

1 例结核性脑膜炎患者治疗的药学监护与分析

付虹 (南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

摘要 目的: 探讨1例结核性脑膜炎患者的药学监护和用药。方法: 临床药师以疗效、药物不良反应为切入点, 对患者病情进行分析并协助医师制定个体化用药方案, 监护患者接受治疗的全过程。结果: 在临床医师和临床药师的共同参与下, 患者的病情逐渐好转, 最终痊愈出院。结论: 临床药师可以发挥自己的专业特长, 协助临床医师优化治疗方案, 实施药学监护, 促进临床合理用药。

关键词: 结核性脑膜炎; 药学监护; 用药分析; 临床药师; 合理用药

中图分类号: R529.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0087-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.017

Pharmaceutical Care and Medicine Analysis for a Patient with Tuberculous Meningitis

Fu Hong (Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract Objective: To explore the pharmaceutical care and medicine analysis for a patient with tuberculous meningitis. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient, assisted physicians to develop individual therapeutic regimen, and monitored the whole process including effective and adverse drug reactions. **Results:** With the cooperation between clinical pharmacists and physicians, the patient's condition was gradually improved and finally discharged from hospital. **Conclusion:** Clinical pharmacists can cooperate with physicians to optimize therapy, implement pharmaceutical care for patients, and promote rational use of drugs.

Keywords: tuberculous meningitis; pharmaceutical care; medicine analysis; clinical pharmacists; rational medication

结核性脑膜炎是结核分枝杆菌引起的以脑膜受累为主的特异性炎症, 是最为常见的肺外结核之一。其致死率、致残率高, 值得临床上高度重视。目前, 对结核性脑膜炎的治疗尚无统一的认识^[1]。临床药师需加深对结核性脑膜炎的认识, 从而发挥出应有的作用。

1 病历资料

患者男性, 年龄47岁, 身高166 cm, 体重70 Kg。患者3周前无明显诱因下出现头痛, 呈持

续性搏动性痛, 以头顶、后枕部为主, 发作前无畏光等先兆, 与体位改变无关。使用非甾体类抗炎药布洛芬缓释片后可暂时缓解, 近10天头痛加重, 使用止痛药布洛芬缓释片后头痛缓解不明显。2014年5月21日在外院查头颅增强MRI示: 左侧桥小脑角区异常信号伴强化, 临近脑膜增厚强化, 右侧基底节区小片异常信号, 两侧上颌窦炎症。为进一步诊治收入我院。入院时, 患者神清, 精神可; 心、肺未闻及杂音; 颈强, 双侧瞳

孔等大等圆,对光反射存在,肌力正常,肌张力正常;颈抗(+),头颈及四肢肌力V级,肌张力正常,上肢腱反射(-),下肢腱反射(+),克氏征(+);余正常;触痛温觉正常。入院诊断:中枢神经系统感染。

2 诊疗过程

2014年5月21日,入院第1天,根据患者的症状和体征,初步诊断为“中枢神经系统感染”。因患者有头痛、颈抵抗的表现,给予甘露醇250 mL, q8 h,静脉滴注脱水降颅压,同时给予头孢曲松2 g, bid,联合万古霉素1 g, q12 h静脉滴注抗感染治疗。患者既往有乙肝病史,肝功能检查显示谷草转氨酶(AST)高于正常值,给予还原型谷胱甘肽1.8 g, qd静脉滴注进行保肝治疗。

2014年5月28日,入院第7天,患者头痛较入院前好转,头颈及四肢肌力V级,肌张力正常。双上肢腱反射(++),左下肢膝反射(++),右下肢膝反射(+)踝反射(++)。颈抗(-),共济正常,病理征未引出。考虑减少甘露醇的剂量,改为128 mL, q8 h静脉滴注。

2014年6月3日,入院第13天,复查患者血常规、电解质、肝肾功能、脑脊液常规和生化显示患者脑脊液指标没有明显改善。同时血、脑脊液的T-spot(+),影像学MRI结果显示,病灶扩大。提示患者不是化脓性脑膜炎,而是结核性脑膜炎可能性更大。于是,将抗感染治疗方案改成抗结核治

疗方案:停用头孢曲松和万古霉素,改用异烟肼注射液0.6 g, qd静脉滴注;注射用利福平0.45 g, qd静脉滴注;乙胺丁醇片0.75 g, qd口服;吡嗪酰胺片0.5 g, qd口服;左氧氟沙星注射液0.5 g, qd静脉滴注五联进行抗结核治疗。因患者肝酶AST高,因此,对抗结核药物异烟肼的剂量进行了调整。

2014年6月10日,入院第20天,患者头痛较前明显减轻,患者血常规、肝功能正常,但是尿酸较前升高,可能是乙胺丁醇和吡嗪酰胺引起的药物不良反应,可以加用碳酸氢钠片口服促进尿酸的排泄。

2014年6月16日,入院第26天,患者症状体征较前明显好转,复查血常规、电解质正常,肝酶仍高于正常值,脑脊液常规和生化指标均较前明显好转。因此,加用多烯磷脂酰胆碱注射液进行保肝治疗。

2014年6月20日,入院第30天,患者头痛症状好转,复查血常规基本正常,肝酶AST稍高,但较上次有所降低,尿酸稍高于正常值。血T-SPOT:(+)。

2014年6月26日,入院第36天,患者症状体征不显,基本情况良好,复查血常规、电解质、肝肾功能、脑脊液指标基本正常,建议出院。出院诊断:结核性脑膜炎。

患者住院期间的各项化验检查结果详见表1~4。

表1 患者住院期间血常规检查结果

日期	WBC/ ($10^9 \cdot L^{-1}$)	N/ %	RBC/ ($10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/ ($g \cdot L^{-1}$)	Plt/ ($10^9 \cdot L^{-1}$)
2014-05-23	12.39	73.5	4.99	139	214
2014-05-29	7.33	67.6	5.24	148	289
2014-06-05	5.03	65.6	5.44	151	189
2014-06-16	5.42	59.4	5.18	141	121

表2 患者住院期间肝肾功能检查结果

日期	AST/ (U · L ⁻¹)	ALT/ (U · L ⁻¹)	Cr/ (μmol · L ⁻¹)	BUN/ (mmol · L ⁻¹)	UA/ (μmol · L ⁻¹)
2014-05-23	88	14	71	4.6	0.237
2014-05-29	75	18	55	4.1	0.189
2014-06-05	76	24	51	4.0	0.232
2014-06-10	40	24	65	5.2	0.456
2014-06-16	75	32	61	3.5	0.583
2014-06-20	61	22	61	2.9	0.517
2014-06-26	46	24	58	3.6	0.581

表3 患者住院期间电解质检查结果

日期	K/ (mmol · L ⁻¹)	Na/ (mmol · L ⁻¹)	Cl/ (mmol · L ⁻¹)	Ca/ (mmol · L ⁻¹)
2014-05-23	4.3	139	99	2.20
2014-05-29	4.5	133	93	2.32
2014-06-05	4.2	137	98	2.27
2014-06-10	4.3	142	103	2.35
2014-06-16	4.1	143	103	2.45

表4 患者住院期间脑脊液的变化

日期	WBC/ (10 ⁶ · L ⁻¹)	RBC/ (10 ⁶ · L ⁻¹)	Cl/ (mmol · L ⁻¹)	Pro/ (mmol · L ⁻¹)	GLU/ (mmol · L ⁻¹)
2014-05-23	3260	13	108	3767	2.1
2014-05-29	1720	867	112	2843	1.8
2014-06-16	234	1	118	903	2.2

3 药学监护及用药分析

3.1 降颅压药物

患者入院时有头痛、颈抵抗的表现,考虑颅压较高,给予甘露醇注射液250 mL, q8 h进行脱水降颅压,以免颅压高引起脑组织的损伤。但是甘露醇易引起电解质的紊乱,因此,临床药师建议医师在使用该药期间每周监测患者的电解质情况,如出现异常,及时进行调整。入院给患者用甘露醇注射液250 mL, q8 h, 5天后对其剂量进行

了调整,改为125 mL, q8 h。10天后再次调整甘露醇注射液的剂量为125 mL, q12 h。根据患者头痛症状逐渐减轻,及时对甘露醇的剂量进行调整,减少甘露醇的用量。甘露醇在停用前,应逐渐减量停用,以免引起病情反跳。该患者甘露醇共使用了17天,头痛症状基本缓解。其中经过了2次的减量过程,用法合理。

3.2 抗菌药物

患者在入院以后,根据临床表现和症状体

征,初步诊断为“中枢神经系统感染”。考虑“化脓性脑膜炎”的可能性大,给予头孢曲松联合万古霉素进行抗感染治疗。2周后,复查患者血常规,其结果基本正常。但是,脑脊液中白细胞数量轻度下降,红细胞数量明显升高,蛋白含量轻度下降,葡萄糖水平与之前相比有所下降。同时,复查MRI显示病灶扩大,血、脑脊液T-SPOT(+),说明患者化脓性脑膜炎的诊断值得商榷,而结核性脑膜炎的可能性更大。通常,化脓性脑膜炎抗感染的疗程在2周以上,该患者经2周抗感染治疗后疗效不明显,不支持化脓性脑膜炎的诊断。

3.3 抗结核药物

患者入院后结核性脑膜炎的症状不典型,医师经过对复查的各项化验结果的判断,将诊断修改为“结核性脑膜炎”。将抗感染治疗方案更换成抗结核治疗方案。WHO建议:治疗结核性脑膜炎至少应3联用药,常用HRZ,对耐药菌株可加用第4种如链霉素或乙胺丁醇^[2-3];中华医学会《临床诊疗指南结核病学分册》建议:结核性脑膜炎初始采用3HRZES/9HRZE方案(数字代表月数),总疗程12-18个月^[4-5];英国感染学会在结核性脑膜炎治疗指南中提出2HRZE(S/氟喹诺酮类)/10HR方案^[6]。异烟肼对胞内胞外的结核菌均有明确的杀菌作用,且易通过血脑屏障。利福平为广谱的抗生素,对胞内外的结核菌均有杀菌作用,可以部分通过炎性的血脑屏障,在脑脊液中的浓度虽然明显低于血液中的浓度,但是也已达到最低的抑菌浓度。吡嗪酰胺可以自由通过血脑屏障,是目前最理想的杀结核菌的药物。乙胺丁醇一般不容易透过正常的脑膜,在结核性脑膜炎患者脑脊液中可有微量^[7-10]。左氧氟沙星也可以透过血脑屏障,一般作为二线药物起到联合杀灭结核菌的作用^[11]。该患者抗结核方案为:异烟肼注射液0.6 g, qd;注射用利福平0.45 g, qd;乙胺丁醇片0.75 g, qd;吡嗪酰胺片0.5 g, tid和左氧氟沙星注射液0.5 g, qd。该抗结核治疗方案是经典的四联再加上左氧氟沙星注射液联合进行抗结核治疗。异烟肼在治疗成人结核性脑膜炎时,一般按照10~15 mg·Kg⁻¹给药,最大剂量900 mg。该患者体重70kg,应该给药700~900 mg。利福平成人常用剂量为0.45~0.6 g,由于该患者既往有乙肝病史,入院后肝酶AST为88U·L⁻¹,故临床药师建

议给予该患者最低剂量,以防加重肝损伤。异烟肼联合利福平可增加肝毒性发生的危险,尤其是患者肝酶偏高,需要医生和临床药师密切监测患者的肝功能。左氧氟沙星是广谱的抗菌药物,近年来多作为耐药结核菌的联合治疗药物之一。

3.4 保肝药物

患者既往有乙肝病史,入院后查肝功能显示肝酶较高,即刻给予注射用还原型谷胱甘肽进行保肝治疗。经过2周的保肝治疗,肝酶AST逐渐下降至正常。但是,抗结核治疗方案启动后,患者的肝酶AST又开始升高。因此,加用多烯磷脂酰胆碱进行保肝治疗,肝酶逐渐恢复到基本正常的水平。

3.5 对症处理药物

患者服用抗结核药物异烟肼,该药不仅对肝脏有损伤,引起肝酶的升高,而且对神经系统有一定的毒性,易发生周围神经炎,可以服用维生素B₆预防和缓解周围神经炎的发生。此外,患者在服用乙胺丁醇片和吡嗪酰胺片进行抗结核治疗以后,尿酸逐渐升高,临床药师建议加用碳酸氢钠片促进尿酸的排泄,建议被采纳。

3.6 患者与家属教育

3.6.1 用药教育

在用药期间密切观察是否有不良反应出现,监测患者的血常规、肝肾功能。患者在住院期间进行了24天抗结核治疗,出院后改用口服药物,继续进行抗结核治疗,直到用足疗程后停药。一般建议结核性脑膜炎用药12-18个月,以免复发。抗结核药物利福平会引起患者唾液、尿液等体液变成红色,告知患者不必惊慌,是服药后的正常现象。乙胺丁醇会引起患者视力模糊、眼痛、红绿色盲或视野缩小、视力减退的不良反应,如出现上述情况,及时告知医生。左氧氟沙星有光敏感性,建议患者避免照射日光,以免引起光毒性反应。碱化尿液的药物碳酸氢钠片应空腹服用。此外,建议患者低嘌呤饮食,减少尿酸的生成。

3.6.2 心理教育

结核病需要全程规范化治疗,切不可随意停药。患者在用药期间,一定要树立正确的人生观和责任心,不可自暴自弃。家属要注意及时疏通患者的心理,避免产生悲观抑郁的情绪。此外,家属要督促患者按时服药,按疗程服药,提高患者的依从性^[12]。

4 总结

结核性脑膜炎一般症状不典型，在临床上容易误诊。因此，作为临床药师，应加深对此病的认识，从而协助医生制定合理的治疗方案。药师可以从药物的选择、用法用量、不良反应、用药教育等多方面发挥作用，由此提高患者用药的依从性。

参考文献:

- [1] 闫世明. 关于结核性脑膜炎临床诊治的困惑与思考[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(12): 777-779.
- [2] 杨丽娟, 甄健存, 齐晓涟. 1例结核性脑膜炎患者的药学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2012, 9(4): 217-219.
- [3] World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmers[M]. 4th edition. Geneva: WHO, 2003: 313.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南结核病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [5] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2009)[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(4): 181-198.
- [6] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis of the Central Nervous System in Adults and Children[J]. J Infect, 2009, 59(3): 167-187.
- [7] 何红彦, 邵艳新, 殷智晔, 等. 结核性脑膜炎临床特点观察与治疗分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(8): 878-880.
- [8] 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 670-675.
- [9] 王升. 神经内科结核性脑膜炎规范化治疗效果观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(32): 151-152.
- [10] 陈效友. 成人结核性脑膜炎诊疗进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(8): 661-667.
- [11] 许春玲. 高剂量左氧氟沙星联合抗结核药物治疗难治性结核性脑膜炎的有效性与安全性[J]. 长江大学学报(自科版), 2015, 12(18): 3-4.
- [12] 王惠霞. 结核性脑膜炎患者1例药学监护实践[J]. 临床合理用药, 2014, 7(5A): 167-168.

(收稿日期 2016年7月14日 编辑 邹宇玲)