

大剂量青霉素钠治疗神经梅毒的药学监护

沈敏*, 陈中建#, 石梅, 李莹(上海市皮肤病医院, 上海 200443)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1568-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.45

摘要 目的:探讨对大剂量青霉素钠治疗的神经梅毒患者进行药学监护的内容和模式。方法:以1例吉海反应和2例其他药品不良反应(ADR)的药学监护为例,总结临床药师在大剂量青霉素钠治疗神经梅毒过程中的药学服务内容:设计药学监护表、对吉海反应与药物过敏反应的鉴别及处理、对大剂量青霉素钠所致其他ADR的观察与评估、对常见药物相互作用的警惕与监护等。结果与结论:临床药师为大剂量青霉素钠治疗提供合理化的建议,从一定程度上保障了药物在临床使用过程中安全、合理和有效。**关键词** 青霉素钠;神经梅毒;药学监护;临床药师

Pharmaceutical Care of Penicillin Sodium with Large Dosage in the Treatment of Neurosyphilis

SHEN Min, CHEN Zhong-jian, SHI Mei, LI Ying (Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the content and mode of pharmaceutical care of penicillin sodium with large dosage in the treatment of neurosyphilis patients. METHODS: 1 case of pharmaceutical care for Jarisch-Herxheimer reaction and 2 cases of pharmaceutical care for adverse drug reaction (ADR) were reviewed to summarize the pharmaceutical care content of penicillin sodium with large dosage in the treatment of neurosyphilis patients: design pharmaceutical care table, identification and treatment of Jarisch-Herxheimer reaction and ADR, observation and assessment of other ADRs induced by penicillin sodium with large dosage and vigilance and care of common drugs' interactions, etc. RESULTS & CONCLUSIONS: The suggestions of rational use of penicillin sodium with large dosage presented by clinical pharmacists guarantee the safety, rationality and effectiveness in some degree.

KEYWORDS Penicillin sodium; Neurosyphilis; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist

梅毒是性传播疾病之一,是由苍白螺旋体所引起的一种病程长、临床表现各异的慢性性传播疾病。部分早期梅毒患者即可发生无症状神经梅毒,三期梅毒患者约10%在感染后15~20年发生有症状的神经梅毒,如脑膜梅毒、脑膜血管梅毒及麻痹性痴呆等。神经梅毒治疗困难,目前首选治疗药物仍为青霉素,替代治疗药物头孢曲松、多西环素及大环内酯类抗生素等疗效不及青霉素。国内外用于治疗神经梅毒的推荐方案为:青霉素1 800~2 400万u/d, ivgtt, 或青霉素G 300~400万u, iv, q4 h×10~14 d。青霉素的消除半衰期约为30 min,在无炎症脑脊液中的浓度仅为血药浓度的1%~3%,在有炎症脑脊液中的浓度可达到同时期血药浓度的5%~30%^[1]。因此,为保证脑脊液中有有效的治疗浓度,神经梅毒患者需接受大剂量、多频次及足疗程的给药方案。在大剂量青霉素钠治疗过程中出现的吉海反应等药品不良反应(ADR)常导致治疗中断,从而成为患者治疗失败的重要原因。探讨对大剂量青霉素钠治疗的神经梅毒患者进行药学监护的内容和模式。

1 吉海反应的药学监护

1.1 设计吉海反应的药学监护表

内容包括患者个人信息(病历号、姓名、性别、年龄、体质指数)、所属群体(老年人、婴幼儿、妊娠妇女、哺乳妇女、严重肝损伤、严重肾损伤、免疫缺陷者)、入院诊断、出院诊断、过

敏史、用药依从性、初次评估(既往是否接受梅毒治疗,当前使用青霉素的情况,患者病情和身体反应的评估,包括是否有精神症状,血清及脑脊液性病研究实验室实验滴度水平,肝功能、肾功能、血常规等)、用药教育、治疗监护(用药时间、用药反应观察、药师评价)。根据设计好的药学监护表格,临床药师在开始青霉素钠治疗前筛选可能发生吉海反应的患者,并对这部分患者及患者家属进行针对性的用药教育。当患者发生吉海反应时,临床药师协助医师仔细、充分地评估是否需要中断治疗,当治疗获益大于风险时,应征得患者知情同意,在对症支持治疗并密切监护的情况下方可继续用药。

1.2 药学监护实例

1.2.1 监护实例1 患者,男性,46岁,汉族,既往曾行梅毒治疗,否认食物、药物过敏史。入院后诊断“神经梅毒”,于2014年4月14日给予青霉素钠400万u, ivgtt, q4 h治疗。4月26日凌晨4:00左右出现周身皮温增高,无寒战等,体温39.5℃,予以物理降温,行血培养检查。26日14:00时,患者家属诉其寒战、周身皮温明显增高,未诉其他不适,体温39.2℃,脉搏90次/min,呼吸21次/min,血压140/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神清,精神可,体格检查无殊。建议医师予以物理降温,吲哚美辛栓50 mg 肛塞1次,同时急查血常规+C反应蛋白(CRP)、血培养和肝肾功能等。此后患者分别于14:05、14:09出现寒战、抽搐,期间出现呕吐1次,呕吐物为胃内容物,有反酸,无上腹部烧灼感、恶心等不适,遂予地西洋注射液10 mg, iv以镇静解痉,维生素B₆和维生素C, ivgtt, 补液治疗,奥美拉唑口服抑酸护胃处理,16:40复测体温40.6℃,17:40复测体温

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:021-61833169。E-mail: shenmin0924@126.com

通信作者:副主任药师, 博士研究生。研究方向:药事管理与临床药学。电话:021-61833169。E-mail: aajian818@163.com

40℃。辅检:白细胞(WBC)计数 $2.77 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分率48.4%,中性粒细胞绝对值 $1.34 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,CRP 72.0 mg/L,余正常。药师监护分析:患者用药第12天,突发高热,生命体征平稳,经物理降温体温恢复正常,继续青霉素钠治疗,再次出现高热并伴发寒战、抽搐和呕吐等全身症状,经对症处理可缓解,继续用药,再次出现高热,结合血常规、CRP报告,患者出现WBC减少,高度怀疑青霉素钠治疗引起的药物热和WBC减少可能,建议立即停用青霉素钠,复查血常规,必要时给予升WBC治疗。医师接受建议,当日18:00时停用青霉素钠,未经特殊处理,2h后复测体温37.8℃,后患者体温逐渐恢复正常,且未再出现反复发热、寒战、抽搐和呕吐。4月27日凌晨患者面部发少量针尖至粟米大小暗紫色斑疹,无明显痒痛,压之不退色。针对患者出现的局部皮疹,药师建议口服盐酸西替利嗪片10 mg/d抗过敏治疗。患者两次血培养均呈阴性,排除其他感染原因,停用青霉素钠后体温逐渐恢复正常,证实为青霉素钠导致的药物热。

1.2.2 监护实例2 患者,男性,57岁,汉族,既往未曾行梅毒治疗,否认食物、药物过敏史。入院后诊断“神经梅毒”,于2013年5月3日起接受青霉素钠400万u,ivgtt,q4h治疗。给药当天5h后患者出现发热,最高达38℃,未诉其他不适。临床药师认为患者系首次接受大剂量青霉素钠治疗神经梅毒,考虑吉海反应可能,建议医师物理降温,在严密监测情况下继续给药。22:00时患者体温降至37.8℃,5月4日体温恢复正常。5月16日上午,患者再次出现不明原因发热,最高达38.5℃,未诉其他不适,给予物理降温恢复正常,14:00再次出现发热,最高达38.2℃,未诉其他不适。结合临床表现和实验室检查排除合并其他感染可能,临床药师考虑为药物热,患者仅单纯发热,生命体征平稳,辅检无异常,治疗获益大于风险,建议对症处理,严密观察并继续用药。5月17日上午,患者再次发热,最高达38℃,未诉其他不适,给予物理降温,嘱多饮水处理,未予停药,17日下午接受末次青霉素钠治疗后患者再次发热,最高达38.2℃,予物理降温,疗程结束,停药后4h患者体温自行恢复正常,次日未再出现反复发热。药学监护分析:患者用药初期24h内发热符合吉海反应特点,用药第13天患者再次出现发热,排除其他感染可能,且持续用药,发热反复存在,停药后体温消退,高度怀疑药物热可能。

1.3 吉海反应的药学监护要点

1.3.1 吉海反应与药物过敏反应的鉴别 用青霉素治疗梅毒、钩端螺旋体病或其他感染性疾病时可有症状加剧现象,称为吉海反应,系大量病原体被杀灭引起的全身反应。临床上,由于部分医师对该反应认识不足或不够重视,往往与青霉素过敏反应相混淆,导致误诊而中断治疗。此外,被误诊为青霉素过敏的神经梅毒患者可因拒绝使用青霉素而导致治疗失败和病情加重。因此,吉海反应的鉴别与处理是药学监护大剂量青霉素钠治疗神经梅毒中的重点。吉海反应多发生于青霉素首次用药后数小时至24h(通常为3~12h),出现流感样症状,表现为突然发热、寒战、肌痛、心动过速、血管扩张与潮红、原二期皮疹加重或轻度低血压,孕妇可出现流产、死胎等,神

经梅毒患者可能出现假性脑膜炎、癫痫发作等原有神经梅毒的症状加重^[2-3]。青霉素过敏反应多在用药后立即(5 min以内)出现,少数为亚急型和迟发型反应,在1h至数日内发生,其临床表现多样,其中以药物热和神经系统症状为主要表现的过敏反应尤其需要与吉海反应的发热和神经梅毒患者原有神经系统症状加重相区别。下列情况要考虑药物热可能^[4-5]:(1)用药后5~10d出现发热;(2)体温在37.5℃以上,发热不同于感染时的其他临床表现和实验室检查数据,发热不能用其他原因解释,并且体温会在停用可疑抗菌药后消退;(3)发热体温虽高,生命体征平稳,与发热不相符的相对缓脉;(4)用药后发热伴WBC、嗜酸性粒细胞百分比升高,停药后体温、WBC及嗜酸性粒细胞百分比反而正常;(5)用药后发热伴皮疹者。药物热持续用药,发热反复存在,停用致敏药物后体温迅速下降;吉海反应的发热则为一过性,继续用药后期一般不会出现反复发热。另外,青霉素过敏反应在神经系统主要表现为眩晕、昏迷、抽搐等。吉海反应和青霉素过敏反应亦可发生于同一患者的治疗过程中,两者的鉴别对于后续用药至关重要。

1.3.2 吉海反应的处理 吉海反应通常为暂时性、一过性,其转归较好,一般无需停药或换药。以发热为主要表现的吉海反应,低中等热度一般嘱患者多饮水、物理降温,对体温超过40℃的神经梅毒患者,建议以物理降温及应用非甾体类抗炎药及时对症处理即可^[6],若误认为是药物热而改用其他药物治疗,则效果往往不佳。对出现假性脑膜炎、癫痫发作等原有神经梅毒的症状加重的患者,以调整抗神经系统症状药物治疗方案或加用糖皮质激素治疗处理。对症处理为吉海反应的治疗关键,目前尚无有效手段防止吉海反应的发生^[7],应让患者及家属充分认识吉海反应及其良性转归。此外,老年患者、婴幼儿患者、伴发其他基础疾病较多的患者尤其是伴有免疫缺陷疾病(如HIV)或肾功能不全的患者应给予重点关注,对吉海反应不能耐受时,需进行停药后对症处理。预防性使用糖皮质激素虽然可以减轻吉海反应的发热,但对局部炎症反应的作用尚未明确,且糖皮质激素的使用可干扰青霉素皮试结果,进而干扰神经梅毒的治疗效果,影响神经梅毒实验室指标的转阴率。

2 大剂量青霉素钠所致其他ADR的药学监护

2.1 ADR的观察和评估

大剂量青霉素钠应用后可引起诸多ADR,临床药师可根据患者的检查指标与临床症状来观察和评估ADR,并给予积极的预防与对症治疗。大剂量青霉素钠长期用药后应查血常规,遇到不明原因的WBC减少应考虑药物因素引起,及时停药并作相应的对症治疗,以免造成严重的粒细胞缺乏症。青霉素钠大剂量给药后,尤其对肾功能减退或心功能不全患者,可造成高钠或低钾血症,故应定期检查血清电解质;对于合并使用排钾利尿剂或进食差的患者,应警惕过度失钾,必要时可行预防性补钾治疗。对于婴儿、老年人和肾功能减退神经梅毒患者应注意调整青霉素钠的治疗剂量,由于脑脊液炎症及消除减慢,青霉素透过血-脑屏障的浓度可能增加,应警惕肌肉

阵挛、抽搐、昏迷等反应的发生。

2.2 药学监护实例

患者,男性,51岁,汉族,既往体健,否认食物、药物过敏史。入院后诊断“神经梅毒”,于2013年6月24日起接受青霉素钠400万u,ivgtt,q4h治疗。7月8日上午出现高热达39.7℃,急查血常规并送血培养,血常规示WBC计数 $0.93 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分率为10.7%,淋巴细胞百分率为66.7%,余无特殊。医师拟给予吡喹酮美辛栓剂。临床药师认为,患者目前WBC极低,吡喹酮美辛可导致WBC减少,加重病情,故不宜使用;追问患者用药情况,患者诉7月3日因腹泻自行口服颠茄磺苄啉片6片tid,4d后再次服用2片,7月6日至7日晚间因觉发热自行口服复方盐酸伪麻黄碱缓释胶囊2粒。患者入院时血常规正常,临床药师考虑为药物因素致WBC减少可能,而青霉素钠和颠茄磺苄啉片均可导致WBC减少,建议立即停用青霉素钠治疗,并嘱患者严禁再次自行用药,建议物理降温并复查血常规,必要时给予升WBC药物治疗。医师采纳建议。当日13:30患者体温仍高,为38℃,复查血常规示WBC计数 $0.43 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分率为16.3%,淋巴细胞百分率为55.8%,红细胞 $4.05 \times 10^{12} L^{-1}$,血小板 $97 \times 10^9 L^{-1}$,余无殊。医师考虑“急性粒细胞缺乏症”,同意临床药师意见,予以重组人粒细胞集落刺激因子150 μg,ih,st;0.9%氯化钠注射液500 ml+维生素C 2 g,ivgtt;聚明胶肽注射液250 ml,ivgtt,qd;利可君片20 mg,tid,po;正柴胡饮颗粒1袋,tid,po。经以上处理,次日患者病情好转,未再发热,复查血常规红细胞 $4.70 \times 10^{12} L^{-1}$,WBC $3.11 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分率为6.2%,淋巴细胞百分率为79.7%,余无殊。1周后血培养报告阴性。该患者2013年10月8日于我院因神经梅毒复查脑脊液仍异常,再次接受相同方案青霉素钠治疗,临床药师建议医师定期监测血常规,入院查血常规正常,用药第12天再次出现WBC计数减少为 $3.56 \times 10^9 L^{-1}$,余正常。考虑为青霉素钠过敏反应,患者无合并用药,无其他主诉不适,严密监测下继续用药至疗程结束,患者停药后1周复查血常规正常。

2.3 药学监护要点

我院接受大剂量青霉素钠治疗神经梅毒过程中所观察到的青霉素过敏反应常表现为混合型,其中Ⅲ、Ⅳ型变态反应尤为常见,而药物热、药疹、WBC减少和低钾血症为最常见的几种ADR。治疗前临床药师应协助医师仔细询问患者过去是否使用过青霉素或经常接触青霉素,是否有变态反应性疾病史或药物过敏史。由于青霉素及其降解产物青霉烯酸和青霉噻唑酸等均可成为半抗原,故临床药师应协助医师选择适当的溶剂,避免配伍不当,做到临用现配,并确保一次剂量于0.5~1h内滴完。治疗过程中临床药师应对患者开展用药教育,严禁其自行调整输液滴速,避免因滴速过快引起中枢神经系统反应,并协助医师进行定期风险评估。发生ADR后的药学监护,包括停止用药时协助医师认真评估继续治疗的益处可能比停药更为重要。神经梅毒的可替代药物治疗效果不如青霉素,但应征得患者知情同意,通过对症支持治疗并在密切监护

的情况下方可继续用药。

3 常见药物相互作用的药学监护要点

在青霉素开始治疗前,临床药师应询问患者是否正在使用其他药物,并对患者使用的每种药物进行具体和综合分析,明确是否有相互作用,相互作用是否具有临床意义,是否有能够避免或相对更佳的选择。老年人由于基础疾病、高危因素、用药种类较多,导致对疾病治疗间相互影响,药物不良相互作用也可能增多,故应重点监护其用药的安全性。由于神经梅毒患者常合并“支原体感染”,四环素类药物为其治疗首选,但该类药为抑菌药,可干扰青霉素的杀菌活性,故不宜与青霉素类合用,尤其对正在接受治疗的神经梅毒患者,更需要保证脑脊液中维持有效的青霉素治疗浓度。对于支原体感染无临床症状者,可在神经梅毒疗程结束后再开始治疗。

4 结语

神经梅毒作为皮肤性病科的重症疾病之一,临床药学的治疗监护尤为重要。临床药师应积极参与患者的整个药物治疗过程,当患者出现任何不良事件时,应及时与医师、护士一起对药物的使用进行重新评估,采取有效的措施。临床药师应对用药过程中出现的问题进行总结分析,并通过监护病例用药经验的累积,为神经梅毒的临床用药提供合理化的建议。同时,通过开展用药教育和用药咨询使得患者对自身用药情况的认识更为清晰,提高患者用药依从性,减少因药物因素导致的医疗纠纷,在一定程度上保障药物在临床使用过程中的安全、合理和有效。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:626.
- [2] Belum GR,Belum VR,Chaitanya Arudra SK, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction: revisited [J]. *Travel Med Infect Dis*,2013,11(4):231.
- [3] Guerrier G,D'Ortenzio E.The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review [J]. *PLoS One*,2013,8(3):e59266.
- [4] Kumar KL,Rculer JB. Drug fever [J]. *West J Med*,1986,144(6):753.
- [5] Oizumi K, Onuma K, Watanabe A, et al. Clinical study of drug fever induced by parenteral administration of antibiotics [J]. *Tohoku J Exp Med*,1989,159(1):45.
- [6] See S, Scott EK, Levin MW.Penicillin-induced Jarisch-Herxheimer reaction [J]. *Ann Pharmacother*,2005,39(12):2128.
- [7] Fathilah J, Choo MM.The Jarisch-Herxheimer reaction in ocular syphilis [J]. *Med J Malaysia*,2003,58(3):437.

(收稿日期:2014-07-30 修回日期:2014-09-13)

(编辑:钟秋月)