VPA的血药浓度,但与本患者VPA血药浓度降低程度不相符,如此低的血药浓度水平更可能是由抗感染药物美罗培南引起,但不排除CBZ和PB为影响VPA血药浓度因素之一。临床药师通过持续监测VPA和CBZ血药浓度,并结合患者临床表现,以及查阅国内外文献、药品说明书等资料,确认并使医师认可美罗培南可明显降低VPA的血药浓度、降低临床疗效,联合应用AEDs控制癫痫发作时,应警惕其药动学和药效学相互作用的发生。

3.4 抗菌药物的选择

患者癫痫持续状态时气道通气不畅,且处于浅昏迷状态,呕吐物、呼吸道分泌物吸入易导致吸入性肺炎,故应及时应用抗菌药物。患者入院时有发热,合并肺部感染,考虑患者从其他医院转入,院内感染可能性大,入院后经经验性给予头孢哌酮他唑巴坦2 g, q8 h, ivgtt抗感染治疗,同时积极进行痰培养、血培养及药敏检查。第12天痰培养结果为鲍曼不动杆菌阳性(+),药敏结果提示对头孢哌酮舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、替加环素、奈替米星、环丙沙星、左氧氟沙星等敏感。医师考虑患者仍持续发热,结合血常规、红细胞沉降率、C反应蛋白、PCT及药敏试验结果,改用敏感药物美罗培南继续抗感染治疗。但考虑到美罗培南与VPA存在相互作用,临床药师会诊后建议停用美罗培南。同时,结合患者血培养(培养出鲍曼不动杆菌)及药敏结果,根据2012年《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》:舒巴坦对不动杆菌属细菌具抗菌作用,故含舒巴坦的复合制剂对不动杆菌具良好的抗菌活性;万古霉素主要对革兰氏阳性菌有效,对表皮葡萄球菌有很高的敏感性,首选用于葡萄球菌严重感染,考虑患者为混合性感染,建议换用头孢哌酮舒巴坦3 g, ivgtt, q8 h联合万古霉素1 g, ivgtt, q12 h抗感染治疗。临床医师采纳了上述建议,患者体

温逐渐恢复正常,双肺听诊湿啰音明显减少,血常规示白细胞、中性粒细胞正常,肺部感染较前好转。

4 结语

病毒性脑炎患者常伴癫痫持续状态和感染,癫痫频繁发作有加重感染的可能,感染控制欠佳导致的高热也有可能引起癫痫症状加重。癫痫的治疗以单药为首选,但对于难治性癫痫患者仍需联合用药,在联合应用AEDs过程中应密切监测其血药浓度。AEDs的血药浓度受多种因素的影响,药量不足或超量都可能使症状不能控制,还可导致症状频繁发作或加重。而VPA与碳青霉烯类药物、AEDs与AEDs之间都存在相互作用,因此临床上在VPA与美罗培南联合应用的情况下,应密切监测VPA血药浓度,指导抗癫痫治疗,在有选择的情况下应尽量避免美罗培南与VPA联合应用,还应避免具有相互作用的AEDs的联合治疗。

本患者病情重、情况复杂,应用药物的种类多、数量大。临床药师在参与本患者的治疗过程中,充分发挥了自身药学专业优势,积极查阅相关资料,根据AEDs血药浓度监测结果提醒医师注意VPA与美罗培南及AEDs之间的相互作用,制订了合适的抗菌药物治疗方案等,积极为临床医师提供了合理的用药建议,得到了医师的认可,充分体现了血药浓度监测及药学监护在临床治疗中的价值。因此,临床药师参与药学监护有助于临床用药的合理选择,从而确保临床治疗的安全、有效。

参考文献

- [1] 吴江,贾建平,崔丽英,等. 神经病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2013,9(2):194-195.
- [2] EFNS, European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(8):348-355.
- [3] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(9):661-666.
- [4] Yoon H, Kim DH. Unusual drug reaction between valproate sodium and meropenem[J]. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(3):316-318.
- [5] Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Alvarez Díaz AM, et al. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients[J]. *Neurologia*, 2012, 27(1):34-38.
- [6] 曹迪,张旭辉,高璇,等. 美罗培南与丙戊酸药物相互作用的病例报道与分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2011, 20(5):309-311.
- [7] 齐晓莲,张小莉. 美罗培南引起丙戊酸钠血药浓度降低案例分析[J]. *中国药师*, 2010, 13(4):557-558.
- [8] 孙浩,徐英宏,杨振宇,等. 美罗培南致丙戊酸血药浓度显著降低的案例分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(20):1651-1653.

基于循证医学建立我院人血白蛋白临床使用评价的标准^Δ

程娟^{1*}, 吴华^{1#}, 吴国翠², 徐晓娣¹, 赵黎明¹, 李阳¹, 张灵¹, 袁颐捷¹, 凌琳¹ (1. 合肥市滨湖医院药学部, 合肥 230601; 2. 安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 合肥 230032)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0257-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.32

摘要 目的: 建立我院人血白蛋白(HSA)临床使用评价标准, 为其专项点评和临床合理使用提供依据。方法: 我院临床药师利用医院信息系统和合理用药监测系统, 分析2014年全院HSA的使用情况及其主要适应证; 运用循证医学的方法, 以“白蛋白”“albumins”“albuminoid”和主要适应证(如“肝肾综合征”等)为关键词, 检索Cochrane Library、PubMed和Embase等数据库, 收集相关循证医学证据, 根据其证据水平和推荐级别, 制订我院HSA临床使用评价标准初稿; 经我院相关科室专家修订后, 最终确立我院HSA临床使用评价标准。结果与结论: 2014年我院共35个科室使用HSA, 10种主要适应证包括低蛋白血症、肝硬化腹水、细菌性腹膜炎、肝肾综合征和外科手术等。共检索到相关文献131篇。我院HSA临床使用评价标准将10种适应证分为推荐适应证(肝肾综合征、肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎和成人心脏手术)、酌情使用适应证(新生儿黄疸、感染性休克、出血性休克、烧伤、肾病综合征和胃肠外科手术)和非适应证(低蛋白血症)等3个类别, 同时列出了各适应证具体的用药指征、给药方案、证据水平和推荐级别。但该标准仍需不断完善, 以进一步促进HSA的合理使用。
关键词 人血白蛋白; 循证医学; 专家意见; 评价标准; 临床药师

Establishment of Evaluation Standards for Clinical Use of Human Serum Albumin in Our Hospital Based on Evidence-based Medicine

CHENG Juan¹, WU Hua¹, WU Guocui², XU Xiaodi¹, ZHAO Liming¹, LI Yang¹, ZHANG Ling¹, YUAN Yijie¹, LING Lin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hefei Binhu Hospital, Hefei 230601, China; 2. Dept. of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish the evaluation standards for clinical use of human serum albumin (HSA), in order to provide basis for special comment and reasonable use of HSA in our hospital. **METHODS:** By using hospital information system and rational drug use monitoring system, clinical pharmacists analyze the use of HSA and main indications in 2014. In evidence-based medicine study, using “baidanbai” “albumins” “albuminoid” and main indications (such as “hepatorenal syndrome”, etc.) as keywords, retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase and other database, related evidence-based medicine evidence were collected. According to evidence level and recommended level, preliminary evaluation standards were developed for clinical use of HSA in our hospital. After the standards was revised by the experts in relevant departments, the evaluation standards for clinical use of HSA in our hospital was finally formed. **RESULTS & CONCLUSIONS:** HSA was used in 35 clinical departments of our hospital in 2014. 10 kinds of major indications included hypoalbuminemia, cirrhosis ascites, bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome and surgical operation, etc. A total of 131 literatures were retrieved. According to evaluation standard for clinical use of HSA in our hospital, 10 kinds of indications involved recommended indications (hepatorenal syndrome, cirrhosis ascites, spontaneous bacterial peritonitis, cardiac surgery), appropriate use of indications (neonatal jaundice, septic shock, hemorrhagic shock, burnt, nephrotic syndrome, gastrointestinal surgical procedures) and non-indications (hypoalbuminemia), etc. At the same time, the indications, administration program, the level of evidence and recommended were listed for each indication. But the standard should be improved continuously so as to further promote rational use of HSA.

KEYWORDS Human serum albumin; Evidence-based medicine; Experts' opinion; Evaluation standards; Clinical pharmacists

[9] Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, *et al.* Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49 (11) : 1363-1369.

[10] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs[J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4) : 409-411.

[11] 陈卓佳, 王雪丁, 周列民, 等. 卡马西平对癫痫患者丙戊酸及其毒性代谢物血药浓度的影响[J]. *药学报*, 2014, 49(4) : 530-534.

Δ 基金项目: 合肥市科技计划项目(No.2013-66)
* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 0551-65758269。E-mail: chengjuanzhang1985@163.com
通信作者: 副主任药师。研究方向: 药事管理与临床药学。电话: 0551-65758263。E-mail: wuhualus@163.com

(收稿日期: 2016-05-14 修回日期: 2016-11-28)
(编辑: 黄 欢)