

临床药师对1例孤立肾患者颅脑手术后颅内感染的药学监护

曾 嵘*,陆奇志(广西江滨医院药剂科,南宁 530021)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0571-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.33

摘要 目的:探讨临床药师参与抗感染治疗与开展药学监护的方法。方法:针对1例侧脑室外引流术后发生颅内感染的孤立肾患者,临床药师从药物的选择、给药剂量、给药途径、疗程以及不良反应监测等方面,最终为患者制订个体化给药方案为:腰大池持续外引流+鞘内注射万古霉素,提出药学服务要点,并进行分析总结。结果:经治疗后患者体温正常,连续3d复查脑脊液示外观清,白细胞数正常,葡萄糖、氯化物正常,血常规示白细胞数及中性粒细胞百分比正常。结论:与静脉注射万古霉素相比,鞘内注射万古霉素不仅减少了药物剂量,同时提高了药物在脑脊液中的浓度,颅内感染的发生率下降,平均住院天数下降,住院费用减少,减轻了患者经济负担,且便于操作,安全性高。

关键词 临床药师;颅内感染;孤立肾;药学监护

Pharmaceutical Care for a Solitary Kidney Patient with Intracranial Infections after Craniocerebral Operation by Clinical Pharmacists

ZENG Rong, LU Qi-zhi (Dept. of Pharmacy, Guangxi Jiangbin Hospital, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the methods of clinical pharmacist participating in anti-infection treatment and developing pharmaceutical care. METHODS: Clinical pharmacist supplied pharmaceutical care and laid down individual treatment regimen for a solitary kidney patient with intracranial infection after drainage of lateral ventricle in respects of drug selection, drug dosage, route of administration, treatment course, adverse drug reaction monitoring, i.e. continuous lumbar drainage+intrathecal injection of vancomycin. The points of pharmaceutical care were put forward and analyzed. RESULTS: After treatment, the body temperature of the patient was in normal level, and cerebrospinal fluid recheck of consecutive 3 days showed that clear appearance, normal white blood cell count and normal glucose and chlorine. Routine blood test showed normal white blood cell count and ratio of neutrophile granulocyte. CONCLUSIONS: Compared with intravenous injection of vancomycin, intrathecal injection of vancomycin not only reduces drug dosage, but also increases the concentrations of drug in cerebrospinal fluid and decreases the incidence of intracranial infection, average hospitalization day, hospitalization cost and economical burden of patients. It is convenient and safe in operation.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Intracranial infection; Solitary kidney; Pharmaceutical care

手术部位感染是神经外科术后严重并发症之一,尤其是颅内感染,与围术期死亡率直接相关,严重影响患者的预后;同时其增加医疗费用,延长住院时间,给患者和社会带来巨大的经济负担。现将临床药师参与1例颅脑手术后颅内感染病例的抗感染药学服务过程报道如下。

1 病例资料

患者,男性,65岁,因“头晕,头痛1月余”于2012年1月22日入院。头颅CT示左侧颞叶深部脑出血,破入脑室。既往有

高血压病十余年,目前服硝苯地平控释片30mg,每天1次,平素血压控制尚可,近1周末未服用降血压药物。有右肾癌术后右耻骨转移放疗后病史。入院诊断:(1)脑出血(左侧颞叶并破入脑室);(2)高血压病3级(极高危组);(3)右肾癌术后右耻骨转移放疗后。

于入院当日23:45送手术室,在局部麻醉下行左侧侧脑室外引流术。术前30min使用头孢呋辛注射剂1.5g预防感染,手术时间为1.5h,术程顺利。术后继续使用头孢呋辛(1.5g、

监护结果加以考虑,确保药物治疗有效。临床药师不仅要成为治疗团队中的一员,更要加强对患者的药学监护,为患者的用药安全保驾护航。

参考文献

- [1] 周冬冬,赵维莅.T细胞淋巴瘤的诊断和治疗进展[J].内科理论与实践,2010,5(4):337.
- [2] Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, et al. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 1997, 75:106.

- [3] Couch M, Lai V, Cannon T, et al. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment[J]. *Head Neck*, 2007, 29(4):401.
- [4] 中华医学会.临床诊疗指南:肠内肠外营养分册[M].北京:人民卫生出版社,2008:91-96.
- [5] 朱兰,邢丽秋,付娜,等.脂肪乳注射液不良反应综合分析[J].临床药物治疗杂志,2010,8(5):46.
- [6] 中国医师协会.临床技术操作规范:临床营养科分册:试行:2010版[M].北京:人民军医出版社,2011:57-63.

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-2080076。
E-mail:260188645@qq.com

(收稿日期:2013-05-01 修回日期:2013-06-25)

bid, ivgtt)。术后曾出现一过性发热及血白细胞升高,后逐渐下降至正常。术后第7天(1月29日)患者一般情况好,神清,可正常交流,无发热,血常规正常,脑脊液外观清澈,葡萄糖、氯化物及白细胞计数正常,于当日停用头孢呋辛。术后第15天(2月6日),头部引流管插管处有淡黄色液体流出,医师考虑为脑脊液漏,予复查头颅CT示:血肿较前吸收,当日予以拔除左侧侧脑室外引流管。当日15时左右,患者出现精神障碍,胡言乱语,体温(T)38.8℃,当即予腰椎穿刺行脑脊液生化常规检查,脑脊液常规:外观浅黄色混浊有沉淀,Pandy试验(+),白细胞数 $10\ 700\times 10^6\ L^{-1}$,生化:葡萄糖1.33 mmol/L,氯化物106.9 mmol/L,蛋白定量2 410 mg/L。血常规:白细胞(WBC) $12.8\times 10^9\ L^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%)90.4%。医师考虑患者发生颅内感染,且感染重、病情进展快,当即请求临床药师会诊,制订抗感染治疗方案,并进行相关用药指导。

2 药学服务结果与分析

2.1 药学服务结果

2月6日:于18时临床药师应邀会诊。查体:患者精神障碍,谵妄,畏寒,高热,体温39℃,心肺腹(-),脑膜刺激征阴性。原头部引流管置管处已缝合,无明显脑脊液漏出。血常规示WBC及N%较前明显升高,脑脊液外观混浊,生化常规示葡萄糖、氯化物低,白细胞数明显升高。根据患者病史、症状体征及实验室检查,颅内感染诊断成立。会诊建议:1)贵科评估患者病情,若条件许可,可更换部位置管行脑脊液外引流;2)予万古霉素10 mg、q12h鞘内注射;3)使用万古霉素前30 min,可先予给予1 mg地塞米松鞘内注射,以减轻局部不良反应;4)使用抗菌药物前先行留取脑脊液、血液病原学检查;5)监测患者听力、肝肾功能、血常规、脑脊液生化常规等,及时评估抗感染方案疗效及不良反应。神经外科全体医师经过讨论后,采纳临床药师提出的会诊建议,并予患者急行腰大池外引流术,术毕再次留取脑脊液行生化常规及病原学检查。脑脊液常规:Pandy试验(+),白细胞数 $20\ 000\times 10^6\ L^{-1}$ 。生化:葡萄糖1.8 mmol/L,氯化物109 mmol/L,蛋白定量2 679 mg/L。地塞米松、万古霉素均从腰大池外引流管注入,每次万古霉素给药后夹闭引流管3 h。脑脊液病原学涂片及培养均为(-)。

2月9日:使用万古霉素48 h后进行疗效评估。患者神清,对答切题,有低热,可自行下降至正常。脑脊液常规:外观浅黄色,清晰,Pandy试验(+),白细胞数 $152\times 10^6\ L^{-1}$ 。生化:葡萄糖3.14 mmol/L,氯化物109.8 mmol/L,蛋白定量2 845 mg/L。2月8日复查血常规示WBC $14.9\times 10^9\ L^{-1}$,N%88.3%。

2月12日:患者精神好,思维清晰,体温正常。脑脊液常规:外观无色透明,Pandy试验(+),白细胞数 $32\times 10^6\ L^{-1}$ 。生化:葡萄糖2.82 mmol/L,氯化物107.9 mmol/L,蛋白定量2 118 mg/L,复查血常规示WBC $6.4\times 10^9\ L^{-1}$,N%75.2%。

2月17日:患者体温正常。2月15—17日连续3 d复查脑脊液示:外观清,白细胞数正常,葡萄糖、氯化物正常。复查血常规示白细胞数及中性粒细胞比率正常,当日予以拔除腰大池引流管。药师建议:停用万古霉素鞘内注射,更换为头孢曲松注射剂2.0 g、qd、ivgtt。

2月27日:患者一般情况好,体温正常,血常规正常,头孢曲松已使用10 d,药师建议可停用抗菌药物,颅内感染治疗疗程结束。

2.2 药学服务分析

2.2.1 病情评估:患者有颅脑手术史,短时间内出现精神障碍、体温血象升高、脑脊液白细胞数明显升高。据以上几点评估:颅内感染诊断明确,且患者病情进展快、感染严重。颅内感染病死率和致残率相对较高,一旦作出临床诊断,应在脑脊液及采血标本送培养后应立即开始抗菌药物经验治疗^[1];再根据革兰染色涂片及病原学培养结果,结合药敏及临床疗效为病原菌目标治疗药物选择提供依据。

2.2.2 病原菌的判断:患者为侧脑室外引流术后发生脑脊液漏而导致的颅内感染,致病菌可能为皮肤正常菌群逆行而造成颅内感染,因此致病菌以革兰阳性球菌多见。根据细菌流行病学分析,神经外科术后颅内感染主要致病菌中革兰阳性菌以葡萄球菌属为主^[2],金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌对甲氧西林耐药率分别高达68.0%和93.3%^[3],对常用抗菌药物均高度耐药,但对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺仍保持高度敏感性^[4]。

2.2.3 抗感染方案的制订:根据原卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,对于甲氧西林耐药的葡萄球菌所致的细菌性脑膜炎或脑脓肿首选治疗药物为万古霉素。万古霉素不易透过无炎症的脑膜,脑膜有炎症时,万古霉素可部分透过血脑屏障,约为同期血药浓度的7%~20%,所以给药剂量要充足。万古霉素常见且严重的不良反应为耳、肾毒性。该患者为孤立肾患者,若一旦发生肾损害容易造成肾衰竭,后果严重;且治疗颅内感染时万古霉素用量需用至说明书规定的最大剂量,这使得肾损害的发生风险进一步提高。而若能采用鞘内注射万古霉素可直接避开血脑屏障,在减少给药剂量的同时,既能使抗菌药物达到较高的局部浓度,又可减少全身大剂量使用抗菌药物所带来的不良反应,减轻患者经济负担,不失为一种较好的选择。但是,反复鞘内注射操作不仅患者痛苦不易接受,而且无菌操作稍有不严,易造成逆行感染,加重病情。若能够留置腰大池引流管,以上问题即可较好地解决。因此最终治疗方案定为:腰大池持续外引流+鞘内注射万古霉素。该方案有以下优点^[5]:①提高了蛛网膜下腔的药液浓度,直接发挥其杀菌作用,而不受血脑屏障的影响;②腰大池持续外引流能不断置换蛛网膜下腔及脑室内的炎性脑脊液,减轻细菌毒素和有害物质对神经组织的损害;③防止和减轻脑脊髓蛛网膜的粘连,缩短治疗时间;④可动态观察脑脊液的外观,随时留取标本。

2.2.4 药学监护及用药教育:鞘内注射万古霉素不良反应多为神经根刺激症状,如单侧或者双侧下肢麻木、疼痛、昏迷,患者表现为烦躁、呼吸快,偶尔诱发癫痫。地塞米松具有抗炎、免疫抑制、稳定溶酶体膜及降低内皮细胞通透性的作用。鞘内应用可防止内皮细胞间紧密连接的破坏,减少局部血管损伤和炎症反应。此外,文献报道^[6-8]鞘内应用地塞米松还可使局部形成高浓度,抑制局部B细胞分化,减少抗体生成及免疫复合物形成。故在行万古霉素鞘内注射时合并行地塞米松鞘内注射,除可降低万古霉素的局部刺激外,还可加强抗炎、抗毒作用,而且可以预防和减少因粘连物形成所致的感染后交通性脑积水,同时能迅速有效地控制高热及改善中毒症状。万古霉素加地塞米松鞘内注射发生神经根刺激症状、脑积水、脑萎缩等不良反应及并发症的发生率与对照组比较无明显增

高,也明显低于其他方法鞘内注射抗生素所引起的不良反应及并发症的发生率。但值得注意的是,万古霉素盐酸盐易溶于酸性水溶液,在碱性溶液中虽可溶解但不稳定,而地塞米松磷酸钠注射液的pH值为7.5~10.5,为碱性溶液,若万古霉素与地塞米松在同一注射器中混合给药有可能影响万古霉素的稳定性。因此临床药师会诊时建议先行给予地塞米松后再给予万古霉素。

2.2.5 治疗疗程:患者使用万古霉素鞘内注射11 d,一般情况好,无发热,血象及脑脊液细胞数正常,考虑患者颅内感染已得到有效控制。为避免长时间留取外引流管而导致逆行感染,予以拔除腰大池引流管,同时停用万古霉素鞘内注射。对术后颅内感染,抗菌疗程应当较长,一般14~21 d^[9];同时,随着患者病情的好转,血脑屏障逐渐恢复,药物透过血脑屏障的浓度会有所降低,所以即使患者病情有好转,药物也不能减量使用,以避免感染复发^[10]。此时停用抗菌药物,疗程过短易致感染反复,而全身大剂量使用万古霉素对于该患者安全性较差,因此临床药师建议抗菌药物方案更换为头孢曲松注射液2.0 g、qd、ivgtt。头孢曲松为第3代头孢菌素,对常见的革兰阳性球菌,如甲氧西林敏感的葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌都有良好效果;它能可逆性地与白蛋白结合,其结合率随药物浓度的增高而降低;药物吸收后,组织穿透力强、体内分布广、脑脊液中保持较高药物浓度时间长,且不论脑膜有无炎症都能透过血脑屏障,达到有效抑菌浓度,可作为序贯治疗的选用品种。

3 讨论

该患者为侧脑室外引流术后发生脑脊液漏而导致的颅内感染。主要有以下治疗难点:(1)患者为老年人。老年人生理储备能力减弱,脏器功能和组织结构已经出现不同程度的衰退和紊乱,对药物的耐受性较年轻人差,易出现药品不良反应。(2)患者因右肾肿瘤曾行右肾切除术,为孤立肾患者;肾脏是药物的主要排泄途径之一,因此对药物的品种、剂量、给药途径的选择需慎重。(3)感染部位特殊,为颅内感染,能够透过血脑屏障达到有效浓度的药物较少。(4)脑脊液病原学培养阳性率低,抗感染治疗大多属经验性用药。临床药师与临床医师共同商讨,针对患者病情及自身情况制订腰大池持续外引流+鞘内注射万古霉素的个体化抗感染治疗方案,成功治愈其颅内感染,并且在治疗过程中未出现药物相关的不良反应。

术后颅内感染合并脑脊液漏一直是神经外科较为严重的并发症,一旦发生,如果处理不当患者死亡率很高。传统的治疗方法为静脉使用大量抗菌药物、反复腰椎穿刺行脑脊液置换并鞘内注射抗菌药物。但是由于很多抗菌药物不能有效透过血脑屏障,在脑脊液中达不到有效的血药浓度,患者预后总体较差,病死率高达27.4%~39.2%^[11]。而反复腰椎穿刺给患者带来很大痛苦,但治疗效果一般^[12]。本病例采用腰大池持续外引流+鞘内注射抗菌药物的方法,既能不断置换蛛网膜下腔及脑室内的炎性脑脊液,又可使药物直达蛛网膜下腔,直接发挥其杀菌作用,而不受血脑屏障的影响,操作方便、疗效显著。对于万古霉素的鞘内注射一直存在着争议,但随着国内外研究的深入,万古霉素鞘内注射的安全性及有效性得到共识。时忠华等^[13]利用万古霉素鞘内注射联合第3代头孢菌素治疗颅内感染有效率为100%;经3~10年的随访,无明显相关

严重不良反应。Brown EM等^[14]回顾20年共计500余例采用万古霉素直接注入脑脊液中治疗颅内感染,均未发现任何毒副作用。万古霉素主要表现为过敏等轻度不良反应,减慢给药的速度或停药后好转,偶有报道为耳毒性^[15]。与静脉注射万古霉素相比,鞘内注射万古霉素不仅减少了药物剂量,同时提高了药物在脑脊液中的浓度,颅内感染的发生率下降,平均住院天数下降,住院费用减少,减轻了患者经济负担,且便于操作、安全性高。

参考文献

- [1] 《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》撰写协作组.应用抗菌药物防治外科感染的指导意见:草案:Ⅻ:神经外科感染的防治[J].中华外科杂志,2004,42(13):823.
- [2] 徐明,史中华,唐明忠,等.神经外科患者脑脊液细菌流病学和耐药性10年监测[J].北京医学,2007,29(10):583.
- [3] Oris GB, Scorzoloni L, Franchi C, et al. Hospital-acquired infection surveillance in a neurosurgical intensive care unit [J]. *J Hosp Infect*, 2006, 64(1):23.
- [4] 罗良生,李英斌,张健,等.神经外科医院感染的特点及病原菌耐药性分析[J].中国临床神经外科杂志,2008,13(10):600.
- [5] 赵继宗,王孝蓉.应用抗菌药物防治外科感染的指导意见:草案:Ⅻ[J].中华外科杂志,2004,42(13):823.
- [6] 朱虹,杨红,李明芹,等.鞘内注射异烟肼加地塞米松同时等量生理盐水置换治疗结核性脑膜炎临床疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2007,6(10):45.
- [7] 邓群,李德泽,李巧珍.脑积水脑室-腹腔分流术后颅内感染危险因素的前瞻性研究[J].中国综合临床,2002,18(12):118.
- [8] 于红,杨万里,赢书宝,等.鞘内注射药物治疗29例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J].华北国防医药,2002,14(6):428.
- [9] 陈勇川,朱卫民.细菌性脑膜炎的抗菌药物治疗进展[J].中国药房,2009,20(11):866.
- [10] 危华玲,陈英,陈晓宇.开颅术后颅内感染的药学监护探讨[J].中国药房,2010,21(18):1727.
- [11] McClelland S. Postoperative intracranial neurosurgery infection rates in North America versus Europe: a systematic analysis[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(8):570.
- [12] 杨树源,只达石.神经外科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:349.
- [13] 时忠华,蔡学见,王玉海.颅内细菌感染的诊治[J].中华医院感染学杂志,2005,15(12):1366.
- [14] Brown EM, Richard J, Pople IK. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections [J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(4):6572.
- [15] 乔建勇,张海军,武焕颖.颅内感染治疗19例临床分析[J].中华神经外科杂志,2006,22(11):650.

(收稿日期:2013-03-18 修回日期:2013-05-11)