

· 合理用药 ·

doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.033

临床药师参与1例全身多系统感染治疗方案制订临床分析*

李飞, 廖玉芳, 闫建华[△]

(重庆市黔江中心医院 重庆 409099)

摘要:目的 探讨临床药师在抗复杂感染治疗中的作用。方法 临床药师参与1例全身多系统感染患者的抗感染治疗过程,通过对抗感染治疗方案的评价,分析抗感染治疗效果不佳的原因,综合考虑患者基础疾病情况、感染部位、可能的致病菌等因素,调整抗感染治疗方案。结果 医师采纳临床药师建议,调整抗感染治疗方案后,患者感染的实验室指标明显下降,体温逐渐恢复正常,感染症状缓解。结论 临床药师参与多系统感染患者的抗感染治疗,可提高用药质量,促进合理用药。

关键词: 临床药师; 多系统感染; 抗感染治疗

中图分类号: R969.3; R978

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)24-0095-04

Participation of Clinical Pharmacists in Formulation of the Anti-Infective Plan for One Patient with Systemic Multi-System Infection

LI Fei, LIAO Yufang, YAN Jianhua

(Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing, China 409099)

Abstract: **Objective** To investigate the role of clinical pharmacists in the anti-infective treatment of patients with complex infections. **Methods** Clinical pharmacists participated in the anti-infection treatment of a patient with systemic multi-system infection. Through the evaluation of the patient's anti-infection treatment plan, the reasons for the poor anti-infection treatment were analyzed and the patient's anti-infection treatment plan was adjusted according to the patient's basic disease, the location of the infection, possible pathogenic bacteria and other factors. **Results** The physician took the clinical pharmacist's advice. After adjusting the anti-infective treatment plan, the patient's laboratory infection index decreased significantly, the body temperature gradually returned to normal, and the infection symptoms eased. **Conclusion** The participation of clinical pharmacists in the anti-infective treatment of patients with multi-system infection can improve the quality of medication and promote rational drug use.

Key words: clinical pharmacist; multi-system infection; anti-infective treatment

全身多系统感染在临床常见于合并基础疾病的高龄患者,感染部位多,病原菌复杂,死亡率高,临床抗感染治疗考虑因素多,抗感染方案制订难度大。本研究中,临床药师参与了1例多系统感染患者的抗感染治疗,使其感染得到了有效控制,也培养了自身的临床思维,提升了参与多系统复杂感染治疗方案制订的能力。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,89岁,60 kg,因“反复咳嗽、咳痰20+年,心累、气紧1个月,加重5 h”入院。既往史:脑梗死9年,生活能自理;2型糖尿病3年,长期口服降糖药(具体不详),血糖控制不佳。患者1个月前咳嗽、咳痰、气紧症状加重,伴双下肢水肿、少尿,在外院住院治疗1个月,住院期间使用过抗菌药物和糖皮质激素类药物(具体不详)。入院前5 h,患者突发意识障碍,呼之不应,门诊以意识障碍待查收治入院。入院生命体征:体温36.5℃,呼吸22次/分,血压166/107 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),

心率132次/分。体格检查:无咽部红肿,桶状胸,双肺呼吸音粗,可闻及散在湿罗音,双下肢不肿。入院辅助检查:白细胞计数(WBC) $12.01 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NEUT%) 90.8%,中性粒细胞数 $10.91 \times 10^9/L$;降钙素原(PCT) 1.81 ng/mL, N端脑钠肽前体 623.1 pg/mL,肝、肾功能正常。入院诊断:慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD),Ⅱ型呼吸衰竭,肺性脑病;冠状动脉粥样硬化性心脏病,心功能不全;可疑慢性肺源性心脏病;2型糖尿病;高血压。

2 治疗经过

入院后予哌拉西林他唑巴坦抗感染,氨溴索祛痰,多索茶碱解痉,磷酸肌酸钠营养心肌,依那普利降压,甘精胰岛素降糖等对症治疗。入院第3天,肺部CT提示右下肺变实,PCT 3.25 ng/mL, WBC $14.53 \times 10^9/L$, NEUT% 89.7%,发热(最高体温38.1℃)。停用哌拉西林他唑巴坦,改为美罗培南抗感染;入院第5天,患者持续发热,体温波动于37.5~38.5℃,尿培养见热带假丝酵母菌,

*基金项目:重庆市黔江区科学技术委员会科技计划项目[黔科计2018005]。

第一作者:李飞,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学(电话)023-79240186(电子信箱)17563241@qq.com。

[△]通信作者:闫建华,女,大学本科,主管检验师,研究方向为医学检验(电话)023-79246673(电子信箱)501891531@qq.com。

全敏感。尿常规查见真菌孢子(+)、菌丝(+++)、真菌G试验179.8 pg/mL,加用伏立康唑(口服)抗感染。入院第8天,患者持续发热,最高体温38.3℃,停用美罗培南,改为莫西沙星+伏立康唑(口服)抗感染;入院第9天,患者发热加重,最高体温38.9℃,痰培养见耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),仅对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺、替加环素[最小抑菌浓度(MIC)≤0.125 μg/mL]敏感,加用替考拉宁;入院第11天,持续发热,最高体温38.8℃,血肌酐159.8 μmol/L;入院第12天,仍高热,血肌酐238.7 μmol/L,停用替考拉宁和莫西沙星,改为利奈唑胺+伏立康唑(口服)抗感染;入院第13天,持续发热,最高体温38.9℃,导管血培养见屎肠球菌,敏感药同MRSA,余耐药。尿培养见热带假丝酵母菌,全敏感,真菌G试验217.1 pg/mL,曲霉菌半乳

甘露聚糖0.37 pg/mL,继续予利奈唑胺+伏立康唑(口服)抗感染;入院第14~15天体温略有下降,波动在38~38.5℃,抗感染治疗方案不变;入院第16天,体温再次升高至39℃,肺部可闻及湿罗音,导管血培养见热带假丝酵母菌,全敏感,真菌G试验256.8 pg/mL,曲霉菌半乳甘露聚糖0.48 pg/mL,血肌酐90 μmol/L,加用哌拉西林/他唑巴坦,余抗感染方案不变。入院第18天,仍高热,肺部CT提示右肺炎灶增多,临床药师参与会诊,建议停用哌拉西林他唑巴坦、利奈唑胺和伏立康唑,改为头孢哌酮舒巴坦+替加环素+氟康唑抗感染治疗。入院第20天,体温、血常规及PCT逐渐下降。入院第22天,未再发热。患者实验室感染指标变化情况见表1,抗感染药物治疗剂量及疗程见表2,体温变化曲线见图1。

表1 治疗期间实验室感染指标变化情况

项目	第1天	第3天	第5天	第8天	第9天	第11天	第13天	第15天	第16天	第18天	第20天	第22天
PCT(ng/mL)	1.81	3.25	2.45	3.14	2.98	3.55	3.89	3.68	3.56	3.54	1.47	0.74
WBC($\times 10^9/L$)	12.01	14.53	13.99	15.01	16.94	15.07	13.76	14.40	16.80	16.47	12.35	9.68
NEUT(%)	90.80	89.70	90.01	89.90	91.05	88.64	87.23	88.56	91.50	89.59	82.51	74.56

表2 治疗期间抗菌药物使用剂量及疗程表

抗菌药物	用法用量	使用时间
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5 g q8 h	d1~d2
注射用美罗培南	1 g q8 h	d3~d7
莫西沙星注射液	0.4 g qd	d8~d12
伏立康唑片*	0.4 g bid(首日); 0.2 g bid	d8~d17
注射用替考拉宁	0.3 g q12 h	d9~d12
利奈唑胺注射液	0.6 g q12 h	d13~d17
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5 g q8 h	d16~d17
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	3 g q12 h	d18~d22
注射用替加环素	100 mg(首剂),以后50 mg q12 h	d18~d22
氟康唑注射液	0.4 g qd(首剂); 0.2 g qd	d18~d22

注:除*为口服给药外,其余均为静脉滴注给药。

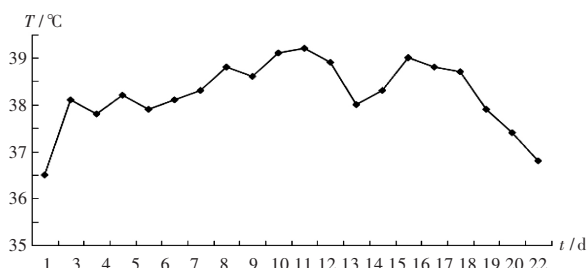


图1 治疗期间患者体温变化曲线

3 药师评价

患者入院后肺部感染、尿路感染、血流感染明确,先后使用哌拉西林他唑巴坦、美罗培南、替考拉宁、利奈唑胺和伏立康唑抗感染,效果均不佳,临床药师在入院第18天参与会诊,重新制订抗感染治疗方案。经评估,感

染部位主要是肺部细菌感染、泌尿系统和血流真菌感染。并对抗感染治疗进行评价。

1) 初始抗感染治疗

患者入院时主要感染部位为肺部,根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015版)》^[1],并评估患者住院史(患者1月前住院,有使用抗菌药物和糖皮质激素类药物史),具有铜绿假单胞菌感染的高危因素,患者可能的病原菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌等肠肝科细菌及铜绿假单胞菌等,初始抗感染治疗使用的哌拉西林他唑巴坦抗菌谱包括嗜血杆菌属、链球菌属、克雷伯菌属及铜绿假单胞菌等,能覆盖肺部感染可能的致病菌,哌拉西林他唑巴坦在肺部中分布广泛,平均组织浓度一般为血浆浓度的50%~100%,适用于肺部感染,初始抗感染治疗抗菌药物的选择和剂量均适宜。

2) 抗真菌治疗

根据患者入院第5天的尿培养及尿常规检查结果,加用伏立康唑(口服)抗感染,伏立康唑主要通过肝脏代谢,尿液中的药物浓度非常低,抗菌活性差,《2016年IDSA临床实践指南:念珠菌病的管理》和《尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议》中均未推荐念珠菌所致尿路感染使用伏立康唑,存在选药不适宜。

3) 抗菌药物升级治疗及后续换药

入院第3天,患者出现发热,血常规示WBC,

NEUT 及 PCT 均持续升高,肺部 CT 提示右下肺变实,用
药升级为美罗培南合理。但在入院第 3~7 天用足量的美
罗培南抗感染治疗效果不佳后改为莫西沙星,存在换药不
适宜,原因为,根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015
版)》,肺炎支原体成为 AECOPD 常见病原菌的可能性
相对较小,患者无咽部充血及疼痛、无阵发性刺激性呛
咳为主的肺炎支原体感染症状^[1-2],且肺部影像学资料
不支持肺炎支原体感染;除肺炎支原体的因素外,美罗培
南抗菌谱和抗菌活性明显优于莫西沙星;患者抗感染效果
不佳的原因应主要考虑美罗培南抗感染可能未覆盖到可
能的致病菌,如 MRSA 或对美罗培南耐药率较高的多重
耐药鲍曼不动杆菌等非发酵菌可能。

入院第 9 天,痰培养见 MRSA,加用替考拉宁。入院
第 12 天,患者仍高热,因肾功能损害,改为利奈唑胺 +
伏立康唑(口服)抗感染,结合感染部位及病史情况,提
示细菌混合感染,但患者在入院第 12~15 天仅使用利奈
唑胺,利奈唑胺对革兰阴性病原体无临床疗效,不适用于
治疗革兰阴性菌感染,对抗感染治疗抗菌谱未覆盖到革
兰阴性菌,患者入院第 12~15 天抗感染治疗存在缺陷。

4) 抗感染疗效不佳原因分析

关于抗感染药物剂量,初始抗菌药物治疗、升级治
疗和后续更换所用抗菌药物剂量能满足该患者抗感染的
需要,不存在治疗药物剂量不足的问题。

患者感染病原学复杂,肺部抗感染治疗没有覆盖到
可能的致病菌。入院时,肺部为主要感染部位,初始使用
的哌拉西林他唑巴坦,药物选择适宜。患者从入院第 3
天开始持续发热,峰值逐渐升高,血常规及 PCT 提示感
染加重,改为美罗培南抗感染 5 d, PCT、血常规及体温
未见明显好转,痰培养示 MRSA,先后予替考拉宁、利奈
唑胺治疗 9 d,患者肺部感染体征仍重,肺部 CT 提示右
肺病灶增多,结合其基础疾病、感染特点和治疗误区等
分析,并评估前期抗感染治疗效果,考虑肺部抗感染治
疗没有覆盖到可能的致病菌,考虑合并多重耐药的多种
耐药鲍曼不动杆菌等非发酵菌感染,原因如下。

首先,患者痰培养显示 MRSA(入院第 9 天),血培
养示屎肠球菌,评估病原学及抗感染治疗方案提示混合
感染的可能,患者入院后 8 d 内使用的哌拉西林/他唑
巴坦、美罗培南未覆盖 MRSA 和屎肠球菌,第 9~17 天
根据痰培养和血培养结果使用的替考拉宁、利奈唑胺未
覆盖到革兰阴性菌,前期抗感染治疗未同时覆盖革兰阳
性菌和革兰阴性菌,在第 16~17 天加用了哌拉西林他
唑巴坦,加强了对革兰阴性菌的覆盖,但患者体温和实
验室感染指标并无明显好转,肺部 CT 提示右肺病灶增
多,提示存在多重耐药菌感染可能。结合痰培养出 MRSA
及血培养出屎肠球菌,对患者使用的替考拉宁和利奈唑

胺均敏感,故考虑存在耐万古霉素金葡萄球菌和耐万古
霉素肠球菌的可能性小,应主要考虑存在多重耐药的革
兰阴性杆菌可能性大。

其次,结合患者高龄,有糖尿病基础疾病,入院肺部
CT 检查右下肺变实,该患者此次入院前曾在外院住院
1 个月,使用过抗菌药物,根据《中国鲍曼不动杆菌感染
诊治与防控专家共识解读》,该患者具有鲍曼不动杆菌、
铜绿假单胞菌等非发酵菌感染的高危因素。患者先后使
用哌拉西林他唑巴坦、美罗培南效果均不佳,根据 2016
年中国 CHINET 细菌耐药性监测网数据显示,鲍曼不动
杆菌对美罗培南耐药率为 71%、对哌拉西林他唑巴坦
耐药率为 66.9%,考虑存在未覆盖到多重耐药鲍曼不
动杆菌等非发酵菌可能性大。患者未使用能覆盖具有抗
多重耐药鲍曼不动杆菌等非发酵菌的抗菌药物,是造成
抗感染疗效不好的原因之一。

真菌感染未得到有效控制:患者入院第 5 天开始,
一直使用伏立康唑抗感染治疗 13 d,患者真菌 G 试验
结果持续升高,说明真菌感染未得到有效控制。患者真
菌感染部位主要是泌尿系统和血流真菌感染。患者高龄,
合并肺部基础疾病和糖尿病是感染的高危人群,真菌感
染呈上升趋势^[3],患者入院后 2 次尿培养提示热带假丝
酵母菌,给予伏立康唑抗感染。伏立康唑主要通过肝脏代
谢,尿液中的药物浓度非常低,初始的泌尿道真菌感染
因伏立康唑治疗效果不佳,引发血流真菌感染也是患
者抗感染效果不佳的原因之一。住院第 16 天,血培养提
示热带假丝酵母菌。

其他因素:患者高龄,免疫力差,基础疾病多,心肺
功能差,也是抗感染效果不佳的原因之一。同时,患者入
院前血糖控制不佳,削弱机体防御反应,降低多形核白
细胞动员、趋化和吞噬活性,增加了感染的发生率和感
染控制的难度。

4 临床药师对抗感染治疗方案的调整建议及患者转归

4.1 肺部抗感染治疗的调整

患者长期住院,有鲍曼不动杆菌等非发酵菌感染的
高危风险,根据 2012 年《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与
防控专家共识》,耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的治疗多采
用舒巴坦制剂/多黏菌素 E/替加环素为基础的联用方
案。2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测网数据显示,
替加环素对鲍曼不动杆菌耐药率为 6%,头孢哌酮舒巴
坦对鲍曼不动杆菌耐药率为 43%,多项体外试验表明,
替加环素具有良好的体外抗鲍曼不动杆菌活性^[4],故选
择以替加环素为基础的联用方案更佳,可选择联用舒巴
坦制剂、碳青霉烯类、喹诺酮类或氨基苷类抗菌药物,患
者入院使用美罗培南和莫西沙星 5 d 效果不佳,故不考虑,
可以考虑替加环素联用舒巴坦制剂。头孢哌酮舒巴坦对

铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌也有较好抗菌作用。同时,替加环素为米诺环素衍生物,体外药敏试验显示对包括 MRSA 在内的多重耐药菌有很好的抗菌活性^[5]。2013 年,中国革兰阳性球菌多中心耐药检测研究指出,未发现耐替加环素肠球菌^[6]。患者痰培养的 MRSA 和血培养的屎肠球菌提示对替加环素均敏感,也应考虑替加环素组织分布广,血药浓度不及肺上皮内衬液和肺巨噬细胞浓度的特点。有研究表明,替加环素 $AUC_{0 \rightarrow 24h} / MIC > 18$,对革兰阳性菌有最佳的微生物学应答^[7-8],首剂给予 100 mg 替加环素后,血液中 $AUC_{0 \rightarrow 24h} = 9.98 \pm 1.89^{[9]}$, $AUC_{0 \rightarrow 24h} / MIC = 79.84$,提示对血液中屎肠球菌有良好的抗菌活性。故使用替加环素+头孢哌酮舒巴坦可覆盖该患者肺部的 MRSA、血液中屎肠球菌、AECOPD 常见致病菌和肺部可能的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌等非发酵菌感染。故停用哌拉西林/他唑巴坦和利奈唑胺,改为替加环素+头孢哌酮/舒巴坦继续抗感染。

4.2 抗真菌治疗调整

患者 2 次尿培养和 1 次血培养均显示热带假丝酵母菌,对伏立康唑敏感,但伏立康唑在尿中药物浓度低,在泌尿系统不能达到有效抗菌浓度,且使用 13 d,患者血清真菌 G 试验结果值持续升高,故建议停用伏立康唑。《2016 年 IDSA 念珠菌临床实践指南》推荐念珠菌的菌血症治疗,初始治疗选择棘白菌素类卡泊芬净治疗,氟康唑(首剂 800 mg,继以 400 mg/d)可以作为念珠菌敏感患者棘白菌素类的替代方案选用^[10](强推荐,高级别证据);尿路感染若病原菌对氟康唑敏感,推荐口服氟康唑治疗^[10](强推荐,中级别证据)。患者尿培养和血培养的热带假丝酵母菌提示对氟康唑敏感,氟康唑主要自肾排泄,以原形自尿中排出给药量的 80% 以上,药物在靶器官和血液中浓度高,故推荐使用氟康唑。调整抗感染治疗方案后,患者体温和感染症状缓解。

4.3 抗菌药物用量建议

老年患者组织器官呈生理性退行性改变,尤其是高龄患者接受主要自肾排出的抗菌药物时,可按轻度肾功能减退减量给药。替加环素主要通过肝脏代谢,肾功能减退和轻度至中度肝功能损害时参照说明书可按原治疗剂量应用;氟康唑主要通过肾脏排泄,结合患者肌酐清除率为 41.56 mL/min,根据说明书建议减半剂量使用;头孢哌酮/舒巴坦主要通过肾和胆汁 2 种途径代谢,当轻、中度肾功能减退时可按原治疗剂量使用,同时监测患者肝肾功能,了解药物排泄和代谢情况,避免蓄积中毒,及时调整用量。

4.4 转归情况

临床医师采纳临床药师建议,经调整抗感染治疗方

案后,患者感染的实验室指标(PCT, WBC, NEUT)明显下降、体温逐渐恢复正常、感染症状缓解,评估抗感染治疗方案有效。

5 结语

高龄合并基础疾病长期住院患者,肺部感染、泌尿系统和血流感染是最常见的感染,当抗感染治疗效果不佳时,除了考虑抗菌药物的剂量是否足够、抗感染方案是否能覆盖到可能的致病菌、所选择的药物是否在感染部位能达到有效杀菌浓度等药物因素外,还应考虑患者年龄、免疫状态、营养状况及是否存在影响抗感染治疗的并发症等因素,针对原因制订抗感染治疗方案。本文中通过对高龄患者并发多系统感染会诊,制订抗感染方案,可提高用药质量,促进合理用药。

参考文献:

- [1] 国家卫生计生委. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知[Z].
- [2] 葛均波,徐永建. 内科学[M]. 第八版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 49.
- [3] 邱泽安,元延,陈仪坤. 老年糖尿病患者医院感染病原菌分布及耐药性调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3222-3224.
- [4] 张鹏,李淑芸,杜云波,等. 替加环素治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染的临床疗效[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(6): 380-383.
- [5] 孟海阳,孙雅,安琪,等. 应用蒙特卡罗模拟优化 MRSA 感染患者给药方案[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 859-861.
- [6] 郭宇,王辉,赵春江,等. 2013 年中国革兰氏阳性球菌多中心耐药检测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6): 373-381.
- [7] AMBROSE PG, MEAGHER AK, PASSARELL JA, et al. Application of patient population-derived pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to tigecycline breakpoint determination for staphylococci and streptococci[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 639(2): 155-159.
- [8] PASSARELL JA, MEAGHER AK, LIOLIOS K, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intraabdominal infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(1): 204-210.
- [9] 夏粤华,梅清,刘艳艳,等. 替加环素对 4 种耐药菌体外抗菌活性及其药效学评价[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(4): 311-315.
- [10] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clinical Infectious Diseases, 2016, 62(4): 1-50.

(收稿日期: 2019-05-25)