

# 临床药师对1例肾病综合征患儿的用药分析

莫小兰<sup>1\*</sup>, 张春<sup>2</sup>, 卜书红<sup>2</sup>, 张健<sup>2</sup>, 何艳玲<sup>1#</sup> (1. 广州市妇女儿童医疗中心, 广州 510120; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200090)

中图分类号 R985; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2099-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.31

**摘要** 目的: 总结肾病综合征患儿治疗的共性及个性, 以进行循证加辩证的药学个体化干预。方法: 通过分析1例典型的肾病综合征患儿的病情, 从患儿的感染部位、抗感染指征、病情轻重、耐药监测等方面分析患儿的抗感染方案并提出建议; 依循最新循证指南, 从患儿高血压的原因、药物选择、治疗风险与收益等方面分析患儿高血压的治疗并提出建议; 结合肾病综合征患儿的病理生理共性——低白蛋白血症, 从药学专业角度分析低白蛋白血症对于药物治疗的影响并总结出监测角度。结果: 患儿的抗感染方案仍可以改善; 高血压治疗方案基本合理, 注意治疗收益与风险的权衡; 低白蛋白血症对肾病综合征患儿的药物治疗有重要的影响。结论: 药师结合肾病综合征患儿的特殊病理生理特点, 建立肾病综合征抗感染、降压的药物治疗思维, 能更好地指导个体化用药。

**关键词** 肾病综合征; 儿童; 感染; 高血压; 低白蛋白血症

## Analysis of the Treatment for a Child with Nephrotic Syndrome by Clinical Pharmacists

MO Xiao-lan<sup>1</sup>, ZHANG Chun<sup>2</sup>, PU Shu-hong<sup>2</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>, HE Yan-ling<sup>1</sup> (1. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China; 2. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200090, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To conclude the universality and individuality of the treatment for nephrotic syndrome for evidence-based dialectic individual pharmaceutical intervention for nephrotic syndrome. METHODS: Through a case of child with nephrotic syndrome, the anti-infection scheme was analyzed from aspects of infection site, anti-infection indication, patient's condition, drug resistance monitoring, etc., and some advices proposed. The anti-hypertension therapy was discussed from aspects of cause of disease, choice of drugs, efficacy and risk, etc. according to the newest evidence-based guidance. Based on the pathophysiological similarity of child with nephrotic syndrome, the effects of hypo-albuminemia on therapy were analyzed from the view of pharmacy, and monitoring advices were summarized. RESULTS: The scheme of anti-infection could be improved. The therapy of anti-hypertension was rational basically. It needed to balance the efficacy and risk. Hypo-albuminemia showed important effect on treatment for child with nephrotic syndrome. CONCLUSIONS: The anti-infection and anti-hypertension treatment of nephrotic syndrome is established for the better individual administration, in accordance with the special physiopathologic character of nephrotic syndrome.

**KEYWORDS** Nephrotic syndrome; Children; Infection; Hypertension; Hypo-albuminemia

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白的通透性增高、大量血浆蛋白自尿中丢失而导致一系列病理生理改变的一种临床综合征, 以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症和水肿为其主要临床特点, 可分为原发性、继发性和先天性肾病3种类型, 而原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)约占小儿时期肾病总数的90%, 是儿童常见的肾小球疾病<sup>[1]</sup>。感染是肾病最常见的并发症, 也常是肾病复发的诱因, 若不积极治疗感染, 肾病病情也难以得到控制, 由于肾病患者长期服用激素, 且由于免疫球蛋白的丢失致免疫力低下, 因而感染表现不典型且难以判断感染轻重, 因此, 抗感染治疗在肾内科常是令医师头疼的问题。继发性高血压是儿童时期最常见的高血压, 肾病患儿的继发性高血压主要与肾炎或激素等有关。这两种原因常常难以鉴

别, 但这两者会造成不同的治疗及预后, 因此需要鉴别并给予不同处理。低白蛋白血症是肾病综合征诊断的必要条件之一, 是肾病共同的病理生理特点。由于肾病患者的水肿、补充外源白蛋白、肾病病情导致血白蛋白水平的改变等使得肾病的低白蛋白血症对药物的疗效的影响比一般的低白蛋白血症复杂。而目前的中外文献, 鲜有报道肾病时低白蛋白血症对于药物的药动、药效学的影响。基于以上现状, 本文主要针对这3个方面, 分析1例肾病综合征患儿的抗感染、降压治疗, 并首次提出低白蛋白血症对药物的药动学、药效学影响的综合分析方法, 期望能为个体化治疗提供参考。

## 1 病例资料

### 1.1 现病史

患儿女性, 8岁, 因“频发手足抽搐、呕吐1 d”, 于2012年5月27日入院。患儿于入院前1天出现反复手足抽搐, 每次持续约5~10 min, 1~2 h 1次, 抽搐发作时有头痛及手足疼痛; 同时有呕吐, 多为进食后呕吐, 呕吐物为胃内容物, 量不多。无发热, 无咳嗽, 无腹泻, 无尿频、尿急及尿痛, 无肉眼血尿。

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 药物基因组学与临床药学。E-mail: allenmor@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: gdheyanling@126.com

遂于我院急诊就诊,查电解质示电解质血钠低(120 mmol/L),血常规示白细胞高(WBC  $33.67 \times 10^9 L^{-1}$ ),C反应蛋白高(CRP > 160 mg/L)。为进一步诊治,拟以“肾病综合征,低钠血症,急性感染”收入院。患儿3个月前于外院诊断为“肾病综合征”,药物减量过程中病情反复,这是第2次反复。目前予强的松50 mg, qd,阿魏酸哌嗪50 mg, tid口服。自发病以来,患儿神志清楚,精神可,胃纳差,睡眠可,尿量可。

## 1.2 既往史

3个月前诊断为肾病。近期无肝炎结核等传染病接触史,无外伤及手术史,无药物过敏史。从明确诊断肾病开始一直服用强的松,但家属未记录用法用量,目前服用强的松50 mg, qd。

## 1.3 入院查体

体温(T)37℃,心率(P)150次/min,呼吸(R)24次/min,体重23 kg。神志清楚,精神可。双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音。心律齐,心音有力,各瓣膜区未及病理性杂音。腹平软,无压痛,无反跳痛和肌卫,肝脾肋下未及。神经系统无异常。

## 1.4 入院主要辅助检查

2012年5月27日血常规:WBC  $29.76 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比(N%) 64.9%,血红蛋白198 mg/L,血小板(PLT)  $422 \times 10^9 L^{-1}$ ,CRP 10 mg/L。钠(Na) 122 mmol/L,钾(K) 3.3 mmol/L。

## 1.5 诊断

入院诊断:①肾病综合征;②低钠血症;③急性感染。出院诊断:①肾病综合征;②低钠血症;③急性感染;④高血压。

## 1.6 治疗经过

5月27-29日入院后检查及治疗。蛋白500 mg/dl,24 h尿蛋白定量1 039.18 g/24 h,血白蛋白28.1 g/L,血总胆固醇14.18 mmol/L,血免疫球蛋白1.11 g/L偏低,尿微量蛋白系列皆升高,双眼睑轻微水肿;胸片示两肺纹理增多,左肺门处密度增高。给予头孢他啶、替考拉宁抗感染;继续予强的松50 mg, qd, po,双嘧达莫、低分子肝素钙、低分子右旋糖酐+呋塞米对肾病的治疗;予磷酸肌酸钠、辅酶A+三磷酸腺苷+维生素C、补充电解质等对症支持治疗。期间,患儿诉头痛,伴手足轻微抽搐,尿量正常,这3 d血压(BP)为101/63、105/70、120/79 mm Hg (1 mm Hg = 133.322 Pa),余(-)。期间出现过头痛烦躁,行头颅CT未见异常,脑电图示轻至中度异常脑电图。予甘油果糖脱水治疗。治疗后检查示:仍低钠低钾,但呈好转趋势,5月28日WBC、N%、CRP较前下降。

5月30日-6月2日,患儿这几日仍诉头痛,阵发性烦躁,间有腹痛,手足无明显抽搐,尿量增多至2 000 ml左右,近日BP 135/95、103/72、146/97 mm Hg,余(-)。检查示:尿蛋白下降75 mg/dl,钠钾有所回升。WBC、CRP恢复正常,N%仍高。脑脊液免疫球蛋白阴性。血白蛋白渐回升至31.8 g/L。处理:血象下降,感染情况好转,予替考拉宁减量维持治疗感染;血压升高,烦躁,初始予硝普钠静脉滴注维持降压,氢氯噻嗪、螺内酯利尿降压,后续血压控制欠佳,予加用缬沙坦、贝那普利控制血压,余治疗同前。治疗后患儿头痛有所缓解,手足无明显抽搐,BP 105/70 mm Hg。检查示:钠钾回升,尿蛋白(-),血象正常。

6月3-7日,患儿无头痛,渐无腹痛,手足无明显抽搐,尿量正常,于6月4日下午3:00转入儿肾科。近几日BP 97/57、110/65、108/60、90/60 mm Hg。检查示:电解质、血象正常;血

白蛋白正常,尿微量蛋白、3次尿蛋白(-)。处理:依病情逐渐停药,生命体征平稳,给予带药出院。

## 1.7 药物治疗方案

药物治疗方案具体见表1。

表1 患儿的主要药物治疗方案

Tab 1 Main treatment plan

用药目的	药物	用法	起止日期
抗感染	头孢他啶	1 g, q12h, ivgtt	5月27-29日
	替考拉宁	200 mg, q12h, ivgtt	5月27-29日
	替考拉宁	200 mg, qd, ivgtt	5月30日-6月5日
抗炎	强的松	50 mg, qd, po	5月27-28日
	甲泼尼龙	20 mg, q12h, ivgtt	5月28日-6月4日
	强的松	25 mg, q12h, po	6月4-5日
	强的松	15 mg, tid, po	6月5-7日
降尿蛋白	缬沙坦	40 mg, qd, po	5月31日-6月7日
利尿消肿降压	低分子右旋糖酐	60 ml, q12h, ivgtt	5月27-29日
	低分子右旋糖酐+呋塞米	120 ml+20 mg, ivgtt, qd	5月27-29日
	低分子右旋糖酐	100 ml, qd, ivgtt	5月29日-6月5日
	氢氯噻嗪	12.5 mg, q12h, po	5月30日-6月5日
	螺内酯	10 mg, q12h, po	5月30日-6月5日
	贝那普利	5 mg, qd, po	5月30日-6月2日
抗凝	贝那普利	7.5 mg, qd, po	6月3-5日
	硝普钠	25 mg泵1 ml/h, 0.5 μg/(kg·min)	5月30日-6月2日临时给予
	双嘧达莫	50 mg, tid, po	5月27日-6月7日
	低分子肝素钙	0.2 ml, qd, ih	5月27日-6月6日

## 2 药物治疗分析

### 2.1 抗感染治疗分析

2.1.1 需弄清是否感染,何部位感染。患儿此次发病诱因为脱衣服后着凉(肾病为基础病,免疫功能低下)。临床表现未见呼吸道感染的临床表现,仅表现为呕吐、抽搐伴头痛。体检入院时T正常,BP正常,上呼吸道检查及肺部体征阴性。实验室检查:入院时CRP 160 mg/L、WBC  $33.67 \times 10^9 L^{-1}$ 、N% 72.4%升高;电解质紊乱,低钠120 mmol/L、低钾2.9 mmol/L;血气分析:pH 7.31,氧分压 $[p(O_2)]$  1.7 kPa,二氧化碳分压 $[p(CO_2)]$  6.49 kPa,  $cHCO_3^-$  23.7 mmol/L,剩余碱(BE-B) - 3.2 mmol/L,结果为酸中毒,氧分压明显降低,应为I型呼吸衰竭。影像学检查:两肺纹理增多,左肺门处密度增高影。综上,急性感染诊断明确,但以上条件并未能明确是呼吸道还是胃肠道或是别的系统的感染,感染部位难以明确。曾有文献报道,5岁以下患儿伴高热、外周血白细胞 $> 20 \times 10^9 L^{-1}$ 、全身他处无明确感染灶,也无肺炎体征者,若给予拍摄胸片,证实肺炎者约占25%<sup>[2-3]</sup>。本患儿也类似这种情况,不能排除肺炎或上呼吸道感染可能(激素使体温不升)。

2.1.2 弄清是否细菌感染。患儿血象及CRP明显升高,虽不能除外受凉后基础病NS导致的低钠、呕吐、抽搐所致炎症反应,但感染是明确存在的。因此,从此血象考虑患儿的感染偏向细菌感染,有用抗菌药物的指征。

2.1.3 弄清何种病原体。患儿的基础病为NS,常见的感染病原体为肺炎链球菌、大肠杆菌等<sup>[1]</sup>,加上患儿为8岁学龄期患儿,可能合并支原体、衣原体等感染。同时,患儿于3个月前确诊NS,3个月以来反复因受凉致NS加重住院,此次是第3次住院,有可能为患儿体内定植的条件致病菌如铜绿假单胞菌在诱因作用下致病。因此,病原上应覆盖革兰阳性(G<sup>+</sup>)、革兰阴性(G<sup>-</sup>)细菌及/或非典型病原体,偏向G<sup>-</sup>杆菌,如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌。

2.1.4 对感染轻重进行评估。患儿体温不升,可能为激素作用所掩盖,呼吸道表现为阴性,仅血象升高,胸片意义有限;患儿酸中毒并 I 型呼吸衰竭主要考虑仍是因为 NS 导致,NS 致使低钠、低钙、低钾可以导致呼吸肌麻痹继而导致呼吸衰竭,并非由感染导致呼吸衰竭。因此考虑患儿的感染为轻中度感染,不算重度感染。

2.1.5 对基础疾病轻重进行考虑。患儿的基础病为 NS,入院第 2 天尿蛋白为 500 mg/dl,白蛋白 28.1 g/L,低钠 120 mmol/L,低钾 2.9 mmol/L,尿微量蛋白系列明显升高,血 IgG 1.11 g/L, IgA 0.49 g/L。考虑患儿基础病较重,免疫球蛋白明显降低,这种情况下应积极抗感染。

2.1.6 对常见病原体的药敏情况进行分析。根据本院院感资讯,大肠埃希菌和铜绿假单胞菌的耐药情况见图 1 和图 2。图 1 显示,大肠埃希菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率不到 10%,对氨苄西林/舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟的耐药率都在 30% 以上。图 2 显示,铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢他啶的耐药率在 20% 以下,对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率接近 30%。因此,针对这两种菌可以优选哌拉西林/他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦。对于肺炎链球菌,本院的检出率仅为 3% (院感数据未提供该菌耐药情况)。根据近年上海地区的抗菌药物耐药监测情况<sup>[4]</sup>分析,对于分离自儿童标本的 534 株非脑膜炎肺炎链球菌中耐青霉素的仅有 63 株,比例为 11.8%。因此可以预估,肺炎链球菌对于哌拉西林/他唑巴坦对肺炎链球菌的抗菌活性优于头孢哌酮/舒巴坦。

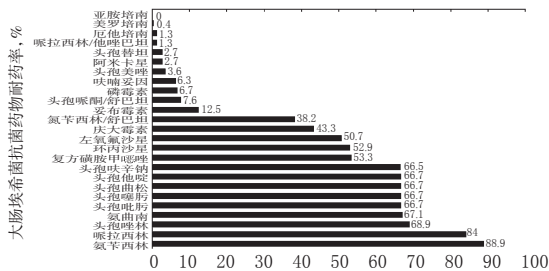


图 1 2012 年第一季度大肠埃希菌药敏监测

Fig 1 Drug sensitivity monitoring of *Escherichia coli* in the first quarter of 2012

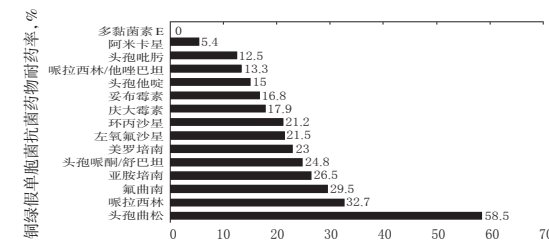


图 2 2012 年第一季度铜绿假单胞菌药敏监测

Fig 2 Drug sensitivity monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* in the first quarter of 2012

监护建议:综上所述,该患儿选用哌拉西林/他唑巴坦±阿奇霉素抗感染更合理,哌拉西林/他唑巴坦可以有效覆盖大肠埃希菌、铜绿假单胞菌及肺炎链球菌感染,阿奇霉素可以有效覆盖非典型病原体。本患儿用头孢他啶+替考拉宁有过度抗感染之嫌,且头孢他啶对大肠杆菌的耐药率已达 66.7%,替考拉宁的适应证为严重的 G<sup>+</sup>菌感染。

## 2.2 高血压治疗分析

2.2.1 肾病继发高血压时激素的使用。首先,判断肾性高血压还是糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)所致高血压。本患儿,女性,8岁,5月29日 BP 120/79 mm Hg,5月30日 BP 135/95 mm Hg,6月1日 BP 146/97 mm Hg。根据《中国高血压防治指南 2010》<sup>[6]</sup>,高血压诊断明确,高血压 2 级,为继发性高血压。

肾性高血压包括肾实质性高血压和肾血管性高血压。患儿的病史、临床表现及各项检查可排除肾血管性高血压。患儿肾功能正常,无血尿、无氮质血症,血补体正常,不能除外激素导致高血压,不能达到肾炎性肾病的诊断,考虑为单纯性肾病。临床上,NS 的高血压一般发生在肾炎性肾病。因此,本患儿可排除肾性高血压。追问病史,患儿的高血压发生在第 2 次住院治疗 NS 期间,此时的激素是足量长期治疗的,期间肾功能是正常的。本次为第 3 次住院,于激素治疗过程中出现高血压。因此考虑患儿的高血压为激素所致。激素所致的高血压在任何剂量和时间都可以出现,有报道 NS 患者足量强的松(2 mg/kg)治疗第 4~5 天即出现了高血压的症状<sup>[7]</sup>,但更易发生在大剂量长时间使用后。

其次,明确 GC 所致高血压后,是否需要停用或减量激素。原则上,一旦确诊高血压与用药有关,应该停用这类药物,换用其他药物或采取降压药物治疗<sup>[6]</sup>。对于 NS 的患者,临床上往往是 GC 如常使用或适当减量,并不停用 GC,同时加用抗高血压药,往往已达到治疗目的。对于控制不理想的重度高血压患者,应避免使用大剂量 GC 冲击疗法<sup>[8]</sup>。本患儿使用足量强的松治疗大约 3 个月的时候出现了高血压,此时激素未减量或停用,而是加用抗高血压药,也达到了控制血压及维持 NS 治疗的目的。监护建议:对于激素所致高血压,甲泼尼龙的盐皮质激素作用为 0.5,强的松的盐皮质激素作用为 0.8,考虑对激素所致高血压的患儿采用甲泼尼龙来治疗肾病更好。

2.2.2 肾病继发高血压时的降压药选用及监护。儿童高血压治疗的原则是:从单一用药、小剂量开始,剂量逐渐增加,直至血压控制平稳。常用的药物有:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)、钙拮抗药(CCB)、利尿药、β受体阻滞药、α受体阻滞药;ACEI、ARB、CCB 在标准剂量下较少发生 ADR,常作为儿科高血压的首选。对于高血压伴慢性肾脏疾病的降压治疗,首选 ACEI 或 ARB,两类药物既有降压作用,又有降蛋白作用,尤其适于大量蛋白尿的患者,如 NS 患儿。如 ACEI 或 ARB 降压不能达标可加用 CCB 和利尿药,必要时联合用药。联合用药的适应证是:2 级高血压、高于目标血压 20/10 mm Hg 和或伴有多种危险因素、靶器官损害或临床疾患的高危人群。往往初始即需要联合 2 种小剂量降压药,如不能达标,可在原基础上加量或可能需要 3~5 种降压药联用。

评析:本患儿在 5 月 29 日傍晚出现血压升高 120/79 mm Hg,当时给予镇静观察,暂未给予降压药处理,是恰当的。30 日患儿头痛明显,出现腹痛、烦躁, BP 135/95 mm Hg, 2 级高血压明确,有联合用药降压治疗指征;同时,患儿高血压伴有脑、肾的侵犯,虽然尿蛋白、感染指标、电解质、尿量等指标都在好转,但入院以来 3 d 查血淀粉酶、肌钙蛋白都升高,怀疑有高血压导致的心肌损害,考虑患儿接近高血压急症,给予硝普钠 0.5 μg/(kg·min)泵注降压。高血压急症首选硝普钠 [0.5~8 μg/(kg·min)],本患儿选药、剂量、滴速合理。监护建议:高血压急症的降压初始阶段(数分钟~1 h)血压控制的目的

标为平均动脉压的降低幅度不超过治疗前水平的25%；在随后的2~6 h内将血压降至较安全水平；若临床情况稳定，可在后续的24~48 h逐步降至正常水平。

患儿29日尿量为2 180 ml，出入量大致平衡，仍血压升高，同时给予硝普钠、贝那普利、氢氯噻嗪、螺内酯降压。31日患儿BP 103/72 mm Hg，但查房时加用了ARB类缬沙坦；此时的加用欠合理。对于ACEI和ARB的联合使用，指南<sup>[9]</sup>上指出这是不常规推荐的但必要时可慎用的联合治疗方案，对于减少尿蛋白可能有益，但尚缺乏足够循证依据，还可能会出现升高血钾、升高血肌酐水平等不良反应的叠加。有学者针对两类药联合治疗原发性高血压作了系统评价<sup>[9]</sup>，结论认为联合治疗可一定程度上降低血压，但作用有限，且可能会增加低血压和肾功能损害的发生率。可见，两类药联合使用的治疗收益并不大于治疗风险。监护建议：换用CCB类，如ACEI+CCB或者ARB+CCB类，如氨氯地平。

### 2.3 低白蛋白血症对肾病治疗的影响

NS主要病理生理表现之一为低白蛋白血症。NS时，某些药物的药动学发生改变，包括药物结合率降低、表观分布容积加大以及某些药物在肾病综合征时发生抵抗等<sup>[10]</sup>。NS对药物蛋白结合改变引起的临床意义较复杂，见于以下3种情况：①药物蛋白结合率下降，引起游离型药物浓度的显著增加，加大了药物中毒的危险，应调整剂量，如强的松。②在蛋白结合率下降引起游离型药物浓度增高的同时，也增加了分布容积和代谢速率，相应地抵消了游离型药物浓度的升高，使保持稳态时的血浆游离药物浓度并不显著改变，无需调整剂量，如苯妥英钠。③由于蛋白结合型药物易经肾小管排泄，在NS时蛋白结合下降可引起药物经肾小管排泄延缓。众多文献显示的是：虽然肾病时高结合型药物的平均稳态浓度不受影响，但给药期间游离型药物水平容易产生巨大的波动，忽高忽低，更容易发生药物毒性。因此，建议缩短这些高结合型药物的给药间隔，而不是减少总的给药剂量。

综上，在低蛋白血症时应主要从药物本身、蛋白水平、病情的改变3个方面来评估某药的药动学、药效学发生改变对临床产生的影响。包括以下10点：①该药的蛋白结合率如何：高蛋白结合率容易受到影响，游离型浓度会增加。②该药是否有肝脏的首关效应：如果首关效应明显，则肝脏对其清除率增加，相应血浆浓度变化不大。③该药是否主要以游离型经肾脏排泄：如果是，则相应肾脏清除也会增加，血浆浓度变化也可不大；对于以结合型经肾脏如肾小管排泄的，在蛋白结合率下降后，其肾小管排泄下降，其血浆浓度会升高。④该药是酸性还是碱性：代表该药主要是与白蛋白结合还是与球蛋白等血浆其他蛋白结合，酸性药物主要与白蛋白结合。所以酸性药物在低白蛋白血症时血浆浓度易受影响。⑤该药是水溶性还是脂溶性的：如果是水溶性的，在低蛋白血症时，其表观分布容积增加，则血浆浓度会下降。⑥患者的低蛋白血症时的蛋白水平如何：若是明显的低白蛋白，则对药物的蛋白结合率影响较大。⑦是否有肾功能损害、程度如何：肾功能损害时药物的蛋白结合的质和量都发生改变，肾功能受损，蛋白结合的能力下降，结合的量也下降，药物血浆水平上升。⑧该药安全范围如何：对安全范围窄、不良反应明显的药物，需特别注意，因为血浆水平的稍微波动都可能导致不良反应的发生。⑨考虑病情：若是肾病患者，其低蛋白血症有指征输注白蛋白时，要注意血白蛋白的恢复情况。如果其血白蛋白容易恢复，

对药物血浆水平影响可能不太大；如果是某些类型肾病，低白蛋白很难纠正时，需要额外注意持续低白蛋白血症所造成的药物浓度升高。⑩潜在药物相互作用的影响：如有和这个高结合型竞争蛋白结合位点的药物合用时，要注意该药血浆水平的变化，血浆浓度可能会升高。

评析：本患儿水肿不明显，只有双眼睑轻微水肿，因此大致可以排除水肿对于药物分布的影响。但患儿有低蛋白血症，最低时为18.1 g/L。本患儿主要用药中：替考拉宁广泛分布，蛋白结合率(Pro%)为90%~95%，主要以原型经肾清除；贝那普利96.7%，主要经肾清除；缬沙坦表现分布容积( $V_d$ )17 L，Pro% 94%~97%，主要以原型经粪便排出；呋塞米主要分布在细胞外液，分布容积平均为体质量的11.4%，Pro% 91%~97%，主要以原型经肾清除；螺内酯Pro% >90%，主要以代谢物经肾、胆排泄；双嘧达莫Pro% 97%~99%，主要经肝代谢排泄；甲泼尼龙部分与皮质激素结合球蛋白结合，部分与白蛋白结合，Pro%为40%~90%，经肝、肾代谢，代谢物经肾排出。监护建议：综合来说，主要考虑密切监测这些药物的不良反应。如本患儿替考拉宁为相对较安全药物，高蛋白结合率，无肝脏首关效应，主要游离型经肾排泄，且为中性药物；患儿肾功能正常，有输注白蛋白指征，白蛋白可以较快地恢复。总的来说，替考拉宁在本患儿中应该不会发生明显不良反应。但患儿前3日都是q12h用药，替考拉宁半衰期为70~100 h，80%的药物需要16 d才能清除掉。故仍应注意这个用法所带来的过量治疗。

### 3 结语

(1)考虑到感染会影响肾病基础病的有效治疗，因此该类患儿应积极抗感染，但并非指要积极使用高级别的抗菌药物抗感染。肾病综合征并发感染的抗感染治疗要结合感染部位、感染的轻重、基础病情的轻重、病原菌培养及药敏结果、药物药动学等来综合评估治疗，至关重要的是要注意肾病患者服用激素、免疫抑制剂对患儿机体免疫力及感染的严重程度的影响。(2)结合中国高血压诊治最新循证指南，对于儿童继发性高血压，主要需明确高血压的病因，继而决定药物选择，在药物选择中注意治疗风险与疗效的权衡，尤其是对于目前比较有争议的方面，如能否同时使用ACEI类和ARB类来降压，要充分权衡两者联合降压疗效与不良反应的发生风险。(3)肾病综合征患儿共同的病理生理特点为低白蛋白血症，低白蛋白血症对于肾病患儿的治疗药物有复杂的影响，如会改变药物的蛋白结合率、分布容积、稳态浓度的波动、排泄速率等，最终导致疗效难以预测。本文首次提出在低白蛋白血症时应主要考虑3个方面：药物本身、蛋白水平、病情的改变来评估某药的药动学、药效学发生改变对病情产生的影响，同样首次提出了10点综合评估建议。

本文结合肾病综合征患儿的特殊病理生理特点及最新的循证依据，做到循证加辩证的评析，建立了肾病综合征抗感染、降压的药物治疗思维，期望能够指导个体化用药。

### 参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1 644.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.儿童社区获得性肺炎管理指南:试行[J].中华儿科杂志,2007,45(2):85.
- [3] Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empyric chest radiographs in febrile children with leukocyto-

# 临床药师参与1例铊中毒患者救治的体会

马春来<sup>1\*</sup>, 焦正<sup>1</sup>, 俞海<sup>2</sup>, 钟明康<sup>1#</sup> (1. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040; 2. 复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040)

中图分类号 R994.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2103-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.32

**摘要** 目的: 探讨临床药师在慢性铊中毒患者救治中的作用。方法: 在1例慢性铊中毒患者救治中, 临床药师提供普鲁士蓝采购信息, 参与拟订治疗方案为普鲁士蓝2.64 g、qid, 并开展用药监护。结果: 该患者经普鲁士蓝解毒、补液、补钾、利尿、营养神经等治疗后好转出院。临床药师在药品采购信息查询、药物治疗方案拟订、药品不良反应监测等方面发挥了重要作用。结论: 临床药师应掌握急性中毒的药物治疗信息, 在少见中毒患者治疗过程中, 利用自己的专业知识, 参与药物治疗方案的设计和药学监护, 为像铊中毒等类似病例的诊治积累宝贵的临床经验, 以挽救患者生命。

**关键词** 临床药师; 铊中毒; 药学监护

## Experience of Clinical Pharmacists Involved in the Treatment of a Case of Thallium Poisoning

MA Chun-lai<sup>1</sup>, JIAO Zheng<sup>1</sup>, YU Hai<sup>2</sup>, ZHONG Ming-kang<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Dept. of Neurology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in clinical treatment of chronic thallium poisoning. METHODS: In the treatment of a case of chronic thallium poisoning, clinical pharmacists provided the information of Prussian blue procurement, participated in the formulation of treatment regimen (Prussian blue 2.64 g, qid) and developed medication monitoring. RESULTS: The patient was detoxified by Prussian blue and received adjunctive treatment such as fluid and potassium supplement, diuretic and nerve nutrition therapy; the symptoms were improved before discharged. Clinical pharmacists played an important role in drug procurement information query, the formulation of drug treatment programs, adverse drug reaction monitoring. CONCLUSIONS: Clinical pharmacist should master the information of drug treatment for acute poisoning, and participate in the design of drug treatment programs and pharmaceutical care using professional knowledge during the treatment of rare poisoning to accumulate invaluable experience for poisoning cases as thallium poisoning and save lives.

**KEYWORDS** Clinical pharmacist; Thallium poisoning; Pharmaceutical care

铊(Thallium)为剧毒重金属, 无色、无味, 溶于水, 中毒时往往不易察觉。铊的致死剂量为10~15 mg/kg, 儿童为5~7.5 mg/kg<sup>[1-2]</sup>。急性中毒表现为典型的三联征: 胃肠炎、多发性神经病和脱发。慢性铊中毒临床表现主要是周围神经病、视神经病、视网膜病及脱发, 少数可出现中毒性脑病或中毒性精神病<sup>[3]</sup>。在中国有散发的急性铊中毒的病例报道, 由于患者临床上出现症状时的表现不典型, 常常被误诊为胃肠炎、吉兰-巴雷综合征等其他疾病<sup>[4-5]</sup>。

### 1 病例资料

患者, 男性, 48岁, 于晨起后出现胸部以下疼痛, 伴麻木感, 活动时出现, 休息时缓解, 患者活动未受限, 余无异常。患者次日就诊于当地医院, 血常规示白细胞为 $13.2 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞百分比(N%)75%, 予头孢呋辛2.25 g、q12h抗感染治疗2 d未见效。患者既往有食管癌病史, 手术后恢复较好, 无其他特殊病史。起病后1周内, 患者疼痛部位逐渐累及胸部及四肢, 且疼痛程度逐渐加重, 无法下床活动, 但无明显乏力感。肌酶谱示: 乳酸脱氢酶284 U/L, 且有肌肉压痛, 考虑肌炎可能。来我院门诊查抗核抗体系列、风湿类风湿系列、免疫球

- sis[J]. *Ann Emerg Med*, 1999, 33(2): 166.
- [4] 朱德妹, 张婴元, 汪复, 等. 2010年上海地区细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11(6): 436.
- [5] 何礼贤, 肖永红, 陆权, 等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 197-202.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南

- 2010[J]. *中国高血压杂志*, 2011, 19(8): 701.
- [7] 刘晓东, 魏根福. 肾上腺皮质激素致儿童高血压脑病3例[J]. *中国医院药学杂志*, 1994, 14(11): 524.
- [8] 王海燕, 沈伟. 糖皮质激素在内科疾病中的合理应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31.
- [9] 黄帮华, 蒋学华, 普燕芳, 等. ACEI和ARB联合治疗原发性高血压的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(34): 3 222.
- [10] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1 699-1 700.

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-52888712。E-mail: chunlaima@126.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-52888377。E-mail: mkzhong@medmail.com.cn

(收稿日期: 2013-08-27 修回日期: 2014-03-04)