

临床药师参与 1 例急性主动脉夹层患者反复肺部感染的抗感染治疗策略与思路分析

孙强, 王小营, 李忠东* (国家电网北京电力医院药剂科, 北京 100073)

摘要: 目的 介绍临床药师参与治疗 1 例急性 Stanford B 型主动脉夹层的患者经胸主动脉夹层腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)前后肺部感染的策略与思路, 为临床相似病例的抗感染药学服务提供参考。方法 在患者治疗过程中, 临床药师通过多次会诊、全程药学监护, 根据患者的临床表现、医院细菌流行特点、临床指南和出现的可疑药物不良反应以及药动学、药效学特点, 协助医师、护士制定与优化抗感染方案。结果 医师、护士采纳临床药师的用药建议, 调整抗感染方案, 在积极治疗及药物监护下, 患者生命体征(包括脉搏、呼吸、体温、血压等)平稳, 感染及各项指标均恢复正常, 顺利出院。结论 临床药师发挥自身专业优势, 制定并优化抗感染方案, 对患者的治疗过程起到了积极的作用, 成功融入以医师护士为核心的治疗团队。

关键词: 肺炎; 感染; 主动脉夹层; 临床药师

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)14-1754-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.14.017

引用本文: 孙强, 王小营, 李忠东. 临床药师参与 1 例急性主动脉夹层患者反复肺部感染的抗感染治疗策略与思路分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1754-1762.

Clinical Pharmacists Participated in Anti-infective Treatment Strategies and Thoughts for a Case of Recurrent Lung Infections in Patient with Acute Aortic Dissection

SUN Qiang, WANG Xiaoying, LI Zhongdong* (Department of Pharmacy, Beijing Electric Power Hospital, State Electric Grid Co., Beijing 100073, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the anti-infective strategies and approaches made by clinical pharmacists for a case of an acute Stanford B aortic dissection patient appearing recurrent pulmonary infections preoperative and postoperative thoracic endovascular aortic repair(TEVAR), which provides reference for anti-infection of clinical similar cases. **METHODS** During the periods of anti-infective treatment, the clinical pharmacists participated in many consultations and whole-course pharmaceutical monitoring, and finally made the optimized anti-infection regimens together with clinicians according to the patient's clinical manifestations hospital bacterial epidemiological characteristics, the latest clinical guidelines, adverse effects caused by suspected drugs, and characteristics of pharmacokinetics/pharmacodynamics. **RESULTS** Clinical pharmacists' treatment recommendations were accepted by doctors and nurses, who adjusted their anti-infection treatment regimens. Under the active treatment and pharmaceutical monitoring, the patient's vital signs were greatly improved(including pulse rate, respiration rate, body temperature, and blood pressure). All infection indicators returned to be normal. The patient was discharged from hospital smoothly. **CONCLUSION** The clinical pharmacists give full play to their professional advantages in making and optimizing anti-infection regimens. In course of the treatment, they carry out pharmaceutical care and have successfully integrated into the treatment team with doctors and nurses as the core.

KEYWORDS: pneumonia; infection; aortic dissection; clinical pharmacist

主动脉夹层(aortic dissection, AD)是指主动脉腔内血液从主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜, 使中膜分离, 沿主动脉长轴方向扩展形成主动脉壁的真假两腔分离状态, 分为 Stanford A 型和 B 型, 临床特点为急性起病、突发剧烈疼痛、休克以及脏器缺血等情况。如果不及时救治, 48 h 的死亡率高达 50%, 是威胁患者生命的一种危急重

症^[1]。中国 Stanford B 型 AD 患者的平均发病年龄远低于欧美国家。非复杂性 Stanford B 型 AD 患者在药物治疗的基础上常采用胸主动脉腔内修复术(thoracic endovascular aortic repair, TEVAR)^[2]。据报道 TEVAR 术后肺部感染发生率为 16.7%^[3]。本研究介绍 1 例急性 Stanford B 型 AD 患者经 TEVAR 治疗前后反复出现肺部可疑感染的病例。

作者简介: 孙强, 男, 硕士, 药师 Tel: (010)63503229 E-mail: sq2392@126.com
E-mail: zhd1009@126.com

*通信作者: 李忠东, 男, 博士, 主任药师 Tel:

期间临床药师融入治疗团队,参与多次会诊,协助医师制定抗感染药物治疗方案,并关注药物不良反应(adverse drug reaction, ADR),开展药学监护。最终患者在医药护团队的共同努力下,体温、炎症指标、肺部可疑感染得到控制,顺利出院。此案例可为相似病例患者开展临床药学服务提供治疗思路,也体现了临床药师在整个治疗团队中的价值。

1 病例资料

患者,男性,34岁,身高170 cm,体质量约80 kg,肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) 88.45 mL·min⁻¹。因间断胸背部疼痛7 d,加重6 h,于11月8日入住本院急诊科。 $T_{\max}$: 36.8℃,呼吸频率(respiratory, R): 每分钟16次,脉搏(pulse, P): 每分钟80次,血压(blood pressure, BP): 203/99 mmHg。主动脉计算机层摄影血管造影(computed tomographic angiography, CTA)提示AD(Stanford B)。入院初步诊断:Stanford B型AD、高血压3级。随后经急诊收住国家电网北京电力医院心脏血管外科救治。患者既往高血压病史5年,未服药治疗,未检测血压;否认糖尿病史、脑血管病史、精神病史、疟疾史、结核史、过敏史及家族遗传病史。

2 抗感染治疗主要经过

11月8日(d1)入住心脏血管外科后,患者神志清,精神可,面罩间断吸氧,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。给予右侧颈内静脉穿刺置管术,置入深度13 cm。医嘱给予美托洛尔片25 mg、po、bid,硝苯地平控释片30 mg、po、qd,卡托普利片25 mg、po、bid,注射用硝普钠250 mg、静脉泵入、bid,注射用地尔硫草200 mg、静脉泵入、tid,用来控制血压,降低心率。

11月10日(d3)患者处于谵妄状态,给予患者咪达唑仑注射液25 mg、静脉泵入、q6h,芬太尼注射液0.5 mg、静脉泵入、q6h,持续镇静; $T_{\max}$: 37.8℃; R: 每分钟24次; P: 每分钟80次; BP: 137/79 mmHg; 外周血白细胞(white blood cell, WBC) $12.2 \times 10^9 \cdot \text{mL}^{-1}$; 中性粒细胞计数(neutrophils, N) 87.8%; 超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 53.32 mg·L⁻¹; 11月10日胸片提示:肺纹理增重,肺内片状模糊影。医师考虑肺部感染,经验性地给予广谱抗菌药物注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠2.5 g、q6h、ivgtt抗感染治疗。11

月11日(d4)给予患者丙泊酚注射液600 mg、静脉泵入、qd,咪达唑仑注射液25 mg、静脉泵入、q6h,芬太尼注射液0.5 mg、静脉泵入、q6h,持续镇静;经口气管插管,以呼吸机辅助呼吸。

11月12日(d5)患者昏睡状态,持续镇静,双肺呼吸音粗,双侧下肺可闻及湿啰音; $T_{\max}$: 38.2℃; R: 每分钟20次; P: 每分钟70次; 外周血 WBC $10.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; N 92.7%; hs-CRP 98.53 mg·L⁻¹; 降钙素原(procalcitonin, PCT) 0.05 ng·mL⁻¹; 11月12日胸片示:双肺纹理增重,肺内可见异状模糊影。患者持续发热,医师请临床药师会诊。临床药师针对可疑耐药菌提出新的抗感染方案:停用注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠,调整为注射用美罗培南2 g、ivgtt、q8h,注射用替考拉宁0.6 g、ivgtt、qd,并建议医师、护士,使用美罗培南首剂时,前1 h滴注1 g,剩余1 g滴注2 h;替考拉宁第1天0.6 g、ivgtt、q12h,从第2天起,替考拉宁0.6 g、ivgtt、qd,每次滴注时间2 h。

11月16日(d9)患者给予咪达唑仑注射液25 mg、静脉泵入、qd,芬太尼注射液0.5 mg、静脉泵入、qd,丙泊酚注射液600 mg、静脉泵入、q2h,持续镇静,呼吸机辅助呼吸。肺部听诊发现双肺呼吸音基本对称,呼吸音粗,双侧下肺可闻少量湿啰音; $T_{\max}$: 39.6℃; R: 每分钟12次; P: 每分钟80次; BP: 155/62 mmHg; 外周血 WBC $11.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; N 86.9%。感染指标较11月12日(d5)略有所上升。11月16日临床药师第2次会诊,建议抗感染方案调整为注射用美罗培南2 g、ivgtt、q8h,注射用替考拉宁0.6 g、ivgtt、qd,左氧氟沙星注射液0.6 g、ivgtt、qd,即在原抗感染方案基础上加用左氧氟沙星,同时建议医师、护士,该药静滴时间为2 h,并避光,注意中枢兴奋的不良反应如抽搐、癫痫等。

11月20日(d13)外周血 WBC $12.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N 89.3%, PCT 0.05 ng·mL⁻¹。11月21日(d14)患者给予咪达唑仑注射液25 mg、静脉泵入、qd,芬太尼注射液1 mg、静脉泵入、qd,丙泊酚注射液600 mg、静脉泵入、q2h,持续镇静,呼吸机辅助呼吸,肺部听诊发现呼吸音粗,双侧下肺可闻少量湿啰音。 $T_{\max}$: 38.5℃; R: 每分钟14次; P: 每分钟66次; BP: 132/54 mmHg; 患者持续中度发热,临床药师第3次会诊。临床药师考虑美罗

培南已使用 9 d, 而且患者体温明显下降, 建议采用降阶梯策略, 停用美罗培南, 将抗感染方案调整为注射用替考拉宁 0.6 g、ivgtt、qd, 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 4.5 g、ivgtt、q8h 联合左氧氟沙星注射液 0.6 g、ivgtt、qd。11 月 22 日(d15)患者持续镇静状态; $T_{\max}$: 38.2 °C; R: 每分钟 14 次; P: 每分钟 68 次; BP: 120/57 mmHg; 于 8 时 55 分在全麻下给予患者主动脉搏造影+胸主动脉腔内覆膜支架植入及左侧锁骨下动脉支架烟囱重建术。11 月 23 日(d16, 术后 d1)给予患者持续镇静, 呼吸机辅助呼吸, 肺部听诊发现双肺呼吸音粗, 双侧下肺可闻及少量湿啰音; $T_{\max}$: 39.2 °C; R: 每分钟 14 次; P: 每分钟 72 次; BP: 135/54 mmHg; 外周血 WBC $9.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 89.3%; PCT $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; hs-CRP $100.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

11 月 27 日(d20, 术后 d5)患者偶有躁动, 给予丙泊酚注射液 600 mg、静脉泵入、q2h; 芬太尼注射液 2 mg、静脉泵入、tid, 咪达唑仑注射液 25 mg、静脉泵入、tid, 持续镇静; 双肺呼吸音基本对称, 呼吸音粗, 双侧下肺可闻少量湿啰音, 腹部膨隆, 未及包块, 叩鼓音, 肠鸣音弱。 $T_{\max}$: 39.0 °C; R: 每分钟 18 次; P: 每分钟 76 次; BP: 134/57 mmHg, 外周血 WBC $8.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 86.4%, PCT $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; hs-CRP $184.37 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。11 月 27 日胸片示: 两肺散在渗出。hs-CRP 较 11 月 23 日(d16, 术后 d1)的 $100.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显升高, 提示抗感染效果不明显; 患者已出躁动, 而左氧氟沙星可出现此药物 ADR, 临床药师第 4 次会诊建议停用哌拉西林钠/他唑巴坦钠、左氧氟沙星, 替考拉宁。调整抗感染方案为注射用美罗培南 2 g、ivgtt、q8h, 注射用磷霉素钠 4 g、ivgtt、q8h, 阿米卡星注射液 0.8 g、ivgtt、qd, 输注顺序为美罗培南、磷霉素、阿米卡星。同时建议医师、护士用药期间应密切监测肾功能及尿常规。

11 月 29 日(d22)患者持续镇静状态, 偶有躁动, $T_{\max}$: 39.0 °C; R: 每分钟 20 次; P: 每分钟 88 次; BP: 138/54 mmHg; 外周血 WBC $5.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 62.7%; PCT $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; hs-CRP $186.03 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 患者持续高热, 感染指标较 11 月 27 日(d20, 术后 d5)有所上升, 医师请临床药师会诊。11 月 29 日临床药师根据自身经验, 第 5 次会诊建议停用美罗培南, 调整为注射用替加环素 100 mg、q12h、ivgtt, 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦

钠 3 g、ivgtt、q8h, 注射用磷霉素钠 4 g、ivgtt、q6h。12 月 5 日(d28)临床药师在药学监护的过程中, 发现血钠 $153.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Cl $126.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 考虑磷霉素钠引起的高钠血症, 临床药师建议磷霉素钠、替加环素的溶媒均更换成 5% 的葡萄糖注射液, 以调整电解质水平。12 月 8 日(d31)患者出现皮疹, 疑似药物过敏引起的药物性皮炎, 医师给予苯海拉明注射液 20 mg、im、st 抗过敏治疗。12 月 7 号(d30)患者胸部 CT 提示: 双肺纹理增重、模糊, 肺内可见多发大片状实变影, 及斑片状高密度影, 其内可见空气支气管征。

12 月 10 日(d33)患者神志清, 精神稍差。 $T_{\max}$: 37.0 °C; R: 每分钟 20 次; P: 每分钟 90 次; BP: 133/54 mmHg; 外周血 WBC $7.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 87.7%; hs-CRP $65.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; Ccr $86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 胸片提示双肺感染。12 月 10 日临床药师第 6 次会诊, 建议停用替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、磷霉素。抗感染方案调整为注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 4.5 g、ivgtt、q8h, 同时建议医师、护士每次滴注时间以 3~4 h 为宜。12 月 14 日(d37)患者神志清, 精神可, 脱离呼吸机, 给予人工鼻吸氧, 双肺呼吸音对称, 呼吸音清, 无明显干湿啰音。 $T_{\max}$: 38.1 °C; R: 每分钟 30 次; P: 每分钟 80 次; BP: 123/76 mmHg; 外周血 WBC $6.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 68.1%; hs-CRP $35.41 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。12 月 20 日(d43)患者 $T_{\max}$: 37.1, 感染指标 hs-CRP 由 $65.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (12 月 10 日, d33)降至 $15.93 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (12 月 20 日, d43), 其他感染指标均降至正常范围, 且未出现 ADR。12 月 20 日(d43)停用哌拉西林钠/他唑巴坦钠。

12 月 28 日(d51)外周血 WBC $5.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 53.3%, 胸片仅提示双肺支气管炎。12 月 29 日(d52)患者神志清, 精神好, 双肺呼吸音对称, 可闻及少量散在干湿啰音; $T_{\max}$: 36.6 °C; R: 每分钟 20 次; P: 每分钟 90 次; BP: 118/70 mmHg。患者各项感染指标趋于正常, 于当日顺利出院。

患者住院期间主要治疗药物见表 1。患者住院期间体温变化与抗菌药物使用情况见图 1。

3 临床药学实践体会

3.1 初始采用哌拉西林钠/他唑巴坦钠抗感染的方案分析

患者因急性 AD 入院, 入院后神志清, 精神可, 面罩间断吸氧。入院后第 3 天(11 月 10 日), 患者谵妄状态, 躁动明显, 经口气管插管呼吸机辅助

表 1 患者住院期间主要药物治疗方案

Tab. 1 Major medication regimens during hospitalization

药物分类	药品名称	溶媒	用法用量	给药时间—停药时间
抗感染	注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠(4:1)	0.9%NS 100 mL	2.5 g, ivgtt, q6h	11 月 10 日—11 月 12 日
			4.5 g, ivgtt, q8h	11 月 21 日—11 月 27 日
			4.5 g, ivgtt, q8h	12 月 10 日—12 月 20 日
	注射用替考拉宁	0.9%NS 100 mL	0.6 g, ivgtt, q12h	11 月 12 日—11 月 12 日
			0.6 g, ivgtt, qd	11 月 13 日—11 月 27 日
	注射用美罗培南	5%GS 100 mL	2 g, ivgtt, q8h	11 月 12 日—11 月 21 日
			2 g, ivgtt, q8h	11 月 27 日—11 月 29 日
	甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液		0.6 g, ivgtt, qd	11 月 16 日—11 月 27 日
	注射用磷霉素钠	0.9%NS 100 mL	4 g, ivgtt, q8h	11 月 27 日—12 月 05 日
		0.9%GS 100 mL	4 g, ivgtt, q6h	12 月 05 日—12 月 10 日
	硫酸阿米卡星注射液	0.9%NS 400 mL	0.8 g, ivgtt, qd	11 月 27 日—11 月 29 日
	注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠(2:1)	0.9%NS 100 mL	3 g, ivgtt, q6h	11 月 29 日—12 月 10 日
	注射用替加环素	0.9%NS 200 mL	100 mg, ivgtt, q12h	11 月 29 日—12 月 05 日
		0.9%GS 200 mL	100 mg, ivgtt, q12h	12 月 05 日—12 月 10 日
降压	美托洛尔片	—	25 mg, po, bid	11 月 08 日—11 月 09 日
			25 mg, po, tid	11 月 09 日—11 月 11 日
			25mg, po, q8h	11 月 11 日—11 月 16 日
			37.5 mg, po, q8h	11 月 16 日—11 月 28 日
			50 mg, 鼻饲, q8h	11 月 28 日—11 月 30 日
			62.5 mg, 鼻饲, tid	11 月 30 日—12 月 07 日
			100 mg, 鼻饲, q6h	12 月 07 日—12 月 17 日
			50 mg, 鼻饲, q8h	12 月 17 日—12 月 18 日
			50 mg, 口服, tid	12 月 18 日—12 月 24 日
			75 mg, 口服, tid	12 月 24 日—12 月 29 日
	硝苯地平控释片	—	30 mg, po, qd	11 月 08 日—11 月 09 日
			30 mg, po, bid	11 月 09 日—11 月 11 日
			10 mg, po, qid	12 月 01 日—12 月 10 日
	卡托普利片	—	25 mg, po, bid	11 月 08 日—11 月 11 日
			25 mg, 鼻饲, q6h	11 月 11 日—11 月 28 日
			37.5 mg, po, q6h	11 月 28 日—12 月 10 日
	苯磺酸氨氯地平片	—	10 mg, 鼻饲, qn	11 月 26 日—12 月 18 日
			10 mg, 口服, qd	12 月 18 日—12 月 29 日
	注射用盐酸地尔硫草	0.9%NS 50 mL	100 mg, 静脉泵入, q4h	11 月 08 日—11 月 16 日
			200 mg, 静脉泵入, q6h	11 月 16 日—11 月 27 日
	注射用硝普钠	0.9%NS 50 mL	250 mg, 静脉泵入, bid	11 月 08 日—11 月 08 日
			100 mg, 静脉泵入, bid	11 月 09 日—11 月 13 日
			50 mg, 静脉泵入, bid	11 月 13 日—11 月 26 日
			250 mg, 静脉泵入, bid	11 月 26 日—12 月 01 日
			150 mg, 静脉泵入, bid	12 月 01 日—12 月 10 日
祛痰	盐酸贝那普利片	—	10 mg, 鼻饲, bid	12 月 10 日—12 月 17 日
	乙酰半胱氨酸胶囊	—	0.2 g, po, tid	11 月 08 日—11 月 11 日
			0.2 g, po, tid	12 月 24 日—12 月 29 日
	盐酸氨溴索注射液	—	30 mg, ivgtt, tid	11 月 08 日—11 月 30 日
			30 mg, ivgtt, q4h	11 月 30 日—12 月 03 日
			45 mg, 静脉泵入, q1h	12 月 03 日—12 月 24 日
抗炎平喘	吸入用布地奈德混悬液	—	30 mg, ivgtt, q4h	12 月 12 日—12 月 24 日
			2 mL, 雾化吸入, bid	11 月 08 日—12 月 18 日
	吸入用异丙托溴铵溶液	—	500 μg, 雾化吸入, qid	11 月 08 日—11 月 28 日
			500 μg, 雾化吸入, qid	11 月 28 日—12 月 29 日
	硫酸特布他林雾化液	—	2 mL, 雾化吸入, tid	11 月 11 日—12 月 29 日
镇静	多索茶碱注射液	—	0.2 g, ivgtt, bid	11 月 11 日—12 月 24 日
	咪达唑仑注射液	0.9%NS 25 mL	25 mg, 静脉泵入, q6h	11 月 10 日—11 月 12 日
			25 mg, 静脉泵入, qd	11 月 14 日—11 月 26 日
			25 mg, 静脉泵入, tid	11 月 27 日—12 月 07 日
			25 mg, 静脉泵入, tid	11 月 27 日—12 月 07 日
	枸橼酸芬太尼注射液	0.9%NS 25 mL	0.5 mg, 静脉泵入, q6h	11 月 10 日—11 月 12 日
			1 mg, 静脉泵入, qd	11 月 14 日—11 月 26 日
			2 mg, 静脉泵入, tid	11 月 27 日—12 月 07 日
	丙泊酚乳状注射液	—	600 mg, 静脉泵入, qd	11 月 11 日—11 月 11 日
			600 mg, 静脉泵入, q2h	11 月 12 日—12 月 07 日
			600 mg, 静脉泵入, tid	12 月 07 日—12 月 09 日

续表 1

药物分类	药品名称	溶媒	用法用量	给药时间-停药时间
	盐酸右美托咪啶注射液	0.9%NS 48 mL	200 μ g, 静脉泵入, q4h	11月27日—12月05日
	罗库溴铵注射液	—	50 mg, im, st	11月12日—11月15日
	盐酸哌替啶注射液	—	50 mg, im, st	12月09日—12月13日
	异丙嗪注射液	—	25 mg, im, st	11月09日—11月09日
				12月08日—12月11日
	盐酸布桂嗪注射液	—	100 mg, im, st	11月10日—11月10日
	盐酸吗啡注射液	—	10 mg, ih, st	11月09日—11月09日
				11月13日—11月13日
				11月25日—11月25日
				12月01日—12月01日
				12月09日—12月09日
	其他类 苯海拉明注射液	—	20 mg, im, st	12月09日—12月09日
	枸橼酸莫沙必利片	—	5 mg, po, tid	11月08日—12月13日
			5 mg, po, tid	12月18日—12月29日
			5 mg, 鼻饲, tid	11月28日—12月28日
	注射用兰索拉唑	0.9%NS 100 mL	30 mg, ivgtt, q12h	11月10日—11月28日
	乳果糖口服液	—	15 mL, 鼻饲, tid	11月15日—11月16日
			15 mL, 鼻饲, bid	11月17日—11月26日
	双歧杆菌三联活菌胶囊		0.42 g, po, tid	11月23日—12月28日
	甲泼尼龙琥珀酸钠注射液	0.9%NS 50 mL	40 mg, ivgtt, q12h	11月10日—11月15日
		0.9%NS 50 mL	40 mg, ivgtt, q12h	12月03日—12月04日
		5%GS 100 mL	40 mg, ivgtt, q12h	12月06日—12月10日
	人血白蛋白注射液	0.9%NS 100 mL	10 g, ivgtt, qd	11月10日—11月11日
			10 g, ivgtt, qd	11月14日—11月19日
			10 g, ivgtt, bid	11月19日—12月18日
	注射用还原型谷胱甘肽	5%GS 250 mL	1.8 g, ivgtt, qd	11月23日—12月05日
				12月18日—12月24日
	葡醛内酯片	—	0.1 g, po, tid	12月24日—12月29日
	奥氮平片	—	5 mg, 鼻饲, qn	11月27日—11月29日
				12月10日—12月19日
	葡萄糖酸钙注射液	5%GS 100 mL	20 mL, ivgtt, qd	12月04日—12月12日
	盐酸西替利嗪片	—	10 mg, po, qd	12月22日—12月29日
	盐酸甲氧氯普胺注射液	—	10 mg, im, q12h	12月04日—12月12日

注: NS-氯化钠注射液; GS-葡萄糖注射液。

Note: NS-normal saline injection; GS-glucose injection.

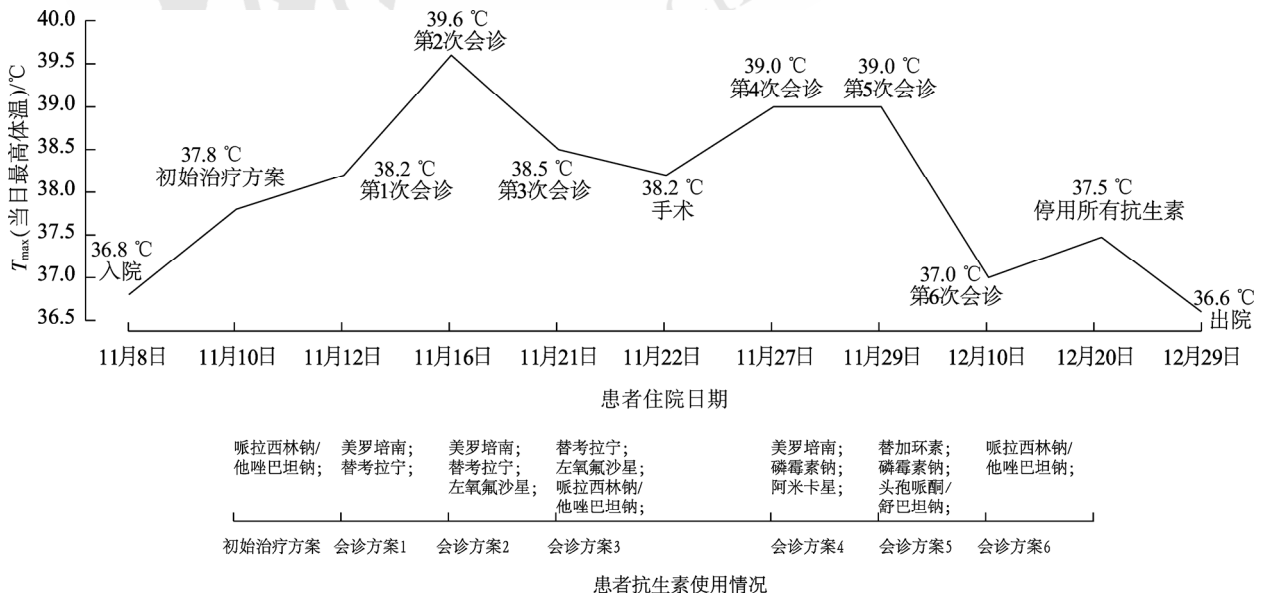


图 1 患者住院期间体温变化与抗生素使用情况

抗感染方案用法用量见表 1。

Fig. 1 Changes in body temperature and antibiotic use during hospitalization

Usage and dosage for anti-infection regimen as Tab.1.

呼吸; $T_{\max}$: 37.8 °C; 外周血 WBC $12.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; N 87.8%; hs-CRP $53.32 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 11 月 10 日(d3) 胸片示肺纹理增重, 肺内片状模糊影。考虑肺部感染可能, 深部吸痰送细菌培养后, 医师经验给予注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 2.5 g、q6h、ivgtt 控制感染。

患者为青年男性, 入院前无肺部基础疾病, 入院约 48 h 后出现肺部感染症状, 其常见病原菌为肺炎链球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌、敏感金黄色葡萄球菌等, 但也不排除耐药菌如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌等^[4]。初始经验性抗感染治疗选择的哌拉西林钠/他唑巴坦钠, 属 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂, 对敏感的革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌, 革兰氏阴性菌如大肠杆菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌, 厌氧菌如脆弱拟杆菌等均有抗菌活性, 而且患者病情危重, 因此医师使用哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗抗感染方案合理。

3.2 采用美罗培南、替考拉宁联合左氧氟沙星抗感染方案分析

入住心脏外科第 5 天(11 月 12 日), 患者处于昏睡状态, 继续行气管插管呼吸机辅助呼吸, $T_{\max}$: 38.2 °C。肺部听诊双肺呼吸音粗, 可闻及湿啰音。外周血 WBC $10.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 92.7%, hs-CRP $98.53 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.05 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$; 11 月 12 日(d5) 床旁胸片提示肺纹理增重, 肺内可见片状模糊影。这些症状和体征显示患者肺部感染可能性大。临床药师第 1 次会诊建议停用注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠, 调整为注射用美罗培南 2 g、ivgtt、q8h, 注射用替考拉宁 0.6 g、ivgtt、qd(第 1 天 q12h)。

患者使用哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗 3 d, 仍持续中度发热、hs-CRP 较 11 月 10 日略有升高。鉴于患者住院已达 5 d, 且使用气管插管并呼吸机辅助呼吸 3 d, 尽管哌拉西林钠/他唑巴坦钠已覆盖大部分病原菌, 但效果不明显, 不排除耐药菌感染^[5]。院内感染常见的耐药菌为铜绿假单胞、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌等。因此, 在未获得深部痰液或肺泡灌洗液细菌培养结果之前, 抗感染方案应覆盖这些常见的细菌^[5]。

糖肽类药物对革兰阳性菌有很高的活性, 包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌属、

肠球菌等, 其中万古霉素是治疗耐甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌感染的金标准^[6-8], 对于非脑膜炎的重症感染患者, 根据其药动学特点要求谷浓度达到 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。但万古霉素的肾毒性随谷浓度的升高发生率也升高, 而且肺部分布量少, 需要用血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)对其剂量进行调整。替考拉宁相对于万古霉素在肺部分布量高, 给予负荷剂量后, 对于大多数的革兰氏阳性菌感染和重症感染都能达到良好地控制作用。由于笔者所在医院并未开展 TDM, 替考拉宁相对于万古霉素肾毒性低, 患者对本品的耐受性良好。结合以上考虑选择替考拉宁抗感染治疗。临床药师建议医师、护士输注注射用替考拉宁第 1 天 0.6 g、ivgtt、q12h, 从第 2 天起, 注射用替考拉宁 0.6 g、ivgtt、qd, 每次滴注时间 2 h^[9]。

对于可能出现的革兰氏阴性菌菌所导致的感染, 美罗培南相对于哌拉西林钠/他唑巴坦钠, 覆盖面广并有更强的抗菌活性。患者为青年男性, 体质量较大, 计算 Ccr 为 $86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 而且该患者为 AD, 以气管插管并呼吸机辅助呼吸, 病情危重, 因此, 选用美罗培南抗革兰氏阴性杆菌。其具体注射用美罗培南的给药方案为 2 g、ivgtt、q8h。并建议医师、护士将美罗培南的滴注时间延长至 3 h(首剂: 前 1 h 滴注 1 g, 剩余 1 g 滴注 2 h)。美罗培南属于时间依赖性抗菌药物, 延长输注时间以提高药物浓度, 使大于病原菌最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的维持时间延长, 提高临床疗效^[10]。

替考拉宁联合美罗培南治疗 4 d, 效果不明显, 因为 11 月 16 日(d9) $T_{\max}$ 39.6 °C, 外周血 WBC $11.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 86.9%, hs-CRP $25.18 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 炎症指标略有上升。考虑患者已使用气管插管并呼吸机辅助呼吸已 6 d, 不排除多重耐药的(multidrug resistant, MDR)铜绿假单胞菌感染。临床药师第 2 次会诊建议抗感染方案调整为注射用美罗培南 2 g、ivgtt、q8h, 注射用替考拉宁 0.6 g、ivgtt、qd, 左氧氟沙星注射液 0.6 g、ivgtt、qd, 即在原有方案的基础上, 增加左氧氟沙星, 以加强对铜绿假单胞菌的抗药活性。美罗培南属于繁殖期杀菌剂, 左氧氟沙星属于静止期杀菌剂, 二者联合可起到协同作用。同时建议医师、护士左

氧氟沙星静滴 2 h、避光输注, 注意中枢兴奋的不良反应如抽搐、癫痫等。

采用该方案 2 d 后, 即 11 月 18 日(d11) $T_{\max}$ 37.7 °C, 外周血 WBC $9.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 85.8%, PCT $0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。患者体温高峰较 11 月 16 日(d8)的 39.6 °C 明显下降, 外周血象也略有下降, 提示控制感染治疗有初步疗效, 继续该方案抗感染治疗。

3.3 采用替考拉宁、哌拉西林钠/他唑巴坦钠联合左氧氟沙星的抗感染方案分析

11 月 21 日(d14)该患者使用美罗培南已达 9 d, 而体温明显下降, 临床药师第 3 次会诊建议更改抗感染方案, 采用降阶梯策略, 停用美罗培南, 调整为注射用替考拉宁 0.6 g、ivgtt、qd, 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 4.5 g、ivgtt、q8h 联合左氧氟沙星注射液 0.6 g、ivgtt、qd。

结合国家电网北京电力医院常见耐药菌排名以及《2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测》^[10], 患者肺部感染的致病菌可能是耐药菌的大肠埃希、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌以及 MASA 引起的感染。哌拉西林钠/他唑巴坦钠可用于产酶耐药菌如大肠埃希、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等引起的感染, 为繁殖期杀菌剂, 左氧氟沙星为静止期杀菌剂, 可覆盖敏感的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等医院获得性病原体。通过采用 β -内酰胺类抗菌药物与氟喹诺酮类抗菌药物合用可覆盖大部分病原菌, 并且具有很好的协同作用^[11]。

3.4 采用替加环素、头孢哌酮钠舒巴坦钠联合磷霉素的抗感染方案分析

11 月 27 日(d20)使用上一套方案 6 d 后, $T_{\max}$ 39.0 °C, 外周血 WBC $8.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 83.4%, hs-CRP $186.03 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。体温和 hs-CRP 较之前明显升高, 说明该方案效果不明显, 提示存在新的细菌感染可能。考虑患者采用气管插管并呼吸机辅助呼吸已 18 d, 不排除呼吸机相关肺炎可能。其常见病原菌为耐药铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌等^[5,12]。注射用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g、ivgtt、q8h 联合左氧氟沙星注射液 0.6 g、ivgtt、qd 是抗铜绿假单胞杆菌感染的有效组合之一, 如果治疗效果不佳, 可能原因: ①铜绿假单胞菌对该二药耐药; ②出现了鲍曼不动杆菌感染; ③出现了耐碳青霉烯类抗菌药物的肺炎克雷伯杆菌感染。根据耐药铜绿假单菌和耐碳青霉烯类肺

炎克雷伯杆菌对阿米卡星敏感的流行病学特点, 将抗感染方案调整为注射用美罗培南 2 g、ivgtt、q8h, 注射用磷霉素钠 4 g、ivgtt、q8h, 阿米卡星注射液 0.8 g、ivgtt、qd, 但使用该方案 2 d 后, 患者体温没下降, hs-CRP 反而略上升, 提示该方案对上述细菌不敏感。因此, 11 月 29 日(d22)根据《2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测》^[10], 抗感染方案调整为注射用替加环素 100 mg、ivgtt、q12h, 首剂 200 mg; 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 3 g、ivgtt、q6h, 注射用磷霉素钠 4 g、ivgtt、q6h。

替加环素作为首个用于临床的甘氨酸四环素类新型广谱抗菌药物, 其作用机制为通过与核糖体 30 s 亚单位结合后抑制细菌的蛋白质合成, 为繁殖期细菌的速效抑制剂。头孢哌酮钠/舒巴坦钠的属于 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂, 为头孢哌酮钠、舒巴坦钠组成的复方制剂, 头孢哌酮钠为第 3 代头孢菌素, 通过抑制细菌细胞壁的合成而起杀菌作用。舒巴坦为 β -内酰胺酶抑制剂, 单用时对奈瑟菌和不动杆菌属有抗菌活性, 对由耐药菌株产生的多种 β -内酰胺酶具有不可逆的抑制作用, 可保护头孢哌酮不被 β -内酰胺酶水解。头孢哌酮与舒巴坦联用具有明显的协同作用, 具有广谱抗菌活性, 可用于不动杆菌属所致的感染。磷霉素抗菌机制为干扰细菌细胞壁合成, 属于静止期杀菌剂作用与替加环素和抗菌药联用可发挥协同作用, 同时可减少耐药菌株的产生^[13-14]。

使用该方案 11 d(12 月 10 日, d33), 患者神志清, 精神稍差; $T_{\max}$ 37.0 °C, 外周血 WBC $7.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 87.7%, hs-CRP $65.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 12 月 10 日胸片提示双肺感染。患者体温、hs-CRP 较 11 月 29 日(d22)下降, 提示该方案控制感染治疗有效。随后根据患者病情综合考虑, 给予降阶梯治疗, 给予注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠 4.5 g、ivgtt、q8h, 每次滴注时间以 3~4 h, 以覆盖大部分敏感菌。

3.5 抗感染过程中的药学监护

3.5.1 不良反应监护

整个抗感染过程中, 发现了 3 次 ADR, 包括左氧氟沙星致中枢兴奋、磷霉素钠致高钠血症, 以及药物皮疹。

11 月 27 日, 患者在接受丙泊酚芬太尼和咪达唑啉持续镇静镇痛的前提下, 偶而出现躁动, 临床药师此时考虑左氧氟沙星已使用 1 周, 而且该药

使用剂量为 0.6 g 时, 极易出现中枢兴奋的不良反应, 而且该药与美罗培南联合效果不好, 果断提出停用左氧氟沙星, 停用后第 5 天, 躁动现象消失。

12 月 5 日(d28)患者血钠 153.8 mmol·L⁻¹, 高于 145 mmol·L⁻¹, 提示存在高钠血症。从病理生理角度, 患者肾功能正常, 每天尿量 2 000~2 500 mL, 无其他排钾保钠性疾病如原发性醛固酮增多症等, 因此, 不存在经肾丢失和肾排钠减少的现象。尽管患者出现高热可能丧失一些水分, 但患者每天补液量达 3 000~4 000 mL, 因此, 经非肾丢失的可能也不考虑。从药物角度, 考虑磷霉素钠 4.0 g+0.9% 氯化钠 200 mL 已使用 8 d, 引起的高钠血症可能性较高。临床药师建议, 磷霉素钠、替加环素的溶媒均更换成 5% 的葡萄糖注射液, 通过降低钠的摄入, 调整电解质水平。通过这样调整后 3 d, 患者血钠降至正常水平。

12 月 8 日(d31)患者腹部、腹股沟、四肢出现片状、荨麻疹样皮疹, 替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、磷霉素均可引起皮疹, 临床药师考虑该皮疹疑似药物过敏引起的药物性皮炎。医师和临床药师综合患者感染相关指标有较大好转以及目前患者出现的皮疹情况, 12 月 10 日(d33)给予停用替加环素、头孢哌酮钠/舒巴坦钠、磷霉素, 同时肌注 20 mg 苯海拉明抗过敏治疗。5 d 后, 患者皮疹颜色变淡, 直至消失。

3.5.2 给药方法监护 在整个抗感染过程中, 临床药师先后对替考拉宁、美罗培南和左氧氟沙星给药方法给予了监护。

替考拉宁蛋白结合率>90%, 而且患者体质量大, 为使该药物在靶部位快速达到有效浓度, 临床药师建议单剂给予 600 mg、qd, 而且第 1 天按 q12h 给药^[15]。另外, 该药可致红人综合征(尽管发生率没有万古霉素高), 减慢滴速可减少该综合征的发生率, 因此, 临床药师主动与护士沟通, 将该药滴注时间延长至 2 h。

据报道, 美罗培南延长输注时间, 可使血药浓度升高, 从而使靶组织浓度也升高。因此, 临床药师也建议护士将该药输注时间延长至 3 h^[10]。

左氧氟沙星易致光敏性皮炎, 临床药师也主动要求护士滴注该药时给予避光处理, 如滴注时拉上窗帘等。

4 讨论

将患者病理生理特点与药物的药理特点有机结合, 并根据指南用药, 是临床药师开展临床药理学实践工作的方向之一。该患者病理生理特点主要表现为急性 AD, 血管内膜撕裂, 产生严重物理性炎症反应, 并累及肺部, 导致患者呼吸困难, 进而采用气管插管并以呼吸机辅助呼吸, 这有可能促使环境菌如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等进入肺部引起院内获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎。另外, 患者采用了丙泊酚、咪达唑仑和右美托咪啶等镇静, 也不排除存在隐性误吸可能, 这样肠道杆菌也有可能进入肺部, 诱发感染。遗憾的是, 抗感染的过程中, 反复送血液、痰液和尿液标本进行细菌培养, 均未获得细菌学结果。在没有细菌学结果的前提下, 临床药师结合患者的临床表现、医院细菌流行特点、临床指南、药物不良反应以及 PK/PD 特点, 针对常见耐药细菌为医师提出抗感染方案。本案例涉及 2 名临床药师, 一名是具有医药双重背景的资深临床药师, 另一名是年轻的初级职称的临床药师。在临床治疗过程中, 临床药师融入治疗团队, 为医师提出抗感染方案 6 次, 并积极开展药学监护, 发现可疑 ADR 3 次并调整用药方案, 抗感染方案均被医师采纳。该案例可为治疗相似患者提供参考, 也为临床药师如何融入治疗团队提供经验。

REFERENCES

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [2] 中国医师协会心血管外科分会大血管外科专业委员会. 主动脉夹层诊断与治疗规范中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2017, 33(11): 641-654.
- [3] SORBER R, OSGOOD M J, ABULARRAGE C J, et al. Treatment of aortic graft infection in the endovascular era[J]. Curr Infect Dis Rep, 2017, 19(11): 40.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [5] FOWLER V G Jr, BOUCHER H W, COREY G R, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*[J]. N Engl J Med, 2006, 355(7): 653-665.
- [6] COREY G R, WILCOX M H, TALBOT G H, et al. CANVAS 1: The first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections[J]. J Antimicrob

- Chemother, 2010, 65(Suppl 4): iv41-iv51.
- [7] ELLIS-GROSSE E J, BABINCHAK T, DARTOIS N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 5): S341-S353.
- [8] ROUVEIX B, JEHL F, DRUGEON H, et al. Randomized comparison of serum teicoplanin concentrations following daily or alternate daily dosing in healthy adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(7): 2394-2399.
- [9] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across China: Report of the results in 2016[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2017, 17(5): 481-491.
- [10] DANDEKAR P K, MAGLIO D, SUTHERLAND C A, et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion[J]. Pharmacotherapy, 2003, 23(8): 988-991.
- [11] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111. Doi: 10.1093/cid/ciw353.
- [12] 张冀霞, 王占伟, 王启, 等. 替加环素对临床常见多重耐药菌的体外抗菌活性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(4): 308-312.
- [13] GOLAN D E. 药理学原理: 药物治疗学的病理生理基础[M]. 杜冠华译. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [14] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组. 替考拉宁临床应用剂量专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(7): 500-508.
- [15] JARURATANASIRIKUL S, SRIWIRIYAJAN S, PUNYO J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(4): 1337-1339.
- 收稿日期: 2020-01-07
(本文责编: 沈倩)