

# 临床药师参与1例化脓性脑膜炎合并深静脉血栓患者的药学监护

黄皓\*,罗忠勇(湖南娄底市中心医院药剂科,湖南娄底 417000)

中图分类号 R978.1;R973<sup>+</sup>.2;R969.3

文献标志码 B

文章编号 1001-0408(2013)14-1333-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.34

**摘要** 目的:探讨临床药师在临床实践中实施药学监护的模式与方法。方法:分析临床药师参与1例化脓性脑膜炎合并深静脉血栓患者的全程药学监护,协助医师制订治疗方案。结果与结论:临床药师从抗感染、抗凝和支持治疗的用药选择、药学监护和患者教育方面,积极配合医师,为患者提供了合理的用药方案,使患者脑膜炎感染和高凝血症状得以明显改善,并避免了严重不良反应的发生,提高了药物治疗效果和患者生活质量。

**关键词** 化脓性脑膜炎;深静脉血栓;临床药师;药学监护

## Pharmaceutical Care for a Patient with Purulent Meningitis Complicating with DVT by Clinical Pharmacists

HUANG Hao, LUO Zhong-yong (Dept. of Pharmacy, Loudi Municipal Central Hospital of Hunan Province, Hunan Loudi 417000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To discuss the mode and method of clinical pharmacists providing pharmaceutical care in clinical practice. METHODS: Clinical pharmacists participating in pharmaceutical care for a patient with purulent meningitis complicating with deep vein thrombosis (DVT) was analyzed retrospectively. Clinical pharmacists assisted physicians to develop therapeutic regimen. RESULTS & CONCLUSIONS: Through drug selection for anti-infection and anticoagulant and supportive treatment, pharmaceutical care and patient education, clinical pharmacists help physician to provide reasonable therapy regimen to reduce meningitis infection and high clotting significantly and avoid adverse drug reaction so as to improve therapeutic efficacy and life quality of the patient.

**KEY WORDS** Purulent meningitis; Deep vein thrombosis; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

化脓性脑膜炎是由各种化脓性细菌感染引起的脑膜炎症,临床以发热、呕吐、头痛及意识改变、脑膜刺激征和脑脊液改变为特征<sup>[1]</sup>。许多细菌均可引起本病,其中脑膜炎球菌所致者最多,依次为流感杆菌、肺炎球菌、大肠杆菌及其他革兰阴性杆菌(如肺炎杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、不动杆菌等)、葡萄球菌、李斯特菌、厌氧菌等<sup>[2]</sup>。深静脉血栓(DVT)是指血液非正常地在深静脉内凝结,属于下肢静脉回流障碍性疾病。致病因素有血流缓慢、静脉壁损伤和高凝状态三大因素,若不能及时诊断和处理,可能并发肺栓塞,造成极为严重的后果。笔者参与1例化脓性脑膜炎合并深静脉血栓患者的用药治疗,并参考《中国药历书写原则与推荐格式》(第2版)书写药历,主要针对抗感染、抗凝等用药进行评价和对治疗策略进行讨论,提出药学监护点。

### 1 病例资料

患者,女性,60岁,曾因头痛9d,阵发性抽搐、发热、意识障碍6d于2012年5月25-26日入当地县人民医院感染科住院治疗,症状无明显好转。5月27日再次出现高热、头痛、抽搐和意识障碍,同日来我院就诊,以“化脓性脑膜炎”收住院。自起病以来,无咳嗽咳痰、二便可、体质量无明显减轻。

既往有高血压病史,未服用降压药物,无长期规则服药史,否认“结核、肝炎、痢疾、伤寒”等传染病史,否认手术、外伤史,无输血史,否认青霉素等药物过敏史,否认食物过敏史,预防接种史不详。

查体:体温37.8℃,脉搏80次/min,呼吸20次/min,血压

\*主管药师。研究方向:医院药学、临床药学。电话:0738-8527385。E-mail:huanghao8751@163.com

145/85 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神志清楚,查体合作,全身皮肤弹性可。双瞳孔等大等圆,直径为3 mm,对光发射灵敏,眼球活动可,无眼震,口角不偏,伸舌居中,咽发射正常。颈软,双肺呼吸音清,右肺可闻及少量湿啰音,心律齐,心音可,无杂音。腹软,剑突下轻压痛。脊柱四肢正常,肌张力不高,脑膜刺激征未引出,右下肢凹陷性水肿,皮温高。

辅助检查:头部磁共振成像(MRI)左侧额顶叶和右侧颞叶可见低密度病灶,可见强化。肺部计算机断层扫描(CT)可见右侧肺部感染,右侧胸腔积液。血培养:化脓性链球菌,少酸链球菌;脑脊液:少酸链球菌。

临床诊断:(1)化脓性脑膜炎、继发性癫痫、癫痫持续状态;(2)高血压病3级;(3)肺部感染;(4)2型糖尿病;(5)高血脂症;(6)慢性浅表性胃炎;(7)右下肢深静脉血栓形成。

治疗上主要进行抗感染、脱水降颅内压、抗凝、护脑、控制血糖和血压等治疗。

### 2 病程进展及用药情况

第1天,患者以头痛、阵发性抽搐、发热、意识障碍入院,临床拟诊讨论,脑梗死?脑出血?脑膜炎?完善各项检查,血常规及生化检查见表1。因血培养+药敏示阴性,且脑脊液细菌培养也是阴性,但考虑中枢感染可能性大,只能经验性选用头孢他啶抗感染治疗;同时用利巴韦林抗病毒,行脑保护、稳定内环境、合理调控血压血糖等对症治疗。药物使用情况见表2。

第2天,患者体温持续在37.8℃以上,头痛,临床症状无明显改善。考虑到头孢他啶对革兰阳性菌作用较弱,加用青霉素,同时用甘露醇降低颅内压。

第3天,患者临床症状未明显改善,头颅MRI示左侧额顶

表1 患者血常规及血生化检查

Tab 1 Routine blood test and biochemical test

时间	白细胞 (WBC), $10^9 L^{-1}$	中性粒细胞百 分比(N%),%	淋巴细胞百 分比(L%),%	单核细胞百 分比(M%),%	血糖(GLU), mmol/L	丙氨酸氨基转 移酶(ALT),U/L	天冬氨酸氨基转 移酶(AST),U/L	尿素氮(BUN), mmol/L	肌酐(Cr), umol/L	降钙素原 (PCT),ng/ml	红细胞沉降率 (ESR),mm/h
5月27日	4.6	53.0	33.6	10.3	6.7	22	25			<0.05	54
6月4日	4.8	58.4	34.9	5.9				1.4	37		
6月10日	4.4	49.7	42.0	4.8							
6月14日	4.4	53.5	40.0	4.4							
6月17日	4.6	44.2	48.9	4.3							
6月20日	4.4	40.3	51.8	5.0							
6月24日	4.9	47.1	47.2	4.3							

表2 患者药物使用情况

Tab 2 Application of drugs

用途	药物	用药时间
抗感染	头孢他啶:3.0 g,q12h	5月27日-6月2日
	青霉素:240万IU,q8h	5月28-29日
	哌拉西林/舒巴坦:3.75 g,q12h	5月29日-6月2日
	美罗培南:2.0 g,q12h	6月3-7日
降低颅内压	甘露醇:125 ml,q8h	5月28-30日
	甘露醇:125 ml,qd	5月31日-6月2日
护脑	苦碟子:40 ml,qd	5月27日-6月13日
抗凝	低分子肝素钠:5 000 IU,ih,q12h	5月27日-6月10日

叶和右侧颞叶可见低密度病灶,可见强化。肺部CT可见右侧肺部感染,右侧胸腔积液。血培养:化脓性链球菌,少酸链球菌。化脓性脑膜炎诊断明确,同时考虑到患者存在较明显的肺部感染,临床药师建议将头孢他啶减量,同时加用对革兰阳性、革兰阴性菌感染治疗效果均好的哌拉西林/舒巴坦钠。医师采纳此建议,考虑患者病情严重,未减头孢他啶剂量。

第4~7天,患者体温下降但未正常,红细胞沉降率示54 mm/h,可能与感染及右下肢静脉炎有关。血凝及血生化检查见表3,提示患者处于高凝状态。临床医师采用低分子肝素钠抗凝,但考虑到哌拉西林钠可能引起出血,在与低分子肝素钠等抗凝药合用时出血危险增加。因此,医师咨询药师:能否用同等效力抗菌药物替换哌拉西林/舒巴坦?经查阅资料<sup>[3]</sup>,美罗培南对多数的 $\beta$ -内酰胺酶有良好的耐抗力(除金属 $\beta$ -内酰胺酶外),对大多数革兰阳性和阴性菌敏感,吸收后易渗入各种组织(包括脑脊液)达到有效浓度。临床医师同意尝试使用美罗培南抗感染、低分子肝素钠抗凝,并定期监测患者凝血时间和凝血酶原时间。

表3 患者凝血功能及血生化检查

Tab 3 Blood function and biochemical test

时间	凝血酶原时间 (PT),s	凝血酶原活动度 (PT%),%	国际标准化比 值(INR)	纤维蛋白原 (FIB),g/L	D-二聚体, $\mu g/ml$	糖化血红蛋白 (HbA <sub>1c</sub> ),%
5月27日	11.0	152	0.79	4.58	3.2	5.3
6月4日	12.2	117	0.91	3.54	1.4	
6月10日	12.7	107	0.96	3.23	0.70	
6月14日	12.3	115	0.92	2.80	0.50	
6月17日	14.2	84	1.11	2.30	0.40	
6月20日	17.3	58	1.45	2.22	0.40	
6月24日	21.3	41	1.92	2.04	0.30	

第10~12天,患者临床症状明显好转,血常规、肾功能、凝血3项均大致正常,D-二聚体示0.5~0.7  $\mu g/ml$ ,较前明显好转。复查头部MRI+增强示化脓性脑膜炎较前好转。6月8日,脑脊液常规检查示细胞总数 $480 \times 10^6 L^{-1}$ ,WBC  $20 \times 10^6 L^{-1}$ ,分类以多核细胞为主,脑脊液蛋白(TP-CSF)500.6 mg/L,较前明

显好转。临床医师认为化脓性脑膜炎已临床治愈,停用抗菌药物治疗。

第16~25天,患者诉头晕、面部瘙痒,未见丘疹,行走不稳。临床药师仔细查看用药记录后,考虑可能与卡马西平不良反应有关,建议采用丙戊酸钠缓释片替代治疗,临床医师采纳此建议。经过1个星期药物替代治疗后,患者头晕较前好转,步态较前明显平稳,面部无瘙痒、皮疹。

第30天,患者病情明显好转、稳定。血压130/80 mm Hg,神清语利,脑膜刺激征未引出,双肺叩诊清音,复查凝血功能示PT 21.3 s,INR 1.92,FIB 2.04 g/L,基本达标,予出院。

### 3 药学监护点

#### 3.1 抗菌药物的监护点

监护抗菌药物临床应用疗效与不良反应,协助临床医师合理、有效选用抗菌药物,积极有效地控制感染,尽量减少后遗症产生。

用美罗培南前后及用药过程中应当检查或监测:①定期监测肝肾功能;②定期监测血液系统中粒细胞、血小板、淋巴细胞等数量;③本品可致多种神经、神经症状,对有癫痫病史、细菌性脑膜炎和肾衰竭患者尤其应引起足够重视。

#### 3.2 抗凝药物的监护点

监护抗凝药物治疗时间窗和不良反应,以及与抗菌药物联合用药风险,协助临床医师合理选用抗凝药物,以及最佳治疗时间。

用低分子肝素钠治疗过程中应当检查或监测:①监测低分子肝素钠的起效时间;②监测低分子肝素钠的初始剂量;③注意低分子肝素钠所致出血,定期监测PT和INR。

## 4 讨论

#### 4.1 抗菌药物的应用

该药历中,先后使用了头孢他啶、青霉素、哌拉西林/舒巴坦和美罗培南等抗菌药物,其抗菌谱与化脓性脑膜炎的致病菌较为符合,且在脑脊液中有较高的浓度。根据血培养示:化脓性链球菌,少酸链球菌;脑脊液示:少酸链球菌,李斯特菌。据文献报道<sup>[9-11]</sup>,以往几十年青霉素对脑膜炎链球菌具有较高的活性,但是近年来,该细菌对青霉素的敏感性逐渐降低,而对耐药较少的第3代头孢菌素仍较为敏感。对于免疫功能低下的病患者,可应用或加用头孢他啶或万古霉素。该患者之所以选用美罗培南而未选用万古霉素,是因为考虑到万古霉素具有较强的耳毒性和肾毒性。该患者为老年患者,肾功能有所下降,且兼有深静脉血栓、糖尿病和高血压等病,服用较多的降糖降压口服药,为了避免进一步加重肾损害,同时以防万古霉素与抗凝药物合用产生出血等严重不良反应,因此临床药师建议选用美罗培南用于治疗脑膜炎链球菌感染。医师

最终采纳此建议。

#### 4.2 抗凝药物的应用

从表3可以看出,患者血凝及血生化检查示D-二聚体高达3.2 μg/ml,ESR示54 mm/h,提示患者右下肢患有较严重的深静脉血栓。据报道<sup>[6-7]</sup>,DVT的三大致病因素为血流缓慢、静脉壁损伤和高凝状态。抗凝治疗可以防止血栓再形成或复发,抗凝剂对已经形成的血栓无溶解作用,但可以防止血栓扩展和新血栓形成,有利于促进血栓早期自溶。而普通肝素和低分子肝素是目前临床比较常用的两个抗凝药物,两者抗血栓的机制都是抑制某些凝血因子的活性,但有所区别。与普通肝素对比,低分子肝素钠抗栓作用较强,抗凝作用弱,对Xa因子抑制作用强,对IIa因子抑制作用弱,对血小板功能影响小,这些特点更适用于DVT的治疗。本例患者在用低分子肝素钠治疗一段时间后,D-二聚体从3.2 μg/ml降到0.5 μg/ml,取得较好的抗凝效果。之后改为口服华法林继续抗凝治疗,通过定期监测凝血酶原时间和D-二聚体等指标可知,患者预后良好。

#### 5 结语

临床药学(Clinical pharmacy)是医院药学学科建设的核心,临床药学研究应根据学科特点围绕安全、有效、合理用药,密切关注学科发展的前沿,把最新研究成果用于临床药学服务<sup>[8]</sup>。临床对药师的要求主要是提供简单的药品信息和高层次的药学服务<sup>[9]</sup>。临床药师作为治疗团队的一员,应该与医师、护师以及检验师紧密合作,深入临床实践,加强临床知识的积累,掌握相关疾病的诊断学基础,建立临床思维。此外,临床药师需要应用药物经济学、循证药学和药学监护拓宽临

床药学的发展,克服工作中遇到的各种主、客观困难,促进药物合理应用,提高患者用药的依从性,避免药物不良反应的发生<sup>[10]</sup>。

#### 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,2003:912.
- [2] 高静,钟建民.化脓性脑膜炎病原菌及流行病学研究进展[J].江西医药,2011,46(10):960.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:66,86.
- [4] 李大年.现代神经内科学[M].济南:山东科学技术出版社,2002:343.
- [5] 高昭景.细菌性脑膜炎的诊断与治疗[J].中国抗感染化疗杂志,2001,1(3):189.
- [6] 高鹏,刘胜.低分子肝素的临床应用[J].中国康复理论与实践,2008,14(1):43.
- [7] 汤永胜,刘咸罗,陈克辉,等.急性下肢静脉血栓形成52例诊疗体会[J].安徽医学,2012,33(1):33.
- [8] 李焕德.临床药学研究与学科发展[J].中南药学,2011,9(1):1.
- [9] 方欢,施惠海,储德节.临床药师的基本素质、培养方法和工作模式[J].中国药房,2012,23(10):945.
- [10] 林华.我院临床药学和专科临床药师的发展与提高[J].中国药房,2010,21(18):1636.

(收稿日期:2012-09-19 修回日期:2012-11-04)

## 国家食品药品监督管理局发布2012年药品不良反应监测年度报告

本刊讯 日前,国家食品药品监督管理局发布2012年药品不良反应(ADR)监测年度报告,从ADR监测工作进展、ADR/事件报告情况、数据分析及用药安全提示、药品风险控制等4个方面通报了2012年ADR监测情况。

2012年,国家食品药品监督管理局大力推动新修订的《ADR报告和监测管理办法》的贯彻实施,督促药品生产、经营企业和医疗机构建立ADR报告和监测制度,履行监测和报告责任。同时,加强基层ADR监测机构体系建设,加强对各级监测机构人员的培训,提高调查、分析和评价能力。2012年,新建成的国家ADR监测系统全面投入使用,报告更规范、更快捷,报告质量也得到提高,预警、统计和分析功能大大加强,极大地提高了各级ADR监测机构的数据分析能力,确保了药品安全事件早发现、早控制。

2012年,国家ADR监测网络共收到ADR/事件报告120万余份。其中,新的和严重的ADR/事件报告24万份,占同期报告总数的20%。报告的及时性和报告质量得到提高,一般病例30日内报告比例达到83.08%,比2011年提高3.2%;严重病例15日内报告比例达到80.2%,比2011年提高3.5%。医疗机构依然是ADR报告的主体,占报告的74.8%。药品生产经营企业的报告比例有所提高。

2012年ADR报告按照药品类别统计,化学药占81.6%、中药占17.1%、生物制品占1.3%。按照药品剂型统计,注射剂占56.7%,口服制剂占39.5%,其他制剂占3.8%。化学药中,抗感染药的例次数仍居首位,占48.8%。通过统计分析提示,一

是抗感染药病例报告数量仍居首位,但在总体报告中所占比例持续下降,反映抗感染药物的使用得到了初步控制,但不合理使用现象仍然存在;二是抗感染药中报告数量排名首位的是头孢菌素,其严重不良反应以过敏为主,引起头孢菌素过敏反应的原因较为复杂,建议生产企业开展深入研究;三是静脉注射给药安全风险较高,医疗机构要加强对注射剂使用的监管,部分患者应改变对注射剂的心理依赖;四是中西药复方制剂易被患者当作纯中药制剂使用,忽视其中所含化学药成分,使用中存在超剂量给药、含相同成分药品重复使用等不合理现象,提示应注意该类药物在临床使用过程中的潜在风险。同时,2012年不良反应监测也发现个别品种不良事件信号聚集与药品质量相关,提示药品生产企业应高度重视无菌药品的生产环节管理;国家基本药物安全状况平稳。

2012年,根据ADR监测情况,国家食品药品监督管理局在分析评估的基础上,对发现存在安全性隐患的药品采取了相关管理措施。一是发布药品安全警示信息,全年共发布《ADR信息通报》8期,通报了9个(类)药品安全性信息。发布《药物警戒快讯》12期,报道了60余条药品安全性信息;二是修改了鼻炎宁胶囊(颗粒、冲剂)、保妇康栓(凝胶、泡沫剂)、吡格列酮、奥利司他、米索前列醇等15个(类)药品说明书,强化药品风险警示;三是针对ADR监测中发现的问题,及时约谈相关药品生产企业,全年共约谈企业11次,召开企业沟通会13次,要求生产企业采取召回及主动暂停生产销售等风险控制措施。