

临床药师在化脓性脑膜炎个体化治疗中的作用^Δ

于 洋^{1*},丁 楠²,熊爱珍¹,何佳珂^{1#}(1. 南昌大学第二附属医院药学部,南昌 330006;2. 上海长海医院药学部,上海 200433)

中图分类号 R969.3;R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2851-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.33

摘要 目的:探讨临床药师在化脓性脑膜炎患者个体化治疗中的作用。方法:临床药师参与1例耐药金黄色葡萄球菌致化脓性脑膜炎患者的药物治疗,根据患者临床症状,协助医师制订初始治疗方案;通过查阅相关指南和国内外文献,建议联合应用地塞米松以减轻其炎症反应;根据药敏试验结果,结合万古霉素血药浓度监测和群体药动学模型拟合结果,建议将万古霉素的剂量减至0.5 g,ivgtt,q12 h;并行抗感染治疗效果评价、不良反应监测、肾功能监测等药学监护。结果:医师部分采纳临床药师建议,患者病情好转,且未发生万古霉素相关不良反应,并于入院第16天出院。结论:临床药师参与化脓性脑膜炎患者的药物治疗过程,结合相关指南、文献以及病原学检查、血药浓度监测、药动学模型拟合等结果,协助医师及时优化了治疗方案,在保证抗感染治疗效果的同时,预防和减少了药品不良反应的发生。
关键词 个体化用药;抗感染治疗;群体药动学模型;临床药师;药学监护;万古霉素

Role of Clinical Pharmacists in the Individualized Treatment of Purulent Meningitis

YU Yang¹,DING Nan²,XIONG Aizhen¹,HE Jiake¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists participating in the individualized treatment for purulent meningitis. METHODS: Clinical pharmacists participated in the therapy for a patient with purulent meningitis complicated with *Staphylococcus aureus* infection. According to patient's condition, clinical pharmacists assisted physicians to formulate preliminary therapeutic plan. Reviewing relevant guidelines, domestic and foreign literatures, clinical pharmacists suggested to combine with dexamethasone so as to relieve inflammatory reaction. According to the results of drug sensitivity test, based on vancomycin plasma concentration monitoring and population pharmacokinetics model fitting, clinical pharmacists suggested to reduce the dose of vancomycin to 0.5 g, ivgtt, q12 h. The pharmaceutical care were conducted throughout the therapy, including efficacy evaluation of anti-infective therapy, ADR monitoring, renal function monitoring, etc. RESULTS: Physicians adopted some suggestions of clinical pharmacists. The disease condition of the patient was recovered, and no ADR related to vancomycin was found. On the 16th day, the patient was discharged from the hospital. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in treatment of purulent meningitis, assist physicians to optimize therapy plan based on relevant guideline, literature, etiological examination, blood concentration monitoring and pharmacokinetics model fitting results. It not only guarantee therapeutic efficacy of anti-infective therapy, but also prevent and reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Individualized medication; Anti-infective therapy; Population pharmacokinetics model; Clinical pharmacist; Pharmacokinetic monitoring; Vancomycin

中枢神经系统感染严重威胁人类生命,全球每年约有100万人感染化脓性脑膜炎,其中约17.3万人死亡,病死率在发展中国家达37%~60%,而存活者中高达54%会丧失劳动能力^[1]。大脑在正常情况下,脑组织与血液之间存在血脑屏障(Blood brain barrier, BBB),具有保护

脑组织免受病原菌侵袭的功能;但当BBB被破坏后,病原菌侵入到脑膜及脑脊液中,会导致大量纤维蛋白等炎症物质的渗出,造成脑膜粘连和包裹性积液,引发化脓性脑膜炎^[2]。化脓性脑膜炎是中枢神经系统常见的感染之一,通常起病较急,多发于婴幼儿、儿童及60岁以上老

[13] 李妍,高玉霞,刘丽亚,等. 药学干预对于接受多药治疗
Δ 基金项目:江西省科技计划专项项目(No. 20151BAB215041)
* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0791-86296506。
E-mail: yuang0725@163.com
通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0791-86296506。E-mail: hjk987@sina.com

的2型糖尿病住院患者的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(1):81-83.
[14] 卫生部. 卫生部办公厅关于印发呼吸内科专业8个病种临床路径的通知[S]. 2011-03-01.
(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2017-04-25)
(编辑:张元媛)

年人^[2-3]。流行病学调查结果显示,化脓性脑膜炎主要由脑膜炎球菌、肺炎链球菌、流感杆菌和金黄色葡萄球菌等引起,治疗的难点在于如何及时根据药敏试验结果、治疗药物血药浓度及治疗效果进行个体化用药^[4]。本文通过分析临床药师参与1例化脓性脑膜炎患者的抗感染治疗过程,探讨临床药师在该类疾病临床治疗中的作用。

1 病例资料

患者女性,75岁,体质量50 kg,因“发热1 d余伴头痛、神志模糊”于2015年10月24日收入上海长海医院脑外科。入院前1天清晨无明显诱因出现寒战、发热,当时自测体温38.7℃,1 h后出现意识改变、神志模糊、头痛、烦躁。既往病史:高血压史10余年;否认肝炎、结核等传染病病史;否认手术、外伤史,否认输血及使用血制品;无吸烟、饮酒史。

入院查体:体温39.3℃,心率88次/min,呼吸30次/min,血压86/134 mmHg(1 mmHg=133 Pa),血氧饱和度95%。神志模糊,双瞳孔直径0.25 cm,双侧等大等圆,对光反射迟钝,四肢肌张力正常,检查不配合,见自主活动。血常规示白细胞计数(WBC)12.8×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)92.5%,血红蛋白(Hb)135 g/L,血小板计数(PLT)146×10⁹ L⁻¹,C反应蛋白(CRP)85 mg/L;头胸部CT示两侧基底节区腔隙灶,老年脑改变;脑脊液浑浊、米汤水样,压力25 cmH₂O(1 cmH₂O=98 Pa);脑脊液常规检查示WBC 10.5×10⁶ L⁻¹,白细胞分类多个核75%、单个核25%,蛋白(++),葡萄糖1.2 mmol/L;当日抽取其脑脊液进行病原菌培养。

入院诊断:(1)化脓性脑膜炎;(2)高血压2级。

2 治疗经过

患者入院时有发热、头痛、神志模糊等症状,脑脊液浑浊,压力在20~50 cmH₂O范围内,WBC>10×10⁹ L⁻¹,分类以多个核为主,蛋白水平升高,葡萄糖<2.2 mmol/L,血常规和影像学检测提示该患者为化脓性脑膜炎。入院当日取脑脊液进行病原菌培养,在不能明确致病菌的情况下,临床药师与医师共同制订初始治疗方案:采取广谱抗菌药物头孢曲松2 g,q12 h+万古霉素1 g,q12 h,并在抗菌药物使用前20 min静脉注射地塞米松5 mg减轻炎症反应。

入院第3天(10月26日),患者体温37.9℃,血常规示WBC 11.5×10⁹ L⁻¹,N% 90.6%,CRP 52 mg/L,降钙素原(PCT)12.5 ng/mL,炎症指标仍较高,引流的脑脊液颜色较浑浊,脑脊液病原菌培养结果为阳性球菌。临床药师建议维持初始治疗方案不变,进一步观察治疗效果,等待药敏试验结果。

入院第4天(10月27日),于万古霉素给药前0.5 h抽取患者静脉血,检测患者体内万古霉素的血药浓度为26.48 μg/mL,提示可能有肾功能损害的风险^[5]。临床药师提出将万古霉素的剂量调整为0.5 g,q12 h,并密切监

测患者肾功能指标。脑脊液细菌培养为金黄色葡萄球菌,真菌培养为阴性;药敏试验提示病原菌对青霉素G耐药,对万古霉素和莫西沙星敏感,最小抑菌浓度(MIC)均为1 mg/L。

入院第6天(10月29日),患者体温37.0℃。血常规示WBC 10.2×10⁹ L⁻¹,N% 80.6%,Hb 140 g/L,PLT 110×10⁹ L⁻¹,CRP 25 mg/L,PCT 0.8 ng/mL。经过几天经验性抗感染治疗后,患者症状有所改善,各炎症指标明显下降,体温恢复正常,治疗效果佳,故继续维持原治疗方案不变。

入院第14天(11月6日),患者病情好转,脑脊液无色、清澈、无凝固物;脑脊液常规检查示WBC 1.0×10⁶ L⁻¹,蛋白247.1 mg/L,葡萄糖3.3 mmol/L,氯化物122 mmol/L;

入院第15天(11月7日),患者脑脊液病原菌检查未检出病原菌。

入院第16天(11月8日),患者血常规示WBC 8.5×10⁹ L⁻¹,N% 78.2%,Hb 139 g/L,PLT 203×10⁹ L⁻¹,CRP<1 mg/L;患者神志清,无发热,对答切题,无明显头晕、头痛症状,准予出院。

临床药师在治疗过程中,对患者进行的药学监护包括测量患者体温,分析血常规、脑脊液等常规检查的结果,评价抗感染治疗效果,观察用药之后是否有不良反应发生,密切监护患者肾功能等。主要治疗药物见表1。

表1 主要治疗药物

Tab 1 Main therapeutic drugs

治疗药物	剂量	给药方式	频次	用药时间	作用
注射用头孢曲松钠	2 g	ivgtt	q12 h	第1~16天	抗感染
注射用盐酸万古霉素	1 g	ivgtt	q12 h	第1~3天	抗感染
注射用盐酸万古霉素	0.5 g	ivgtt	q12 h	第4~16天	抗感染
地塞米松磷酸钠注射液	5 mg	iv	q12 h	第1~4天	减轻炎症

3 讨论

3.1 初始抗感染治疗

《美国细菌性脑膜炎治疗指南》指出,一旦被怀疑或确诊为细菌性脑膜炎,应尽可能快地给予抗菌治疗^[6]。《热病:桑德福抗微生物治疗指南》(44版)^[7]指出,对于年龄>50岁、脑脊液涂片阳性、免疫功能受损的急性细菌性脑膜炎患者,其常见的致病菌为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、李斯特菌或革兰氏阴性杆菌,经验性抗菌治疗方案可首选氨苄西林2 g,ivgtt,q4 h+头孢曲松2 g,ivgtt,q12 h或头孢噻肟2 g,ivgtt,q4~6 h+万古霉素15 mg/kg,ivgtt,q8 h(谷浓度应维持在15~20 μg/mL),备选美罗培南2 g,ivgtt,q8 h+万古霉素15 mg/kg,ivgtt,q8 h。结合上述指南、药品说明书和患者实际临床症状,最终选用头孢曲松2 g,q12 h+万古霉素1 g,q12 h[即40 mg/(kg·d)]行经验性治疗。临床药师认为:①脑膜炎发生时,万古霉素的BBB通透率可显著提高^[8],而莫西沙星最常见的不良反应是中枢神经系统反应,且老年患者更易发生,后者并不适用于脑膜炎的治疗^[9]。故选用头孢曲松2 g,q12 h+万古霉素1 g,q12 h经验性治疗,药物

及其剂量选择合理。②方洁等^[10]对我国成人万古霉素的使用剂量进行探讨,发现在按药品说明书用药的患者中,约62.1%的患者血药谷浓度低于目标值(10~20 $\mu\text{g/mL}$);石秀锦等^[11]对64例老年患者157例次万古霉素血药浓度监测结果进行分析,发现其谷浓度和峰浓度均在治疗窗范围内的仅占40%左右;黄春燕等^[12]对154例患者664例次万古霉素血药浓度监测结果进行分析,发现处于治疗窗范围内的仅占30.72%。上述文献均提示,使用常规剂量的万古霉素,大部分患者的血药浓度无法达到目标值。因此,临床需监测万古霉素的血药浓度,并结合患者临床症状,综合判断是否需要调整其剂量。本案例中,临床药师在与医师沟通后,于入院第4天起监测患者万古霉素血药浓度,以明确是否需要调整剂量,预防和减少药品不良反应的发生。③头孢曲松为时间依赖性抗菌药物,其半衰期较长(约为7.1 h),在确定病原菌后,可将其剂量减至1 g,q12 h或2 g,q24 h,但医师认为该患者病情较重,为维持治疗效果,仍采用2 g,q12 h的给药方案。

3.2 激素的联合使用

细菌性脑膜炎发病过程中,蛛网膜下腔的炎症反应是导致患者脑损伤和死亡的主要因素,炎症反应的减弱可有效缓解细菌性脑膜炎患者的临床症状(如炎症细胞因子介导的脑水肿、颅内压升高、脑血流减少、脑血管炎及神经损害等),而这种收益在肺炎链球菌脑膜炎患者中是明显的^[6,13]。该患者在入院后,临床药师查找相关指南与国内外文献后,与医师沟通,建议为减轻患者炎症因子的释放、加快BBB恢复,应联合应用地塞米松5 mg,q12 h进行辅助治疗,医师采纳该建议。动物实验结果显示:①地塞米松在减轻炎症反应的同时会阻止万古霉素穿透BBB,使后者在脑脊液中的药物浓度降低^[14];②地塞米松可能会降低头孢曲松的治疗效果,增加头孢曲松的剂量则有助于维持或提高疗效^[15],那么在成人细菌性脑膜炎感染中能否联用地塞米松? de Gans J等^[16]研究结果表明,成年患者接受地塞米松治疗8周后,其神经系统不良预后的发生率和病死率均有所降低[相对危险度(RR)分别为0.59和0.48,95%置信区间(CI)分别为(0.37,0.94)和(0.24,0.96)];肺炎链球菌脑膜炎患者使用地塞米松获益明显,其他致病菌所致的脑膜炎亚群由于病例数少,尚未表现出明显获益。Bijlsma MW等^[17]对荷兰2006—2014年1 412例社区获得性细菌性脑膜炎患者进行评价,发现联用地塞米松可显著提高治疗效果。瑞典针对急性细菌性脑膜炎的研究也报道了类似的结果,并指出在意识不清的急性成年患者中,无论是何种可能的病因,都应在最初使用抗菌药物时联合使用糖皮质激素辅助治疗^[18]。Shao M等^[19]关于细菌性脑膜炎联用地塞米松的系统评价表明,虽然地塞米松未能显著降低随访期病死率[292/1 245 vs. 314/1 214,比值比(OR)=0.91,95%CI(0.80,1.03), $P=0.14$]和神经系统

后遗症的发生率[22.4% vs. 24.1%,OR=0.84,95%CI(0.54,1.29), $P=0.42$],但是能够显著减少听力损伤[21.2% vs. 26.1%,OR=0.76,95%CI(0.59,0.98), $P=0.03$]。虽然该患者的主要致病菌为少见的耐青霉素金黄色葡萄球菌,但是根据其病情和循证药学证据,临床药师认为:①地塞米松与万古霉素联合使用达到治疗效果的前提是保证万古霉素足够的剂量,即脑脊液中万古霉素的药物浓度可满足临床治疗的需求;②对于急性化脓性脑膜炎患者,初始用药可联合地塞米松,以帮助炎症的恢复;③《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[20]指出,在入院时进行脑脊液病原菌培养,若药敏试验结果为耐药性较高(MIC ≥ 2 mg/L)的病原菌,则不推荐地塞米松联合治疗(原因是应保证进入BBB的抗菌药物尽早达到杀菌浓度,以尽快清除脑脊液中的致病菌);若为耐药性较低(MIC=1 mg/L)的病原菌,脑脊液中抗菌药物血药浓度应达到10倍最小杀菌浓度(Minimal bacteriocidal concentration, MBC),推荐地塞米松联合治疗,有利于患者脑膜炎炎症的恢复。医师采纳联用激素的建议,患者病情恢复较好。

3.3 万古霉素的个体化给药

万古霉素是糖肽类药物,可用于耐甲氧西林葡萄球菌所致严重感染的治疗。对于化脓性脑膜炎患者,治疗初始往往需覆盖耐药革兰氏阳性球菌。由于万古霉素易产生严重的耳、肾毒性,故临床应在用药后第5个半衰期、万古霉素血药浓度已达稳态(即用药后第3天晨起给药前)时进行监测^[20-22]。《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[20]推荐万古霉素血清药物谷浓度为10~20 $\mu\text{g/mL}$,美国《关于万古霉素治疗成人和儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床实践指南》^[23]指出,老年患者、长疗程、万古霉素谷浓度过高(30~65 $\mu\text{g/mL}$)是万古霉素引起肾毒性的危险因素。本病例监测结果显示,该患者万古霉素谷浓度为26.48 $\mu\text{g/mL}$,且同时存在高龄、长时间用药等危险因素,产生耳、肾毒性的风险较高,需要进行个体化剂量调整。临床药师首先根据该患者的体质量、年龄、肌酐水平等参数,采用贝叶斯(Bayesian)反馈法并结合万古霉素群体药动学(Population pharmacokinetics, PPK)模型^[24],计算万古霉素在该患者体内的药动学参数,得清除率(CL)为0.049 L·h/kg、表观分布容积(V_d)为1.04 L/kg等;然后将血药谷浓度的有效范围设定为10~20 $\mu\text{g/mL}$,结合上述药动学参数再次进行模型拟合,计算得出万古霉素的剂量为550 mg,给药间隔为11.91 h。故建议将该患者万古霉素的剂量调整为0.5 g,q12 h,医师采纳该建议。此外,万古霉素在使用过程中的不良反应较多,如静脉滴注速率过快可引起身体上部的潮红(“红颈”)或疼痛及胸部和背部的肌肉抽搐等^[25]。因此,应加强对患者的用药监护,滴注时间应控制在1 h以上。由于该患者使用万古霉素治疗的时间较长(16 d),临床药师需密切关注患者的听力状况,一旦

出现听力减退等情况,需及时与医师沟通,优化治疗方案。剂量调整后,该患者炎性指标恢复较快,抗感染治疗效果良好,且在整个治疗过程中均未出现万古霉素相关的不良反应。

4 结语

临床药师参与1例化脓性脑膜炎老年患者的临床治疗过程,与医师共同制订初始抗感染方案,并通过查阅相关指南和文献,分析其是否需要联用激素类药物;通过监测患者体内万古霉素血药浓度,借助PPK模型,及时建议调整其用药剂量,在保证患者抗感染治疗效果的同时,预防和减少了药品不良反应的发生,最终使患者有较好的临床获益。临床药师参与化脓性脑膜炎患者的药物治疗,对促进抗菌药物的合理使用、保证患者用药安全有效具有重要的意义。

参考文献

[1] 徐红冰,刘皋林,王晓平. 中枢神经系统感染的药物治疗现状[J]. 世界临床药物,2013,34(1): 64-67.

[2] 汪复,张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2012:614-615.

[3] 吴春芳,柴树洁,贺维亚. 化脓性脑膜炎的病原菌分布与药敏试验分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(13): 2926-2928.

[4] 杜霄凌,叶信予,王明贵,等. 2004—2013年华山医院脑脊液分离菌的分布及革兰阴性菌的耐药性分析[C]//中华医学会第十一次全国临床微生物学术年会暨全球华人临床微生物与感染症学会学术论坛暨第四届国际临床微生物及抗微生物化学学术会议报告集. 青岛:中华医学会,2014:11.

[5] Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12): 5475-5479.

[6] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(9): 1267-1284.

[7] Sanford JP. 热病:桑德福抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟,译. 44版. 北京:中国协和医科大学出版社,2014:8-10.

[8] 黄佳,白婕,赵志刚. 抗菌药物血脑屏障通透能力概述[J]. 药品评价,2012, 9(35): 32-36.

[9] 陈晓红,赵志刚,王慧媛. 122例莫西沙星所致不良反应分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2009,9(10): 782-783.

[10] 方洁,何乐,程齐俭. 中国成人万古霉素给药剂量的商榷[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(4): 291-294.

[11] 石秀锦,蔡郁,魏国义,等. 64例老年患者万古霉素血药浓度监测结果分析[J]. 中国药物应用与监测,2012,9(3): 129-135.

[12] 黄春燕,郭代红,朱曼. 154例患者664次万古霉素血药浓度监测分析[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(2): 68-71.

[13] Kalil AC. The use of dexamethasone in bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(7): 1061-1062.

[14] Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49(3): 507-513.

[15] Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, et al. Evaluation of combined ceftriaxone and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(3): 315-320.

[16] de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(20): 1549-1556.

[17] Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(3): 339-347.

[18] Glimäker M, Brink M, Naucler P, et al. Betamethasone and dexamethasone in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995 to 2014 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(9): 814.

[19] Shao M, Xu P, Liu J, et al. The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2016, doi: 10.2147/PPA.S109720.

[20] 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): 561-573.

[21] Larry EB. 药理学临床实践指南[M]. 陆进,常明,译. 2版. 北京:化学工业出版社,2007: 222-223.

[22] 马莹,魏润新,钱南萍,等. 我院万古霉素血药浓度监测与临床应用评价[J]. 中国药房,2015,26(5): 622-625.

[23] 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): 285-292.

[24] 何笑荣,刘志鹤,季双敏,等. 中国患者人群中万古霉素的群体药代动力学研究及药效预测[J]. 药学报,2014, 49(11): 1528-1535.

[25] 董艺宁. 20例万古霉素致红人综合征国内文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(16): 1509-1511.

(收稿日期:2016-08-18 修回日期:2016-09-20)

(编辑:张元媛)