

1 例重症监护室患者抗感染用药监护分析

陈玥

(中国人民解放军总医院,北京 100853)

摘要:目的 讨论临床药师在重症患者抗感染治疗过程中进行药学监护的重要性。方法 对1例长期昏迷、多部位感染的神经外科老年患者,临床药师根据经验治疗原则、病原学检查结果和药敏结果,协助医生制定抗感染药物治疗方案,监测药品不良反应并及时对症处理。结果 经过系统性治疗,患者感染得到控制,转出监护室。结论 临床药师在危重症患者的抗感染治疗过程的全程药学监护对于提高患者的治疗效果具有重要意义。

关键词:临床药师;药学监护;医院感染;重症监护病房

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.047

Pharmaceutical care of hospital-acquired infection in intensive care unit: a case report

CHEN Yue

(PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective This article is to discuss the importance of pharmaceutical care during the treatment of severe patients with anti-infective therapy. **Methods** An elder neurological patient with long-term coma caught multi-site nosocomial infections in NICU. The anti-infection therapeutic regimen was made and changed according to therapeutic principles, etiology and drug sensitivity test. **Results** A relatively better clinical outcome was achieved with the help of clinical pharmacists by treating antibiotic associated diarrhea, monitoring adverse drug reactions and symptomatic treatment in time. **Conclusion** Pharmaceutical care of critically ill patients is of great significance in improving therapeutic outcomes.

Key words: Clinical pharmacy; Pharmaceutical care; Nosocomial infection; ICU

医院感染是重症监护病房(ICU)的突出性问题,发生率高,病死率高,会对患者造成严重的经济负担。医院感染常见的感染部位为:肺部、肠道、尿道和血流感染。感染最多的病原菌为肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌,凝固酶阴性的葡萄球菌和真菌^[1]。本文结合1例神经外科术后入ICU出现院内感染的患者情况,浅谈临床药师在抗感染治疗中的作用。

1 病例概况

男性患者,69岁,于1年前无明显诱因出现左眼视力下降、尿频。外院行头颅磁共振(MRI)检查提示:鞍区占位伴脑积水,考虑生殖细胞瘤可能性大。今为行手术治疗来中国人民解放军总医院,以“鞍区肿瘤”收入院。既往无传染病史、无慢性病史,1999年8月因颅脑外伤行左颞硬膜外血肿清除术,术后左眼视力进行性下降,否认药物食物过敏史,无吸烟饮酒史,无家族病史。入院查体:患者神志清楚、精神尚可,个体生命体征平稳,左眼失明,右眼视力粗测正常,右眼颞侧偏盲,双侧瞳孔等大等圆,直径约2.5 mm,左眼对光反射消失,眼底检查

不配合,眼睑无下垂,眼球无下陷,眼球各方向运动检查不配合。入院第4天行左侧额眶颞开颅多发动脉瘤夹闭术。

2 主要治疗经过

患者行左侧额眶颞开颅多发动脉瘤夹闭术后入神经外科ICU。术后患者持续昏迷并频繁发热,体温38℃以上。术后第6天查体,体温:38.3℃。血常规结果基本正常。胸片未见异常。腰穿脑脊液结果:脑脊液红色、浑浊、脑脊液细胞总数 $6.84 \times 10^{10} \text{ L}^{-1}$ ↑、脑脊液白细胞数 $47 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$ ↑、脑脊液葡萄糖 $6.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑、脑脊液氯化物 $131.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑、脑脊液蛋白 $859.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ↑。痰、血病原学培养未见典型致病菌。患者经腰椎穿刺排除颅内感染,发热原因主要考虑坠积性肺炎以及蛛网膜下腔出血刺激。患者昏迷时间长,故于第7天拔除气管插管,行经皮气管切开。抗感染用药方案为:头孢曲松钠2 g,每天1次。术后第9天,患者仍昏迷,体温最高达39.3℃。血常规:血红蛋白测定 $90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ↓、红细胞计数 $3.08 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ ↓、白细胞计数 $14.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑、中性粒细胞0.830↑、

血小板计数 $143 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。痰培养可见铜绿假单胞菌,尿、便病原学培养未出,血培养未见典型病原菌。患者 2 d 内间断腹泻,排黑便,潜血试验阳性。抗感染用药方案改为:美罗培南 0.5 g,每天 4 次。术后第 13 天,患者仍昏迷,体温最高达 $39.3 \text{ }^\circ\text{C}$,间断腹泻。血常规:血红蛋白测定 $95 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、红细胞计数 $3.19 \times 10^{12} \text{ L}^{-1} \downarrow$ 、白细胞计数 $10.97 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \uparrow$ 、中性粒细胞 $0.858 \uparrow$ 、血小板计数 $205 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。痰培养可见铜绿假单胞菌,尿培养可见粪肠球菌,便培养结果未出,血培养未见典型病原菌。抗感染用药方案改为:美罗培南 0.5 g,每天 4 次,万古霉素 0.5 g,每天 4 次,氟康唑 400 mg,每天 1 次。术后第 14 天,患者仍昏迷,体温在 $38 \text{ }^\circ\text{C}$ 左右。腹泻较前好转。患者目前发热原因不考虑颅内原因,血象可见中性比例略高,便培养可见光滑念珠菌,尿培养可见粪肠球菌、光滑念珠菌,血培养未见典型病原菌,同时结合尿路化验,考虑发热原因为肠道感染和尿路感染。抗感染用药方案改为:美罗培南 0.5 g,每天 4 次,万古霉素 0.5 g,每天 4 次,伏立康唑第 1 天给予负荷剂量 400 mg,之后为 200 mg,每天 1 次。术后第 19 天,患者仍昏迷,3 d 来呈低热状态, $37 \sim 37.4 \text{ }^\circ\text{C}$,腹泻明显减轻。血常规:血红蛋白测定 $87 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、红细胞计数 $2.91 \times 10^{12} \text{ L}^{-1} \downarrow$ 、白细胞计数 $6.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞 $0.703 \uparrow$ 、淋巴细胞 0.227 、红细胞比积测定 $0.285 \downarrow$ 、平均红细胞血红蛋白浓度 $304 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、平均血小板体积测定 $13.7 \text{ fL} \uparrow$ 。患者目前尿路感染和肠道感染控制较理想,结合药敏更换抗生素后体温明显下降。家属要求出院并回地方医院继续疗养。

3 临床药学监护

3.1 初始抗感染方案及用药监护 患者围手术期预防用药选择头孢曲松钠,术后继续使用。根据 2015 年抗菌药物临床应用指南^[2],I 类手术切口应选择第一、二代头孢菌素,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染高发医疗机构的高危患者可用(去甲)万古霉素,头孢菌素过敏者可用万古霉素。清洁手术的预防用药时间不超过 24 h。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果,且预防用药时间超过 48 h,耐药菌感染概率增加。患者使用头孢曲松多日仍持续高热,未见疗效,药师建议应停止使用头孢曲松,改用其他药物控制感染,医生考虑患者持续发热,病原学培养未出,故继续抗感染治疗并观察。头孢曲松为第三代头孢菌素类抗生素,对肠杆菌科细菌有强大活性,用于敏感致病菌所致的下呼吸道感染、尿路、胆道感染以及腹腔感

染、盆腔感染、皮肤软组织感染、骨和关节感染、败血症、脑膜炎等。其副作用较少,偶可引起皮疹、皮肤瘙痒、腹泻、恶心、呕吐、畏寒、发热、过敏性休克、血清肌酐升高等副反应,也可引起胆管假结石和胆源性胰腺炎。在治疗过程中药师要协助医护人员监测患者的皮肤、胃肠道、各项血常规和生化指标,根据患者情况及时对症处理,如有需要应停药更换治疗方案。对于气管切开的昏迷患者,应嘱护士定时吸痰、加强翻身拍背,预防坠积性肺炎。

3.2 抗感染药物调整及用药监护 患者痰培养可见铜绿假单胞菌,且 2 d 内间断腹泻,排黑便,潜血试验阳性。抗感染用药方案调整为:美罗培南 0.5 g,每天 4 次。患者无其他原因腹泻,应属使用头孢曲松造成的肠道二重感染,且阴沟肠杆菌、不动杆菌属和铜绿假单胞菌对头孢曲松的敏感性差。药师建议医生根据痰培养结果,换用其他敏感抗生素。美罗培南为碳青霉烯类抗生素,对包括铜绿假单胞菌在内的革兰阴性菌都有强大的抗菌作用。美罗培南主要有过敏反应、消化系统不良反应和中枢神经系统不良反应,患者已出现过腹泻,应严密监测。对于可能出现的中枢神经系统不良反应,应注意和患者原患疾病及手术后遗症进行区分。

再次痰培养后可见铜绿假单胞菌,尿培养可见粪肠球菌,抗感染用药方案改为:美罗培南 0.5 g,每天 4 次,万古霉素 0.5 g,每天 4 次,氟康唑 400 mg,每天 1 次。根据患者体液培养结果和药敏结果,建议医生加用万古霉素覆盖粪肠球菌。万古霉素为糖肽类抗生素,主要用于耐药的革兰阳性球菌。其不良反应主要为耳毒性、肾损害严重,与剂量大小有关,使用中要注意监测患者的尿量、颜色变化和肌酐、尿素氮等指标。患者昏迷卧床已数日,各脏器功能减弱,嘱护士注意减慢万古霉素滴速,降低不良反应发生的概率^[3]。患者具有多个真菌感染的高危因素,如高起点大剂量联合应用抗生素、应用激素、体内留置导管等^[4]。患者持续高热,不排除出现了真菌感染,但真菌培养阳性率低,结果未出之前,药师建议医生加用抗真菌药,按照经验选择氟康唑。

患者便培养可见光滑念珠菌,尿培养可见粪肠球菌、光滑念珠菌,抗感染治疗方案改为:美罗培南 0.5 g,每 6 h 一次,万古霉素 0.5 g,每 6 h 一次,伏立康唑 400 mg(负荷剂量) 200 mg,每天 1 次。药学监护:患者便培养结果为光滑念珠菌,氟康唑对其敏感性差。根据 2016 年 ISDA 抗侵袭性念珠菌病指导原则^[5],光滑念珠菌首选棘白霉素类抗生素

或两性霉素 B,但因我院未开展相关药敏试验,医生根据药敏结果选择伏立康唑。药师建议:伏立康唑在尿中浓度低,不适用于尿路感染,但因无相关药敏结果支持选择棘白霉素类抗生素,而两性霉素 B 肝、肾毒性较大,医生建议先观察疗效,再进行药物调整。伏立康唑主要的不良反应为肝毒性,使用中应注意监测患者肝功能相关指标。并嘱护士该药静脉滴注速度最快不超过每小时 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,稀释后每瓶滴注时间需 1 h 以上,后患者体温下降至正常,血象基本恢复正常,抗感染治疗有效。

3.3 治疗过程中的不良反应及处理方案 患者治疗过程中出现了间断腹泻、排黑便,排除其他原因后,认为是广谱抗生素导致的二重感染,头孢曲松主要由胆汁分泌代谢消除,其导致的腹泻发生率高达 10%~40%^[6]。由于患者治疗需要,必须继续使用广谱抗生素,故药师建议医生给予万古霉素 500 mg,每天 1 次,胃管注入,对抗伪膜性肠炎。并加用对症治疗腹泻和调节肠道菌群药物:盐酸小檗碱,蒙脱石散,双歧三联活菌胶囊和地衣芽孢杆菌胶囊。注意活菌制剂和抗生素需分开 3 h 以上使用。经过对症治疗后,患者腹泻情况好转。

美罗培南用药后偶可诱发癫痫发作,患者因原患疾病和手术缘故,术后医生按照经验常规应用丙戊酸钠预防癫痫,丙戊酸钠与美罗培南合用可导致丙戊酸钠血药浓度降低,说明书明确提出两药禁止联用。故药师建议医生换用其他药物抗癫痫,医生根据经验拒绝采纳建议。后药师建议监测丙戊酸钠血药浓度,以保证治疗效果^[7]。此外,使用丙戊酸钠预防术后癫痫并没有明确指南依据,且可能导致血小板、纤溶酶原等降低,造成出血风险,故药师建议医生可以不予使用,如出现癫痫发作,再使用苯巴比妥或地西洋进行对症处理。患者并未出现癫痫发作,预防用药 7 d 后停药。

4 讨论

ICU 获得性感染的危险因素包括:停留时间 > 48 h、机械通气、创伤以及中心静脉、肺动脉与尿路置管和应激性溃疡预防药物使用。ICU 停留时间是耐药金黄色葡萄球菌、不动杆菌、假单胞菌和念珠菌感染的高危因素。该患者术后进入 ICU 后持续昏迷,行气管切开、胃管鼻饲、导尿、深静脉置管等处置,具有多个医院感染的高危因素,先后出现肺部感染、肠道感染、尿路感染。药师根据经验、病原

体培养结果和药敏结果,建议医生制定抗感染治疗方案,并对不良反应进行监测和处理,达到了较好的效果。不足之处:患者持续昏迷状态,某些不良反应的指征无法监测,如伏立康唑的视力损害;无法区分药物的中枢系统不良反应和患者原患疾病、手术对中枢神经系统造成的损害;病原体培养阳性率较低,药敏结果需时较长,根据经验进行大剂量全覆盖的抗生素疗法造成了二重感染;根据 2016 年 IDSA 抗侵袭性念珠菌病指导原则^[5],光滑念珠菌感染首选棘白霉素类如卡泊芬净,但我院未开展相关药物的药敏试验,且该药价格昂贵,药师建议未予采纳。

药学监护是药师与医生一起决定患者是否需要进行治疗,明确治疗目标,为这一目标设计药物治疗方案(即个体化用药),监测患者用药全过程,对药物治疗做出综合评价,发现和报告药物过敏反应及副作用,可最大限度地降低药物不良反应及有害的药物相互作用的发生。本例中患者术后入 ICU 后出现了多部位感染,细菌真菌混合感染和二重感染,药师协助医生制定抗感染方案,监测不良反应,起到了良好的作用。

参考文献

- [1] VINCENT JL, BIHARI DJ, SUTER PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee [J]. *JAMA*, 1995, 274(8):639-644.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版) [EB/OL]. (2015-08-28) http://news.medlive.cn/all/info-news/show-83113_97.html.
- [3] 谢晓慧, 刘法永. 万古霉素与红人综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(2):76-80.
- [4] DE PASCALE G, TUMBARELLO M. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(5):421-429.
- [5] PAPPAS PG, KAUFFMAN CA, ANDES DR, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4):409-417.
- [6] 杜文华, 范武锋, 易祖芹. 抗生素引起腹泻病流行的进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(5):397-398.
- [7] 唐莲, 沈爱荣, 沈奕, 等. 美罗培南致丙戊酸钠血药浓度降低的 3 例临床分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(1):68-70.

(收稿日期:2016-10-05, 修回日期:2016-10-20)