

1 例布鲁氏菌感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的药学监护

张瑶, 胡占嵩, 屠莹, 刘昱, 邱水晶, 朱梦晨, 陈丽娟^{*}(天津市胸科医院, 天津 300222)

摘要: 目的 探讨布鲁氏菌感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的治疗方案以及临床药师在治疗中发挥的作用。方法 临床药师参与 1 例布鲁氏菌感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的治疗过程, 结合基因检测和 INR 监测结果, 协助医师制定药物治疗方案。针对药物相互作用导致的抗凝影响, 及时调整华法林剂量以达到理想目标值, 同时提供患者有效的药学监护及用药教育。结果 医师采纳了临床药师的合理化建议, 治疗过程中患者未出现不良反应, 病情好转后出院。结论 临床药师对患者实施全程化的药学监护, 在临床治疗中发挥了积极作用。

关键词: 布鲁氏菌病; 心内膜炎; 脊柱炎; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)02-0249-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.015

引用本文: 张瑶, 胡占嵩, 屠莹, 等. 1 例布鲁氏菌感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 249-253.

Pharmaceutical Care for A Patient with Brucella Infective Endocarditis and Spondylitis

ZHANG Yao, HU Zhansong, TU Ying, LIU Yu, QIU Shuijing, ZHU Mengchen, CHEN Lijuan^{*}(Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the therapeutic regimen of brucella infective endocarditis with spondylitis and the role of clinical pharmacists in the treatment. **METHODS** By participating in the treatment process of a patient with brucella infectious endocarditis and spondylitis, clinical pharmacists assisted clinicians to establish medication regimen combined with genetic testing and INR monitoring results. In view of the anticoagulant effect caused by drug interaction, pharmacists adjusted the warfarin dose timely in order to achieve the ideal target, provided patients effective pharmaceutical care and medical education at the same time. **RESULTS** The clinicians adopted the treatment suggestions proposed by clinical pharmacists and no adverse reactions occurred during the treatment. After the condition was improved, the patient was discharged. **CONCLUSION** Clinical pharmacists play a positive role in clinical therapy by implementing whole-process pharmaceutical care for patients.

KEYWORDS: brucellosis; infective endocarditis; spondylitis; pharmaceutical care

布鲁氏菌病是因感染布鲁氏杆菌而引起的人畜共患疾病, 属乙类传染病^[1], 也称布病。布病可累及全身多脏器, 其中以骨关节最为常见, 可表现为骶髂关节炎、脊椎炎等^[2]。心脏受累可表现为心肌炎、感染性心内膜炎等^[2], 其中心内膜炎主要侵犯主动脉瓣, 较少侵犯二尖瓣^[3]。布病所致的心内膜炎临床上并不常见, 但患者往往预后不佳, 病死率较高^[4]。由于心内膜炎为心内膜上血小板-纤维蛋白附着灶受微生物的侵犯而引起的继发性感染, 赘生物中的病原菌不易清除, 选择适宜剂量的抗菌药物足疗程治疗, 同时对于存在心力衰竭、感染无法控制、栓塞风险高的患者及时进行手术干预是该病治愈的关键^[5]。本研究总结 1 例布鲁氏菌感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的药学监护, 为布鲁氏菌病及其并发症的规范治疗以及临

床药师全程化药学服务的开展提供参考。

1 病例资料

患者, 男, 62 岁, 身高 170 cm, 体质量 60 kg, 自 2021 年 9 月 7 日起无明显诱因出现发热, 多在下午 3 点至夜晚发热, 伴寒战, 最高体温 40 °C, 体温下降时伴大汗、乏力, 频发腰部疼痛, 休息后症状未明显好转, 无咳嗽、咳痰, 无尿频、尿急, 无腹痛、腹泻, 9 月 14 日就诊于当地医院, 给予莫西沙星注射液 0.4 g qd 治疗 1 周, 仍间断发热, 最高体温 38.8 °C, 于 9 月 21 日以“发热待查”收入天津市胸科医院。

患者入院体温 37.4 °C, 自入院起多于每日下午开始体温逐渐上升, 夜间最高升至 39 °C, 伴畏寒, 白天体温下降时伴大汗, 心率每分钟 110 次, 呼吸每分钟 22 次, 血压 130/67 mmHg, 双肺叩诊

作者简介: 张瑶, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: ztl6834@126.com

^{*}通信作者: 陈丽娟, 女, 主任药师

E-mail: xkyxkyy@163.com

清音，双肺呼吸音清，未闻及啰音。心律齐，主动脉瓣听诊区可闻及杂音，双下肢无水肿。腹软，无压痛，腹部未触及包块。腰骶部压痛，扣击痛阳性，双直腿抬高试验阳性，加强试验阳性，双跟腱反射正常，膝腱反射正常，病理反射未引出。

2 治疗经过

患者入院后完善相关检查：白细胞计数正常，血红蛋白 $88\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，肌酐 $78\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，白蛋白 $25.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，C 反应蛋白 $13.6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，红细胞沉降率 $45\text{ mm}\cdot\text{h}^{-1}$ ，NTproBNP $4155\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，尿、便常规无异常。心电图：窦性心律，ST-T 改变。心脏超声：左房、左室扩大，主动脉右冠瓣及左冠瓣赘生物，部分机化(右冠瓣上团块大小 $1.3\times 0.8\text{ cm}$ ，左冠瓣上团块大小 $0.9\times 0.8\text{ cm}$)，主动脉瓣关闭不拢、中-重度反流。核磁检查：L3-4 椎间盘变性伴突出。

入院后患者心脏超声示主动脉瓣赘生物，临床诊断感染性心内膜炎，入院当天抗菌药物使用前 30 min 内双侧抽取 3 套(需氧+厌氧)外周血培养送检。患者为自体瓣膜心内膜炎(native valve endocarditis, NVE)，无脓毒血症表现，临床药师建议获得血培养结果之前选用青霉素钠 320 万 U q4h 联合依替米星 0.3 g qd 静滴经验治疗。

治疗 3 d 后，患者症状无明显缓解，仍反复发热。患者近年来从事畜牧职业，曾有病羊接触史，结合患者高热、多汗、腰痛、贫血等症状，考虑不排除布鲁菌病，送检布鲁氏菌血清学检测。住院第 5 天，2 套血培养中需氧瓶均报阳，厌氧瓶无细菌生长，直接血涂片结果为细沙样排列的革兰阴性短小球杆菌，后转种培养菌落鉴定为马耳他布鲁氏菌。血清学检查回报：虎红平板凝集试验阳性，试管凝集试验血清效价 1:400，布鲁菌 IgG 抗体阳性，诊断为布鲁氏菌感染性心内膜炎，布鲁氏菌病累及骨关节所致脊柱炎。临床药师建议盐酸多西环素肠溶胶囊 0.1 g bid 联合利福平胶囊 600 mg qd 的布鲁菌病一线治疗方案，同时考虑患者合并脊柱炎，加用头孢曲松 2 g qd 三药联合治疗。调整治疗方案后，住院第 7 天患者体温高峰开始下降，住院第 9 天体温正常后未再发热。由于患者心功能较差，赘生物难以清除，经心外科会诊讨论，患者在抗感染治疗情况稳定后于住院第 21 天行主动脉瓣置换术(生物瓣)，住院第 22 天给予依诺肝素 4000 AXaIU q12h 抗凝治疗，INR 初始

目标值范围为 1.8~2.4。住院第 23 天患者测定 INR 值为 1.18，同时行华法林敏感基因检测，结果回报患者 CYP2C9 基因型为*1/*1，VKORC1-1639 基因型为 AA。参考患者的年龄、身高、体质量、基因多态性等因素，临床药师根据国际华法林药物基因组协会(IWPC)公式^[6]，计算患者每周服用华法林总剂量为 17 mg，约为 $2.43\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，故初始给予华法林 3 mg 抗凝治疗。住院第 24 天测定 INR 1.48，住院第 25 天测定 INR 2.56，同时停用依诺肝素。住院第 27 天再次监测 INR 1.87，住院第 29 天患者 INR 1.39，较前有较大幅度降低，将华法林剂量调整为 3.75 mg，住院第 32 天 INR 1.37 仍未增加，临床药师考虑目前患者同时使用利福平与华法林，两药存在的相互作用可能成为影响抗凝效果的重要因素，故建议再次调整华法林剂量至 4.5 mg，住院第 35 天测定 INR 1.62，继续增加剂量至 5.25 mg，住院第 38 天复查 INR 为 1.90，住院第 45 天再次测定 INR 为 2.03，维持该剂量抗凝治疗并继续抗感染治疗，患者住院期间用药情况见表 1。

患者自术后体温均在正常范围，住院第 53 天复查血常规、血生化示未见异常，INR 1.92，心脏彩超示人工瓣功能未见明显异常(图 1)，病情稳定出院治疗。

表 1 患者住院期间主要治疗药物

Tab. 1 Primary therapeutic medication for the patient during his hospitalization

药品名称	用法用量	给药时间
注射用青霉素钠	320 万 U ivgtt q4h	第 1~4 天
依替米星注射液	0.3 g ivgtt qd	第 1~4 天
多西环素肠溶胶囊	0.1 g po bid	第 5~53 天
利福平胶囊	600 mg po qd	第 5~53 天
注射用头孢曲松钠	2 g ivgtt qd	第 5~32 天
依诺肝素钠注射液	$4000\text{ AXaIU ih q12h}$	第 22~25 天
华法林钠片	3 mg 胃管入 qd	第 23~25 天
华法林钠片	3 mg po qd	第 26~28 天
华法林钠片	3.75 mg po qd	第 29~31 天
华法林钠片	4.5 mg po qd	第 32~34 天
华法林钠片	5.25 mg po qd	第 35~53 天

3 讨论

3.1 抗感染治疗方案分析

3.1.1 感染性心内膜炎经验性治疗方案的选择
血培养阳性及赘生物形成为心内膜炎诊断的直接依据^[5,7-8]。研究显示心内膜炎的致病菌仍以葡萄球菌属及链球菌属为主，其次为肠球菌、革兰阴性

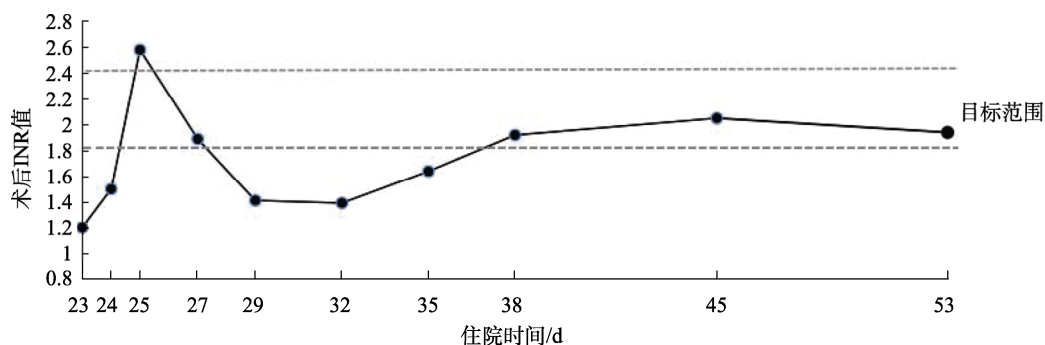


图1 患者术后 INR 的变化

Fig. 1 Change of INR after the operation

杆菌等^[5,7,9]。

该患者心内膜炎属 NVE, 未合并脓毒症症状, 在未取得病原学结果之前, 其经验治疗应覆盖最常见的病原体。依据国内外指南及专家共识^[5,7], 治疗方案可采用青霉素、阿莫西林或氨苄西林联合庆大霉素。而美国心脏协会(AHA)于 2015 年发布的成人感染性心内膜炎诊疗科学声明中强调^[8], 鉴于庆大霉素本身的神经毒性, 不再将其作为推荐治疗药物。由于天津市胸科医院庆大霉素无供应, 患者目前肌酐清除率经计算为 $73.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 同时考虑氨基糖苷类在心内膜炎治疗中的风险利弊, 临床药师建议使用依替米星联合青霉素进行初始经验性抗感染治疗。依替米星作为第 3 代氨基糖苷类药物, 不良反应较庆大霉素大幅降低^[10], 同时该药为静止期杀菌剂, 与青霉素类联合使用可增强对心内膜炎常见致病菌的协同作用, 进一步保障治疗的安全性。

3.1.2 布鲁氏菌病及其并发症的特点与治疗 布鲁菌病在中国主要于新疆、内蒙古等地的牧区流行, 畜牧者较易患病。布鲁菌病脊柱炎发生率约占布鲁氏菌病的 2%~53%, 心内膜炎发生率仅为布鲁氏菌病的 1%~11%^[11-12], 却因致死率高成为该病最严重的并发症。血培养检出布鲁氏菌为布鲁氏菌病诊断的金标准, 而在布鲁氏菌心内膜炎患者中血培养阳性率仅为 20%~50%^[13], 且血培养的孵育时间设置在 >7 d 才能获得较高的报阳率^[14], 故及时进行布鲁菌病血清学筛查试验和确认试验, 同时通知微生物实验室延长血培养时间, 更有利于早期诊断和治疗。

布鲁氏菌感染急性期一线治疗方案可采用以下 3 种: 多西环素联合利福平或复方新诺明, 或多西环素联合链霉素。利福平为脂溶性抗生素, 细胞膜穿透能力强, 同时考虑链霉素的耳、肾毒

性以及长期应用复方新诺明可能发生的骨髓抑制等不良反应, 故临床药师建议一线治疗采用多西环素 100 mg bid 联合利福平 600 mg qd 的方案。根据《2012 年布鲁氏菌病诊疗指南》及《布鲁菌病诊疗专家共识(2017)》建议^[1-2], 对于合并心内膜炎患者, 一线治疗方案基础上可联合 3 代头孢治疗, 同时应结合手术治疗。研究证明抗生素治疗联合外科手术干预可大幅降低布病心内膜炎的死亡率^[15]。该患者通过手术有效清除赘生物, 心功能明显改善, 更好地防止了疾病的复发。

3.2 影响术后华法林抗凝效果的因素分析

3.2.1 华法林相关基因多态性 华法林是由 S 型和 R 型异构体组成的外消旋混合物, 患者的年龄、体质量、饮食结构、疾病状态均可影响华法林的抗凝效果。除此之外, 遗传多态性也在指导华法林使用上具有重要意义。其中 *CYP2C9* 及 *VKORC1* 2 个基因对华法林的剂量差异起到了重要作用^[16-17]。患者基因检测结果表明该患者携带 *CYP2C9**1/*1、*VKORC1*-1639AA 基因型, 提示华法林在体内代谢正常, 蓄积风险较小, 患者对华法林敏感。

3.2.2 利福平与华法林的相互作用 华法林经体内 *CYP450* 酶代谢, 其中 S 型华法林主要经 *CYP2C9*、*CYP3A4* 代谢, R 型华法林主要经 *CYP3A4*、*CYP1A2*、*CYP2C19* 代谢^[18]。利福平能显著诱导 *CYP2C19*、*CYP2B6* 的表达, 能增加 *CYP3A4*、*CYP2C9* 的表达^[19], 故利福平与华法林在代谢途径上的相互作用可能成为影响华法林抗凝的关键因素。

参考 2014 年《美国 AHA/美国心脏病学会 (ACC) 心脏瓣膜病管理指南》^[20], 建议接受主动脉瓣(生物瓣)置换的患者在术后前 3 个月口服华法林, 目标 INR 为 2.5(II b)。而来自亚洲地区多家心脏中心的临床研究表明, 东亚国家较西方国家的

患者抗凝强度有明显差别^[21-22],换瓣术后患者普遍采用 INR 目标范围为 1.5~2.5 的低强度抗凝^[23],在 INR 值为 1.8~2.4 时,出血或血栓栓塞事件的发生率最低^[24],故将患者 INR 初始目标范围设置为 1.8~2.4。患者术后 INR 水平曾经一度达到目标范围,INR 数值出现大幅下降为术后的第 8 天即华法林与利福平联用 6 d 后。相关资料显示服用利福平的 5~8 天后即可出现诱导作用^[25],故临床药师考虑不除外华法林与利福平的药物相互作用在一定程度上影响了该患者的抗凝效果。文献报道利福平可使华法林 S 型异构体清除增加 2 倍,R 型异构体清除增加 3 倍^[26]。亦有案例报道长期使用利福平治疗期间,当华法林的剂量增加 2.33~6 倍不等时,INR 值才能达标,这也提示及时关注利福平长期用药导致的药物代谢影响至关重要。另有文献报道从利福平与华法林联用开始至达到目标 INR,所需时间可长达 1~6 个月不等^[27],抗布鲁氏菌治疗药物对华法林的影响,可持续到停药后 2 周以上^[28],因此布病治疗结束后也应加强 INR 监测,避免华法林减量过快造成 INR 大幅波动。

4 小结

在本例布鲁氏菌致感染性心内膜炎合并脊柱炎患者的药学监护中,临床药师通过查阅相关文献,对布鲁菌病治疗方案的选择提出了合理化建议,及时对患者进行了基因检测和 INR 监测,针对利福平与华法林相互作用导致的抗凝影响,多次调整华法林剂量以达到 INR 理想目标值,并对患者进行了全程化的药学监护。本病例充分发挥了临床药师运用药学知识分析解决临床问题的能力,同时也为今后遇到此类病例提供了解决思路,在保证临床用药有效、安全中发挥了积极的作用。

REFERENCES

- [1] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行)[J]. 传染病信息, 2012, 25(6): 323-324, 359.
- [2] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710.
- [3] 蒋海英. 布鲁氏菌病的心血管表现[J]. 职业与健康, 2001, 17(8): 104-105.
- [4] HU Y N, LUO Y W. One case report of *Brucella* endocarditis[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2018, 18(4): 428-430.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 806-816.
- [6] YANG H Y, LI M, PAN F H, et al. Relevant factors influencing the accuracy of IWPC prediction model in Chinese

- Han elderly patients with oral warfarin[J]. Pract Geriatr(实用老年医学), 2021, 35(2): 126-131.
- [7] HABIB G, LANCELOTTI P, ANTUNES M J, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis[J]. Eur Heart J, 2015, 36(44): 3075-3128.
- [8] BADDOUR L M, WILSON W R, BAYER A S, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association[J]. Circulation, 2015, 132(15): 1435-1486.
- [9] MA X Z, LI X Y, QUE C L, et al. Underlying heart disease and microbiological spectrum of adult infective endocarditis in one Chinese university hospital: A 10-year retrospective study[J]. Intern Med J, 2013, 43(12): 1303-1309.
- [10] 赵曲川, 王长远. 硫酸依替米星的临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2009, 49(49): 118-119.
- [11] FEI X, FANG K. Clinical study on 120 cases of brucellosis complicated with spondylitis[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis Electron Ed(中华实验和临床感染病杂志: 电子版), 2018, 12(5): 459-465.
- [12] SASMAZEL A, BAYSAL A, FEDAKAR A, et al. Treatment of *Brucella* endocarditis: 15 years of clinical and surgical experience[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89(5): 1432-1436.
- [13] JIA B, ZHANG Y X. Literature analysis of *Brucella* endocarditis[J]. Chin J Endem(中华地方病学杂志), 2016, 35(7): 543-546.
- [14] 秦晓华, 柴政斌, 黄海燕. 布鲁氏菌菌培养阳性报警时间的分析[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(2): 42-45.
- [15] TAAMALLAH K, HAMMAMI F, GHARSALLAH H, et al. *Brucella* prosthetic valve endocarditis: A systematic review[J]. J Saudi Heart Assoc, 2021, 33(3): 198-212.
- [16] JOHNSON J A, GONG L, WHIRL-CARRILLO M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(4): 625-629.
- [17] PI T, XIANG Y Y, XIA H Y, et al. Influence of VKORC1-1639 G/A, CYP2C9*3 polymorphism on warfarin dose[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(20): 2580-2583.
- [18] WANG L, LI H F, ZHAO F Y, et al. Pharmaceutical care for 1 case of reduced anticoagulation effect of warfarin due to treatment for anti-*Brucella* infection[J]. Central South Pharm(中南药理学), 2019, 17(12): 2170-2173.
- [19] 贺敏, 黄仁彬, 刘曦. 利福平对细胞色素 P₄₅₀ 超家族及其相关药物的作用[J]. 中国药房, 2006, 17(21): 1664-1666.
- [20] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22): e57-e185.
- [21] KODANI E, ATARASHI H, INOUE H, et al. Target intensity of anticoagulation with warfarin in Japanese patients with valvular atrial fibrillation-subanalysis of the J-RHYTHM Registry[J]. Circ J, 2015, 79(2): 325-330.
- [22] DONG L, SHI Y K, XU J (B /P), et al. The multicenter study on the registration and follow-up of low anticoagulation

- therapy for the heart valve operation in China[J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2016, 96(19): 1489-1494.
- [23] DONG L, SHI Y K, FU B, et al. A systemic review of low intensity anticoagulation therapy for Chinese population with heart valve replacement[J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2014, 94(34): 2673-2676.
- [24] YOU J H S, CHAN F W H, WONG R S M, et al. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation?[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(5): 582-587.
- [25] GORSKI J C, VANNAPRASAHT S, HAMMAN M A, et al. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 74(3): 275-287.
- [26] MARTINS M A P, REIS A M M, SALES M F, et al. Rifampicin-warfarin interaction leading to macroscopic hematuria: A case report and review of the literature[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013(14): 27.
- [27] MENG H J, SHI W L, HU Y F. Rifampin and increase of warfarin dose: A case report and review of the literature[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2015, 50(6): 550-553.
- [28] ZHOU L F, XIANG Q, WANG Z N, et al. A case study of pharmaceutical care on combined use of anticoagulants and anti-tuberculosis drugs[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2016, 51(19): 1706-1709.
- 收稿日期: 2022-02-24
(本文责编: 陈怡心)