

临床药师对1例儿童隐球菌性脑膜炎的药学监护

钟旭丽, 张君莉*

(首都儿科研究所附属儿童医院 药学部, 北京 100020)

【摘要】 目的: 总结临床药师参与儿童隐球菌性脑膜炎的治疗并开展药学监护的经验和体会, 体现药师在临床合理用药中的价值。方法: 临床药师参与药物治疗全过程, 在抗真菌感染、降颅压和贫血的药物选择及药品不良反应的处理等方面提出建议, 并对患儿进行全面的药学监护。结果: 临床药师通过对患儿的药学监护, 提出合理的治疗建议, 实现满意的治疗效果。结论: 临床药师参与儿童隐球菌性脑膜炎的治疗, 从药学角度提出专业建议, 提高了临床治疗的安全有效性。

【关键词】 药学监护; 儿童; 隐球菌性脑膜炎

【中图分类号】 R969.3; R519

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.022

Pharmaceutical care for a child patient with cryptococcal meningitis by clinical pharmacist

ZHONG Xu-li, ZHANG Jun-li*

(Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: To summarize the experience of involvement in the treatment of cryptococcal meningitis in a child patient, implicating the important role of the pharmacist in the therapeutic regimen management. **Methods:** Clinical pharmacist provided pharmaceutical care with suggestions on the selection of antifungal agents, drugs for reducing intracranial pressure and anemia, and on the adverse drug reactions. **Results:** Clinical pharmacist provided pharmaceutical care and reasonable treatment advices throughout the whole therapeutic process, helping in the achievement of a satisfactory outcome. **Conclusion:** The pharmacist involved in the therapeutic regimen management could provide professional advice, which would enhance the safety and effectiveness of the treatment.

【Key words】 pharmaceutical care; pediatrics; cryptococcal meningitis

隐球菌脑膜炎是由新型隐球菌感染引起的亚急性或慢性脑膜炎。儿童隐球菌脑膜炎病情重。治疗困难, 病死率和致残率高, 目前国际上病死率为20%~30%^[1-2]。该疾病起病缓慢, 病程迁延, 易复发, 需长时间应用抗真菌药物治疗, 在整个治疗过程中, 临床药师可以提供药学监护, 保证治疗的顺利进行。现报道首都儿科研究所附属儿童医院1例成功救治的儿童隐球菌性脑膜炎的病例, 在该患儿的救治过程中, 临床药师参与了药物治疗全过程, 通过协助医生制订药物治疗方案, 向临床医师与护士提供相关药物选择、注意事项等方面的药学建议以及对儿童这个特殊群体用药安全性进行关注等药学监护措施, 得到临床医生和患儿家属的认可。

1 病例简介

患儿, 男, 3岁4个月, 因“间断呕吐20余天, 发热半月余”入院。入院前20余天患儿于进食散装豆干后出现呕吐, 呈喷射性, 每日3~4次, 晨起明显, 呕吐后精神反应欠佳, 不喜运动, 偶诉头痛及腹部不适, 对症治疗后再未呕吐。入院前半月余患儿出现发热, 体温最高39.6℃, 当地医院予以头孢类抗生素联合阿奇霉素静脉点滴抗感染及2轮人免疫球蛋白治疗后效果欠佳。头颅核磁提示交通性脑积水, 枕大池扩张。入院前1d完善腰穿, 脑脊液检查提示: 蛋白定量 $1.36\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ↑, 葡萄糖 $1.4\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ↓, 涂片找到新型隐球菌, 考虑“真菌感染”, 为进一步诊治就诊于本院。

【收稿日期】 2017-07-07

【作者简介】 钟旭丽, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学、药品不良反应; Tel: (010)85695698; E-mail: bjzxl@163.com

【通讯作者】 *张君莉, 女, 学士, 副主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85695730; E-mail: li5270777@126.com

入院查体：BP 90/65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)，神志清楚，语言流利，面容正常，双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，咽反射存在，颈抵抗可疑，腹壁反射存在，双侧跟、膝腱反射未引出，双侧巴氏征阴性、克氏征阴性、布氏征阴性。四肢肌力5级，肌张力正常。躯干部位无明显感觉异常，四肢远端对针刺感觉正常。既往健康情况：出生后4个月有“肺炎”病史，入院前1年余诊断“川崎病冠脉扩张”住院治疗，否认其他疾病和家族遗传病史，否认药物过敏史。

入院诊断：隐球菌性脑膜炎。

2 主要治疗经过和药学监护

2.1 主要治疗经过

患儿入院后再次行腰穿，脑脊液涂片和墨汁染色均找到隐球菌，隐球菌性脑膜炎诊断明确，同时检查回报巨细胞病毒基因阳性，予以氟康唑、更昔洛韦和甘露醇治疗3 d后体温及临床症状未见好转，第4日加用两性霉素B脂质体联合抗真菌治疗。两性霉素B脂质体加至足量(1 mg·kg⁻¹)，第7天患儿开始出现低血钾(血钾最低2.41 mmol·L⁻¹)，出现呕吐、腹痛等不适反应，予以静脉和口服联合补钾。更昔洛韦用药7 d复查CMV DNA阴性，予停药。两性霉素B脂质体用药共15 d后停用，继之以氟康唑序贯治疗。患者经过32 d的住院治疗后，体温平稳，脑脊液检查连续3次隐球菌显示阴性，出院后继续口服氟康唑胶囊完成剩余治疗，门诊随访至病情痊愈。患者药物治疗方案详见表1。在此期间，临床药师参与药物治疗全过程，协助医师优化药物治疗方案，并制定相应的药学监护计划，预防和减少药物不良反应的发生。

2.2 临床药学监护点

2.2.1 隐球菌性脑膜炎治疗方案的制定 根据美国感染病学会(IDSA)隐球菌病治疗临床实践指南推荐^[3]，治疗过程分为诱导、巩固和维持3个阶段。儿童隐球菌性脑膜炎患者首选治疗方案为两性霉素B联合氟胞嘧啶诱导治疗2周，序贯氟康唑10~12 mg·(kg·d)⁻¹巩固治疗8周，之后再以氟康唑6 mg·(kg·d)⁻¹维持治疗6~12个月；无氟胞嘧啶时，诱导治疗方案可用两性霉素B联合氟康唑治疗2周；两性霉素B和氟胞嘧啶都不可获得时可采用大剂量氟康唑单药诱导治疗，之后再以氟康唑进行巩固和维持治疗。

该患儿确诊隐球菌脑膜炎时一般状态可，临床医师选择氟康唑作为初始诱导治疗，临床药师建议按指南推荐及时加用两性霉素B，以免延误病情，医生采纳了建议；因该患儿药敏结果提示对氟胞嘧啶中介，对氟康唑和两性霉素B敏感，最终确定治疗方案为两性霉素B脂质体联合氟康唑(12 mg·kg⁻¹)。

2.2.2 两性霉素B脂质体安全用药的药学监护 两性霉素B脂质体不良反应较多^[4]，临床药师对其安全用药进行了药学监护，提醒医生和护士用药时注意以下方面：①两性霉素急性不良反应主要包括寒战、高热、头痛、食欲不振、恶心及呕吐等，应从小剂量开始试药，起始剂量每日0.1 mg·kg⁻¹，根据患儿耐受情况剂量逐日递增至维持剂量：每日1~3 mg·kg⁻¹，同时在用药前加用小剂量糖皮质激素以减轻或消除不良反应的发生^[3]。该患儿两性霉素B脂质体增量过程为第1天0.1 mg·kg⁻¹，第2天0.36 mg·kg⁻¹，第3天0.6 mg·kg⁻¹，第4天加至1 mg·kg⁻¹并以此剂量维持治疗。②输液配置时应先

表1 患者药物治疗方案

用药原因	药品名称	剂量	给药途径	频次	用药时间
抗隐球菌	两性霉素B	逐渐加量至16.5mg(1mg·kg ⁻¹)	ivgtt	qd	d ₄ ~d ₁₈
	氟康唑	200 mg	ivgtt	qd	d ₁ ~d ₁₈
	氟康唑	200 mg	po	qd	d ₁₉ ~带药出院
抗巨细胞病毒	更昔洛韦	80 mg	ivgtt	q12 h	d ₁ ~d ₇
降颅压	甘露醇	4~5 mL·kg ⁻¹	ivgtt	q6 h~q12 h, 根据病情调整	d ₁ ~d ₂₄
	甘油果糖	80 mL	ivgtt	q12 h	d ₈ ~d ₁₈
补钾	10%氯化钾胶浆	10 mL	po	tid	d ₁₂ ~d ₁₈
	门冬氨酸钾注射液、氯化钾注射液	根据血钾情况进行调整	ivgtt		d ₁₂ ~d ₁₄
补血	益气维血颗粒	10 g	po	bid	d ₂ ~d ₃₂

用注射用水稀释溶解并振荡摇匀后加至5%葡萄糖注射液中,输液浓度以不大于 $0.15\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为宜。不能采用0.9%氯化钠注射液作为溶媒,因可产生沉淀。③每剂滴注时间至少6h。静脉输液瓶应加黑布遮光。④输注过程中密切观察患儿反应,定期监测出入量、血常规、电解质和肝肾功能情况。

2.2.3 低血钾的药学监护 患儿两性霉素B脂质体加量至 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 6d后开始出现低血钾,血钾最低 $2.41\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,患儿出现呕吐、腹痛等不适反应,心电图正常。患儿血钾降低发生在两性霉素加量后,且文献报道两性霉素B可造成肾小管功能受损,使钾排出增加,形成低血钾^[5],与甘露醇合用更是会增加此风险,因此考虑血钾降低为两性霉素B所致不良反应。分析患儿应用两性霉素B脂质体及氟康唑治疗有效但尚未完成诱导阶段的治疗,且目前所用剂量已是说明书推荐最低维持剂量,临床药师建议应继续给予当前剂量的两性霉素B脂质体治疗,同时采用静脉和口服补钾,补充剂量根据每日血钾监测值进行调整,详见表2。

表2 患儿血钾浓度与补钾量

血钾监测及补充	d ₁₂	d ₁₃	d ₁₄	d ₁₅	d ₁₆	d ₁₈
血钾浓度($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.41	4.49	3.43	3.19	4.02	4.69
补钾量(g)	3.16	2.64	2.12	1.57	1.57	停止补钾

2.2.4 高颅压的药学监护 患儿入院时及住院期间有间断头痛症状,颅内压的增高在隐球菌性脑膜炎中十分常见,颅内压增高是隐球菌脑膜炎患儿死亡和发生并发症的一个重要原因^[2],该患者间断性头痛可能与颅压高有关,应积极给予降颅压治疗。患儿入院时给予20%甘露醇65 mL($4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$),q8h,第4天加至80 mL($5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)q6h。20%甘露醇注射液为组织渗透性脱水剂,静脉滴注可产生快速强力脱水利尿作用,可能会引起急性肾功能衰竭、电解质紊乱等不良反应,与两性霉素B合用时更是会增加这些不良反应发生的风险。临床药师建议加用甘油果糖联合降颅压以减少甘露醇的用量,同时注意用药疗程^[6-7]。甘露醇降颅压作用强、起效快但持续时间短,而甘油果糖降颅压作用温和平稳,起效时间较慢但持续时间较长,两者合用相辅相成,能更好的控制颅内压。医生采纳建议,降颅压方案改为甘露醇80 mL,q12h;甘油果糖80 mL,q12h。在甘露醇和甘油果糖在使用过程中,临床药师监护

了患者肾功能、水及电解质平衡。

2.2.5 其他药学监护点 患儿入院时血常规示血红蛋白 $94\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,入院后复查提示进行性下降(已降至 $88\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$),临床药师注意到血常规的异常,建议加用补血药物并提供了用药方案。该建议得到临床采纳,治疗2周后患儿的血红蛋白恢复至正常。

3 讨论

隐球菌性脑膜炎属深部真菌感染,是儿童中枢神经系统真菌感染最常见的类型,根据指南该病首选的初始治疗方案是两性霉素B联合氟胞嘧啶治疗,因根据作用机制这两者联用具有协同抗真菌作用,但由于氟胞嘧啶较氟康唑不易获得且本例患儿药敏结果提示氟胞嘧啶中介,氟康唑敏感,因此最终选择氟康唑联合两性霉素B进行诱导治疗,也取得不错的治疗效果。此外,与以往隐球菌脑膜炎药学监护的相关文献报道的病例相比^[8-10],本例患儿两性霉素B在严密监护下较快加至足量,治疗2周后脑脊液真菌培养和墨汁染色即阴性,遂改成氟康唑单药巩固和维持治疗,两性霉素B用药疗程短,总剂量较低,治疗期间除引起低血钾外未出现其他不良反应,且低血钾持续的时间亦较短(该患儿在两性霉素B停药后未再进行补钾治疗,血钾多次复查均正常),提示我们在两性霉素B的用药疗程和不良反应方面可做进一步的探讨。

在本例患儿治疗过程中,临床药师对抗隐球菌感染治疗方案中药物的选择、用法用量、滴注速度及药物不良反应等进行监护,为医师和护士提供药学意见与建议,并对高颅压和贫血的治疗进行关注和提供用药建议,这些建议均被临床采纳,体现了临床药师参与临床实践的作用。

【参考文献】

- [1] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2005:612-614.
- [2] 纳玉辉,戴梅,刘春明. 儿童隐球菌脑膜炎的诊断与治疗[J]. 中国医药指南杂志, 2013, 11(13):466-467.
- [3] Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 Update by the infectious diseases society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3):291-322.
- [4] 张杰,李红霞,刘子昀. 两性霉素B的合理使用[J]. 中国实用医药, 2010, 5(5):122-123.

- [5] Bamba A V. Refractory hypokalemia due to conventional amphotericin B in patients with leukemia[J]. Indian J Cancer, 2009, 46(1):76-77.
- [6] 黎明丽, 宋薇, 胡汉昆, 等. 甘油果糖注射液对比甘露醇注射液治疗脑水肿疗效和安全性的 meta 分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(44):4140-4143.
- [7] 陆红柳, 齐晓涟. 对 1 例隐球菌性脑膜炎患者的药学监护 [J]. 中国药物应用与监测, 2010, 7(4):234-236.
- [8] 郭锦辉, 雷立芳, 贾素洁. 1 例隐球菌性脑膜炎患者的药学监护 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23):1995-1997.
- [9] 王明华, 颜明明, 孙佩男, 等. 两性霉素 B 脂质体联合乔内注射两性霉素 B 治疗隐球菌脑炎 1 例 [J]. 上海医药, 2015, 36(23):39-41.
- [10] 孙闻续, 徐斑. 临床药师参与 1 例新型隐球菌性脑膜炎抗真菌治疗的病例分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(20):2854-2857.

投稿修改标准

参数与偏差范围

①数值范围: 二至十写成 2~10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$, 但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$; ②百分数范围: 10%~15% 不能写成 10~15%, $(20 \pm 5) \%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$; ③具有相同单位的量值范围: 3.5~5.4 mA 不必写成 3.5 mA~5.4 mA; ④偏差范围: 如 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

国际代号与缩写

没有单复数之分, 如 2 秒 (2 s), 5 分钟 (5 min), 10 小时 (10 h), 15 天 (15 d); 实验动物雌性 (♀), 雄性 (♂), 紫外 (UV), 平均数 (\bar{x}), 常用对数 (log), 百分比 (%), 概率 (P), 质量 (m), 体积 (V), 国际单位 (表示酶活力的单位用 U, 不用 IU; 表示药物含量的单位用 u, 不用 iu)。尽量把 $5 \times 10^{-3}\text{g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{g}$ 之类改成 5 mg 与 0.5 μg , hr 改成 h。国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不能写每 d, 但每天 8 mg 可写成 $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。静脉注射为 iv, 肌内注射为 im, 腹腔注射为 ip, 皮下注射为 sc, 脑室注射为 icv, 动脉注射为 ia, 口服为 po, 灌胃为 ig。

表和图

凡用文字已能说明问题的则不用表和图。如用表和图应少而精, 而且要设计正确合理, 具有自明性。表和图要有序号, 如只有 1 张表或 1 幅图, 其序号为表 1 或图 1。表格采用 3 线式, 表内尽量不用或少用标点符号。上下行的数字要对齐, 表内的单位要使用单位符号。统计学处理结果统一用 ¹⁾ $P > 0.05$, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 表示, 余类推。表和图上的数值只要有单位, 一律用量和单位相比的形式, 如 t/min , p/kPa , $c/\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\rho/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 等, 放在表的栏头上和图的标目上。

——摘自本刊 2017 年投稿须知