

# 临床药师在抗菌药物剂量调整中的作用<sup>△</sup>

孙浩<sup>1\*</sup>,徐英宏<sup>1</sup>,肇丽梅<sup>1</sup>,王大南<sup>2</sup>,菅凌燕<sup>1#</sup>(1.中国医科大学附属盛京医院药学部,沈阳 110004;2.中国医科大学附属盛京医院党委,沈阳 110004)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)26-2483-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.32

**摘要** 目的:探讨临床药师在抗菌药物剂量调整中的作用。方法:通过参与1例细菌性脑膜炎抗感染治疗,临床药师借助药动学/药效学(PK/PD)原理和药物浓度监测手段,将抗菌药物进行个体化调整为:万古霉素1.0 g,q8h;美罗培南1.0 g,q6h,为医师提供抗菌药物剂量调整方案建议。结果:医师采纳临床药师用药建议,抗感染治疗效果显著,患者颅内感染治愈。结论:临床药师加入抗感染治疗团队后,发挥自身专业特长,使抗感染治疗更为个体化。

**关键词** 神经系统感染;抗菌药物;药动学/药效学;药物浓度监测

## Role of Clinical Pharmacists in Dose Adjustment of Antimicrobial Drug

SUN Hao<sup>1</sup>, XU Ying-hong<sup>1</sup>, ZHAO Li-mei<sup>1</sup>, WANG Da-nan<sup>2</sup>, JIAN Ling-yan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Party Committee, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the role of clinical pharmacists in dose adjustment of antimicrobial drug. METHODS: Clinical pharmacist participated in anti-infection treatment of bacterial meningitis and provided dose adjustment proposal of antimicrobial drug for doctors by means of the principle of PK/PD and drug concentration monitoring to adjust the dose of vancomycin as 1.0 g, q8h and meropenem as 1.0 g, q6h. RESULTS: Doctors adopted the advice of clinical pharmacist and cured bacterial meningitis successfully. Anti-infective treatment showed significant effect. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists give full play to their own professional skills and provide more individual anti-infection treatment after joining in the treatment team of anti-infection.

**KEY WORDS** Central nervous system infection; Antimicrobial drugs; PK/PD; Drug concentration monitoring

细菌性脑膜炎是神经外科手术术后常见并发症<sup>[1]</sup>,及时、有效的抗感染治疗对于其预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。本文介绍1例细菌性脑膜炎治疗过程,探讨临床药师在中枢神经系统感染抗菌药物剂量调整中的作用。

仅会导致患者对药师不信任,加重其医疗负担,某些严重的差错还会导致患者出现严重的病变或死亡<sup>[5]</sup>。因为调剂内部差错的问题是由多方面原因造成的,如上述文中提及的知识缺乏、习惯思维、注意力不集中、不规范操作、药品本身因素、系统问题、环境因素等。限于目前的工作条件,无法很快地一一解决,但是可以借助一套科学的体系或方法,迅速找出主要问题所在,及时分析总结,制订相关的防范措施,将调剂差错尽最大努力降低。而帕累托图法,就是一种非常有效、实用的方法。通过帕累托图分析法,对于日常的大部分工作,均可从“繁琐的多数”中迅速找出“关键的少数”,这样有助于针对性地解决主要矛盾,提高工作效率,工作由被动变为主动,集中、有序、有效地解决问题。在国内医院现有的工作状态下,可推

## 1 病例资料

患者,女性,45岁,身高160 cm,体质量50 kg。因“性格改变,咳嗽后漏尿”为主诉入院。患者近半年无诱因出现性格改

荐帕累托图法为解决此类问题的有效手段。

## 参考文献

- [1] 李碧如,陈瑶.药房调剂差错监测系统的开发利用[J].中国医院药学杂志,2011,31(21):1 816.
- [2] 中国药学会医院药学专业委员会.用药差错报告表[J/OL].2003;12.
- [3] 吕昕,沈一平.呼吸内科患者住院原因的帕累托图分析[J].浙江中医药大学学报,2008,32(4):467.
- [4] 严丽萍.22 239例出院患者疾病构成帕累托图分析[J].中国医院统计,2004,11(4):378.
- [5] 曹金华,周燕妮,王慧,等.我院住院药房处方调配差错分析与防范[J].药学实践杂志,2012,30(2):147.

(收稿日期:2012-10-31 修回日期:2012-12-14)

△ 基金项目:中华医学基金会课题(No.CMB 09-977)

\* 药师。研究方向:危重症感染治疗。电话:024-96615-71130。

E-mail: sunh@sj-hospital.org

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药剂学与临床药学。电

话:024-96615-71111。E-mail: jianly@sj-hospital.org

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

变,情绪消沉,约3个月前发现咳嗽、大笑等加腹压动作时漏尿,近期时有尿急,时有如厕前不自主尿液流出,无排尿困难及尿频、尿痛、尿不净。入院时,患者神志清楚,体温(T)36.6℃,呼吸(R)18次/min,脉搏(P)68次/min,血压(BP)145/90 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),查体(包括神经科查体)未见明显异常。头部磁共振成像(MRI)提示颅内占位病变,筛窦炎、额窦炎,诊断为“右额顶叶占位,疑为胶质瘤”。于全身麻醉下行额叶肿物切除术,切除肿瘤大小约8 cm×7 cm×6 cm,术后病理回报为“间变型星形细胞瘤[世界卫生组织(WHO)分级Ⅲ级]”。手术耗时近6 h,术中出血400 ml,未输血。

术后当日,患者神志清楚,无发热。术后第3日患者出现嗜睡状态,呼唤可醒,指令动作欠配合,T 37.5℃。头CT检查提示脑组织肿胀明显,中线偏移,给予甘露醇、甲强龙减轻组织水肿。术后第4日,患者T逐渐升高至39.4℃,浅昏迷状态,指令动作差。实验室检查:血常规白细胞(WBC)15.6×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比(N%)89.6%,血细菌培养(-)。先后应用阿奇霉素(0.5 g, qd)和头孢曲松(4.0 g, qd)抗感染治疗效果不理想。术后第5日,腰椎穿刺,腰大池引流,脑脊液初压达240 mm Hg(1 mm Hg=9.8 Pa),脑脊液常规示WBC及N%明显升高(见表1),考虑细菌性脑膜炎可能性大。为迅速、有效控制感染,医师将抗感染用药调整为美罗培南(1.0 g, q8h)、万古霉素(1.0 g, q12h)。期间先后3次进行脑脊液细菌培养(-)。术后第11日,患者意识状态及体温情况较前略好转,医师将美罗培南剂量调整为0.5 g, q8h,停用万古霉素。术后第14日,患者T再次升高,维持38.5~39.0℃。

表1 脑脊液检查结果

Tab 1 Result of examination of cerebrospinal fluid

| 病程(术后) | 常规检查 |      |                                      |       | 生化检查      |           |         |
|--------|------|------|--------------------------------------|-------|-----------|-----------|---------|
|        | 性状   | 潘氏试验 | WBC, 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> | N%, % | 氯, mmol/L | 糖, mmol/L | 蛋白, g/L |
| 第4日    | 血性   | +    | 580                                  | 80    | 134.6     | 5.59      | 1.27    |
| 第5日    | 深黄混浊 | ++   | 7 680                                | 80    | 136.7     | 3.34      | 1.02    |
| 第6日    | 深黄混浊 | +-   | 450                                  | 80    |           |           |         |
| 第7日    | 深黄混浊 | +-   | 400                                  | 80    | 128.2     | 3.44      | 0.67    |
| 第8日    | 轻微混浊 | +    | 200                                  | 70    | 120.1     | 3.38      | 0.49    |
| 第11日   | 轻微混浊 | +++  | 120                                  | 60    | 120.7     | 4.15      | 1.57    |
| 第14日   | 深黄混浊 | ++   | 780                                  | 80    | 119.4     | 3.35      | 2.18    |
| 第19日   | 微黄透明 | +-   | 22                                   | 30    | 120.5     | 3.34      | 0.41    |
| 第27日   | 微黄透明 | +    | 34                                   | 30    | 119.7     | 2.86      | 1.91    |
| 第32日   | 微黄透明 | +    | 30                                   | 40    |           |           |         |
| 第33日   | 微黄透明 | +    | 18                                   |       | 121.6     | 2.84      | 1.07    |

## 2 临床药师参与抗感染治疗及用药分析

临床药师会诊后,分析:目前患者脑膜炎诊断明确,结合脑脊液检查分析,开颅手术后细菌性感染可能性大。目前致病菌尚不明确,有必要先进行经验性治疗。而经验性治疗除需覆盖细菌性脑膜炎常见致病菌,如肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌外,还要考虑到葡萄球菌[包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)]和铜绿假单胞菌等一系列的耐药革兰阴性杆菌,同时尽可能选择杀菌剂。目前应用的美罗培南和万古霉素均符合上述要求,且已在实际抗感染中证实起到一定作用。患者出现体温的复升很可能与美罗培南减量、万古霉素停用导致两种药物在体内浓度降低有关。抗菌药物持续低浓度水平不仅达不到良好的抗感染效果,反而容易诱发耐药菌的产生。因此,临床药师建议医师在持续腰大池引流、物理降温等对症治疗的基础上,提

高两药达到感染局部的药物浓度,以加强抗感染效果。

抗感染治疗上,临床药师建议美罗培南的剂量应达到2.0 g, q8h。但考虑医师对于大剂量应用的顾虑,根据PK/PD理论,可应用美罗培南1.0 g, q6h(>2 h);同时和护士做好沟通,切实保证药物输注的时间。之后几日,患者肾功能检查示:血清肌酐水平相对稳定(39.9~47.4 mmol/L),内生肌酐清除率约117.52 ml/min。万古霉素用量(1.0 g, q12h)虽已达说明书推荐最大剂量,但连续2次监测血清万古霉素稳态谷浓度(荧光偏振免疫法)仅为4.29 μg/ml和5.54 μg/ml,而脑脊液万古霉素不能测出。该浓度明显低于指南<sup>[3]</sup>推荐的万古霉素血清稳态谷浓度(>10 μg/ml)。因此建议医师将万古霉素用量调整至1.0 g, q8h,待万古霉素再次达到稳态后,复查血清及脑脊液中万古霉素谷浓度。医师采纳药师意见后,于3 d后(术后第19日),再次复查万古霉素血清药物谷浓度为13.39 μg/ml,脑脊液中谷浓度达到1.46 μg/ml。脑脊液检查示WBC及N%明显降低,因此继续维持目前万古霉素用量。

术后27日,患者神智逐渐转清,期间患者虽亦有发热,但不超过38.0℃。脑脊液颜色转清。抗感染治疗上仍维持目前方案。9 d后,患者连续1周无发热,白细胞进一步降低至18×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>。拔除腰大池引流后,两药先后停用。

整个治疗疗程中万古霉素(1.0 g, q8h)用药18 d,美罗培南(1.0 g, q6h)用药24 d。患者颅内感染治愈,得以出院。治疗全过程,患者未出现过过敏反应与肝、肾功能损害。

## 3 总结

随着致病菌谱的改变和细菌耐药的增加<sup>[4]</sup>,美罗培南和万古霉素已作为细菌性脑膜炎治疗中的推荐用药,两者联合应用在细菌性脑膜炎的初始经验性治疗中成为首选方案<sup>[5]</sup>,在临床中应用十分广泛。但由于血脑屏障的存在,即使用药选择得当,但如若药物在感染局部达不到有效治疗浓度,则抗感染治疗效果差,而盲目增加用药剂量,则可能增加药物的毒副作用。

因此,临床药师在治疗中,承担着保证患者治疗“安全、有效”的双重责任<sup>[6]</sup>。本案例中,临床药师分别对于美罗培南和万古霉素进行了个体化的用药调整,使抗感染治疗效果显著。首先,美罗培南是时间依赖性抗菌药物,抗菌的活性取决于抗菌药物超最低抑菌浓度时间(*t*<sub>>MIC</sub>),研究显示<sup>[7]</sup>增加给药频次和延长给药时间可以起到等同于增加单次给药剂量的效果。因此,临床药师推荐将美罗培南治疗剂量由1.0 g, q8h增加至1.0 g, q6h,同时延长输注时间。其次,通过监测万古霉素稳态后谷浓度水平,将其剂量由1.0 g, q12h调整至1.0 g, q8h,使血清稳态谷浓度达到10 μg/ml以上的水平。虽然用药剂量已经超过医师常用剂量的50%,但临床药师通过血清药物浓度监测及肝肾功能监护,能够保证患者应用万古霉素期间的安全性。

但由于受到传统习惯性给药剂量和方式的限制,此案例抗感染过程中还存在一定的问题。例如,美罗培南说明书中要求对于脑膜炎的治疗中的推荐剂量为2.0 g, q8h,而调整后的1.0 g, q6h是否等同于或接近于2.0 g, q8h的治疗效果,仍需要进一步研究验证。而由于万古霉素大剂量应用经验有限,本次万古霉素监测达标的谷浓度暂设定在10~15 μg/ml之间,这与指南中建议的15~20 μg/ml还有一定差距。

## 4 讨论

中枢神经系统感染是临床抗感染治疗的难点之一。选择

# 临床药师对1例支气管扩张合并感染伴心功能不全老年患者的药学监护

刘冰冰<sup>1,2\*</sup>, 刘晓东<sup>1#</sup>(1.中国医科大学附属盛京医院药学部,沈阳 110004;2.阜新矿业集团总医院药剂科,辽宁阜新 123000)

中图分类号 R978.1;R972;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)26-2485-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.33

**摘要** 目的:为支气管扩张合并感染伴心功能不全患者药物治疗提供参考。方法:临床药师参与1例支气管扩张合并感染伴心功能不全患者的临床治疗过程,对抗菌药物的选用、左氧氟沙星的不良反应、依替米星的不良反应、心功能不全的药物治疗、患者出院后健康教育等方面进行药学监护,提出建议和治疗方案。结果:临床医师采纳药师方案,治疗取得良好效果,患者病情明显好转,各项检验指标基本恢复正常,病情稳定,出院。结论:临床药师参与支气管扩张合并感染患者治疗时及时发现问题,寻找临床药学监护点,体现了临床药师在参与药物治疗中的积极作用。

**关键词** 临床药师;药学监护;支气管扩张合并感染;心功能不全

## Pharmaceutical Care for a Elderly Patient with Co-infection of Bronchiectasis and Cardiac Insufficiency by Clinical Pharmacists

LIU Bing-bing<sup>1,2</sup>, LIU Xiao-dong<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Fuxin Mining Group, Liaoning Fuxin 123000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for drug therapy for patients with co-infection of bronchiectasis and cardiac insufficiency. METHODS: Clinical pharmacists involved in the clinical course of treatment for a patient with co-infection of bronchiectasis and cardiac insufficiency. Pharmaceutical care was conducted in respects of antibiotics selection, ADR induced by levofloxacin and etimicin, drug therapy for cardiac insufficiency, health education after discharge. Suggestion and therapy plan were put forward. RESULTS: Clinical physicians accepted the plan provided by pharmacists, and therapeutic efficacy was sound; the condition of patients was improved, and each laboratory index returned to normal. Finally, the patient was discharged from the hospital after the disease condition maintained stable. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists find out the problems timely during treatment for patients with co-infection of bronchiectasis and cardiac insufficiency and entry point of pharmaceutical care to reflect their own value in the drug treatment.

**KEY WORDS** Clinical pharmacist; Pharmaceutical care; Co-infection of bronchiectasis; Cardiac insufficiency

适当的抗菌药物并优化其临床应用是抗感染治疗的两大关键问题<sup>[6]</sup>。临床药师在加入抗感染治疗团队后,应能够发挥自身专业特长,有效借助药动学/药效学(PK/PD)原理、血清药物浓度监测等多种手段,科学、大胆地进行抗菌药物剂量调整,提高临床用药合理性,使抗感染治疗更为个体化<sup>[6]</sup>。

### 参考文献

- [1] Huang CR, Chen SF, Lu CH, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic outcomes of nosocomial super-infection in adult bacterial meningitis[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11(1):133.
- [2] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SP-ILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitidis (except newborn and nosocomial meningitis) [J]. *Med Mal Infect*, 2009, 39(6):356.
- [3] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus

review of 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, 66(1):82.

- [4] Wang KW, Chang WN, Huang CR, *et al.* Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes[J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12(6):647.
- [5] Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, *et al.* Advances in treatment of bacterial meningitis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9854):1693.
- [6] 温燕, 钟小斌, 刘滔滔, 等. 临床药师在神经外科开展药学服务的实践与体会[J]. *中国药房*, 2012, 23(26):2491.
- [7] Mohr JF. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(S1):41.
- [8] 孙为民, 李明, 郑志昌, 等. 药师参与临床会诊及制订用药方案的实践与体会[J]. *中国药房*, 2012, 23(2):185.

(收稿日期:2013-01-18 修回日期:2013-02-04)

\* 药师。研究方向:临床药学。电话:024-96615-71130

# 通信作者:副主任药师,副教授,硕士。研究方向:临床药学。电话:024-96615-71130。E-mail:liuxd@sj-hospital.org