

· 药物与临床 ·

1 例化脓性脑膜炎伴肾功能不全小儿患者的治疗分析与药学监护

应茵¹, 夏仲尼¹, 朱瑒¹, 邹杰² (1. 浙江省立同德医院药学部, 浙江 杭州 310012; 2. 解放军 117 医院药剂科, 浙江 杭州 310013)

[摘要] **目的** 探讨化脓性脑膜炎伴肾功能不全小儿患者的药物治疗及开展药学监护的方法。**方法** 临床药师利用治疗药物监测手段, 与临床医师共同制订个体化给药方案。**结果** 临床药师通过实施药学监护, 提供个体化药学服务, 提高了临床治疗效果。**结论** 临床药师应当深入临床, 积极参与临床实践, 结合患者病情, 发挥药学专业优势, 协同临床医师优化给药方案。

[关键词] 化脓性脑膜炎; 肾功能不全; 万古霉素; 血药浓度监测; 药学监护

[中图分类号] R529.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0285-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.021

Treatment analysis and pharmaceutical care for one infant with purulent meningitis and renal insufficiency

YING Yin¹, XIA Zhongni¹, ZHU Jun¹, ZOU Jie² (1. Zhejiang Tongde Hospital, Hangzhou 310012, China; 2. No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310013, China)

[Abstract] **Objective** To discuss how the clinical pharmacists participated in the treatment of pediatric purulent meningitis and conducted drug monitoring. **Methods** Clinical pharmacists involved the whole process of treatment for a purulent meningitis infant with renal insufficiency, evaluated medication history, conducted therapeutic drug monitoring and designed an individualized medication treatment plan with clinical physicians. **Results** Clinical pharmacists assisted clinicians with their pharmacy expertise, and developed individualized drug dosing regimen to achieve effective therapy and medication safety. **Conclusion**

Clinical pharmacists play an important role in providing individualized pharmaceutical care for patients, optimizing the treatment plan and improving the rational drug use.

[Key words] purulent meningitis; renal insufficiency; vancomycin; therapeutic drug monitoring; pharmaceutical care

化脓性脑膜炎是常见的中枢神经系统感染,目前仍是病死率及致残率较高的小儿严重感染性疾病之一,严重威胁小儿健康^[1]。婴儿(<1岁)脑膜炎以急性发热、惊厥、意识障碍、颈项强直(儿童有时不明显)、颅内压增高以及脑脊液脓性改变为临床特征。其预后如何与是否早期明确病原菌、选择恰当的抗菌药物进行治疗密切相关。儿童是处于生长发育阶段的特殊人群,各项生理指标存在阶段性差异,加之儿科临床循证指南缺乏、抗感染药物使用剂量不明确,导致用药存在高风险,需要个体化给药和重点监护。在低龄特别是合并肾功能不全的患者中进行药学监护,对疾病转归、避免药物不良反应的发生以及缩短住院时间起着至关重要的作用。笔者通过对1例化脓性脑膜炎合并肾功能不全小儿患者的药

学监护进行分析,探讨临床药师参与药物治疗、开展药学监护的方式和思路。

1 病例摘要

1.1 患者基本情况

患儿,男,11月龄,身高75 cm,体重9 kg,体表面积0.43 m²。2017-03-11无明显诱因出现发热,体温最高可达40℃,无畏寒、寒战,无抽搐,无咳嗽,无呕吐,无腹泻,就诊于当地医院,3月13日下午患儿喷射性呕吐3次,皮肤出现散在瘀点和瘀斑,精神萎靡,反应差,夜间仍反复高热,体温最高39.8℃,予退热对症处理。2017-03-14凌晨3:10患儿出现抽搐,予地西洋静脉推注后停止,转至同德医院急诊收住入院。起病以来,患儿神智如上述,食纳差,大便正常,小便偏少,有血尿,体重无明显增减。入院查体:T 38.4℃,P 154次/min,R 48次/min,BP 96/49 mmHg,神志不清,双侧瞳孔等大、等圆,直径

[作者简介] 应茵,硕士,副主任药师, Tel: (0571)89972240, Email: kingadams@163.com

2 mm,光反射迟钝,颈软,咽不红,两肺呼吸音粗,未闻及干、湿啰音,心音中,律齐,未及明显杂音,腹软,肝脾肋下未及肿大,四肢肌张力偏低,左、右两侧巴氏征阳性,肢端偏凉,毛细血管充盈时间2 s,右侧额部发际线头皮处及双下肢可见散在暗红色皮疹。辅助检查:3月10日外院头颅CT检查未见异常。3月14日实验室检查:白细胞计数 $14.26 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例49.5%,淋巴细胞46.4%,血红蛋白浓度97 g/L,血小板计数 $34 \times 10^9/L$,C反应蛋白(CRP)143 mg/L,凝血酶原时间(PT)26.2 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)67.9 s。谷丙转氨酶205 U/L,肌酐145 $\mu\text{mol/L}$,尿素18.4 mmol/L,估算肾小球滤过率(eGFR)25 ml/min。脑脊液常规:脑脊液蛋白1 525.00 mg/L,潘氏试验(+++)。血气提示存在酸中毒。入院诊断为:①化脓性脑膜炎;②脓毒症;③溶血尿毒综合征。

1.2 主要治疗经过

入院后予咪达唑仑镇静;予吸氧、纠正酸中毒补

充电解质;甘露醇、3%氯化钠降颅压,脑苷肌肽营养神经。留取脑脊液和血样本进行病原学检查,并于美罗培南+万古霉素(3月14日至3月23日)抗感染治疗,3月18日脑脊液及血培养结果示:肺炎链球菌对青霉素(R),头孢曲松(R),头孢噻肟(I),美罗培南(I),利奈唑胺(I),万古霉素(I)。万古霉素初始剂量为135 mg q8 h,因患儿肾功能异常,调整为120 mg q8 h;d 2考虑因合并溶血尿毒综合征,存在肾功能衰竭,进行连续肾脏替代疗法(CRRT)治疗;d 5万古霉素血药浓度24 $\mu\text{g/ml}$,调整剂量为120 mg q12 h,停止CRRT治疗;d 7复测血药浓度31.7 $\mu\text{g/ml}$,实测内生肌酐清除率为33.82 ml/min,调整剂量为83.3 mg q12 h;d 10复测血药浓度5.1 $\mu\text{g/ml}$,肾功能好转,调整剂量为120 mg q12 h。d 11血培养复查结果阴性,感染情况好转,改为头孢曲松+万古霉素继续治疗。经上述治疗后,患儿尿量逐渐增加,复查结果示肝肾功能、炎症指标、凝血功能好转,4月4日转院进行脑康复治疗。详见表1。

表1 万古霉素剂量调整过程

入院天数	日期	体温(t/°C)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	N(%)	eGFR(ml/min)	万古霉素血药浓度($\mu\text{g/ml}$)	万古霉素剂量(mg)	其他治疗	合并用药
d 1	2017-03-14	38.4	84	12.43	42.9	27.2		135 q8 h		美罗培南
d 2	2017-03-15	38.8	113	18.26	51.6	14.8		120 q8 h	CRRT	
d 3	2017-03-16	38.0				47.7				
d 4	2017-03-17		82	15.64	63.5	73.5				
d 5	2017-03-18		27			49.3	24.0	120 q12 h		
d 6	2017-03-19			25.85	72.6	41.3				
d 7	2017-03-20	38.6				33.82(实测)	31.7	83.3 q12 h		
d 8	2017-03-21	37.8	17	20.03	55.7					
d 9	2017-03-22		9	13.31	38.8	84.5				
d 10	2017-03-23					105.0	5.1	120 q12 h		
d 11	2017-03-24									头孢曲松
d 12	2017-03-25		8	9.02	34.2	95.0	12.6			
d 13	2017-03-26									
d 14	2017-03-27		9	9.01	44.8					
d 15	2017-03-28									
d 16	2017-03-29						10.7			
d 17	2017-03-30		6	9.18	26.4	108.0				
d 18	2017-03-31		8	6.60	17.8					

2 分析与讨论

2.1 化脓性脑膜炎患儿的抗感染方案选择

不同年龄段的化脓性脑膜炎的病原菌不同。结合《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)、美国传染病协会(IDSA)2004年《细菌性脑膜炎治疗指

南》^[2]、加拿大儿科学会(CPS)2014年《超过1月龄疑似和确诊细菌性脑膜炎儿童患者的管理指南》^[3]和欧洲临床微生物学和传染病学会(ESCMID)2016年《急性细菌性脑膜炎的诊断和治疗指南》^[4];1月以内的新生儿常见致病菌是B组溶血性链球菌、大肠杆菌、李斯特菌、肺炎克雷伯菌,而对于1个月以

上的患儿常见致病菌与成人一致,为肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、无乳链球菌、嗜血流感杆菌。

指南^[3,4]提出:在已发生耐青霉素肺炎链球菌的地区,经验性治疗推荐使用第三代头孢菌素(头孢曲松或者头孢噻肟)。多数专家建议将万古霉素加入到第三代头孢菌素中,以防止可能的耐头孢菌素的肺炎链球菌,其他可选药物(如美罗培南)可凭经验使用。因此,万古霉素和碳青霉烯类也逐渐成为一线用药。对于血/脑脊液培养肺炎链球菌阳性患儿的针对性用药有以下情况:①对青霉素敏感:首选青霉素或氨苄西林,可选头孢曲松或头孢噻肟;②对青霉素耐药、对头孢曲松/头孢噻肟敏感:首选头孢曲松/头孢噻肟,可选美罗培南/头孢吡肟;③对青霉素、头孢曲松/头孢噻肟耐药:首选头孢曲松或头孢噻肟士万古霉素或利福平,可选美罗培南。

患儿入院后不能排除细菌性脑膜炎,病情进展较快且重,经验性治疗选择万古霉素+美罗培南,初始抗感染药物选择较合理。3月18日脑脊液及血培养结果示:青霉素、头孢曲松耐药肺炎链球菌。国内专家共识提出:多重耐药肺炎链球菌所致中枢神经系统感染的患儿推荐万古霉素联用美罗培南,结合药敏结果维持万古霉素+美罗培南方案不变。肺炎链球菌脑膜炎疗程应在体温恢复正常后继续用药10~14 d,3月23日患者感染情况好转,将美罗培南改为头孢曲松联用万古霉素继续治疗,以达到细菌性脑膜炎的抗感染疗程。

2.2 婴幼儿的万古霉素使用剂量与血药浓度监测

作为时间依赖性抗菌药物的万古霉素,90%以原形经肾脏清除,肾功能正常的成人半衰期为4~6 h,在血-脑屏障存在炎症反应时,常规剂量静脉给药,患者的脑脊液浓度可达到有效治疗浓度。在肾功能正常的婴幼儿,半衰期为5~11 h。指南^[5]推荐万古霉素在肾功能正常婴幼儿的使用剂量为15 mg/kg,每6 h给药1次,静脉滴注。在第4次给药前测定谷浓度。对于重症感染儿科患者可以给予负荷剂量20~25 mg/kg^[5]。IDSA及中国专家共识推荐万古霉素儿童血药谷浓度为15~20 μg/ml,而CPS推荐10~15 μg/ml,略低于其他指南及专家共识^[2-6]。

2.3 婴幼儿肾功能不全时万古霉素剂量的调整

肾功能不全的患儿肾小球滤出减少,由于万古霉素肾小球滤出和肌酐清除机制相同,故以血肌酐值为参考,根据肌酐清除率进行给药方案调整。成人肾功能多用Cockcroft-Gault公式计算,但该公式不适用于高龄、低龄、过胖、过瘦及截瘫的患者。临

床常用Schwartz公式计算新生儿、婴幼儿和儿童的肾功能^[6]。对于婴幼儿相应eGFR所给万古霉素的剂量见表2。

表2 婴幼儿肾功能减退时推荐的万古霉素给药方案

eGFR(ml/min)	给药方案
30~50	每次10 mg/kg,q12 h
10~29	每次10 mg/kg,q18~24 h
<10	每次10 mg/kg,根据血药浓度调整给药频次

CRRT时抗菌药物的清除由药物、机体、CRRT三方面决定。药物因素包括分子量、电荷、蛋白结合率、分布容积等。万古霉素药物表观分布容积(Vd)0.43~1.25(0.65)、分子量1486、蛋白结合率55%,CRRT时不易透过,需减量,且给药剂量与透析模式关系较大,可采用连续静脉-静脉血液过滤(CVVH)10~15 mg/kg q24~48 h,静脉血液透析(CVVHD)10~15 mg/kg q24~48 h,静脉血液透析滤过(CVVHDF)7.5~10 mg/kg q12 h等。对于接受CVVH的患儿,剂量可调整为10~15 mg/kg q24~48 h。

该患儿体重9 kg,按60 mg/(kg·d)计算,日剂量约540 mg,考虑合并肾功能不全,万古霉素初始剂量为135 mg q8 h,大于eGFR 27.2 ml/min的推荐剂量,调整为120 mg q8 h,但剂量仍然偏大,应进行血药浓度及肾功能的连续监测。d2进行CRRT(CVVH)治疗,万古霉素在CVVH时本应调整为90~135 mg q24~48 h,但CVVH治疗期间万古霉素用法为120 mg q8~12 h,这可能是患儿同期万古霉素谷浓度进行性升高的原因(24 μg/ml→31.7 μg/ml)。后根据血药浓度两次调整万古霉素用法(120 mg q24 h→83.3 mg q12 h→120 mg q8 h),直至血药谷浓度维持在10~15 μg/ml以内(10.7~12.6 μg/ml)。

3 小结

化脓性脑膜炎是幼儿严重的中枢神经系统感染性疾病,一般表现为非特异性发烧、拒食、嗜睡(或减少与外界互动)、呕吐、烦躁以及皮疹。婴儿颈项强直非常罕见,大龄儿童可有脑膜炎特异性特征,例如头疼、颈部疼痛或者僵硬、意识障碍以及其他非特异症状。延迟使用抗菌药物、入院时患者症状的严重程度以及分离出非青霉素敏感肺炎链球菌,是3个导致预后差的独立指标。因此,当疑似或者确诊脑

膜炎时,应尽快给予经验性抗菌药物治疗,待得到可靠的病原学证据后,调整药物治疗方案。

该患儿入院明确诊断为化脓性脑膜炎,病情较重,初始治疗经验性给予万古霉素联合美罗培南,后根据病原学检查结果(耐药肺炎链球菌)确定继续沿用原方案。但患儿入院时肾功能不全,临床根据相关指南和循证依据多次进行万古霉素的剂量调整,最终血药谷浓度维持在 10~20 $\mu\text{g/ml}$,符合推荐浓度范围,患儿病情好转,感染指标降低,肾功能恢复正常,总疗程 21 d(体温正常后继续抗感染治疗 10 d),治疗过程中未见明显不良反应。

通过分析 1 例耐药肺炎链球菌引起的化脓性脑膜炎患儿抗感染治疗经过,得出以下结论:①婴幼儿化脓性脑膜炎的流行病学和相应的药物治疗方案;②在肾功能不全患儿中,调整万古霉素剂量时需持续监测血肌酐,通过综合分析当前血肌酐、血药浓度、预估肾功能恢复情况,及时调整药物剂量;③万古霉素不易被 CRRT 清除,需要及时进行调整。肾功能不全、接受 CRRT 治疗的低龄患者的药物合理使用成为临床药师参与药物治疗的有效

切入点,可结合药物监测手段制订合理的给药方案,最终达到良好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004.
- [2] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [3] Le Saux N. Guidelines for the management of suspected and confirmed bacterial meningitis in Canadian children older than one month of age[J]. Paediatr Child Health, 2014, 19(3): 141-152.
- [4] Vvan de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl3):S37-S62.
- [5] 万古霉素临床应用剂量专家组.万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J].中华传染病杂志,2012,30(11):641-646.
- [6] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561-573.

【收稿日期】 2017-08-07 【修回日期】 2017-09-15

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 269 页)

大的三氯甲烷替换为毒性较小的二氯甲烷作为提取溶剂,将延胡索薄层鉴别中供试品溶液制备方法进行改进,并将展开剂由原来的正己烷-三氯甲烷-甲醇(15:8:2)替换为甲苯-丙酮(9:2);增加了处方中香附、茯苓的薄层鉴别方法;还制订了方中主药延胡索^[2]中延胡索乙素的含量测定方法。修订后的方法快速、简便、灵敏度高,可以作为该制剂的质控标准。

按“2.5”项下延胡索乙素含量测定中制备样品溶液时,为了保证回收率,本实验分别对提取方式、提取溶剂、溶剂用量、提取时间及提取次数进行考察。其中,考察提取溶剂用量时,分别使用 25、50、100 ml 提取,25 ml 时延胡索乙素的含量测定结果略低,50 ml 与 100 ml 无显著性差异。为降低成本、减少污染,选用 50 ml 作为提取溶剂用量。考察提取时间时,样品分别经 20、30、40 min 提取,提取 30、40 min 时延胡索乙素的提取率相近,且高于 20 min 时的提取率,故将提取时间定为 30 min。

近年来,延胡索中延胡索乙素主要测定方法均

为 HPLC 法^[3-5]。《中国药典》2015 年版一部中的延胡索中延胡索乙素含量测定^[6]所用流动相为“甲醇-0.1% 磷酸(三乙胺调 pH 6.0)(40:60),经笔者试验,将甲醇等比例替换为乙腈,在分离度相近的情况下峰形更好。

【参考文献】

- [1] 沈阳军区联勤部卫生部非标准制剂质量标准 SYWS-F41003-2012Z[S].沈阳,2012.
- [2] 范卓文,武斌,刘国臣,等.延胡索药理研究及临床应用进展[J].黑龙江医药,2007,38(5):522-524.
- [3] 黄欢,张晓瑜,张宏,等.HPLC 法同时测定秦艽中龙胆苦苷及元胡中延胡索乙素的含量[J].药物分析杂志,2007,17(7):1029-1032.
- [4] 王光发,廖正根,梁新丽,等.HPLC 法同时测定元胡止痛片中三种活性成分的含量[J].中国药房,2009,20(9):672-674.
- [5] 苏莉,索志荣,包莉萍,等.湖北延胡索中延胡索乙素含量测定方法研究[J].广州化工,2015(7):118-120.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部):2015年版[S].北京:中国医药科技出版社,2015:342-343.

【收稿日期】 2017-09-12 【修回日期】 2018-03-30

【本文编辑】 陈盛新