

临床药师参与 1 例恶性外耳道炎伴糖尿病肾病患者诊疗的实践体会

王凤飞¹, 朱剑萍^{2*} (1. 杭州市西溪医院药剂科, 杭州 310023; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 杭州 310016)

摘要: 目的 探讨临床药师参与肾功能不全严重感染患者的药学实践模式, 保障患者抗感染治疗安全有效。方法 临床药师通过参与 1 例恶性外耳道炎伴糖尿病肾病患者诊疗, 结合细菌流行病学和药学特点调整抗菌药物, 同时评估了患者的肾功能和药物相互作用, 积极处理了治疗的矛盾。结果 临床药师实施的药学监护和对抗感染治疗方案的优化使患者得到了有效的抗感染治疗, 病情得到有效控制。结论 临床药师通过对患者开展个体化药学监护, 保障患者用药安全性, 促进合理用药。

关键词: 恶性外耳道炎; 抗感染治疗; 糖尿病肾病; 药学实践

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)22-2828-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.016

引用本文: 王凤飞, 朱剑萍. 临床药师参与 1 例恶性外耳道炎伴糖尿病肾病患者诊疗的实践体会[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2828-2831.

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacist Participating in Diagnosis and Treatment for One Patient of Malignant Otitis Externa with Diabetic Nephropathy

WANG Fengfei¹, ZHU Jianping^{2*} (1. Pharmacy Department, Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310023, China; 2. Pharmacy Department, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To ensure the safety and effectiveness of anti-infection treatment, the pharmaceutical practice model on clinical pharmacist participating in diagnosis and treatment for severely infected patient with renal insufficiency was discussed. **METHODS** Through participating in the diagnosis and treatment of one case of malignant otitis externa with diabetic nephropathy, clinical pharmacist adjusted antibiotics according to bacterial epidemiology and pharmacology, assessed kidney function and drug interactions, and dealt with the contradictions of treatment actively. **RESULTS** The pharmaceutical care and optimization of the anti-infection treatment program implemented by the clinical pharmacist made the patient get the effective anti-infection treatment and improvement of condition. **CONCLUSION** Clinical pharmacist can ensure safety usage and promote clinical rational drug use by providing individualized pharmaceutical care.

KEYWORDS: malignant otitis externa; anti-infective treatment; diabetic nephropathy; pharmaceutical practice

恶性外耳道炎又称坏死性外耳道炎, 是外耳道和颅底的一种侵袭性感染, 通常发生于糖尿病老年患者及免疫力低下的患者^[1]。常常表现为耳疼、流脓、面瘫, 随着感染进展, 可累及颅底。超过 95% 的患恶性外耳道炎的成人存在某种形式的葡萄糖耐受不良^[2]。可能由于糖尿病患者盯聆 pH 值降低、溶菌酶减少; 微循环障碍, 局部缺血缺氧利于厌氧菌生长, 组织抗感染能力降低; 高血糖利于致病菌生长繁殖^[3]。由于该病早期症状无特殊, 不易与普通外耳道炎相区别, 常因误诊而致疾病迅速进展, 炎症侵犯颅底引发严重后果。目前国际推荐的治疗方法是外科手术清创及进行

全身抗菌药物治疗, 其中有效的抗菌药物治疗能够改善疾病的预后, 降低患者的死亡率。本研究通过对 1 例恶性外耳道炎伴糖尿病肾病患者抗感染治疗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 病例资料

患者, 71 岁男性, 因“左耳道渗出 1 年, 加重 1 月余, 口齿不清 9 d”入院。患者 1 年前左耳道无诱因下出现渗出黄色液体, 伴恶臭。1 年来反复至当地诊所进行掏左耳及药粉喷洒(自述含阿莫西林, 具体不详)治疗, 可稍缓解, 但仍反复渗出。2018 年 6 月 10 日因渗出明显增多至当地医院门诊

基金项目: 浙江省教育厅科研项目(Y201738864); 浙江省自然科学基金/省药学会联合基金(LYY18H310005)

作者简介: 王凤飞, 女, 硕士, 药师 Tel: 13291896882 E-mail: fengfeiwang@126.com *通信作者: 朱剑萍, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (0571)86006810 E-mail: zjping@zju.edu.cn

就诊, 给予曲安奈德、氧氟沙星滴耳剂混合外用, 病情未见缓解。6 月 20 日开始出现脓性分泌物, 量多伴恶臭, 伴左半侧头面部疼痛, 当地医院予派瑞松乳膏外用, 未见好转。7 月 9 日开始出现口齿不清伴口唇偏斜, 至当地医院行 CT 检查后考虑“中耳炎、周围性面神经麻痹”, 予吲哚美辛止痛对症治疗。7 月 17 日至当地医院检查显示白细胞计数 $9.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞百分比 82.5%, 超敏 C 反应蛋白 $29.4 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。予抽脓及局部清洗, 头孢丙烯 0.5 g 口服 bid 抗感染治疗后无明显好转, 7 月 18 日收治住院, 予拉氧头孢 1 g 静滴 q12h 抗感染, 但患者仍反复外耳道有流脓, 无明显好转, 7 月 19 日为进一步诊治转入浙江大学医学院附属邵逸夫医院。

既往糖尿病 30 余年, 平时使用胰岛素泵-门冬胰岛素注射液早中晚饭前各 7 单位皮下注射(根据进餐量追加)降血糖, 血糖控制可; 慢性肾脏病 3 期; 乙肝携带者病史 20 年。

入院查体: 体温 $36.8 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 脉搏每分钟 90 次, 呼吸每分钟 20 次, 血压 $131/79 \text{ mmHg}$ 。患者神志清, 精神可, 慢性病容, 贫血貌, 左耳外耳道可见脓性分泌物, 双耳听力减低, 左侧额纹消失, 左侧鼻唇沟变浅, 口唇向右侧偏斜。诊断: 恶性外耳道炎、周围性面神经麻痹、2 型糖尿病(慢性肾脏病 3 期、肾性贫血)、乙肝病毒携带者。

2 抗感染治疗经过

7 月 20 日, 患者左半侧头痛, 左耳可见中量白色黏稠分泌物, 双耳听力减退, 右侧为著, 口唇向右侧偏斜。查白细胞计数 $7.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 红细胞 $3.22 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 血红蛋白 $100 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 血小板计数 $198 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒百分数 79.3%, 前降钙素 $0.79 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 肌酐 $143 \text{ } \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, 超敏 C 反应蛋白 $41.4 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。经验性给予注射用头孢吡肟 2 g qd 抗感染治疗, 甲钴胺营养神经, 曲马多缓释片 100 mg bid 止痛对症治疗。7 月 24 日分泌物涂片真菌(+), 行颞骨 CT 三维重建提示颞骨底部骨质破坏, 破入颅内, 颅内感染风险极高, 7 月 25 日分泌物涂片真菌(+), 查白细胞计数 $8.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒百分数 76.8%, 前降钙素 $1.94 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 超敏 C 反应蛋白 $70.1 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。予以调整抗感染为伏立康唑片 200 mg q12h 联合利奈唑胺片 0.6 g q12h 及注射用美罗培南 1 g q12h 抗感染治疗。7 月 26 日组织多学科会诊, 患者家属选择进一步手术治疗。7 月 27 日行手术清创, 术后患者体温正常,

每日换药, 左耳黏稠脓液进行性减少, 复查炎症指标较前好转。8 月 1 日手术组织培养: 黄曲霉(+). 8 月 3 日患者出现贫血加重, 血红蛋白 $90 \text{ g} \cdot L^{-1}$, 红细胞 $2.88 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, 考虑药物不良反应予停利奈唑胺片, 继续予注射用美罗培南 1 g q12h 联合伏立康唑片 200 mg q12h 抗感染。8 月 9 日患者左侧外耳道无流脓, 无发热等不适, 转至当地医院行后续治疗。患者住院期间主要治疗药物调整明细见表 1。

表 1 主要治疗药物调整明细

Tab. 1 Adjustment of major therapeutic drugs

药品名称	用药剂量	用法	使用时间
注射用头孢吡肟	2 g	静脉滴注, qd	7.20—7.25
门冬胰岛素注射液	7 iu	皮下注射, tid	7.20—8.9
甲钴胺注射液	0.5 mg	肌注, 1 周 3 次	7.20—7.28
曲马多缓释片	100 mg	口服, bid	7.20—7.30
利奈唑胺片	600 mg	口服, q12h	7.25—8.3
注射用美罗培南	1 g	静脉滴注, q12h	7.25—8.9
伏立康唑片	200 mg	口服, q12h	7.25—8.9

3 临床药学实践体会

3.1 依据细菌流行病学和药学特点调整抗菌药物

大部分的恶性外耳道炎病例由铜绿假单胞菌引起^[4]。偶而会有由其他微生物引起疾病的病例报道, 如金黄色葡萄球菌、曲霉菌等^[5]。该患者病程长, 前期外院有反复掏耳及抗菌药物局部治疗, 但局部外用抗生素对恶性外耳道炎治疗无效, 应予全身抗生素治疗, 而外院先后选用头孢丙烯和拉氧头孢未能有效覆盖铜绿假单胞菌, 故疗效不佳。

抗假单胞菌的抗生素是治疗恶性外耳道炎的主要抗生素, 环丙沙星作为首选。但随着氟喹诺酮类药物的广泛使用, 出现了耐氟喹诺酮类铜绿假单胞菌, 对这类患者, 可选择抗假单胞菌 β -内酰胺类抗生素(如哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶和头孢吡肟等)。该患者为老年男性, 伴糖尿病, 多次抗菌药物局部治疗, 耐药风险高, 外院反复掏耳, 阳性菌不能排除, 入院后经验性选择头孢吡肟 2 g qd 抗感染。

7 月 25 日患者病情进行性加重, 考虑现有抗菌药物耐药, 且患者 2 次分泌物涂片真菌阳性。针对耐药阳性及阴性菌, 首选万古霉素及碳青霉烯类, 但该患者因双耳听力减退禁用万古霉素。Hashemian 等^[6]研究表明, 利奈唑类药物对金黄色葡萄球菌所致软组织感染优于万古霉素, 可能与组织分布浓度有一定关联。且利奈唑胺无肾毒性, 临床药师建议将头孢吡肟调整为利奈唑

胺片 0.6 g 口服 q12h 联合注射用美罗培南 1 g 静脉滴注 q12h 抗感染治疗。大多数真菌性恶性外耳道炎都由曲霉菌引起, 但也不乏其他真菌的报道。根据《曲霉菌的诊断与管理(2016)》美国感染病学会(IDSA)临床实践指南^[7], 针对侵袭性曲霉耳病建议全身使用伏立康唑联合手术治疗(强推荐)。伏立康唑静脉制剂的赋形剂磺丁基- β -环糊精(SBECD)在肾功能不全患者中易蓄积, 因此肌酐清除率 $<50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 者应避免使用静脉给药, 应选择口服制剂。计算患者肾小球滤过率为 $45.07 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 临床药师建议第 1 天应口服伏立康唑片 0.4 g q12h, 后 0.2 g q12h 维持。根据伏立康唑的药动学研究^[8], 负荷剂量给药法可缩短血药浓度接近稳态浓度时间, 一般在 24 h 内。后续患者治疗顺利, 症状明显好转, 治疗 6 d 后左侧外耳道无流脓。

3.2 患者肾功能的评估模式

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管并发症之一, 是目前引起终末期肾病的首要原因, 以肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和血清肌酐(serum creatinine, Scr)异常为特征, 准确评估糖尿病患者肾功能十分重要^[9]。美国国家肾脏基金会(National Kidney Foundation, NKF)认为 GFR 是衡量健康和疾病患者肾脏功能的最佳综合指标^[10]。GFR 的评估方法分为外源性标志物的肾清除率测定法(如同位素稀释质谱法)和内源性标志物估算法。后者因其经济实用, 临床应用更为广泛。目前估算 GFR 最常用的指标是血清肌酐, 血清肌酐受个体肌肉量、蛋白质摄入、年龄、性别和种族等因素干扰^[11]。基于血清肌酐的肾小球滤过率的经典计算公式是 Cockcroft-Gault 公式和肾脏饮食修正公式(modification of diet in renal disease, MDRD), 多数文献认为无论患者是否合并糖尿病, MDRD 公式的准确性都高于 Cockcroft-Gault 公式。但已有文献提示有不同的发现, Gerchman 等^[12]针对日裔美国人的研究发现, 在糖尿病和糖耐量异常的人群中, MDRD 公式和 Cockcroft-Gault 公式均低估了 GFR 水平。上述公式建立的数据源多为白种人及少量黑种人, 直接将这 2 个评估公式用于中国人群中, 可能会产生较大的偏差。2006 年全国 eGFR(预估 GFR)协作组建立了中国人群中改良的简化 MDRD 方程, 表现出较小的偏差, 较大的精确度和较高的准确率,

已在国内得到广泛认同。Xu 等^[13]在中国患者中比较 Cockcroft-Gault、MDRD、CKD-EPI(慢性肾脏病流行病学合作研究)公式和中国人群中改良的简化 MDRD 方程, 研究发现这 4 个公式在糖尿病患者中准确性均不理想, 其中中国人群中改良的简化 MDRD 方程相对更准确, 中国人群中改良的 MDRD 公式可能较适用于中国人群。中国糖尿病肾脏病疾病防治临床指南也推荐使用中国人的改良 MDRD 公式: $\text{eGFR} = 175 \times \text{血清肌酐}(\text{Scr})^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179}$ (如果是女性 $\times 0.79$)。基于该患者计算 eGFR 为 $45.07 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。因此临床药师根据国家抗微生物治疗指南和说明书, 将头孢吡肟和美罗培南的剂量和频度进行相应调整。

3.3 治疗矛盾的处理

利奈唑胺是临床最常见的抗菌药物之一, 目前用于治疗革兰阳性菌感染, 尤其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。利奈唑胺通过吗啉环氧化生成无活性的氨基乙氧乙酸和羟乙甘氨酸, 经肾脏与非肾脏途径排泄, 在尿液中一般呈现出原形药约 30.0%, 氨基乙氧乙酸和羟乙甘氨酸分别为 10.0%和 40.0%。因此与万古霉素不同, 该药物用于肾功能不全患者时, 无需调整剂量。利奈唑胺最严重的不良反应为骨髓抑制, 包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少及血小板减少^[14], 其中以血小板减少较多见。目前, 利奈唑胺引起血液系统毒性反应的机制还不明确, 一般认为是骨髓抑制, 但也有人认为可能与免疫介导有关, 而利奈唑胺导致贫血的机制多倾向骨髓抑制学说^[15]。Senneville 等^[16]回顾性研究表明年龄 >58 岁(优势比=20.5)是发生贫血的独立危险因素, 血红蛋白基线值 $<105 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (优势比=16.49)可增加贫血的发生率。日本学者 Tsuji 等^[17]报道血红蛋白减少与利奈唑胺清除率下降明显相关, 肾功能不全患者使用利奈唑胺后贫血发生率高于肾功能正常者。Wu 等^[18]研究发现, 晚期肾衰竭患者发生贫血的易感性增加。提示肾功能不全可导致利奈唑胺血药浓度增高, 增加其相关性血液系统毒性的发生率。因此肾功能不全者应避免大剂量和长时间使用利奈唑胺, 用药期间有条件者可监测利奈唑胺血药浓度, 也可定期监测血常规, 一旦出现血液系统毒性应立即停药。针对该患者, 71 岁老年男性, 用药前血红蛋白为 $100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 骨髓抑制风险较高, 因无法监测利奈唑胺血药浓度, 故加强血常规监

测频度, 2~3 d 1 次。患者 8 月 3 日查血象, 贫血较前加重, 予停用利奈唑胺。考虑患者无明显发热症状, 外耳道无流脓, 炎症指标也较前好转, 也基本达到阳性菌治疗疗程, 暂不予其他抗阳性菌药物治疗。

3.4 伏立康唑的药物相互作用审核

伏立康唑既是肝药酶 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 的底物, 也是其抑制剂, 其中对 CYP2C19 的亲合力最高。因此, 与这 3 种酶的底物、诱导剂和抑制剂合用时, 可能对伏立康唑的血药浓度产生影响。可能导致伏立康唑血药浓度降低的药物有利福平、苯妥英、巴比妥类、卡马西平等; 可能导致伏立康唑血药浓度增加的药物有西咪替丁、奥美拉唑、磺酰脲类、钙通道拮抗剂和大多数羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂等; 药动学可能因伏立康唑而改变的还有他克莫司、环孢素、奥美拉唑、华法林、地高辛等。因此, 在应用伏立康唑时, 要充分考虑其药物相互作用^[19]。经过临床药师审核, 患者目前正在使用的药物有利奈唑胺、美罗培南、门冬胰岛素、甲钴胺、曲马多缓释片, 其中没有和伏立康唑发生药物相互作用的药物。

4 结论

恶性外耳道炎一旦确诊, 应在送病原学检查的同时及时予经验性抗菌药物治疗, 对进行性发展的外耳道炎, 尤其是老年患者或经积极抗炎治疗无效者, 应及时调整药物治疗方案, 并考虑手术清创。临床药师参与的这 1 例恶性外耳道炎伴糖尿病肾病患者诊治的临床药学实践证明, 了解患者的病史及用药史, 结合恶性外耳道炎流行病学以及药动学、药效学、药物不良反应、相互作用等特性制定相应的治疗方案, 并对药物的疗效及不良反应进行监护至关重要。这也是临床药师深入临床工作的重点。临床药师参与诊治, 为临床医师提供可靠的合理用药依据, 帮助临床医师解决糖尿病肾病患者用药难题, 降低了用药风险, 又保证了疗效, 体现了临床药师的职业价值。

REFERENCES

- [1] HATCH J L, BAUSCHARD M J, NGUYEN S A, et al. Malignant otitis externa outcomes: A study of the university HealthSystem consortium database [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018, 127(8): 514-520.
- [2] SYLVESTER M J, SANGHVI S, PATEL V M, et al. Malignant otitis externa hospitalizations: Analysis of patient characteristics [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(10): 2328-2336.

- [3] RUBIN GRANDIS J, BRANSTETTER B F, YU V L. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations [J]. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(1): 34-39.
- [4] HOBSON C E, MOY J D, BYERS K E, et al. Malignant otitis externa: evolving pathogens and implications for diagnosis and treatment [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(1): 112-116.
- [5] STERN S S, SOUDRY E, HAMZANY Y, et al. Malignant external otitis: factors predicting patient outcomes [J]. *Am J Otolaryngol*, 2016, 37(5): 425-430.
- [6] HASHEMIAN S M R, FARHADI T, GANJPARVAR M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018(12): 1759-1767.
- [7] PATTERSON T F, THOMPSON G R, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [8] HOPE W W. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 526-531.
- [9] KRAMER H J, NGUYEN Q D, CURHAN G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2003, 289(24): 3273-3277.
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo) Ckd-Mbd Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): S1-S130.
- [11] STEVENS L A, LEVEY A S. Use of the MDRD study equation to estimate kidney function for drug dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(5): 465-467.
- [12] GERCHMAN F, TONG J, UTZSCHNEIDER K M, et al. Superiority of the modification of diet in renal disease equation over the Cockcroft-Gault equation in screening for impaired kidney function in Japanese Americans [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(2): 320-326.
- [13] XU Q, LI X, GAO B, et al. Comparative performance of four equations estimating glomerular filtration rate in adult Chinese diabetics [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(5): 293-297.
- [14] KISHOR K, DHASMANA N, KAMBLE S S, et al. Linezolid induced adverse drug reactions - an update [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(7): 553-559.
- [15] DAWSON M A, DAVIS A, ELLIOTT P, et al. Linezolid-induced dyserythropoiesis: chloramphenicol toxicity revisited [J]. *Intern Med J*, 2005, 35(10): 626-628.
- [16] SENNEVILLE E, LEGOUT L, VALETTE M, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4): 798-802.
- [17] TSUJI Y, HIRAKI Y, MATSUMOTO K, et al. Thrombocytopenia and Anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction [J]. *J Infect Chemother*, 2011, 17(1): 70-75.
- [18] WU V C, WANG Y T, WANG C Y, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and Anemia among patients with end-stage renal disease [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(1): 66-72.
- [19] XIE Y L, JIA S J, LIU J J, et al. Application of therapeutic drug monitoring in patients with cefoperazone-sulbactam-associated encephalopathy [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2019, 38(6): 378-381.

收稿日期: 2019-02-14

(本文责编: 蔡珊珊)