

# 临床药师参与1例高血压性脑出血患者的药物治疗实践

秦秀兰\*, 温悦, 孟德胜\*(第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R972.4;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)38-3639-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.32

**摘要** 目的:探讨临床药师在制订高血压性脑出血患者药物治疗方案中的作用。方法:临床药师参与1例高血压性脑出血患者药物治疗的全过程,对医师制订的药物治疗方案的合理性进行分析,并提出建议:输注复方氨基酸(15)双肽(2)注射液的同时应输入所需要的能量、电解质、微量元素和维生素;使用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, ivgtt, q8h,一方面针对葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性球菌,另一方面覆盖厌氧菌培养之铜绿假单胞菌;使用降血压药时监测血压和肝功能;根据头颅CT结果使用20%甘露醇注射液125 ml, ivgtt, 视病情qd或bid。结果:医师接受了临床药师的用药方案,患者治疗过程顺利,病情好转出院。结论:临床药师需要掌握相关专科药物治疗进展,才能协助医师确立适当的个体化治疗方案。

**关键词** 临床药师;高血压脑出血;抗菌药物;降压药;药学监护

## Participation of Clinical Pharmacists in the Therapy for a Case of Hypertensive Cerebral Hemorrhage

QIN Xiu-lan, WEN Yue, MENG De-sheng (Dept. of Pharmacy, Institute of Field Surgery, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the formulation of therapeutic schedule for the patient with hypertensive cerebral hemorrhage. METHODS: The clinical pharmacists participated in the therapy for a patient with hypertensive cerebral hemorrhage and evaluated the rationality of therapeutic schedule developed by physicians. The suggestions from clinical pharmacists were as follows: required energy, electrolyte, trace elements and vitamin were additionally supplemented on the basis of Compound amino acids (15) and dipeptides (2) injection; piperacillin/tazobactam 4.5 g, ivgtt, q8h were used against *Staphylococcus*, *Enterococcus* and other Gram-positive bacteria and covered *Pseudomonas aeruginosa* of sputum bacterial culture; blood pressure and hepatic function should be monitored when antihypertensive agents were used; 20% Mannitol injection 125 mL, ivgtt, qd or bid (depending on disease condition) was adopted according to results of brain CT scanning. RESULTS: The therapeutic schedule from the clinical pharmacist was accepted by physicians. The patient was treated successfully and discharged from hospital. CONCLUSIONS: The clinical pharmacist should master medication advancement thoroughly to help the physicians to establish suitable individual therapeutic schedule.

**KEY WORDS** Clinical pharmacist; Hypertensive cerebral hemorrhage; Antibacterials; Antihypertensive agent; Pharmaceutical care

溶酶活性下降;(5)血小板数量可增加,其黏附性和聚集性增加。其结果可导致高凝状态,并可发生血栓栓塞合并症。本患儿入院第2日出凝血功能示:纤维蛋白原4.16 g/L,血小板 $513 \times 10^9 L^{-1}$ ,均偏高,提示患儿体内血液系统已处高凝状态,因此需给予抗凝治疗;同时,有报道发现在肾病综合征患儿的肾脏组织中发现有明显的乙酰硫酸肝素的丢失现象,而乙酰硫酸肝素是组成肾小球滤过膜负电荷屏障的主要物质,对防止蛋白漏出起到了重要作用。因此在PICU内患儿接受肝素初始治疗合理。肝素不仅可以改善血液的高凝状态从而防止肾小球硬化及新月体形成,而且还可以补充体内循环中的负电荷,对肾小球的负电荷屏障有一定的修复作用。但是肝素主要是与抗凝血酶III结合,形成复合物,从而抑制凝血酶原激酶的形成,发挥抗凝作用,使用过多有产生出血倾向,需要注意在治疗过程中监测出/凝血指标。

3.4.2 药师建议。本患儿治疗过程中在入院后连续3 d监测血小板均明显升高,且纤维蛋白原明显升高,有形成微小血栓的高危因素。有报道认为:对肾病综合征患儿,当有明显低蛋白血症时,高纤维蛋白原对血栓具有预警作用。双嘧达莫能可逆性抑制磷酸二酯酶,使血小板中的环磷酸腺苷(cAMP)增多;且能增强前列环素(PGI<sub>2</sub>)活性,激活血小板腺苷酸环化酶

的作用;能抑制血小板形成血栓素A<sub>2</sub>的功能。因此药师建议可加用双嘧达莫,抑制血小板聚集。但提示医师需注意的是12岁以下儿童使用的安全性和有效性尚未确立,建议使用最小剂量25 mg, tid,同时密切监测出/凝血功能。同时,患儿还使用头孢哌酮,双嘧达莫与头孢哌酮合用时,可加重低凝血酶原血症或进一步抑制血小板的聚集,有引起出血的危险,也应密切监测出/凝血功能。

3.4.3 医师采纳建议及方案调整情况。经与医师讨论后,接受药师建议。加用小剂量双嘧达莫25 mg, tid, po。患儿后续治疗顺利,未发生血栓栓塞并发症及出血的不良反等。

## 4 结论

儿童肾脏内科疾病的用药种类复杂、疗程长、不良反应多,且用药方案常常需要根据患者的生理病理变化进行阶段性调整,具有明显的儿童用药及肾脏内科用药的特点。临床药师在对整体病程监测的同时,可联系患儿的生长变化及病理生理改变,重点关注原发病肾病的治疗方案调整、激素长期应用的不良反应防治、肾病并发症的药物预防及治疗,为医师提供优化药物治疗思路,真正实现患儿治疗方案的个体化。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏病诊疗循证指南一:激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗循证指南:试行[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167.
- [2] 刘妍, 张碧丽, 王文红, 等. 原发性肾病综合征并尿路感染124例[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(17): 1337.

(收稿日期:2013-04-09 修回日期:2013-05-23)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-68757199。E-mail: qinxianlan@yeah.net

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学与创新药物。电话:023-68757091。E-mail: mengdes@126.com

脑出血(ICH)是指原发性非外伤性脑实质内出血,高血压是其最常见的原因。脑出血占全部脑卒中的12%~15%,具有高发病率、高致残率、高死亡率的特点。高血压脑出血(HICH)的病理机制主要包括血肿的占位效应、血肿分解产物和脑组织损害释放出的血管活性物质等所致的脑水肿、颅内高压、局部脑血流量及凝血纤溶系统的改变等<sup>[1-7]</sup>。其治疗近年来没有突破性进展,目前认为ICH是一动态过程,血肿扩大是导致早期病情加重及影响预后的重要因素,对发病在24 h内、尤其超早期的ICH患者,若血压水平过高,积极控制血压水平可明显降低血肿扩大的发生率,改善预后<sup>[6]</sup>。本文通过参与1例HICH患者的药物治疗,探讨临床药师在实际工作中,如何对此类患者进行个体化的药学监护,改善其总体治疗效果。

## 1 病例资料

患者,男性,48岁,因“突发头昏伴失语、左侧肢体无力6 h”急诊入院。院外头颅CT血管成像(CTA)提示:右侧基底节区出血伴血肿形成,予卧床休息、吸氧、脱水抑制脑水肿,控制血压等处理,病情无明显好转。

入院查体:血压161/91 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),呼吸促,昏迷评分(GCS评分)10分,右侧鼻唇沟稍变浅,口角轻度右偏,伸舌居中,颈软,左侧肢体肌力0级,右侧肢体肌力IV+级,左侧巴氏征阳性。诊断:(1)高血压性脑出血:右侧基底节区出血伴血肿形成;(2)高血压2级,极高危;(3)吸入性肺炎;(4)败血症。

既往有“高血压病”及“脑梗死”病史,间断口服降压药,其母有高血压病史。

## 2 病程记录及药物治疗方案讨论

### 2.1 入院初期用药与分析

11月10日,行开颅右侧基底节区血肿清除术。血常规:白细胞 $17.89 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比95.1%,全血C反应蛋白 $<1 mg/L$ 。术后禁食,行对症支持治疗,注射用丙氨酰谷氨酰胺50 ml+复方氨基酸(15)双肽(2)注射液500 ml,静脉滴注;药师建议同时输注能量物质葡萄糖或脂肪乳,医师采纳,同时输注了20%中长链脂肪注射液(商品名:卡路)500 ml。11月13日医嘱为维生素C+胰岛素注射液静脉滴注,药师建议胰岛素注射液皮下注射,医师采纳。

复方氨基酸(15)双肽(2)注射液,有助于蛋白质的合成和氮平衡的改善。为使所输入的氨基酸和双肽得到最好的利用,在输注本品时,应给患者同时输入所需要的能量(碳水化合物、脂肪)、电解质、微量元素和维生素等。

### 2.2 抗菌药物使用与分析

11月13-23日,痰液培养(+):金黄色葡萄球菌,对苯唑西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢克洛、头孢曲松、莫西沙星等敏感。11月10-19日予以注射用硫酸头孢噻利1 g, bid, ivgtt。药师建议用氟氯西林注射液或头孢吡辛钠注射液,医师未采纳。

12月18-19日患者体温最高达39℃,胸片检查正常;血常规:白细胞 $19.31 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比87.0%,全血C反应蛋白83 mg/L。12月18日痰涂片:白细胞、上皮细胞均 $<10/LP$ ,查见革兰阳(G<sup>+</sup>)杆菌++/OP,革兰阴性(G<sup>-</sup>)杆菌+/OP,真菌孢子少量/OP;痰细菌培养(+):铜绿假单胞菌,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、阿米卡星、氨曲南、环丙沙星等敏感;金黄色葡萄球菌,对苯唑西林等多种抗菌药物敏感。12月21日血培养(+):粪肠球菌,对青霉素G、氨苄西林、环丙沙星等敏

感。药师建议行抗感染治疗,予哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, tid, ivgtt,医师采纳药师建议。12月22日患者无发热,病情好转,要求出院。医师咨询出院带药,药师建议患者出院后继续输注哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, tid, 连用3~8 d,待病情稳定后,予阿莫西林克拉维酸钾片0.457 g×2片, bid, po, 医师采纳。

根据《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(〔2009〕38号),颅脑手术应选用第1、2代头孢菌素或头孢曲松,且痰培养金黄色葡萄球菌对此类药物敏感,故此例术后以注射用硫酸头孢噻利1 g, bid, ivgtt,与抗菌药物指导原则不符。因硫酸头孢噻利为第4代头孢菌素类,属特殊使用类抗菌药,应从严格控制使用;第4代头孢菌素对G<sup>-</sup>球菌和I型β-内酰胺酶菌株优于第3代头孢菌素,于术后用药,档次过高,可能诱导和加速细菌产生耐药性。

此患者12月18-19日出现发热,最高温度达39℃,胸片提示未见明显感染,血常规:白细胞 $19.31 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比87.0%,全血C反应蛋白83 mg/L。药师建议予哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, ivgtt, q8h,一方面针对葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性球菌,另一方面覆盖厌氧细菌培养之铜绿假单胞菌。医师采纳药师建议,此选药与文献报道<sup>[1-2]</sup>一致。12月2日血培养(+):粪肠球菌,对青霉素G、氨苄西林、环丙沙星等敏感,此药敏结果与药师的判断相符。

### 2.3 降压药使用与分析

患者术后血压偏高,波动在160~180/90~115 mm Hg,需予药物控制血压。11月10-13日,以盐酸乌拉地尔注射液5~50 ml,静脉推注或静脉滴注,1~4次/日不等;11月11-22日,以尼卡地平注射液2~50 mg,间断静脉推注或微泵静脉,1~3次/日不等。11月17日测血压125/70 mm Hg。11月16-20日,予硝苯地平缓释片20 mg, tid, 胃管注入;替米沙坦氢氯噻嗪胶囊1粒, bid, 胃管注入。11月22-24日予富马酸比索洛尔片2.5 mg, qd, 胃管导入;11月22日-12月20日予尼莫地平片40 mg, tid, 胃管导入。11月24日血压128/79 mm Hg, 12月1日血压116/89 mm Hg, 12月8日血压100/70 mm Hg, 12月15日血压129/86 mm Hg, 12月22日血压135/72 mm Hg。可见用药后血压控制平稳。

钙拮抗药等可能损伤肝功能,药师建议监测肝功,医师采纳。钙拮抗药经肝脏代谢,可引发肝功能异常,如尼莫地平的代谢产物具有毒性反应,肝功能损害者应当慎用;其肝毒性与剂量相关,必要时应减少用药剂量;肝功能不良的患者尤其应慎用。此患者11月10日肝功提示:乳酸脱氢酶(LDH)289.20 U/L,其余基本正常。用钙拮抗药后,11月13日肝功提示:LDH 321.5 U/L;11月20日肝功提示:LDH 559.1 U/L,天冬氨酸氨基转移酶(AST)56.3 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)68.9 U/L,碱性磷酸酶(ALP)225.8 U/L,γ-谷氨酰基转移酶(GGT)273.1 U/L。肝功能异常与钙拮抗药的使用有一定的相关性。

高血压是脑卒中最重要、独立的危险因素,不论年龄和性别以及何种卒中类型,血压与卒中的发生均呈正相关。资料显示<sup>[3,8]</sup>:舒张压(DBP)在70~110 mm Hg之间时,DBP每增加7.5 mm Hg,脑卒中的发病率就增加1倍;收缩压(SBP)≥160 mm Hg和/或DBP≥95 mm Hg,卒中的相对危险度约为正常者的4倍。急性缺血性卒中降压的合理目标是24 h内血压降低约15%;有高血压病史且正在服用降压药者,如神经功能平稳,可于卒中后24 h开始使用降压药,尽可能将血压控制在安

全范围内(160/100 mm Hg 以内)。

此高血压性脑出血病例,手术期间用盐酸乌拉地尔注射液和/或尼卡地平注射液控制血压。乌拉地尔注射液是一种选择性 $\alpha_1$ 受体阻滞药,具有外周和中枢双重降压作用,用于治疗高血压危象,控制围术期高血压。盐酸尼卡地平注射液用于手术时异常高血压的紧急处理,即高血压急症,禁用于颅内出血尚未完全止血的患者。高血压急症患者给予此药将血压降至目的血压后,尚需继续治疗且可口服时,应改为口服制剂;肝功能障碍的患者,需慎重给药。此例使用盐酸尼卡地平注射液期间,无颅内出血,无明显禁忌证。11月13日及11月20日肝功提示异常,AST及ALT略升高,不影响继续治疗,但应注意监测肝功。11月11-22日,尼卡地平注射液间断静脉推注或微泵静脉,11月22日血压125/70 mm Hg,11月22日-12月20日改为尼莫地平片胃管导入,与钙拮抗药使用说明相符。

联合用药:患者血压相对稳定后,用硝苯地平缓释片+替米沙坦氢氯噻嗪胶囊,或尼莫地平片+富马酸比索洛尔片。钙拮抗药联用血管紧张素II受体拮抗药或 $\beta$ -受体阻滞药,是治疗高血压的有效配伍,既增加降压效果又减少副作用。但尼莫地平与 $\beta$ -肾上腺素受体阻滞药合用,可能引起低血压、心功能损害,此例联用不妥,注意间隔用药。尼莫地平片适用于各种原因的蛛网膜下隙出血后的脑血管痉挛和急性脑血管病恢复期的血流循环改善,还具有保护和促进记忆、促进智力恢复的作用;脑水肿及颅内压增高患者、肝功能损害者慎用。尼卡地平注射液+硝苯地平缓释片联用,二者都是钙拮抗药,作用机制相同,不宜联用;且硝苯地平缓释片标准给药剂量为每日2次,每次20 mg,必要时增至40 mg,此例每次20 mg、每日3次,频次偏大。药师建议严密监测血压,防止血压过低。此外钙拮抗药盐酸尼卡地平、尼莫地平片、硝苯地平缓释片都影响肝功能,药师建议注意监测肝功。患者住院期间,用药后转氨酶略有升高,但不影响继续治疗。

#### 2.4 甘露醇

患者11月10-25日间断使用20%甘露醇注射液,其中11月10日以甘露醇注射液125~250 ml+呋塞米注射液10 mg, ivgtt, tid。药师建议根据头颅CT结果,予20%甘露醇注射液125 ml, ivgtt, 视病情qd或bid。经治疗,患者头痛、呕吐等明显减轻,意识状态好转。甘露醇注射液不宜与其他药物如呋塞米注射液同时静脉滴注,医师采纳。11月10日患者血肌酐139.40  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮6.47 mmol/L。予甘露醇注射液125~250 ml, tid, ivgtt后,肾功能异常加重,11月11日血肌酐258.20  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮25.14 mmol/L。之后随着20%甘露醇注射液用量下降,肾功能逐渐好转,11月26日血肌酐106.0  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮12.53 mmol/L。

对于高血压性脑出血的患者,如脑压增高不突出,尤其发病24 h内不宜盲目使用甘露醇等脱水利尿药,以免使血肿扩大,加重病情。对于重症患者,脑压增高明显,应据血肿部位、形态及全身情况尽可能清除血肿。注意合理应用甘露醇等脱水药物,避免盲目、过量、长时间的应用。脑血肿大小评估方法<sup>[4]</sup>如下:患者于发病6 h内入院并行头颅CT,于24 h后复查;按多田氏公式计算血肿量,即血肿体积=长 $\times$ 宽 $\times$ CT扫描阳性层数/2;根据Brott标准,将先后2次CT血肿体积进行比较,增大超过33%者为早期血肿扩大;根据全国第四届脑血管病会议通过的《卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》对患者

进行评分;根据全国第四届脑血管病会议通过的《脑卒中患者临床疗效评定标准》,治疗第15天后根据神经系统改善情况进行评分。

甘露醇除了应用时间需要引起注意外,其应用剂量也需要进一步研究。甘露醇作为一种渗透性利尿药,如果长期大剂量使用可引起渗透性肾病,临床上出现少尿、血尿、蛋白尿及血肌酐、尿素氮升高等肾脏损害。故大剂量的使用甘露醇对肾功能有损害。小剂量甘露醇(125 ml)对肾功能的损伤明显低于大剂量甘露醇(250 ml)<sup>[4]</sup>。

甘露醇是一种饱和溶液,温度低时常可析出结晶,而结晶进入静脉后易导致小血管栓塞而出现不良反应,故应用前应适当加温,在冬季尤要如此,以保证甘露醇在无结晶状态下输入;应用前应仔细检查,如有结晶,可置热水中或用力振荡待结晶完全溶解后再使用。过敏体质者需使用甘露醇时,可先给予地塞米松10 mg静脉滴注,严密观察<sup>[5]</sup>,但不宜将地塞米松加入甘露醇注射液中,以免析出结晶。

#### 3 结语

药学监护是一个系统和全面的过程,目的在于识别、解决和预防药物治疗中的问题。监护过程包括三个基本要素:评估患者相关需求、制订监护计划(包括药物治疗方案的确定和药物相关不良反应处理和监护计划)及随访评估。本案例中临床药师参与1例高血压性脑出血患者的药物治疗过程,重点关注了患者抗菌药物、降压药和脱水剂的合理使用。围术期抗菌药物合理使用与患者康复密切相关,始终是临床药师关注点之一;高血压脑出血患者血肿扩大主要相关因素有血压水平、血肿形态、凝血功能、出血部位等,而目前可干预只有血压水平<sup>[6]</sup>。临床药师通过查房,直接与患者或医护人员交流,获取患者高血压性脑出血的临床表现、血压、血常规及细菌培养、肝肾功能、CT等物理检查结果,进行相关药学监护,对患者用药方案提出建议。但高血压性脑出血患者病情重、病情变化快,临床药师药理学知识尚显不足,如通过评估脑血肿大小确定甘露醇注射液的用法用量等。临床药师药学监护之路尚长,唯药理学理论知识及临床实践经验的点滴积累是道。

#### 参考文献

- [1] 张德珍. 获知药敏情况下肠球菌感染患者的药学监护[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1726.
- [2] 赖善城, 林素珍, 毛平. 我院2006-2008年粪肠球菌和屎肠球菌耐药性分析[J]. 中国药房, 2010, 21(30): 2836.
- [3] 王娜. 抗高血压治疗对脑卒中发病类型的影响[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(2): 154.
- [4] 孙霄云, 霍晓川, 张振兴. 甘露醇应用时间及剂量对高血压性脑出血的影响[J]. 中国药房, 2010, 21(48): 4535.
- [5] 康建功, 曾杰, 甘为. 警惕甘露醇所致不良反应[J]. 医药导报, 2000, 19(3): 291.
- [6] 宋维根, 钟建国, 肖佩荣. 高血压脑出血患者早期强化降压对血肿扩大的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(1): 58.
- [7] 邓平, 吴晓牧. 高血压脑出血病理生理机制研究进展[J/CD]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2010, 4(4): 267.
- [8] 张石革. 抗高血压治疗的药学监护[J]. 中国药房, 2010, 21(42): 3948.

(收稿日期:2013-05-15 修回日期:2013-05-31)