

· 药物与临床 ·

临床药师参与多药耐药不动杆菌抗感染治疗的体会

田 涇, 王 卓, 高 申 (第二军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433)

[摘要] **目的** 探讨临床药师参与药物治疗方案的制订与药学监护的方法。**方法** 临床药师参与了1例患者的抗感染治疗, 通过学习文献和指南, 分析评价治疗方案, 提出用药建议, 开展药学服务。**结果** 临床药师的建议被采纳, 患者病情好转出院。**结论** 临床药师可协助医师制订更为安全有效的治疗方案, 对患者康复有促进作用。

[关键词] 多药耐药不动杆菌; 抗感染; 药学监护

[中图分类号] R453.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)04-0366-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.04.020

Experience of clinical pharmacists participating in antiinfective therapy

TIAN Jing, WANG Zhuo, GAO Shen (Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the method of clinical pharmacists participating in designing therapy regimens and carrying out pharmaceutical care. **Methods** The clinical pharmacists participated in antiinfective therapy of one patient through learning literature and guidelines, analyzing the regimen, offering suggestion and providing pharmaceutical care. **Results** The suggestion provided by clinical pharmacists was accepted by doctors and the patient was cured and discharged from the hospital. **Conclusion** Participation of clinical pharmacists is helpful for doctors to make safe and effective medication.

[Key words] multi-drug resistant acinetobacter; antiinfection; pharmaceutical care

1 病例摘要

患者,女,62岁,体重60 kg,于2013年4月14日入院,同年5月24日出院。主诉:头昏伴全身乏力2 d。现病史:2013年4月13日,患者无明显诱因出现头昏,未予重视。4月14日上午10时出现全身乏力,不能自行行走,精神萎靡,言语尚可,小便不能控制,无发热、呕吐、头痛、胸闷、气急、大汗、肢体疼痛。入院检查,血:WBC $17.05 \times 10^9/L$, N 85.2%, 血糖33.8 mmol/L;头胸部CT:左侧枕叶梗死,部分软化。双侧半卵圆中心及基底节区多发腔梗灶,脑白质变性,老年脑,脑干可疑梗死灶,同时行MRI检查。左侧上颌窦存在炎症。心电图(EKG):窦性心动过速。为进一步诊治,以“脑梗死、糖尿病”收治住院。自发病来,精神萎靡、饮食可、嗜睡、大便正常,小便不能控制,体重无明显变化。

2 临床检查和诊断

2.1 入院查体 体温(T) 36°C , 心率(HR)90次/min, 呼吸(R)18次/min, 血压(BP)184/96 mmHg。嗜睡、言语低微无力,右侧肌力3级,左侧肌力4级,双侧指鼻试验、快复轮替试验及跟膝胫试验均不能完成。其余正常。

2.2 既往史 患者4月初起有咳嗽、流涕等上呼吸道感染症状,无发热,数日后好转。曾于2002、2007、2008、2009年4次发作脑梗死,经活血、营养神经等治疗,恢复后四肢活动不利,但能自行行走,未坚持服用阿司匹林抗血小板凝集。高血压病史12年,最高190/100 mmHg,服用氨氯地平5 mg/d,未定期监测血压。2型糖尿病病史12年,服用二甲双胍0.5 g,2次/d,未定期监测血糖。慢性支气管炎病史20余年;否认手术、外伤、输血史,否认食物、药物过敏史。2013年2月25日因血糖控制不佳入院,3月4日出院,住院期间无感染等发生。

2.3 临床诊断 脑梗死后遗症;2型糖尿病;高血压病3级。

3 治疗经过

患者2013年4月14日入院神经内科,医师予

[作者简介] 田 涇,主管药师,硕士研究生.E-mail:50956881@qq.com

[通讯作者] 高 申,博士生导师,主任药师.研究方向:药剂学与医院药学.E-mail:ggss99@126.com

以头孢替安 3 g 静脉滴注抗感染治疗。4 月 15 日,患者神志昏睡,吸氧状态, T 38.2 °C, 两肺散在干啰音,可闻及哮鸣音。头颅 MRI;排除新鲜脑梗死。胸部正位片:两肺纹理尚可,未见明显异常密度影。肝功能正常。血:WBC 18.7×10^9 /L, N 87.8%, 血糖 13.9 mmol/L。中午 12 时血气检测:实测 HCO_3^- 34.4 mmol/L, 标准 HCO_3^- 27.3 mmol/L, PCO_2 81.1 mmHg, pH 值 7.245, 有效氧饱和度 99.4%, 进行抢救。20:30 经口行气管插管。当日临床药师建议抗感染方案升级,予以哌拉西林钠-他唑巴坦钠 4.5 g, q8h 静滴,建议被采纳。4 月 16 日,胸部正位片提示:右下肺见斑片影,右下肺少许炎症。下午 17 时,血气分析提示酸中毒,氧饱和度下降,尿酸酮体 8 mmol/L,血钾 3.2 mmol/L,予以抢救。全院会诊结果:考虑可能呼吸道感染诱发慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD),肺性脑病及糖尿病酮症。4 月 19 日,患者体温下降趋势明显,神志清,两肺可闻及哮鸣音,右肺为著,未闻及明显湿啰音,痰液黏稠,吸痰困难。患者情绪烦躁,心率、血压升高,曾尝试自行拔管。考虑患者情况,予以拔管,加用奥硝唑 0.5 g, q12 h 静滴抗感染,临床药师不推荐该患者目前的抗感染方案再联合奥硝唑治疗。4 月 20 日 12 时,患者喘憋明显,血气:实测 HCO_3^- 35.5 mmol/L, 标准 HCO_3^- 30.1 mmol/L, PCO_2 70.8 mmHg, PO_2 146.1 mmHg, pH 值 7.318, 2 型呼吸衰竭,进行抢救,再次予以插管。右下肺少许干

啰音。4 月 23 日,两肺可闻及干啰音。痰培养:鲍曼不动杆菌(+),药敏:丁胺卡那霉素、哌拉西林钠-他唑巴坦钠敏感,其他耐药。4 月 25 日,患者神志清楚, T 37.2 °C, HR 110 次/min, BP 155/89 mmHg, 血:WBC 15.14×10^9 /L, N 81.7%, 血糖 17.8 mmol/L, 两肺可闻及干啰音,胸部正位片提示:两肺纹理清晰。为进一步治疗 AECOPD,转入呼吸科 ICU 病房。抗感染方案改为:帕尼培南倍他米隆 1 g, q12h 静滴,临床药师建议同时联合使用阿米卡星 0.6 g/d 抗鲍曼不动杆菌治疗,医生接受建议。4 月 25 日,患者病情平稳,神志清楚,精神可,情绪低落。 T 37.2 °C, P 80 次/min, BP 132/85 mmHg, C 反应蛋白(CRP)20.5 mg/L, 红细胞沉降率(ESR)53 mm/h, WBC 11.65×10^9 /L, N 81.5%。痰和灌洗液培养:鲍曼不动杆菌(+++),药敏:同前。5 月 2 日,患者病情平稳,神志清,精神可。 T 37 °C, P 80 次/min, WBC 10.75×10^9 /L, N 77.5%。予以脱机拔管,改鼻导管持续低流量吸氧。5 月 6 日,患者病情平稳,神志清,精神可。小便可自知,予以拔除尿管,尝试经口进食。 T 37 °C, P 80 次/min, WBC 7.97×10^9 /L, N 78.1%, ESR 21 mm/h,胸部 CT:右肺中下叶炎症,择期复查。5 月 9 日, T 36.8 °C, P 80 次/min, R 24 次/min, BP 135/85 mmHg, 病情平稳,停用抗菌药物。5 月 13 至 14 日,精神状态好,痰培养:鲍曼不动杆菌(++),药敏:同前。患者住院期间体温及白细胞计数见图 1,肝肾功能及凝血指标均正常,血糖有波动。

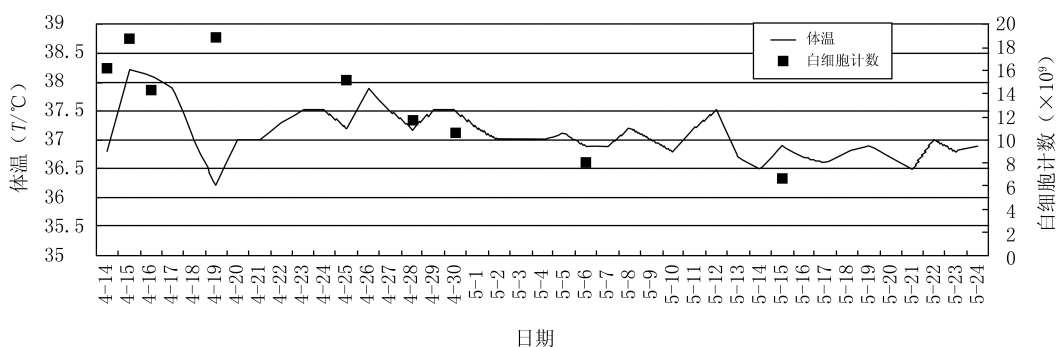


图 1 患者入院期间体温与白细胞计数

4 分析和讨论

4.1 初始抗感染治疗分析 该患者为老年女性,既往有明确的糖尿病、慢性阻塞性肺病(COPD)病史,有反复住院史和呼吸道感染症状,血糖控制不佳,属易感人群。此次入院时嗜睡,虽然体温正常,但两肺散在干啰音,可闻及哮鸣音,血常规提示:WBC

17.05×10^9 /L, N 85.2%, 血糖 33.8 mmol/L, 考虑有感染存在,使用抗菌药有指征,临床选用头孢替安抗感染治疗。该患者属于 AECOPD,无铜绿假单胞菌感染危险因素,其主要的感染病原菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷白菌、大肠杆菌、肠杆菌属等,根据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2013 年版)^[1]对初始抗菌治疗的建议,对 AE-

COPD、无铜绿假单胞菌感染危险因素的患者,主要依据急性加重严重程度、当地耐药状况、费用和潜在的依从性选择抗菌药物,病情较轻者推荐使用青霉素、阿莫西林加或不加用克拉维酸、大环内酯类、氟喹诺酮类、第一代或第二代头孢菌素类抗生素,一般可口服给药,病情较重者可用 β -内酰胺类/酶抑制剂、第二代头孢菌素类、氟喹诺酮类和第三代头孢菌素类。结合该患者个体情况,基础疾病较多,入院时嗜睡,有肺性脑病症状,血常规和血糖提示异常增高,临床药师考虑如选用第二代头孢菌素,抗菌谱与抗菌力度均欠佳,患者入院前有反复的上呼吸道感染症状,经验性地选用 β -内酰胺/酶抑制剂以有效覆盖该患者的可能病原菌。

4.2 加用奥硝唑治疗方案分析 患者自2013年4月15日至4月19日使用哌拉西林钠-他唑巴坦钠,体温明显下降,予以拔管,加用奥硝唑治疗。临床药师不建议该患者联合使用奥硝唑,理由如下:该患者加用奥硝唑的原因是考虑吸入性肺炎的可能,因为患者有慢性支气管病病史,本次入院意识不清、昏睡,发生吸入性肺炎的概率较大,入院后胸片提示较前有进展,右肺中下叶炎症,从影像学结果考虑右肺中下叶部位是吸入性肺炎的多发部位,因此考虑吸入性肺炎可能性大。吸入性肺炎的主要病原菌为G⁻菌、厌氧菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌,其中厌氧菌感染可占34%。根据《抗微生物治疗指南》^[2]对吸入性肺炎治疗方案的推荐,首选:哌拉西林钠-他唑巴坦钠3.375g,q6h或q8h;备选:头孢曲松1g,qd+甲硝唑500mg,q6h或1g,q12h。该患者目前的抗感染方案是哌拉西林钠-他唑巴坦钠,此药有较强的抗厌氧菌的作用,不需再重复使用奥硝唑覆盖厌氧菌。并且观察患者当时体温明显呈下降趋势,可维持原用药方案不予联合用药,观察病情变化。

4.3 升级抗感染方案分析 该患者使用哌拉西林钠-他唑巴坦钠10d,体温、血象依然偏高,感染状况控制不理想,考虑升阶梯治疗。病原菌检测结果为鲍曼不动杆菌生长,药敏结果显示其对丁胺卡那霉素敏感,对氨苄西林舒巴坦、庆大霉素和亚胺培南均耐药,分析该鲍曼不动杆菌属于多药耐药不动杆菌。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3]指出,根据药敏选用头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦或碳青霉烯类抗菌药,可联合应用氨基糖苷类抗菌药或氟喹诺酮类抗菌药等。临床药师分析,对于多药耐药不动杆菌,抗感染疗效不佳的原因主要可能有:①选用的抗菌药物力度和抗菌谱不够。②疗

程不足。该患者目前使用的哌拉西林钠-他唑巴坦钠对鲍曼不动杆菌是不敏感的,因此,升级抗感染方案选用帕尼培南倍他米隆符合《共识》^[3]推荐。在疗程方面,多药耐药不动杆菌的治疗疗程更长,《共识》^[3]指出,目前对于鲍曼不动杆菌感染的医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)治疗疗程缺乏明确的规范,应重点参考临床病情的改善,而非细菌学的清除,有学者建议疗程不得少于2周。对于碳青霉烯类药物品种的选择,该患者为有脑卒中病史的患者,此类患者选用碳青霉烯类时不推荐选用亚胺培南,原因在于亚胺培南与美罗培南和帕尼培南相比,抗菌谱相似,但是其诱发中枢毒性的发生率明显高于上述两药。由于患者住院期间肾功能正常,临床药师认为该患者在抗菌方案中可加用一个氨基糖苷类药物联合抗感染治疗多药耐药鲍曼不动杆菌效果更好,《共识》^[3]也推荐联合用药,特别是对于广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)或泛耐药鲍曼不动杆菌(PDRAB)感染常需联合用药,推荐的方案是碳青霉烯类+阿米卡星或者头孢哌酮舒巴坦+阿米卡星。医生接受建议,联用阿米卡星抗鲍曼不动杆菌治疗,抗菌治疗效果明显。该患者使用哌拉西林钠-他唑巴坦钠和帕尼培南倍他米隆共20d,病原学检测显示,细菌虽然并未清除,但临床病情得到明显改善,考虑病原菌定植,停用了抗菌治疗。

4.4 非发酵菌感染的分析

4.4.1 不动杆菌感染的危险因素 该患者住院时间较长,并且入住ICU,既往有脑梗死、2型糖尿病、高血压病3级、慢性支气管炎等基础疾病,入院前有反复的咳嗽、流涕等上呼吸道感染症状,血糖控制不佳,免疫力低下,吸入性肺炎可能性大,先前使用了抗菌药,并且有机械通气,这些都是非发酵菌感染的高危因素。

4.4.2 非发酵菌定植与感染的探讨 Dijkshoorn等在Nature发表的一篇综述^[4]指出:鲍曼不动杆菌在人体定植比感染更为常见,在鲍曼不动杆菌易感人群也是如此。鲍曼不动杆菌常被发现于伴严重的基础疾病患者,此时,医生和药师应该如何鉴别是细菌定植还是细菌感染呢?是否采取治疗是关键问题。首要的是看患者有无感染的表现,无感染表现的患者即使有非发酵菌检出也可以考虑是定植菌,对于有人工气道的患者可以考虑换管,无人工气道患者可以不采取措施。对于有感染表现的患者,对单纯非发酵菌感染患者,可以针对病原菌使用抗菌药物,若是非发酵菌合并肠杆菌科细菌感染时,对于无人工气道的患者,应先治疗肠杆菌科细菌,对于有

人工气道的患者,应考虑对病原菌全覆盖治疗。该患者使用了呼吸机,前阶段的病情是有感染症状,使用了抗鲍曼不动杆菌的药物;5月9日,患者经过足疗程的抗感染治疗,感染症状消失,虽然仍有鲍曼不动杆菌的检出,可以考虑为定植菌,停止抗感染治疗。

5 结论

5.1 抗菌药物药学监护 患者使用的抗菌药物有:4月14日,头孢替安3g静滴一剂;4月15-24日:哌拉西林钠-他唑巴坦钠4.5g,q8h静滴;4月19-24日:奥硝唑0.5g,q12h静滴;4月25日-5月8日:帕尼培南倍他米隆1g,q12h静滴+阿米卡星0.6g,qd静滴。对该患者使用抗菌药物的监护,临床药师需要注意:①关注感染状况,正确制订抗菌药物使用的疗程,预防空腔真菌、假膜性肠炎等二重感染;②患者使用了氨基糖苷类抗菌药,应严密关注患者的肾功能和听力;③患者有脑梗死病史,在使用帕尼培南倍他米隆时,应关注患者的神经精神状况;④使用奥硝唑的过程中,注意滴注时间应不少于30min,该药可能会引起口腔异味,这是此类药物的

常见不良反应。

5.2 临床药师参与临床治疗的体会 这是1例入住ICU的鲍曼不动杆菌感染的患者,最终得到了成功治疗。通过医生与药师的良好配合,制订安全、有效的治疗方案,取得了良好的治疗效果。临床药师通过文献与指南的学习,从药物安全与有效性的角度为临床提出合理的用药建议并做好药学监护,密切关注患者用药情况,及时建议调整用药方案,帮助患者康复。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013版)[J].中国结核和呼吸杂志,2013,36:255-264.
- [2] Gilbert DN.The Sanford guide to antimicrobial therapy [M].42th ed.Sperryville:Antimicrobial Therapy Press,2013.
- [3] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J].中国医药科学杂志,2012,2(8):3-8.
- [4] Nature Publishing Group.Nature Rev Microbiol[J].2007,5:939-951.

[收稿日期] 2014-06-06 [修回日期] 2014-11-18

[本文编辑] 李睿旻

(上接第340页)

2500ml回流提取60min,滤过,收集滤液。合并两次滤液,测定体积后按“2.1.1”项下操作,按上述色谱条件测定鸢尾苷和鸢尾苷元的含量,重复5次。结果见表5。结果表明,在最佳提取条件下提取的鸢尾苷和鸢尾苷元含量高且均较稳定。

表5 最佳提取工艺验证

| 实验号 (No.) | 生药量 (g) | 鸢尾苷 (mg/g) | 鸢尾苷元 (mg/g) | 总苷元 (mg/g) |
|--------------|------------|---------------|----------------|---------------|
| 1 | 250 | 41.51 | 6.72 | 33.67 |
| 2 | 250 | 42.16 | 6.44 | 33.82 |
| 3 | 250 | 41.62 | 6.82 | 33.85 |
| 4 | 250 | 41.20 | 6.29 | 33.04 |
| 5 | 250 | 39.01 | 6.69 | 32.02 |
| 平均提取量(mg/g) | 41.10 | 6.59 | 33.28 | |
| RSD(%) | 2.96 | 3.35 | 2.33 | |

3 讨论

本实验通过正交设计法优选出葛花的最佳提取工艺为乙醇浓度、乙醇用量、提取时间。按最佳提取条件进行5次平行的验证实验,稳定性较理想,适合于工业生产,且该工艺操作简单,有效成分含量较

高,提取工艺合理可行。

【参考文献】

- [1] 尹俊亭,仲英,孙敬勇,等.葛花的研究进展[J].中草药,2005,36(12):1905-1906.
- [2] Park EK,Shin YW,Lee HU,et al.Passive cutaneous anaphylaxis-inhibitory action of tectorigenin,a metabolite of tectoridin by intestinal microflora[J].Biol Pharm Bull,2004,27(7):1099-1102.
- [3] Lee HW,Choo MK,Bae EA,et al.Beta-glucuronidase inhibitor tectorigenin isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana* protects carbon tetrachloride-induced liver injury[J].Liver Int,2003,23(4):221-226.
- [4] Lee HU,Bae EA,Kim DH.Hepatoprotective effect of tectoridin and tectorigenin on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury[J].J Pharmacol Sci,2005,97:541-544.
- [5] Moon HI,Jung JC,Lee HK.Aldose reductase inhibitory effect by tectorigenin derivatives from *Viola hondoensis*[J].Biorg Med Chem,2006,14(22):7592-7594.
- [6] 王金凤,杨翠燕,张艳萍,等.鸢尾苷对高脂血症大鼠血清脂质的影响[J].基础医学与临床,2010,30(9):925-929.
- [7] 赵楠,刘丹,王艳萍,等.HPLC法测定葛花中鸢尾苷和鸢尾苷元含量[J].药学实践杂志,2012,30(3):226-228.

[收稿日期] 2013-09-29 [修回日期] 2014-04-15

[本文编辑] 李睿旻