

## 临床药师参与1例颅内感染患者的药学监护

方伟<sup>1\*</sup>, 黄道秋<sup>1</sup>, 龙恩武<sup>2#</sup> (1. 重庆三峡中心医院, 重庆 404000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院, 成都 610000)

中图分类号 R978.1;969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3248-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.27

**摘要** 目的:探讨临床药师对颅内感染患者安全、合理用药的重要性。方法:针对1例开颅术后颅内感染患者,为患者制订个体化治疗方案。患者因颅内压高而应用甘露醇、呋塞米等,本身肾脏负担大,且应用万古霉素治疗过程中出现肾脏损害,为减轻肾脏损害而减少万古霉素剂量患者感染出现反复。临床药师根据患者细菌培养及药敏结果,建议使用利奈唑胺,并进行药学监护。结果:患者感染最终得以控制,肾功能也逐渐恢复。结论:临床药师参与疾病治疗工作可提高药物疗效,避免不良反应,对患者的治疗起到了积极作用。

**关键词** 颅内感染;临床药师;药学监护

### Pharmaceutical Care for a Patient with Intracranial Infection by Clinical Pharmacists

FANG Wei<sup>1</sup>, HUANG Dao-qi<sup>1</sup>, LONG En-wu<sup>2</sup> (1. Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences&Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the importance of clinical pharmacists in safe and rational drug use in patient with intracranial infection. METHODS: For a patient with intracranial infection after craniotomy, clinical pharmacists developed individual treatment plan. The patient with high intracranial pressure and big kidney burden because mannitol, furosemide and other drugs were used; the patient suffered from kidney damage during vancomycin treatment. To relieve kidney damage so as to decrease the infection relapse of patients treated with vancomycin, clinical pharmacists suggested that linezolid could be used and pharmaceutical care should be provided according to bacterial cultivation and drug sensitivity test. RESULTS: The infection had been controlled finally, and renal function of the patient had been recovered gradually. CONCLUSIONS: The participation of clinical pharmacists in clinical treatment can improve therapeutic efficacy, avoid ADR and play active role on treatment.

**KEYWORDS** Intracranial infection; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

本次调查结果显示,慢性肾功能不全合并高血压患者在住院期间通过药物摄入钠盐人均均为787.05 mg/d。JNC提倡的限量为2 300 mg/d,则该类住院患者每天从饮食中摄入的钠应该限制在1 500 mg以下。

根据含钠药物品种的钠贡献统计和使用频率统计,主要钠贡献药物为含钠量高并且使用频率高的生理盐水和碳酸氢钠片。生理盐水作为常用溶媒,使用最为频繁,钠贡献也最高。碳酸氢钠片为抗酸剂,代谢性酸中毒或低碳酸氢血症是慢性肾病的常见并发症,用碳酸氢钠治疗可以延缓患者肾功能下降的速率和减轻肾损伤。研究文献指出,口服碳酸氢钠可延缓慢性肾病的进展<sup>[9]</sup>。但由于其作用弱、持续时间短的特点,导致需要相对较高的碳酸氢钠剂量,所以钠贡献较大。

部分药物需要生理盐水作溶媒时,在不影响溶解度、理化性质的前提下,可用其他溶媒替代以降低钠盐摄入<sup>[9]</sup>。对于出院带药中含有碳酸氢钠片的患者,应该注意控制日常饮食中的钠盐摄入量。不仅是食盐,还包括酱油、腌制品等富含钠盐

的食物制品的摄入。另一方面,对于慢性肾功能不全患者而言,还应该做到优质低蛋白饮食。

### 参考文献

- [1] 黄广勇,卢才义,赵玉生,等. 高血压伴肾功能不全57例临床研究[J]. 实用老年医学,2006(1):37.
- [2] Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure A commentary[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(1):176.
- [3] 朱鼎良. 盐和高血压:两个无声的杀手[J]. 内科理论与实践, 2009, 4(6): 445.
- [4] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. *Hypertension*, 2003, 42(6):1 206.
- [5] 刘进,梅丽凡. 口服碳酸氢钠对慢性肾病进程的影响[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(2):178.
- [6] 程晓军. 静脉输液配制中溶媒的选择及其他注意事项[J]. 基层医学论坛, 2009, 13(S1):13.

(收稿日期:2013-10-09 修回日期:2013-11-21)

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-58103181。E-mail:delight9924@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:1043743338@qq.com

## 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

革兰阳性(G<sup>+</sup>)球菌为神经外科术后颅内感染的主要致病菌,特别是近些年耐药菌株如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的感染率显著增加,一旦发生颅内感染,控制难度很大,已成为神经科医师面临的棘手问题<sup>[1-2]</sup>。传统抗G<sup>+</sup>菌药物如万古霉素、替考拉宁等,由于不易透过血脑屏障和潜在的肾功能损伤风险,限制了其在部分颅内感染患者中的应用。而对诸如此类重点患者制订个体化治疗方案并实施药学监护是临床药师的重要职责。因此,本文通过对1例颅内感染MRSA患者的药学监护过程进行分析,探讨临床药师在药品选择、不良反应监测等方面的积极作用。

## 1 病例资料

患者,男性,38岁。主因“垂体腺瘤切除术后,发热2周”于2013年8月18日入院。患者于入院前2周在外院因垂体生长激素腺瘤、肢端肥大症行经右鼻蝶窦入路腺瘤切除术。术后第2天开始发热,并出现意识障碍,CT见四脑室环池密度增高合并脑室扩大。当即行右侧脑室置管外引流术,术后仍意识朦胧,不能正确完成指令动作,在外院使用第二代头孢菌素治疗(品种、剂量不详)后疗效欠佳,仍高热,最高体温达39.5℃,为进一步诊疗入本院。入院时查体:体温38.7℃,脉搏128次/min,呼吸21次/min,血压135/80 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa)。意识模糊,双瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,心肺(-)。颈强直,2横指,Kernig征(+),Brudzinski征(+).生理反射存在,Babinski(-),Chaddock(-),Oppenheim(-),Gordon(-)。血常规示:白细胞(WBC)15.7×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比(N%)81.7%;脑脊液(CSF)常规:色淡黄,总细胞数800×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,白细胞320×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质2.6 g/L,葡萄糖2.0 mmol/L。入院诊断:垂体微腺瘤术后术区及蛛网膜下腔出血;脑室外引流术后颅内感染。

## 2 治疗经过及药学监护

### 2.1 美罗培南的使用及药学监护

入院后立即予积极脱水、降压、止血、抗感染等对症治疗。其中,抗感染药物使用美罗培南0.5 g,q8h。使用美罗培南5 d后,患者体温持续上升至39.3℃,血常规:WBC 23.0×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N% 86.8%;CSF常规:色浑浊,总细胞数1 380×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞数580×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质2.9 g/L,葡萄糖1.9 mmol/L。故建议医师联用糖肽类抗G<sup>+</sup>菌药物万古霉素。但医师认为美罗培南对颅内感染效果较好,可继续目前治疗方案;等待CSF细菌培养及药敏结果。继续以美罗培南治疗2 d后,患者体温上升至39.8℃,血常规:WBC 31.2×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N% 90.1%;CSF常规:脓性,总细胞数1 860×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞数810×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质2.9 g/L,葡萄糖1.1 mmol/L。

### 2.2 万古霉素的使用及药学监护

8月19日、20日及23日送检CSF,CSF培养均回报MRSA。药敏试验结果均显示对万古霉素、替考拉宁及利奈唑胺敏感。8月26日患者肾功能示:肌酐(Cr)86 μmol/L,尿素氮(UN)5.6 mmol/L,医师遂停用美罗培南,换用万古霉素0.5 g,q6h。此时,临床药师行用药监护:快速点滴万古霉素可能发生类过敏反应,亦可能引起“红颈”或疼痛及胸部、背部肌肉抽搐。故建议缓慢点滴(60 min以上),并建议进行连续的肾功能监测及听力功能试验。医师采纳建议,之后每隔1日行肾功能、

听力检查。万古霉素使用1周后,患者体温39.3℃,嗜睡,呼之能应;血常规:WBC 27.2×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N% 88.6%;肾功能:Cr 179 μmol/L,UN 10.2 mmol/L;CSF常规:混浊,总细胞数1 520×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,白细胞数650×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质2.5 g/L,葡萄糖1.4 mmol/L。8月27日、29日及31日送检CSF培养结果示:MRSA。对此,临床药师意见:患者出现肾功能损害,建议换用对肾功能影响小的利奈唑胺。但医师认为糖肽类药物仍然是目前治疗MRSA感染的主要药物,故继续使用万古霉素,将其剂量减少以降低肾毒性。故自第16天起将万古霉素改为0.5 g,q8h。万古霉素减量后(入院第17~22日)患者体温波动于39.1~39.6℃;血常规:WBC 23.8×10<sup>9</sup>~30.2×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N% 81.3%~90.1%;肾功能未出现进一步损害;CSF常规:混浊,总细胞数1 190×10<sup>6</sup>~1 670×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞数530×10<sup>6</sup>~710×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质2.1~2.6 g/L,葡萄糖0.6~1.2 mmol/L。万古霉素使用期间患者脑脊液细胞数、蛋白质和葡萄糖含量变化见图1。

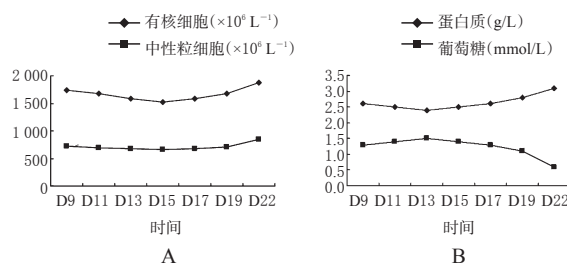


图1 万古霉素使用期间患者脑脊液细胞数、蛋白质和葡萄糖含量变化

A. 脑脊液细胞数变化;B. 脑脊液蛋白质和葡萄糖变化

Fig 1 The changes of CSF cell count, protein and glucose during vancomycin therapy

A. the change of CSF cell count; B. the change of CSF protein and glucose

由图1可以看出,为了减少肾脏损害,万古霉素的减量导致患者出现感染加重趋势。

### 2.3 利奈唑胺的使用及药学监护

第23天医师采纳临床药师之前建议,停用万古霉素,换用利奈唑胺600 mg,ivgtt,q12h。此时,临床药师药学监护意见:利奈唑胺使用后可出现骨髓抑制,建议使用期间严密监测血常规。医师接受此建议。利奈唑胺治疗17 d后,患者体温37.0℃,意识基本恢复正常;血常规:WBC 10.1×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N% 76.8%,PLT 126×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>;肾功能:Cr 70 μmol/L,UN 5.8 mmol/L;CSF常规:清亮,总细胞数60×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞数9×10<sup>6</sup> L<sup>-1</sup>;CSF生化检查:蛋白质0.6 g/L,葡萄糖2.7 mmol/L。脑脊液培养(9月19、20、21日)结果回报:无致病菌生长。对此,临床药师建议将利奈唑胺改为600 mg,po,q12h抗感染治疗。医师采纳建议。口服抗感染1周后,复查CSF、血常规、血生化完全正常,培养无细菌生长。患者血常规显示血小板减少,停药1周后血小板恢复正常。入院第56天后,患者好转出院。利奈唑胺使用期间患者体温、血象、脑脊液细胞数、脑脊液中蛋白质和葡萄糖含量变化见图2。

## 3 讨论

颅脑术后颅内感染率约为1%~2%,其中G<sup>+</sup>球菌是常见

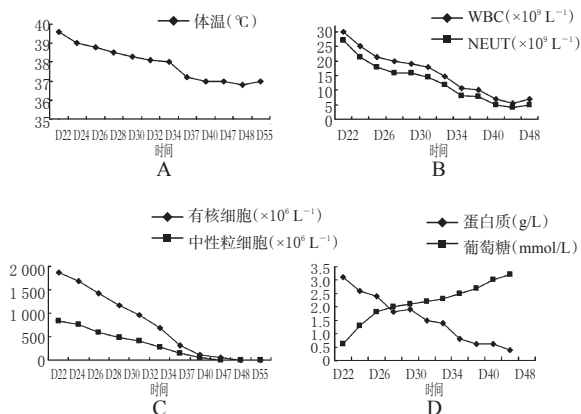


图2 利奈唑胺使用期间患者体温、血象、脑脊液细胞数、脑脊液蛋白质和葡萄糖含量变化

A. 体温变化; B. 血象变化; C. 脑脊液细胞数变化; D. 脑脊液蛋白质和葡萄糖变化

Fig 2 The changes of body temperature, hemogram, the number of CSF cell, CSF protein and glucose during linezolid therapy

A. the change of body temperature; B. the change of hemogram; C. the change of CSF cell count; D. the change of CSF protein and glucose

致病菌。临床调查显示,近年来,在G<sup>+</sup>球菌中,MRSA所致的感染比例明显增大,耐万古霉素的葡萄球菌亦呈上升趋势<sup>[3]</sup>。对于颅内MRSA感染的治疗,习惯上多首选万古霉素,但是它的血脑屏障通过性差,静脉给药如要达到治疗浓度,往往需要超出肾脏毒性的剂量范围;直接鞘内注射虽可作为一种选择,但又有致神经毒性及医源性脑室炎的高风险<sup>[4-5]</sup>。利奈唑胺是新型噁唑烷酮类抗菌药物,可选择性与细菌50s亚基上核糖体RNA的23s位点结合,阻碍mRNA与核糖体连接和70s起始复合物的形成,通过抑制细菌合成蛋白达到抗菌目的<sup>[6]</sup>。由于利奈唑胺作用部位和方式独特,因此不易与其他抗菌药物发生交叉耐药性,在体内外对绝大多数G<sup>+</sup>菌均具有高度的抗菌活性。同时,对于颅内感染者而言,利奈唑胺强大的体液和脑组织穿透性为另一大优势:静脉给予利奈唑胺后,葡萄球菌性脑膜炎患者CSF中药物浓度为血浆的(0.8±0.3)倍,明显高于最低抑菌浓度<sup>[7]</sup>;即使没有脑膜炎的分流术后患者,CSF中药物浓度也可达到血浆浓度的70%<sup>[8]</sup>。正因为此,利奈唑胺治疗颅内感染具有很大优势。Ntziora F等<sup>[9]</sup>应用利奈唑胺治疗25例颅内感染患者,90.5%的患者临床痊愈或改善。赵明亮等<sup>[10]</sup>对14例神经外科术后MRSA颅内感染患者应用利奈唑胺治疗后,12例均获得了满意的疗效,总有效率达到85.7%。可见针对MRSA颅内感染患者,利奈唑胺可作为首选的治疗药物之一。

此外,利奈唑胺经肝肾排泄,药物间相互作用的发生率极低,临床上用于老年、肾功能不全以及轻至中度肝功能不全患者时,不需要进行剂量的调整<sup>[11]</sup>。本文中患者因颅内压高而同时需要应用甘露醇、速尿等缓解脑水肿和降颅压的药物,本身肾脏负担大,且应用万古霉素治疗过程中出现肾脏损害,为减轻肾损害而减少万古霉素剂量后患者感染出现反复。由此临床药师建议,对于颅内感染MRSA者万古霉素疗效不佳或致

肾功能损害时应及时调整用药品种。根据此例患者培养及药敏结果,临床药师经过权衡后建议使用利奈唑胺,使得感染最终得以控制,肾功能也逐渐恢复。此外,针对利奈唑胺的不良反应——疗程超过2周时可出现骨髓抑制(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少症)<sup>[12]</sup>,临床药师建议在用药期间常规监测血常规,注意有无骨髓抑制,以便及时发现潜在的不良反应。可见,临床药师参与疾病治疗工作能够促进临床用药的安全、有效,从而对患者的治疗起到积极作用。

## 参考文献

- [1] 肖虹,程茗,黄警锐,等.35例重型颅脑损伤患者合并颅内感染的临床分析[J].重庆医学,2013,42(21):2458.
- [2] 罗佳,罗晓波,陆向红.临床药师参与1例神经外科医院感染患者药物治疗的实践与体会[J].中国药师,2013,16(2):282.
- [3] 李江,徐将荣,余建军,等.颅脑创伤术后颅内感染经验性治疗的抗菌药物选择[J].中华创伤杂志,2011,27(7):594.
- [4] Pfausler B, Spiss H, Beer R, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(5):1040.
- [5] 邓民强,黄书岚.颅脑手术后颅内感染危险因素及用药途径的探讨[J].临床和实验医学杂志,2007,6(2):16.
- [6] Smith RL, Evans HL, Chong TW, et al. Reduction in rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after introduction of quarterly linezolid-vancomycin cycling in a surgical intensive care unit [J]. *Surg Infect: Larchmt*, 2008, 9(4):423.
- [7] Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(1):379.
- [8] Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(12):3971.
- [9] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(2):296.
- [10] 赵明亮,孙世中,杨细平,等.利奈唑胺治疗14例神经外科术后耐甲氧西林葡萄球菌颅内感染临床分析[J].中国危重病急救医学,2012,24(3):175.
- [11] 王宁,郭芳,李佰涛,等.利奈唑胺治疗颅内感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(9):2153.
- [12] 韦志英,魏兆甫.利奈唑胺的临床安全性研究概述[J].中国药物滥用防治杂志,2010,16(4):227.

(收稿日期:2014-05-15 修回日期:2014-06-14)