

1 例多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染病例讨论

李爱君¹, 顾红燕², 师桂英¹ (1.北京市肛肠医院药剂科, 北京 100120; 2.北京市世纪坛医院, 北京 100038)

摘要: 目的 通过对 1 例多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染患者成功抗感染治疗的分析讨论, 促进专科临床药师树立对专科治疗、营养、生命支持等治疗的整体观理念。方法 分析讨论 1 例多重耐药的鲍曼不动杆菌颅内感染患者抗感染治疗过程。结果 美罗培南虽然药敏显示耐药, 但前期治疗有效, 根据其药动力学/药效学(PK/PD), 持续泵入, 延长给药时间, 加上甘露醇降低颅内压等治疗, 抗感染治疗效果明显。结论 抗感染效果不仅仅由抗菌药物决定, 有效的综合治疗诸如患者的营养改善、内环境稳定等决定抗感染最终的治疗效果。

关键词: 鲍曼不动杆菌; 颅内感染; 美罗培南; 甘露醇

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)05-0610-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.025

Discussion on Pharmaceutical Care for a Patient with Multi-drug Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infection

LI Aijun¹, GU Hongyan², SHI Guiying¹ (1.Department of Pharmacy, Beijing Colorectal Hospital, Beijing 100011, China; 2.Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Analysis of one case of multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii* anti-infection treatment of intracranial infection, help clinical pharmacists to establish the overall concept of treatment such as nutritional therapy, life support treatment. **METHODS** Analysis the treatment of an case of *Acinetobacter Baumannii* anti-infection treatment of intracranial infection. **RESULTS** Mannitol to lower intracranial pressure, prolonged infusion administration and another effective treatments improve the anti infection effects. **CONCLUSION** Anti-infective effect depends on many aspects of effective treatments.

KEY WORDS: *Acinetobacter baumannii*; intracranial infection; meropenem; mannitol

鲍曼不动杆菌具有快速获得和传播耐药性的能力, 多重耐药、广泛耐药、全耐药鲍曼不动杆菌已经成为全球抗感染领域的挑战, 是目前国内重要的“超级细菌”^[1]。以下通过对 1 例多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染病例讨论, 总结在治疗过程中遇到的问题和经验。

1 病例摘要

患儿, 女, 15 岁, 体质量 45 kg, 主诉: “间断头痛头晕 3 年, 失神发作 2 年余, 加重 2 月”入院。头颅 MRI 示: 左枕叶先天性脑室穿通畸形囊肿。入院初步诊断为左枕叶脑室穿通畸形囊肿; 继发性癫痫。既往无药物及食物过敏史。

2 诊治经过

第一阶段: 2012 年 7 月 25 日—2012 年 8 月 12 日。

入院后, 完善各项检查。患儿肝肾功能正常。于第 5 天行“左枕开颅左枕叶囊肿探查+左侧脑室脉络丛切除术”, 头孢曲松术前 0.5 h 静滴 2 g, 预

防切口感染, 术后继续用 2 d, 1 次·d⁻¹, 2 g·次⁻¹。术后 3 d 患儿体温均在 38.8℃左右, 考虑术后吸收热, 但术后第 4 天体温高达 39℃, 脑脊液生化示氯化物及糖定量正常, 蛋白高(3.5 g·L⁻¹), 血常规示白细胞 17.8×10⁹·L⁻¹, 中性粒细胞百分比 80%, 临床药师考虑颅内感染, 头孢曲松预防无效, 病原学不明确, MRSA 可能性大, 建议用盐酸万古霉素 0.4 g, 静滴, 2 次·d⁻¹。

术后第 2 天送检脑脊液培养, 术后第 7 天(8 月 7 日)结果为表皮葡萄球菌和琼氏不动杆菌。表皮葡萄球菌药敏显示: 苯唑西林、青霉素耐药, 对其他抗菌药物敏感。琼氏不动杆菌药敏显示: 氨苄西林、头孢替坦中介, 头孢他啶、头孢曲松、头孢唑啉、呋喃妥因、庆大霉素耐药, 氨苄西林/舒巴坦、氨曲南、环丙沙星、亚胺培南、左氧氟沙星、复方新诺明、妥布霉素、哌拉西林钠/他唑巴坦敏感。临床药师建议万古霉素调整为美罗培南 1 g, 静滴, 3 次·d⁻¹, 抗感染治疗。用药后患者

体温逐渐下降,用药后第6天、第7天体温基本维持在37.5℃以下,考虑患者经济条件,及暂无阳性脑脊液培养结果,患者一般情况好转,将美罗培南(用药6d)调整为哌拉西林钠/他唑巴坦4.5g,静滴,3次·d⁻¹,继续抗感染治疗。

第二阶段:2012年8月13日—2012年8月19日

哌拉西林钠/他唑巴坦4.5g静滴,3次·d⁻¹治疗,开始患儿一般情况可,仍旧有间断头疼表现,但到8月17日(术后第17天)晚,患儿又开始发烧,出现抽搐和疼痛表现,8月18日查脑脊液出现浑浊,有沉淀物,常规示细胞数高,生化检查示蛋白含量高,糖含量低,提示颅内感染存在,继送脑脊液培养。

第三阶段:2012年8月20日—2012年9月25日

8月20日(术后第20日)临床药师会诊,考虑患者2次感染发热,病情凶险,当时该病区术后颅内感染脑脊液培养细菌主要为MRSA和鲍曼不动杆菌。建议万古霉素0.5g,静滴,2次·d⁻¹,联合阿莫西林钠舒巴坦(2:1)3g,静滴,6次·d⁻¹抗感染方案。因为患儿体重>40kg,所以万古霉素剂量用成人剂量计算。使用阿莫西林舒巴坦品种主要考虑舒巴坦可以穿透血脑屏障治疗不动杆菌感染,每日使用阿莫西林舒巴坦钠(2:1)18g,其中舒巴坦剂量为6g,治疗耐药鲍曼不动杆菌舒巴坦剂量可增至6g·d⁻¹[1]。

8月23日,脑脊液检出鲍曼不动杆菌,除左氧氟沙星、妥布霉素、复方新诺明敏感外,余抗菌药物耐药,因而将抗感染治疗方案调整为美罗培南,1g,静滴,4次·d⁻¹,联合阿米卡星加强作用。用药2d患者体温仍>38.5℃,于8月27日(术后第27日)请外院专家会诊,会诊意见为:患儿头痛,考虑颅内感染引起脑组织水肿,颅内压升高引起头痛的可能,规律应用甘露醇125mL,4次·d⁻¹,注意患儿用甘露醇后尿量,如尿量无增多需用呋塞米利尿治疗,监测尿常规,避免肾损伤。患者经济条件极差,建议美罗培南仍为1g,静滴,4次·d⁻¹,但建议持续泵入,3h泵完,以维持血药浓度。阿米卡星不能通过血脑屏障,停用。联合复方磺胺960mg,口服,q12h,碱化药液,联用5d,如果临床效果不好,建议加多西环素

100mg,q12h,3种抗菌药物联合应用。根据患儿脑脊液生化常规检查及全身体征好转建议美罗培南使用4周后停药,继续口服2种抗菌药物维持治疗,维持4周,根据情况考虑停药。同时建议加强营养,喝酸奶调节肠道菌群,减少伪膜性肠炎的发生。

遵嘱执行后第2天(术后第28日)患者体温下降,之后患者病情持续好转。患儿于术后第50天再行腰椎穿刺术,脑脊液生化及常规示颅内感染基本控制,术后第52天停用美罗培南(9月21日),继续口服复方磺胺,960mg,2次·d⁻¹,同时加多西环素,100mg,2次·d⁻¹,患者停用美罗培南后感染无反复,神经系统查体无阳性体征,病情稳定,于术后56d出院,共住院63d。

3 讨论

3.1 感染来源

这是1例神经外科手术,临床药师了解本病区最近术后感染发病情况及手术方式,发现该病区最近已经有3例术后鲍曼不动杆菌感染,考虑手术室及相关手术器械消毒情况;是否手术时器械及手术环境污染;术后一直在腰大池引流,是感染的高危因素,中间有无堵塞,引流多长时间需要更换引流管?还有医护人员的手卫生,也是耐药菌传播的重要途径。

3.2 患者症状改善后,脑脊液培养阴性结果,考虑患者经济情况,停用美罗培南,改用哌拉西林/他唑巴坦,患者病情出现反复的原因

可考虑第1次脑脊液培养出琼氏不动杆菌和表皮葡萄球菌,体温控制改用哌拉西林钠/他唑巴坦后体温又升高,可能第1次鲍曼不动杆菌未查出,美罗培南治疗有效但未有效清除细菌。也可考虑因为一直有腰大池引流,考虑第1次感染控制后,二次感染的可能性大。

3.3 美罗培南抗感染6d后,改用派拉西林/他唑巴坦继续抗感染,品种选择是否合适

患者一般情况好转后,考虑经济原因调整为派拉西林/他唑巴坦,加大了治疗风险,寻找哌拉西林钠/他唑巴坦通过血脑屏障相关资料,查阅《热病》[2]、《实用抗感染治疗学》[3]、哌拉西林钠/他唑巴坦药品说明书,只有说炎症时可以通过血脑屏障,并达到一定血药浓度。在《热病》中枢神经系统/急性细菌性脑膜炎临床抗感染无哌拉西林

钠/他唑巴坦。本例患者说明哌拉西林钠/他唑巴坦穿透脑脊液的能力有限,用于治疗颅内感染还需进一步通过临床验证。

3.4 专家调整抗感染治疗方案后,患者病情好转原因,与先前治疗方案有何不同?

甘露醇降低颅内压,使脑灌注压升高,促进药物通过血脑屏障,减轻发热、头疼等临床症状。

患者经济条件差,美罗培南虽然药敏显示耐药,但继续用美罗培南,考虑临床上如果用药有效,即使药敏显示耐药,也不要轻易改变用药品种,根据该药的药动学/药效学(PK/PD)调整用药方法,持续泵入^[4-5],可以达到最佳的治疗效果。

磺胺药敏感,且可以穿透脑脊液,阿米卡星静脉滴注不能穿透血脑屏障,所以美罗培南联合磺胺方案优于美罗培南联合阿米卡星方案。

抗感染效果不仅仅由抗菌药物决定,有效的综合治疗诸如专科治疗对疾病的控制情况,患者的营养改善、内环境稳定等决定抗感染最终的治疗效果。

3.5 应用 PK/PD 原理制定给药方案,现在已成为优化抗菌药物治疗的理论基石

抗菌药物 MIC 是体外测得的抗菌活性,在体内或临床是否能达到相应疗效还必须看该药在体内的过程,即达到的浓度和持续时间,也就是 PK 和 PD 加以整合。许多试验表明,能够满足 PK/PD 参数的抗菌药物治疗方案不仅疗效改善,而且耐药率发生较低,药物选择应选用 MIC 低即活性高药物。反之,如果缺少敏感药物,对于低水平耐药感染仍可通过调整方案(在安全范围内提高剂量、增加给药次数、延长滴注时间或持续滴注)以达到 PK/PD 参数要求。近年来的 Monte Carlo 模拟获得的群体 PK/PD 数据为推广 PK/PD 的临床应用提供了方便。虽然欧洲部分学者对于 PK/PD 的临床应用价值持怀疑态度,但越来越多的研究表明,它可以显著改善治疗效果。该患者延长美罗培南滴注时间,提高抗感染效果就是很好的一例佐证。

3.6 美罗培南在脑脊液中的浓度问题

查阅资料^[6-7],美罗培南在脑脊液中的浓度是血药浓度的 10%~39%,美罗培南在脑脊液中的浓度个体差异很大。脑膜没有炎症时,不同研究测定的 AUC_{csf}/AUCs 分别是 4.7%,21%和 25%,脑膜存在严重炎症反应时,这一比值可达 39%。

健康成人 30 min 静脉滴注 0.5 g 或 1 g,血药

浓度峰值为 23 或 49 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。据此可以推测该患者血药浓度峰值应在 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或更高水平,脑脊液药物浓度可能达到或超过 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。患者分离出的致病菌亚胺培南 MIC 值>16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,美罗培南可能在脑脊液中达到或超过 MIC 值,虽然可能性比较小。此外,体外耐药的致病菌,使用不敏感药物治疗时治愈的可能性比较低,但并不是完全为零。可能是这两种低概率事件的同时发生成为感染治愈的根本原因。

3.7 万古霉素的药学监护

长期以来的报道显示,万古霉素的肾毒性及耳毒性,可通过监测药物的浓度进行干预,以降低毒性,但事实并非如此。《成人金黄色葡萄球菌感染万古霉素治疗与监测实践指南》(IDSA《MRSA 指南》)对 1958—2008 年,有关成人万古霉素血清浓度的监测进行了总结和评价。认为没有证据支持万古霉素的血清浓度维持在一个特定的范围可防止肾毒性。高龄、长期治疗、高谷浓度(30~65 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)等是发生万古霉素肾毒性的危险因素;单用万古霉素很少发生耳毒性,且与血药浓度无关;研究发现常规剂量万古霉素耳毒性很低,除非患者使用已知肾毒性的药物或大剂量用药。很多人认为万古霉素通过血药浓度调整给药剂量的,在获得有效药物浓度的同时可降低药物的耳肾毒性,但常规监测万古霉素血药浓度并调整给药剂量临床意义尚存在争议。

该患儿术后颅内感染,在病原学不明确的情况下,参照该病区最近术后感染常见致病菌,首先考虑 MRSA,用万古霉素治疗,未做血药浓度监测。

4 患者疾病转归的原因

①从感染一开始就接受了积极的治疗,使得颅内细菌的负载量降低,虽然前期治疗不是很有效,但争取了调整治疗方案的时间。从中吸取经验教训,对这种可能后果会很严重的感染注意抗菌药物使用的疗程;②优化了美罗培南的抗菌药物联合给药方案;③有效使用甘露醇降低颅内压;④患儿无基础疾病,生命力强。

5 总结

患者神经外科术后,如果感染全耐药鲍曼不动杆菌,治疗难度会很大。目前,对其治疗有共识和指南,但患者的基本情况、医院的感控水平,医师的医疗水平等很多因素会影响患者的病情转归。

REFERENCES

- [1] CHEN B Y, HE L X, HU B J, et al. Expert consensus on diagnosis and prevention for *Acinetobacter baumannii* infection in China [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2012, 92(2): 76-85.
- [2] SANFORD J P. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy(热病) [M]. 43rd Ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2012: 67.
- [3] WANG F, ZHANG Y Y. Anti-infective Therapy(实用抗感染治疗学) [M]. 2th Ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2012: 303.
- [4] TUNKEL A R, HARMTMAN B J, KAPLAN S L, et al. Practice guideline for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-1284.
- [5] ZHANG Y Y. Study on early pathogenic diagnosis and meropenem treatment scheme optimization of central infection after operation [D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [6] NAU R, LASSEK C, KINZIG-SCHIPPERS M, et al. Disposition and elimination of meropenem in cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients with external ventriculostomy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(8): 2012-2016.
- [7] NAU R, SÖRGE F, EIFFERT H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(4): 858-883. Doi: 10.1128/CMR.00007-10.

收稿日期: 2013-10-17

1 例妊娠期合并哮喘、慢性阻塞性肺病患者的药学服务

曲晓宇, 董雷, 张四喜, 陶嫚娜, 张欣, 周微* (吉林大学第一医院药品管理部, 长春 130021)

摘要: 目的 探索临床药师对妊娠期合并呼吸系统疾病患者的药学服务模式。方法 临床药师通过入院药学评估、用药干预和用药教育等途径对 1 例妊娠期合并支气管哮喘急性发作期、慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者进行药学服务, 总结临床药师服务于妊娠期患者用药的工作经验。**结果** 通过医师、护士与临床药师的相互配合, 患者病情得到控制并好转出院。**结论** 通过此病例治疗过程表明临床药师很有必要参与妊娠期及其他特殊患者的药物治疗。

关键词: 妊娠; 哮喘; 慢性阻塞性肺病; 药学服务

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)05-0613-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.026

Pharmaceutical Services for a Pregnant Patient with Asthma and COPD

QU Xiaoyu, DONG Lei, ZHANG Sixi, TAO Lina, ZHANG Xin, ZHOU Wei* (Department of Pharmacy, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the mode of pharmaceutical services to pregnant patients by clinical pharmacists. **METHODS** The clinical pharmacists supplied services to a pregnant patient with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease(COPD) by the pharmacy estimate, medicine intervention and medicine conduction. The clinical pharmacists summarized the experiences of the pharmaceutical services to the pregnant patients. **RESULTS** Through cooperating with doctors, nurses and clinical pharmacists, the patient situation improved and left hospital. **CONCLUSION** Clinical pharmacists is necessary in the treatment for the pregnant patients and special patients.

KEY WORDS: pregnancy; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; pharmacy service

药学服务是药师应用药学专业知识提供直接的、负责的、与药物使用有关的服务^[1]。药学服务“以患者为中心, 注重关心、关怀, 促进患者合理用药”^[2]。妊娠期患者在用药方面存在诸多安全隐患, 属于特殊人群用药, 更需要得到专业的药学服务。本研究通过临床药师参与妊娠期并发呼吸系统疾病患者的药物治疗过程, 探索针对

妊娠期等特殊人群进行药学服务的工作模式。

1 病例资料

患者女, 32 岁, 孕 4 个月, 因喘息、咳嗽、咳痰 1 周于 2013 年 5 月 6 日入吉林大学第一医院呼吸科住院治疗。该患者 1 周前感冒后出现喘息、咳嗽、咳痰, 活动后及晚间喘息加重, 休息可减轻, 咳嗽为阵发性, 较剧烈, 晚间及晨起较重,

作者简介: 曲晓宇, 男, 硕士, 药师 Tel: (0431)88782573
 师 Tel: (0431)88782573 E-mail: jlkjfw@163.com

E-mail: quxiaoyuhaha@163.com

*通信作者: 周微, 女, 硕士, 主管药