

对一例脓毒血症伴慢性肾衰竭急性期病人的药学服务

黄文辉, 许小鑫, 王芳芳, 费燕* (解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院药学科, 福建漳州 363000)

[关键词] 脓毒血症; 慢性肾衰竭; 药学服务; 临床药师

[中图分类号] R969.3, R978.1 [文献标志码] B

[文章编号] 1671-2838(2017)05-0382-03

DOI: 10.5428/pcar20170518

脓毒血症是因感染导致的一种重度炎症性反应综合征 (severe inflammatory response syndrome, SIRS), 目前普遍认为脓毒血症并发急性肾衰是因 SIRS 发生阶段发生氮质产物潴留、代谢性酸中毒, 且在病情进展成严重脓毒血症时发生内环境紊乱所致^[1]。临床药学服务的要点在于协助医师尽早控制病人的全身感染, 保护肾功能, 减低药品不良反应 (ADRs)。现报告解放军第一七五医院临床药师参与 1 例脓毒血症伴慢性肾衰竭急性期的病人治疗, 通过建议优化抗感染方案、合理调整给药剂量、疗效评估及 ADRs 监测, 发挥临床药师的作用。

1 病史摘要和治疗经过

病人, 男, 65 岁, 因“口干、多饮 20 年, 腹痛、发热 1 天”入院。来本院急诊时查, 血常规: 白细胞 (WBC) $19.23 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 (NEU) $18.40 \times 10^9/L$, N 0.957, 红细胞计数 $4.03 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 112 g/L; 血糖 19.90 mmol/L; 尿常规: 尿葡萄糖 3+, 尿蛋白 1+, 尿白细胞 2+; 肾功能: 尿素 13.42 mmol/L, 肌酐 $255.2 \mu\text{mol}/L$, 由平车转入内分泌风湿科病房。入科后查体: 体温 40.0°C ; 血压 152/98 mm Hg; 呼吸 20 次/min; 两肺呼吸音粗, 双下肺少许湿性啰音, 心浊音界正常, 心率 98 次/min, 左上腹部轻压痛, 无反跳痛。诊断: (1) 脓毒血症; (2) 2 型糖尿病; (3) 泌尿系结石并感染; (4) 肺部感染; (5) 慢性肾衰竭急性加重; (6) 高血压 3 级; (7) 重度贫血并缺血性心脏病。入院后完善相关检查, 予抗感染、降糖治疗, 促肾毒排泄, 并强化利尿等对症治疗。病人重要的临床信息和治疗经过见图 1。

2 药学服务要点

考虑到病人疾病为重症, 且出现用药疗效不佳和 ADRs 等问题, 临床医师分别组织有呼吸科、重症医学科、泌尿外科、肾内科以及药学科抗感染专业临床药师和抗凝专业临床药师等参加的多学科协同会诊。临床药师会诊后就抗菌药物的选择、用法用量、抗感染治疗方案的调整, 以及 ADRs 监测和应对等给出专业建议。

2.1 抗菌药物的选择

2.1.1 经验治疗的抗菌药物选择 泌尿系感染致病菌以 G^- 菌为主, 占 79.3%, 最常见有大肠杆菌占 57.0%, 其次为

肺炎克雷伯菌 6.1%; G^+ 菌中常见有尿肠球菌 (占 10.3%) 和粪肠球菌 (占 6.2%)^[2]。治疗上早期首选左氧氟沙星或环丙沙星^[3]。一旦怀疑尿脓毒血症时, 考虑致病菌为产 ESBL 肠杆菌科和耐氟喹诺酮类大肠杆菌, 初始经验治疗需联合氨基糖苷类或碳青霉烯类抗菌药物^[4]。

2.1.2 病原微生物检测 考虑脓毒血症后, 立即进行血细菌培养+药敏试验, 提示产 ESBL 的大肠杆菌感染, 对左氧氟沙星和亚胺培南敏感。此为临床诊断和治疗提供了可靠依据, 同时也可初步判断入血细菌来自的感染部位。

2.1.3 抗感染治疗方案的调整 入院后, 考虑泌尿系感染, 予盐酸左氧氟沙星注射液 $0.5 \text{ g}, qd$, 常规抗感染治疗。当天病人开始出现畏冷、寒战、全身颤抖、发热的症状, 考虑脓毒血症可能, 加用亚胺培南/西司他丁钠注射液 $500 \text{ mg}, tid$, 强化抗感染。但是, 病人仍反复发热伴寒战, 体温最高 38.9°C , 于 d 3 加用利奈唑胺注射液 $0.6 \text{ g}, bid$, 覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染, G^+ 和 G^- 菌感染治疗。d 6 病人寒战次数及频率又较前明显减少, 最高体温 37.0°C 。临床药师建议降阶梯治疗^[5], 改用头孢哌酮钠/舒巴坦钠注射液 $3 \text{ g}, bid$ +莫西沙星氯化钠注射液 $250 \text{ ml}, qd$ +利奈唑胺注射液 $0.6 \text{ g}, bid$ 。病人病情逐渐好转, 治疗 2 周后, 停用抗菌药物。

2.2 抗菌药物的用法用量

2.2.1 左氧氟沙星超剂量 由于病人存在慢性肾功能不全, 入院时肌酐 $255.5 \mu\text{mol}/L$, 肌酐清除率为 $28.8 \text{ ml}/\text{min}$, 临床药师提示需根据病人的肾功能情况减少盐酸左氧氟沙星注射液剂量至 $0.25 \text{ g}, qd$, 避免药物蓄积中毒, 医师采纳临床药师的意见。

2.2.2 亚胺培南/西司他丁钠给药时间偏短 亚胺培南/西司他丁钠为时间依赖型抗菌药物, 延长给药时间有利于充分发挥抗菌作用^[6,7]。病人初次使用时, 仅用 100 ml 生理盐水作溶媒, 单剂给药时间不足 1 h。抗感染专业临床药师会诊后建议改用静脉泵持续泵注, 输注时间 $> 2 \text{ h}$ 的建议。医师采纳。

2.2.3 头孢哌酮钠/舒巴坦钠超剂量 病人初始使用头孢哌酮钠/舒巴坦钠剂量为 $3 \text{ g}, bid$, 用药期间病人肾功能持续降低, d 10 病人肌酐升至 $714.8 \mu\text{mol}/L$, 肌酐清除率降为 $10.3 \text{ ml}/\text{min}$ 。临床药师建议根据病人肾功能调整头孢哌酮钠/舒巴坦钠剂量至 $0.5 \text{ g}, bid$, 医师采纳。

2.3 ADRs 监测

2.3.1 头孢哌酮钠/舒巴坦钠 病人 d 15 出现肉眼血尿, 医师请泌尿外科、肾内科及药学科抗凝专业临床药师进行多学科会诊, 抗凝专业临床药师考虑为广谱抗菌药物所引起的

作者简介 黄文辉(男), 药师. E-mail: hwhui175@163.com

* 通信作者 (Corresponding author): 费燕, E-mail: feiyanfy@126.com



图1 病人的重要临床信息和药物治疗时间轴

凝血功能障碍, 头孢哌酮钠/舒巴坦钠可致维生素K缺乏症, 导致凝血功能障碍^[8]。遂建议立即停用, 并停用其他可能影响凝血功能的药物, 如阿司匹林肠溶片、血栓通冻干粉, 并补充维生素K, 医师采纳。

2.3.2 莫西沙星 莫西沙星有致骨髓抑制风险^[9], 可致贫血、白细胞及血小板减少等 ADRs。病人用药期间曾出现血小板进行性下降, 且病人感染已控制, 临床药师查房后, 提示病人近来有肉眼血尿, 除感染、凝血过程消耗外, 需特别注意其他 ADRs 可能。临床药师遂建议停用莫西沙星, 医师采纳。停药后, 未使用升血小板药, 病人血小板迅速恢复正常。

总之, 临床药师结合自身的专业特点, 通过对病人细致的监护, 与医师密切的沟通, 在优化调整抗感染方案、药物剂量调整、药物疗效及 ADRs 监测和处置等方面, 充分发挥临床药师参与临床药物治疗的作用。

【参考文献】

[1] 齐华林, 刘峰, 王俊, 等. 连续性肾脏替代治疗剂量对急性肾衰竭患者预后影响的荟萃分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(12):880-886.
 QI HuaLin, LIU Feng, WANG Jun, et al. Meta-analysis of the impact of continuous renal replacement therapy dose on outcome of acute renal failure patients[J]. Chin J Nephrol, 2010, 26(12):880-886. In Chinese with English abstract.

[2] 张秀岭, 黄文红. 泌尿系感染细菌的分布及药敏结果分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(10):111-112, 118.
 ZHANG XiuLing, HUANG WenHong. Analysis of the distribution and drug sensitivity results of bacteria in urinary system [J]. China Med Herald, 2012, 9(10):111-112, 118. In Chinese with English abstract.

[3] 约翰·霍普金斯. ABX指南——感染性疾病的诊断和治疗

[M]. 2 版. 北京: 科学技术文献出版社, 2012: 102-103.

John Hopkins. ABX guide: diagnosis and treatment of infectious diseases[M]. 2nd ed. Beijing: Science and Technology Literature Publishing House, 2012: 102-103. In Chinese.

[4] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 297-298. NA YanQun, YE ZhangQun, SUN Guang. Diagnosis and treatment guidelines for urology diseases in China (2011 ed) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 297-298. In Chinese.

[5] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β-内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856. ZHOU Hua, LI GuangHui, CHEN BaiYi, et al. Expert consensus on coping strategies of Chinese extended spectrum β-lactamases enterobacteriaceae bacterial infection[J]. Natl Med J China, 2014, 94(24): 1847-1856. In Chinese.

[6] 张维维, 朱华勇, 朱运林, 等. 亚胺培南-西司他丁不同静脉滴注时间对急性呼吸窘迫综合症的疗效对比研究[J]. 临床医药实践, 2016, 25(8): 563-566. ZHANG WeiWei, ZHU HuaYong, ZHU YunLin, et al. Comparative study on different intravenous time of imipenem and cilastatin for acute respiratory distress syndromes[J]. Proceeding Clin Med, 2016, 25(8): 563-566. In Chinese with English abstract.

[7] 麦叶, 朱永, 吴远怡. 亚胺培南西司他丁钠持续泵入治疗重症医院获得性肺炎的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(7): 808-810. MAI Ye, ZHU Yong, WU YuanYi. Efficacy of imipenem cilastatin continuous pump infusion in the treatment of severe hospital-acquired pneumonia[J]. Shanxi Med J, 2016, 45(7): 808-810. In Chinese.

[8] 谭清武, 李庆华. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠致严重凝血功能障碍[J]. 药物不良反应杂志, 2005, (3): 210-211. TAN QingWu, LI QingHua. Severe coagulation disorders due to cefoperazone sodium/ sulbactam sodium[J]. Adv Drug Rect J, 2005, (3): 210-211. In Chinese with English title.

[9] 李继光, 王丽梅, 莫西沙星致血小板减少 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(9): 467-468. LI JiGuang, WANG LiMei. One case report of thrombocytopenia induced by moxifloxacin [J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2012, 21(9): 467-468. In Chinese.

[收稿日期] 2016-11-01 [修回日期] 2017-02-03
[本文编辑] 刘海涛

• 技术和方法 •

气血双补口服液的稳定性研究

曾棋平, 杨丽娜, 王艺红, 蔡小辉, 陈锦珊* (解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院制剂科, 福建漳州 363000)

[关键词] 气血双补口服液; 稳定性; 芍药苷; 色谱法, 薄层; 色谱法, 高效液相
[中图分类号] R927.11 [文献标志码] B [文章编号] 1671-2838(2017)05-0384-04
DOI: 10.5428/pcar20170519

气血双补口服液主要由黄芪、白芍、党参、淫羊藿、熟地黄等十味药材组成, 具有益气养血、温肾填精之功效, 临床主要用于头晕目眩、少气懒言、倦怠、乏力、面色萎黄、心悸失眠、手足发麻等气血虚弱症者, 亦可用于再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜及肿瘤化疗、放疗引起的白细胞、血小板数减少等症^[1-3]。作者根据《中华人民共和国药典》2015 年版四部原料药与制剂稳定性实验指导原则, 以口服液的重点考察项目性状、pH 值、含量、澄清度为评价指标, 通过影响因素实验、加速实验和长期实验考察气血双补口服液的稳定性^[4], 以期为质量控制、包装材料选择、有效期的确定、运输及贮藏条件的设定等后续研究提供理论依据。

1 仪器和试剂

AUX220 型电子分析天平(精度: 0.01 mg, 日本岛津公司); 1200 型高效液相色谱仪(包括 DAD 检测器, 美国

Agilent 公司); LHH-150GSP 药品综合稳定性实验箱(上海齐欣科学仪器有限公司); 硅胶 G 薄层板(青岛海洋化工分厂)。

芍药苷对照品(批号 110736-201539, 含量 98.0%)、熟地黄对照药材(批号 120927-201516)、枸杞子对照药材(批号 121072-201410)、当归对照药材(批号 120727-201516)、黄芪甲苷对照品(批号 110781-200613, 含量 97.0%)均购于中国食品药品检定研究院; 气血双补口服液(批号 160715、160728、160729, 解放军第一七五医院自制); 乙腈、磷酸为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法和结果

2.1 TLC 鉴别

2.1.1 黄芪 取气血双补口服液 50 ml, 用乙醚振摇提取 3 次(30、30、20 ml), 合并乙醚提取液, 备用; 水液挥去乙醚, 用水饱和的正丁醇振摇提取 3 次(30、30、20 ml), 合并正丁醇液, 用 1% 氢氧化钾溶液洗涤 3 次, 每次 20 ml, 再用水洗涤 3 次至中性, 每次 30 ml, 弃去洗涤液。正丁醇液蒸干, 残渣加甲醇 1 ml 使溶解, 作为供试品溶液。另取缺黄芪的阴性样品, 同法制备阴性对照溶液。再取黄芪甲苷对照品, 加甲醇制成浓度为 1 mg/ml 的溶液, 作为对照品溶液。按照薄层色

作者简介 曾棋平(男), 硕士, 药师. E-mail: 850705020@qq.com
* 通信作者(Corresponding author): 陈锦珊, E-mail: cjs1223@sohu.com