

1例泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染患者的药学监护

刘爽*, 吴东媛, 滕雪, 董梅[#](哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部, 哈尔滨 150081)

中图分类号 R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3726-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.41

摘要 目的:探讨临床药师在泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)感染患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例XDRAB感染的重症社区获得性肺炎患者的治疗,从初始用药方案评估、病原菌判定、治疗药物选择、不良反应处理等方面进行全面的药学监护并提出建议:给予莫西沙星0.4 g, ivgtt, qd+美罗培南0.5 g, ivgtt, q8 h+利奈唑胺0.6 g, ivgtt, q12 h, 进行初始抗感染治疗;给予头孢哌酮舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8 h+替加环素50 mg, ivgtt, q12 h, 抗XDRAB感染治疗;给予丁二磺胺腺苷蛋氨酸1.0 g, ivgtt, qd+还原型谷胱甘肽1.8 g, ivgtt, qd, 保肝治疗。结果:采用上述治疗25 d后,患者无发热,血象、肝功能指标降至接近正常值。结论:临床药师参与抗感染治疗及药学监护,积极为医师提供合理用药建议,有助于提高患者临床治愈率。

关键词 泛耐药鲍曼不动杆菌; 抗感染治疗; 药学监护

Pharmaceutical Care for a Case of Pan-drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Pulmonary Infection

LIU Shuang, WU Dong-yuan, TENG Xue, DONG Mei (Dept. of Pharmacy, Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infection. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the treatment for a severe pneumonia case of pan-drug resistant *A. baumannii* infection. Clinical pharmacists supplied overall pharmaceutical care and suggestions with respects to initial medication scheme evaluation, pathogen judgment, therapy drug selection, ADR disposal, etc., including anti-infective treatment of moxifloxacin 0.4 g, ivgtt, qd+meropenem 0.5 g, ivgtt, q8 h+linezolid 0.6 g, ivgtt, q12 h; anti-pan-drug resistant *A. baumannii* infection of cefoperazone sodium and sulbactam sodium 3.0 g, ivgtt, q8 h+tigecycline 50 mg, ivgtt, q12 h; liver protection of ademetonine 1, 4-Butanedisulfonate 1.0 g, ivgtt, qd+reduced glutathione 1.8 g, ivgtt, qd. **RESULTS:** After 25 d treatment, the patient hadn't been fevered, and hemogram and hepatic function index decreased to normal value. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacist should be engage in anti-infective treatment and pharmaceutical care, and provide physicians reasonable medication suggestion so as to promote care rate in the clinic.

KEYWORDS Pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*; Anti-infective therapy; Pharmaceutical care

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)为非发酵需氧革兰阴性杆菌,广泛分布于人体腔道及皮肤表面,是一种院内感染常见的重要机会性致病菌^[1]。近年来,多重耐药、泛耐药甚至全耐药的鲍曼不动杆菌菌株日趋增多。2013年的中国CHINET细菌耐药性监测网数据显示,AB临床分离率占不动杆菌属的89.2%,占全部革兰阴性菌的14.63%,对9种常用抗菌药物耐药率>50%^[2]。本文对临床药师参与1例泛耐药AB(Extensively drug resistant *A. baumannii*, XDRAB)感染重症社区获得性肺炎(Community-acquired pneumonia, CAP)患者的用药监护进行分析,探讨临床药师在抗感染药物治疗中的作用。

1 病例资料

患者,男性,40岁,身高172 cm,体质量67 kg。因“发热,伴咳嗽、咳痰、气促10 d”入院。患者入院前10 d无明显诱因发热,最高体温39.8℃,畏寒,阵发性咳嗽,咳少量黄白色黏痰,

偶带血丝,自服头孢克洛分散片,病情无缓解。入院前7 d就诊于外院,胸部CT示:双肺炎,心脏大,二尖瓣区钙化。予哌拉西林钠他唑巴坦+莫西沙星+替考拉宁+美罗培南抗感染治疗。入院前4 d患者病情加重,咳粉红色泡沫痰,不能平卧,胸部CT示双肺感染加重,出现呼吸困难、意识障碍,故转入我院重症监护室(ICU)。

既往病史:患者幼年时患风湿性心脏病;心房纤颤病史>3年。有磺胺类药物过敏史。

入院查体:体温38.4℃,呼吸32次/min,口唇发绀,听诊双肺呼吸音粗,双肺可闻及少量干啰音。心率89次/min,心界向左扩大,律不齐,心尖部可闻及舒张期杂音。白细胞计数(WBC)23.2×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分率(N%)89.0%,C反应蛋白127 mg/L。血气分析:pH 7.476,CO₂分压27.6 mmHg(1 mm Hg=133.322 Pa),O₂分压47.4 mm Hg,HCO₃⁻ 22.9 mmol/L,乳酸2.4 mol/L。心脏彩超示:风湿性心脏病,二尖瓣轻度狭窄。心电图示心房颤动。入院诊断:(1)重症CAP;(2)I型呼吸衰竭;(3)心律失常(房颤);(4)风湿性心脏病(二尖瓣狭窄伴关闭不全)。

2 治疗经过

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0451-86298563。E-mail:19810720luxixi@sina.com.cn

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0451-86298880。E-mail:mdhappy2006@hotmail.com

患者入住ICU,使用无创呼吸机辅助通气,予莫西沙星0.4 g, ivgtt, qd+美罗培南0.5 g, ivgtt, q8 h+利奈唑胺0.6 g, ivgtt, q12 h抗感染,奥司他韦抗病毒,氨溴索+标准桃金娘油化痰,磷酸肌酸钠营养心肌,低分子肝素钠预防血栓,莫沙必利促进胃动力,联合补钾利尿、营养支持、镇静、补液、维持电解质平衡等治疗。患者抗感染药物使用情况见表1。

表1 患者抗感染药物使用情况

Tab 1 The use of anti-infective agents

药物作用	药品名称	剂量	给药方法	用药时间
抗细菌	莫西沙星氯化钠注射液	0.4 g	ivgtt, qd	第1~4天
	注射用美罗培南	0.5 g+0.9%氯化钠注射液(NaCl)100 ml	ivgtt, q8 h	第1~7天
	利奈唑胺注射液	0.6 g	ivgtt, q12 h	第1~17天
抗真菌	注射用伏立康唑	0.2 g+0.9% NaCl 100 ml	ivgtt, q12 h (首剂加倍)	第4~17天
抗细菌	注射用美罗培南	1.0 g+0.9% NaCl 250 ml	ivgtt, q8 h	第11~15天
	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	3.0 g+0.9% NaCl 100 ml	ivgtt, q8 h	第15~25天
	注射用替加环素	50 mg+0.9% NaCl 100 ml	ivgtt, q12 h (首剂加倍)	第15~25天
	利奈唑胺片	0.6 g	po, q12 h	第17~20天
抗真菌	伏立康唑片	0.2 g	po, q12 h	第17~20天

入院第2天,患者体温37.8℃。第4天,患者体温降至正常,咳嗽,痰量少,血象未有下降,痰涂片检出革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、真菌孢子及假菌丝,G试验强阳性,嗜肺军团阴性,停用莫西沙星,予伏立康唑抗真菌治疗。第5天,患者肝功能示丙氨酸转氨酶(ALT)98 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)93 U/L,碱性磷酸酶(AKP)163 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)193 U/L,予异甘草酸镁保肝治疗。第7天,患者病情平稳,无发热,WBC $15.8 \times 10^9 L^{-1}$,N% 78.3%,痰细菌涂片示革兰阴性球杆菌生长,痰细菌培养示生长不动杆菌,痰真菌培养示白色念珠菌(+++),停用美罗培南。肝脏转氨酶进行性升高,加强保肝治疗。第9天,痰涂片示革兰阴性球杆菌(+),痰真菌培养示白色念珠菌(+),G试验仍强阳性,肝功能略有好转。第10天,患者病情出现反复,体温38.6℃,静息状态下有气短、咳嗽、咳痰带血、尿量减少,听诊右肺可闻及湿啰音,WBC $20.6 \times 10^9 L^{-1}$,N% 82.5%,加用美罗培南。肝脏转氨酶逐渐下降,继续保肝治疗。抗感染治疗效果不佳,反复发热。第13天,患者体温38.4℃,咳痰带血,气短,不能平卧,心率145次/min,胸部CT示双肺炎症加重,以右肺为主。第15天,痰培养结果示:XDRAB生长,仅对多黏菌素B、米诺环素、复方新诺明敏感,对美罗培南、亚胺培南、三/四代头孢菌素、喹诺酮类、氨基糖苷类等均耐药。临床药师建议停用美罗培南,换用头孢哌酮钠舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8 h+替加环素50 mg, ivgtt, q12 h(首剂加倍)。第17天,患者心慌气短症状改善,体温、血象逐渐下降,痰培养再次为XDRAB,药敏结果与上次相同,将利奈唑胺、伏立康唑调整为口服给药。肝功能指标再次出现升高:ALT 132 U/L、AST 95 U/L、 γ -GGT 315 U/L、总胆红素(TBIL)97.7 $\mu mol/L$ 、直接胆红素(DBIL)45.8 $\mu mol/L$,考虑为药物性肝损伤,停用原保肝药,换用丁二磺酸腺苷蛋氨酸1.0 g, ivgtt, qd+还原型谷胱甘肽1.8 g, ivgtt, qd。第21天,患者病情平稳,无发热,偶咳嗽,无痰中带血,肝功能恢复正常。肺CT示患者肺内感染得到有效

控制,左肺炎症明显吸收,右下肺及胸膜处病灶呈实变影,痰培养AB生长,替加环素+头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗有效,停用利奈唑胺、伏立康唑,其余治疗不变。第25天,患者无发热,症状好转,生命体征平稳,血象正常,肝功能指标降至接近正常值,转回普通病房继续治疗。

3 用药分析及药学监护

3.1 重症肺炎的初始抗感染治疗

患者症状、体征、辅助检查结果及院外诊疗经过,符合2007年美国胸科学会(AST)和美国感染病学会(IDSA)制定的重症CAP的诊断标准^[3],确诊为重症CAP。《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[4]指出:确诊为重症CAP要尽早应用强力广谱抗生素,降低感染在早期迅速进展的可能。

重症CAP常见用药方案为:碳青霉烯类/加酶抑制剂的 β -内酰胺类+氨基糖苷类(如:阿米卡星)/“呼吸”喹诺酮类(如莫西沙星、左氧氟沙星等),必要时可联合应用抗球菌药(如万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等)及抗真菌药(如伏立康唑、两性霉素B等)^[5]。

该例患者风湿性心脏病史>30年,发病10 d,外院应用广谱抗菌药治疗7 d后病情加重,感染控制不佳,考虑为多种耐药菌混合感染,入我院后经验性选用莫西沙星+美罗培南+利奈唑胺。莫西沙星肺内浓度较高,美罗培南、利奈唑胺肺内分布良好,并覆盖了常见致病菌及不典型致病菌,包括铜绿假单胞菌、超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阴性杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等耐药菌。第4天,气管插管痰涂片检出真菌孢子及假菌丝,G试验强阳性,考虑侵袭性真菌感染,予伏立康唑抗真菌治疗。

用药期间,临床药师对患者进行药学监护:关注患者体温、咳嗽、咳痰变化情况;关注血象、肝肾功、细菌培养及药敏试验等检查结果;告知护士控制药物的给药时间(美罗培南15~30 min;莫西沙星90 min,利奈唑胺30~120 min);监测患者可能出现的药品不良反应。

3.2 XDRAB 感染的治疗

患者在入院第15天、第17天痰细菌培养均检出XDRAB,均为晨起深部痰,且药敏结果相同。同时,该患者除了有细菌感染发热、血象指标升高外,还具有基础性疾病、接受机械通气、使用广谱抗菌药物时间长等高危感染因素,因此考虑该患者培养出的AB为感染病原菌而非定植菌。

根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[6]对XDRAB感染的治疗原则,主要包括根据药敏试验结果选药、联合用药、较大剂量及长疗程治疗等。药敏试验示XDRAB对美罗培南、亚胺培南等抗菌药物均耐药,仅对多黏菌素B、米诺环素、复方新诺明敏感,但该患者对磺胺类药物过敏,多黏菌素B在国内不易购买,米诺环素口服制剂不适合重症患者,故临床药师建议将美罗培南换为头孢哌酮钠舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8 h+替加环素50 mg, ivgtt, q12 h。

该患者药敏结果示对头孢哌酮钠舒巴坦钠耐药,但林孟相等^[7]研究表明,危重患者痰培养及创口引流液检出对头孢哌酮钠舒巴坦钠提示中介或耐药的XDRAB,对其使用头孢哌酮

舒巴坦钠+替加环素治疗后感染症状明显好转。Dent LL等^[8]报道,AB混合感染发生率高达57%,常与葡萄球菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌等混合感染,头孢哌酮钠舒巴坦钠+替加环素具有很好的协同作用,对ICU中XDRAB肺部感染的患者具有较好的临床效果。

我国AB对头孢哌酮钠舒巴坦钠耐药率较低(2012年33.0%,2013年36.4%),仅高于多黏菌素B^[9]。龚裕强等^[10]的体外药敏试验显示,XDRAB对头孢哌酮钠舒巴坦钠中介或耐药,但在安全范围内加大剂量,治疗有效率达61.9%。ESBLs是导致AB对碳青霉烯类等 β -内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制,舒巴坦可与不动杆菌属的青霉素结合蛋白PBP2结合,抑制多种ESBLs,对不动杆菌具有直接的抗菌活性。不动杆菌对舒巴坦耐药,体内应用时,随着舒巴坦浓度的增加,被抑制的不动杆菌累积比例逐渐升高。当舒巴坦浓度为8 mg/L时,约90%不动杆菌得到抑制,从而取得满意的治疗效果^[11]。

替加环素是第一个应用于临床的甘氨酸环素类抗生素,比米诺环素多1条长侧链,从而靶位结合力及抗菌外排作用增强,对不动杆菌有杀菌能力,耐药率仅为2.0%^[12]。

用药期间临床药师需密切关注患者病情变化,并对可能出现的不良反应进行监测,例如皮疹、肠道菌群失调、二重感染、胃肠道反应、凝血功能异常、肝肾功损害、电解质紊乱和视觉障碍、血胆红素及尿素氮升高等。

3.3 肝功能受损的原因与治疗

经监测,患者在治疗期间出现2次肝功能不全。该患者无肝脏基础疾病,考虑为患者缺血、缺氧等应激状态导致的器官功能受损,还与伏立康唑、莫西沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠等经肝排泄药物产生的不良反应有关^[13]。

第5天起,患者肝转氨酶等指标进行性升高,予门冬氨酸鸟氨酸进行保肝治疗。门冬氨酸鸟氨酸可与循环中 NH_4^+ 等有毒代谢物结合,临床药师认为其未出现肝性脑病倾向,故建议换为抗炎类保肝药异甘草酸镁,医师采纳建议,但用药后患者转氨酶未见下降。第7天增加复方二氯醋酸二异丙胺,治疗后肝功能逐渐好转。

第17天,患者肝功能指标再次出现异常,胆红素较前明显升高,TBIL 97.7 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 45.8 $\mu\text{mol/L}$,临床药师考虑为胆汁淤积性肝功能损害,建议予丁二磺酸腺苷蛋氨酸+还原型谷胱甘肽。腺苷蛋氨酸属于缓解胆汁淤积的药物,能从多途径保护肝细胞,增加膜流动性,促进肝细胞摄取胆汁酸和分泌胆汁,解除胆汁淤积;还原型谷胱甘肽为保肝解毒药,能活化氧化还原系统,促进肝脏酶活性,对抗自由基对肝脏的损害^[14]。治疗5 d后,肝功能恢复正常。

4 结语

AB具有强大的获得耐药性和克隆传播的能力,XDRAB肺部感染治疗难度大、病死率高。临床药师要充分发挥药学专业技能,协助医师分析病原学及药敏结果,提供合理用药建议。同时,在患者用药过程中加强药学监护,密切监测患者用

药效果及用药安全,出现不良反应时分析原因并及时处理,以促进临床合理用药,提高患者临床治愈率。

参考文献

- [1] Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(12): 751.
- [2] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 369.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(Suppl 2): S27.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651.
- [5] 罗百灵, 李秀英, 王丽静. 影响重症肺炎预后的多个因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(3): 502.
- [6] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76.
- [7] 林孟相, 郭蕾, 郭献阳, 等. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍氏不动杆菌感染临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(8): 1 906.
- [8] Dent LL, Marshall DR, Pratap S, et al. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, doi: 10.1186/2334-10-196.
- [9] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 322.
- [10] 龚裕强, 林丽娜, 魏大臻, 等. 21例泛耐药鲍氏不动杆菌肺炎治疗分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 2(21): 264.
- [11] Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(1): 45.
- [12] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23(4): 332.
- [13] 张瑜, 何乐, 方洁, 等. 1例泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者的治疗策略探讨[J]. 中国药房, 2012, 23(30): 2 792.
- [14] 沈志祥, 陈瑜, 邵宗鸿, 等. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 252.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-05-21)

(编辑:陶婷婷)