

临床药师参与 1 例浅黄假单胞菌血流感染合并终末期肾病患者的药学实践

刘启迪^{1a}, 朱裕林^{2*}, 师佩兰², 孟祥辉^{1b}, 刘义杰^{1a}, 肖洪敏^{1a} (1.临泉县人民医院, a.药剂科, b.肾内风湿免疫科, 安徽 阜阳 236400; 2.蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽 蚌埠 233000)

摘要: 目的 探讨临床药师在抗感染药物治疗中发挥的作用。方法 临床药师通过参与 1 例浅黄假单胞菌血流感染合并终末期肾病患者的药学实践, 探讨如何为感染合并肾病患者制定合理的抗感染治疗方案。结果 临床药师积极参与药物治疗, 依据指南评价抗感染治疗方案, 根据药敏结果和患者既往史, 给予合理的抗感染治疗方案的修改建议, 最终感染得到有效控制。结论 感染严重影响生活质量。临床药师协助医师选择适宜的抗菌药物、用法用量、正确联合用药, 关注药物不良反应, 制定个体化给药方案, 保障感染合并肾病患者有效并合理应用抗菌药物。

关键词: 浅黄假单胞菌; 血流感染; 肾功能衰竭; 临床药师; 药学实践

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)15-1951-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.018

引用本文: 刘启迪, 朱裕林, 师佩兰, 等. 临床药师参与 1 例浅黄假单胞菌血流感染合并终末期肾病患者的药学实践[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1951-1954.

Clinical Pharmacists Involved in A Case of Pharmaceutical Practice of *Chryseomonas Luteola* Bloodstream Infection with End Stage Renal Disease

LIU Qidi^{1a}, ZHU Yulin^{2*}, SHI Peilan², MENG Xianghui^{1b}, LIU Yijie^{1a}, XIAO Hongmin^{1a} (1.Linquan County People's Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Rheumatology and Immunology, Fuyang 236400, China; 2.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists in anti-infective pharmacotherapy. **METHODS** The pharmaceutical practice of a patient with *Chryseomonas luteola* bloodstream infection and end stage renal disease was analyzed to explore how to make rational anti-infective schedule for infection patients with renal disease. **RESULTS** Clinical pharmacists actively participated in drug treatment, evaluated anti-infective treatment plans according to the guidelines, and gave recommendations for revision of reasonable anti-infective treatment plans based on drug susceptibility results and past patient history, and finally the infection was effectively controlled. **CONCLUSION** Infection can affect the quality of life seriously. Clinical pharmacists can help physicians to select rational antimicrobial drugs, usage and dosage, rational drug combination, pay attention to the side effect, thus to make individual therapeutic schedule and ensure the rational use of antimicrobial drugs for infection patients with renal disease.

KEYWORDS: *Chryseomonas luteola*; bloodstream infection; end stage renal disease; clinical pharmacists; pharmaceutical practice

血液透析是终末期肾病患者延续生命的重要方法之一, 是临床应用率较高的肾脏替代方法^[1]。良好的血管通路是实现血液透析治疗的前提条件, 中心静脉置管是血液透析患者建立血管通路的重要选择。导管相关性血流感染是血液透析常见的并发症^[2-3]。血流感染是指病原微生物侵入血液循环, 在循环血液中间歇性或持续性存在, 释放毒素和代谢产物引起全身感染, 是中毒和全身炎症反应最严重的全身感染性疾病, 是临床常见的急重症之一^[4]。临泉县人民医院从 1 例患者的血液中培养分

离出 1 株浅黄假单胞菌, 该菌种在此医院较为少见。

浅黄假单胞菌, 又称浅黄假单胞菌, 属于革兰氏阴性菌, 是 1987 年独立成属的人类少见病原菌, 耐药性较高^[5-6]。抗感染药物治疗可参考同假单胞菌属-铜绿假单胞菌的治疗原则。浅黄假单胞菌可引起严重感染, 包括菌血症、心内膜炎、骨髓炎、腹膜炎等。笔者通过参与 1 例浅黄假单胞菌血流感染合并终末期肾病患者的药学实践, 从疾病、患者、药物 3 方面综合分析, 制定合理、有效的治疗方案。

作者简介: 刘启迪, 女, 硕士, 药师 Tel: (0558)6403217
师 Tel: (0552)3086348 E-mail: bengyizhu@126.com

E-mail: liuqidi2018@126.com *通信作者: 朱裕林, 男, 硕士, 副主任药师

1 病史摘要

患者,男性,54岁,身高170 cm,体质量83 kg,因“发现血压升高伴肾功能异常5年,血液透析1个月,发热乏力2 d”入院。诊断:①终末期肾脏病,肾性贫血;②高血压(3级,很高危);③发热(待查)。患者5年前无明显诱因下出现下肢水肿,双侧对称,伴恶心呕吐,纳差,口服利尿药物治疗(用药不详),水肿减轻,后检查发现血压较高,最高可达到210/110 mmHg,肌酐 $500\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2018年1月15日局麻下行右侧颈内静脉穿刺临时导管植入术,进行血液透析。2 d前无明显诱因下出现反复发热,伴寒战乏力,最高体温 $38.7\text{ }^{\circ}\text{C}$,无咳嗽咳痰。患者无食物药物过敏史。

患者入院后完善检查,2018年2月1日—3日给予注射用头孢哌酮舒巴坦钠[开封豫港制药有限公司,每支0.75 g(头孢哌酮:舒巴坦=1:1),国药准字H20043901] 2.25 g, ivgtt, q12h。2018年2月4日—15日注射用万古霉素(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,每支0.5 g,国药准字H20033366) 0.5 g, ivgtt, qd; 注射用亚胺培南西司他丁钠[国药集团国瑞药业有限公司,每支1 g(亚胺培南:西司他丁=1:1),国药准字H20074008] 1 g, ivgtt, qd 抗感染治疗。患者入院第14天,体温正常范围波动,感染得到控制,办理出院。

2 抗感染治疗过程

患者2018年2月1日入院,体温 $39.2\text{ }^{\circ}\text{C}$,白细胞 $16.88\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性细胞比率97.71%,C反应蛋白 $135.27\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。医师经验性给予注射用头孢哌酮舒巴坦(2.25 g, ivgtt, q12h)。2月1日23时—2月2日15时体温短暂性正常(共16 h),19时体温升至 $38.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。2月3日—4日体温均升高,最高升至 $38.8\text{ }^{\circ}\text{C}$,提示感染未得到有效控制。2月4日血液细菌培养提示浅黄假单胞菌感染(头孢哌酮舒巴坦敏感)。科室组织全院会诊,抗感染医师和临床药师建议,停用头孢哌酮舒巴坦,换用亚胺培南西司他丁(1 g, ivgtt, q12h),联合万古霉素(0.5 g, ivgtt, qd)抗感染治疗。治疗第11天(2月14日),白细胞 $6.63\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性细胞比率69.4%,C反应蛋白 $36.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,降钙素原 $4.11\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,体温正常范围波动,次日出院。

3 讨论

3.1 抗感染初始治疗方案分析

患者入院后,医师结合既往病史,考虑血流

感染几率较大。《2015版抗菌药物临床应用指导原则》推荐^[7]:一旦临床高度怀疑为血流感染,应及时进行病原学检查及经验性治疗,宜选择杀菌剂且静脉给药,必要时联合给药。

浅黄假单胞菌(抗感染治疗药物参考铜绿假单胞菌)引发的血流感染,病情严重,治疗难度大,现有的抗假单胞菌药物的抗菌活性强,但易引发耐药性。文献表明^[7-8],减少假单胞菌耐药性的形成,严重感染首选头孢吡肟或美罗培南,次选头孢他啶或亚胺培南,或抗假单胞菌 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂、环丙沙星或左氧氟沙星、氨基糖苷类等。由于笔者所在医院抗菌药物品种无头孢吡肟和美罗培南,初始选择耐药可能性较低的头孢哌酮舒巴坦单药治疗。

从药效学角度分析,头孢哌酮舒巴坦属于第三代头孢菌素加酶抑制剂,其抗菌谱包括革兰氏阳性菌和阴性菌,初始治疗方案合理。从药动学角度分析,头孢哌酮的平均半衰期为1.7 h,舒巴坦为1 h,注入体内后,约25%的头孢哌酮和84%的舒巴坦经肾脏排泄,其余的头孢哌酮大部分经过胆汁排泄。肾功能明显降低的患者(肌酐清除率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$),舒巴坦清除减少;血液透析的患者,舒巴坦的药动学特性有明显改变。该患者肌酐清除率 $<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,根据说明书推荐舒巴坦每日的最高剂量为1 g, q12h(血液透析结束后给药)。该患者头孢哌酮舒巴坦用量2.25 g, q12h,因此临床药师分析该药用量偏大。抗感染治疗4 d后,患者体温持续升高,感染未有效控制。考虑浅黄假单胞菌对头孢哌酮舒巴坦存在可能的体内耐药性和混合感染的可能,因此,初始抗感染治疗方案有待调整。

3.2 调整抗感染治疗方案的分析

该患者属于透析患者,颈内静脉导管是维持血液透析而建立的血管通路。结合患者自身免疫力低下,生理功能减退和合并基础疾病等,引发导管相关性感染的危险性较大。导管相关性感染的主要致病菌包括葡萄球菌、念珠菌和革兰氏阴性菌等^[9]。该患者入院时已反复发热,伴有寒战乏力,对症治疗后体温仍控制不佳,最高可达 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$,不能排除多种细菌混合感染的可能,特别是诊疗操作易感染的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。结合该患者血培养结果为浅黄假单胞菌,在全院会诊中,抗感染医师和临床药师建议及时更换头孢哌

酮舒巴坦为亚胺培南西司他丁,联合万古霉素静脉给药。

碳青霉烯类抗菌谱广,抗菌活性强,对多种 β 内酰胺酶高度稳定,对头孢菌素耐药菌可发挥优良抗菌作用^[10]。针对高龄伴免疫功能不全、严重生理紊乱、病情严重的高危患者,推荐使用碳青霉烯类。

万古霉素抑制细胞膜的多聚酶,亚胺培南西司他丁抑制细菌细胞壁的合成,两者联用具有协同作用。从抗菌谱看,万古霉素对大多数的革兰阳性菌有良好的抗菌作用,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌和肠球菌对其较为敏感。亚胺培南西司他丁可杀灭绝大部分革兰阳性和阴性的需氧、厌氧菌,两药联用抗菌谱广,抗菌作用加强,有效针对导管相关性感染可能的感染菌。且亚胺培南西司他丁对浅黄假单胞菌敏感,耐药性低,因此调整后的治疗方案合理。

3.3 万古霉素和亚胺培南的药动学分析

万古霉素静脉给药时,80%~90%经肾以原形排泄,少量经过胆汁排泄。肾功能正常成人半衰期为6 h,肾功能减退者,万古霉素 $T_{1/2\beta}$ 延长,无尿患者万古霉素平均 $T_{1/2\beta}$ 为7.5 d,但有个别报道长达17.8~19.8 d^[11-12]。参考《万古霉素临床应用中国专家共识》(2011版)^[12]:高通量的血液透析能够清除约30%的万古霉素。给药剂量为负荷剂量15~20 mg·kg⁻¹,每次透析结束后给予500 mg维持剂量。医师采纳临床药师的建议,给予万古霉素0.5 g, qd,同时建议护士透析后给药。

与头孢哌酮舒巴坦相比较,亚胺培南西司他丁因对肾功能影响较小,常用于肾功能不全合并严重感染的患者。亚胺培南和西司他丁的血浆半衰期均为1 h,70%~76%亚胺培南以原形药物从肾脏排泄,在10 h内,约70%亚胺培南在尿中以原药形式重吸收。亚胺培南和西司他丁在血液透析时从循环中清除,因此对于血液透析的患者,透析后每12 h间隔使用1次。对于连续血液透析者,亚胺培南西司他丁的推荐剂量是0.5 g, q6h^[13]。医师采纳临床药师的建议,结合患者肌酐清除率 $[10\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m})^{-2}]$ 和感染菌(浅黄假单胞菌),给予亚胺培南西司他丁1 g, q12h,建议护士透析后给药。两药联合给予10 d后,患者感染指标明显下降,体温恢复正常范围,临床症状明显好转。

3.4 药学监护

该患者病情严重且肾功能受损,同时伴有贫血和营养不良(红细胞,白蛋白较低),因此住院期间应特别关注营养物质的供给。广谱抗菌药物的长期使用易引发抗菌药物相关腹泻,而良好的肠道功能可以有效预防腹泻的发生。

头孢哌酮舒巴坦影响维生素K的合成,机制与合成维生素的肠道菌群受到抑制有关,包括营养不良,吸收不良(如肺囊性纤维化患者)和长期静脉输注高营养制剂的患者,有发生出血的倾向。因此用药期间,应监测患者的凝血酶原时间,需要时补充维生素K。亚胺培南西司他丁较严重的不良反应是药物性惊厥,根据ABX指南^[14]:感染性疾病的诊断与治疗,其惊厥发生率波动于0.2%(无中枢系统或肾脏疾病的患者给予适当剂量)至33%(当具有中枢神经系统疾病或肾功能不全患者给予高于推荐剂量),尤其是超过推荐用量时。此不良反应大多发生于已有中枢神经系统疾病(如脑损害或有癫痫病史)或肾功能损害的患者。因此,临床需严格按照推荐剂量使用。万古霉素较为严重的不良反应是耳肾毒性,因该患者肾功能受损,住院期间需密切监测患者的肾功能变化。耳毒性表现为第8脑神经损伤,出现眩晕、耳鸣、听力下降等,所以患者用药期间,有必要进行听力检查,若出现上述症状应立即停止给药,若必须继续用药,则应慎重给药,必要时监测万古霉素的血药浓度^[15-16]。

4 小结

针对该患者的抗感染治疗过程,临床药师首先分析初始抗感染治疗方案失败的原因,其次根据全院会诊的结果,分析治疗方案调整的合理性,同时根据抗菌药物的药动学参数,给予医师和护士合理的给药方案建议。通过临床药师在整个治疗过程中实施药学监护,不仅提高临床治疗效果,还可以降低不良反应的发生率。临床药师通过参与临床科室会诊工作,充分发挥自身专业的优势,协助医师制定治疗方案,使患者获得最大收益,还可以使临床药师逐步得到医师的认可。

REFERENCES

- [1] SHEN J I, WINKELMAYER W C. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(3): 473-486.
- [2] YANG C Q, HUANG M, WENG M X. Distribution of

- pathogens causing catheter-associated bloodstream infections in hemodialysis patients and analysis of risk factors [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(9): 2028-2029, 2032.
- [3] BEBERASHVILI I, SINUANI I, AZAR A, et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients [J]. Nutrition, 2015, 31(1): 138-147.
- [4] IRENGE L M, KABEGO L, KINUNU F B, et al. Antimicrobial resistance of bacteria isolated from patients with bloodstream infections at a tertiary care hospital in the Democratic Republic of the Congo [J]. Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde, 2015, 105(9): 752-755.
- [5] MENG J, HUO S N, ZHENG S C, et al. The determination of bacteria concentration and optimization of extraction method in the process of extracting genome [J]. Food Res Dev(食品研究与开发), 2016, 37(4): 172-175.
- [6] ZHU J, YE M L, LIU M J, et al. Identification and treatment of cell contamination caused by *Pseudomonas luteola* [J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2018, 31(5): 528-532, 537.
- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] ZHANG W Y, LU R Z, HUANG M, et al. Practice of clinical pharmacists participating in the treatment for a child with *Pseudomonas aeruginosa* Septicemia after leukemia chemotherapy [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(46): 4410-4412.
- [9] FAN B, HUANG F, ZHANG Y H, et al. Risk analysis of catheter-related bloodstream infection and thrombosis in patients with blood diseases undergoing peripheral intravascular central catheter(PICC) [J]. J Exp Hematol(中国实验血液学杂志), 2019, 27(1): 272-276.
- [10] 张霞辉, 万颖, 陈虎. 重症感染患者碳青霉烯类抗菌药物使用频度与革兰阴性菌耐药性的相关性[J]. 抗感染药学, 2018, 15(11): 1866-1867.
- [11] WANG P, GAO X G, ZHANG J L, et al. Use of Monte Carlo simulation to optimize vancomycin dosing regimens in MRSA-infected patients with renal dysfunction [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2012, 21(3): 335-338.
- [12] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [13] 汪柯, 林阳, 韩敏, 等. 连续性肾替代治疗患者亚胺培南/西司他丁的药动学研究进展[J]. 中国药房, 2009, 20(8): 623-625.
- [14] 约翰·霍普金斯. ABX 指南——感染性疾病的诊断与治疗[M]. 第二版. 北京: 科学技术文献出版社, 2012.
- [15] LIN Z, CHEN M F, CUI K, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese adult infection patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(1): 101-106.
- [16] CHEN C Y, ZHU S Y, ZHOU K T, et al. Retrospective analysis of nephrotoxicity and efficacy of vancomycin trough concentrations in patients with severe pneumonia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(9): 1188-1194.

收稿日期: 2018-09-26

(本文责编: 沈倩)