

30例泛耐药革兰阴性杆菌感染病例的药物治疗方案评价[△]

方维军*,张艳丽,袁曼(上海市松江区中心医院药剂科,上海 201600)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1928-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.18

摘要 目的:探讨临床药师参与会诊泛耐药细菌感染病例的药物治疗效果和策略。方法:回顾性分析我院临床药理学室2011—2013年临床药师参与会诊泛耐药革兰阴性杆菌感染病例30例的药物治疗情况,对患者感染部位、泛耐药细菌的标本来源、细菌种类分布、用药方案、会诊意见采纳情况、临床疗效等进行评估。结果:我院泛耐药革兰阴性杆菌种类主要包括泛耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,感染部位主要为肺部感染(18例,60.0%)和泌尿系统感染(6例,20.0%)。30例病例中,男性21例(70.0%),女性9例(30.0%);采用单药治疗的有19例,有效率为78.9%;采用联合治疗的有10例,有效率为90.0%。会诊意见采纳率为96.7%,治疗有效率为83.3%。结论:无论单药治疗还是联合治疗方案中,头孢哌酮/舒巴坦和丁胺卡那霉素均具有一定优势;多西环素用于联合治疗方案中,可大大提高治愈率,在泛耐药细菌感染的治疗中性价比较高。临床药师参与用药临床会诊,对提高药学服务水平有着显著的实际意义。

关键词 泛耐药细菌;药物治疗方案;临床药师;革兰阴性杆菌

Evaluation on Medication Regimens of 30 Reports of Pan-drug Resistant Gram-negative Bacilli Infection in Our Hospital

FANG Wei-jun, ZHANG Yan-li, YUAN Man (Dept. of Pharmacy, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summary the efficacy of clinical pharmacist consultation on pan-drug resistant bacterial infection and analysis and explore the therapy of pan-drug resistant bacterial infection. METHODS: The therapy of 30 cases with clinical pharmacist consultation on pan-drug resistant bacterial infection in our hospital from 2011 to 2013 was retrospective analyzed. The samples source of pan-drug resistant bacterial, distribution of bacterial, medication regimen, consultation comments adoption and efficacy outcome were evaluated. RESULTS: The main pan-drug resistant gram-negative bacilli in our hospital were *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumonia* and *Pseudomonas aeruginosa*; the main infection sites were lung and urinary system. In the 30 cases, 21 were male (70.0%) and 9 were female (30.0%); 18 were lung infection (60.0%), 6 were urinary system infection (20.0%). Totally 19 cases were treated by monotherapy with the effective rate of 78.9%, 10 cases were treated by combination therapy with the effective rate of 90.0% and the consultation adopted rate was 96.7% with the effective rate of 83.3%. CONCLUSIONS: Either monotherapy or combination therapy, cefoperazone sulbactam and amikacin have certain advantages. Doxycycline can greatly improve the cure rate in the combination therapy and has higher price performance in the treatment of pan-drug resistant bacterial infection.

KEYWORDS Pan-drug resistant bacterial; Drug therapeutic regimen; Clinical pharmacist; Gram-negative bacilli

抗菌药物的广泛使用甚至滥用,造成了细菌耐药现象逐年上升。在欧美发达国家抗菌药物的使用量大致占到10%,而在我国则高达50%。据报道,在美国住院患者中每年发生院内感染约200万例,其中9万例死亡,70%院内获得性感染已经对临床上常用的抗菌药物产生耐药性。我国2010年全国细菌耐药监测结果显示,整体细菌耐药现象较为严重,有些细菌呈多重耐药特点。因此,细菌耐药性已成为全世界所面临的巨大挑战,各个国家都已高度重视。尤其泛耐药细菌的感染一直是临床治疗重症感染时的难题。泛耐药细菌主要指对1~2种潜在活性的药物(主要指替加环素和/或多黏菌素)敏感的菌株或是指对目前所能获得的抗菌药物均耐药的菌株^[1-2]。其中,临床常见的泛耐药革兰阴性杆菌有:鲍曼不动杆菌、铜绿

假单胞菌、肺炎克雷伯菌等,它们具有生存能力强、定植发生率高、细菌耐药性高的特点^[3-4]。因此,对于泛耐药细菌感染的治疗方案需要在临床实践中不断摸索。我院临床药师自2009年起,接受临床用药会诊已超过450例病例,其中包括泛耐药细菌的治疗方案。本文就2011—2013年间会诊的30例泛耐药革兰阴性杆菌感染的病例的治疗方案进行回顾性探讨与分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于我院临床药理学室2011—2013年临床药师会诊的泛耐药革兰阴性杆菌感染的病例30例。每一会诊病例均有详细记录,包括申请会诊时间、科室、医师、患者基本资料、基本情况、实验室检查结果、入院诊断、会诊前用药、拟会诊要点、会诊建议、会诊后用药、跟踪随访、会诊小结。

1.2 评价指标

[△] 基金项目:上海市卫生局科研课题(No.20124051)

* 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:021-67720509。E-mail:yiwei69fang@aliyun.com

1.2.1 泛耐药细菌的判定及入选标准 泛耐药细菌主要是指仅对1~2种潜在活性的药物(主要指替加环素和/或多黏菌素)敏感的菌株或是指对目前所能获得的抗菌药物全部耐药的菌株。本文采集的是泛耐药革兰阴性杆菌感染病例,不包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素的肠球菌(VRE)等革兰阳性球菌。

1.2.2 疗效评价 以2004年原卫生部颁布的《抗生素临床研究指导原则》为标准评价疗效。痊愈:症状、体征、实验室检查结果和病原学检查结果4项恢复正常;好转:病情明显好转,但上述4项有1项未完全恢复正常,细菌转为定植无症状,视为有效;无效:用药72h后病情无明显进步或有加重者^[9]。临床治疗转归中,痊愈出院和好转出院均视为有效;未愈自动出院或死亡的均归为无效。

2 结果

2.1 患者及感染部位分布

30例会诊病例中,男性21例,占70.0%;女性9例,占30.0%;年龄最大者90岁,最小者43岁,平均年龄72岁。感染部位分布见表1(个别患者同时存在2个部位感染,故合计例数>实际例数)。

表1 感染部位分布

Tab 1 Distribution of culture samples

感染部位	例数	构成比, %
肺部感染	18	60.0
泌尿系统感染	6	20.0
胆腹腔感染	3	10.0
局部伤口感染	3	10.0
血液感染	1	3.3
合计	31	100

2.2 培养标本及细菌种类分布

30例会诊病例的培养标本分布见表2;细菌种类分布见表3。

表2 培养标本分布

Tab 2 Distribution of infection sites

标本来源	例数	构成比, %
痰	17	56.7
尿	6	20.0
引流液	4	13.3
局部分泌物	2	6.7
血液	1	3.3
合计	30	100

表3 细菌种类分布

Tab 3 Distribution of bacterial species

细菌种类	例数	构成比, %
鲍曼不动杆菌	19	63.3
肺炎克雷伯菌	6	20.0
铜绿假单胞菌	5	16.7
合计	30	100

2.3 会诊意见采纳情况

30例会诊病例中,临床医师对会诊建议的采纳为29例,占96.7%;仅1例未采纳。会诊意见采纳情况见表4。

表4 会诊意见采纳情况

Tab 4 Reception of consultation comments

采纳情况	例数	构成比, %
完全采纳	23	76.7
采纳+后续调整	6	20.0
未采纳	1	3.3
合计,例	30	100

2.4 用药方案及疗效转归

30例会诊病例用药方案中,1例未予使用抗菌药物,疗效为好转。19例单药治疗,有效率为78.9%。其中,A方案9例:头孢哌酮/舒巴坦3g, q8h, ivgtt; B方案7例:亚胺培南/西司他汀1g, q8h, ivgtt或美罗培南1g, q8h, ivgtt; C方案3例:丁胺卡那霉素0.4g, qd, ivgtt。10例联合治疗,有效率为90.0%。其中,D方案5例:丁胺卡那霉素0.4g, qd, ivgtt+头孢哌酮/舒巴坦3g, q12h, ivgtt; E方案2例:丁胺卡那霉素0.4g, qd, ivgtt+亚胺培南/西司他汀0.5g, q8h, ivgtt; F方案3例:多西环素0.2g, q12h, ivgtt+头孢哌酮/舒巴坦3g, q12h, ivgtt。用药方案及临床疗效见表5。

表5 用药方案及临床疗效(例)

Tab 5 Medication regimens and clinical efficacy(case)

用药方案	例数	痊愈	好转	无效	有效率, %
单药治疗					
A方案	9	1	7	1	
B方案	7	3	1	3	
C方案	3	1	2	0	
合计,例	19	5	10	4	78.9
联合治疗					
D方案	5	1	3	1	
E方案	2	1	1	0	
F方案	3	1	2	0	
合计,例	10	3	6	1	90.0

3 讨论

3.1 泛耐药细菌的分布

本文分析了泛耐药革兰阴性杆菌感染的治疗问题,临床常见的菌种有鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,感染部位主要为肺部感染和泌尿系统感染,占80%,部分患者存在多部位感染。感染患者的平均年龄为72岁,大多为重症患者,并伴有多种基础疾病。由于寿命的延长,我国已进入了老年社会,老年人体弱、免疫功能低下、住院时间较长、长期应用抗菌药物、应用免疫抑制剂等均是引发泛耐药细菌感染的高危因素。这些泛耐药细菌均为医院性条件致病菌^[9],是住院患者常见的病原体,尤其对重症监护病房和有免疫缺陷的患者,其主要可引起医院获得性肺炎尤其是呼吸机相关性肺炎、菌血症、尿路感染、伤口感染、继发性脑膜炎,亦可引起腹膜炎、心内膜炎等。对于危重患者,全身情况差、机体屏障受损,一旦发生泛耐药细菌感染,可严重影响其预后。因此,对于这些高危患者,一定要严格预防耐药菌的交叉感染^[7],同时进行积极的全身营养和脏器功能支持,尽可能减少有创操作,保护屏障功能的完整性。

3.2 泛耐药细菌感染的治疗方案

30例会诊病例中,15例仅对丁胺卡那霉素(或妥布霉素)和多黏菌素敏感,另15例全部耐药。采用单药治疗的有19例,有效率为78.9%;采用联合治疗的有10例,有效率为90.0%;1例未予使用抗菌药物。

3.2.1 单药治疗方案策略 19例单药治疗方案中,16例采用了含舒巴坦的 β -内酰胺类复合制剂或碳青霉烯类药物并增加给药剂量或频次的方法,包括头孢哌酮/舒巴坦3 g, q8 h, ivgtt或亚胺培南西司他汀1 g, q8 h, ivgtt或美罗培南1 g, q8 h, ivgtt, 12例有效, 4例无效;另3例选择了唯一敏感药物丁胺卡那霉素0.4 g, qd, ivgtt, 均有效。在本文泛耐药细菌感染病例中,因为多黏菌素无法获得,丁胺卡那霉素是可选抗菌药物中唯一敏感几率较高的药物,其体外、体内的敏感性获得基本一致。头孢哌酮/舒巴坦因通常不在药敏试验的目录中,不确定其敏感性,故从未进行药敏试验的抗菌药物中经验性选用^[8]并增加常用剂量,也取得了一定疗效,有效率约88.9%。可见,含舒巴坦制剂(头孢哌酮/舒巴坦)有一定优势,尤其对碳青霉烯类药物均耐药的不动杆菌,可能还存在一定活性^[9]。

3.2.2 联合治疗方案策略 联合治疗方案共10例,9例有效,有效率为90.0%。包括:丁胺卡那霉素0.4 g, qd, ivgtt+头孢哌酮/舒巴坦3 g, q12 h, ivgtt;丁胺卡那霉素0.4 g, qd, ivgtt+亚胺培南/西司他汀0.5 g, q8 h, ivgtt;多西环素0.2 g, q12 h, ivgtt+头孢哌酮舒巴坦3 g, q12 h, ivgtt。本文联合治疗方案中,主要选择了单药治疗中有优势的两种药:头孢哌酮/舒巴坦和丁胺卡那霉素,其相互联合或联合其他药物,效果更胜于单药治疗。另外,四环素类的老药多西环素,有多篇文献报道了在泛耐药不动杆菌治疗中的成功案例^[10],其在本研究中也多次被应用于联合治疗方案中,有效率为100%。由于多西环素在临床抗感染治疗中被选择的几率极低,其耐药率也大大降低,而且多西环素作为我院35种目录中的常备药物,价格便宜,比替加环素更易获得,所以在泛耐药细菌感染治疗中,有着性价比较高的地位。我们将在今后的治疗中重点关注,多积累病例。

3.3 泛耐药细菌感染的治疗思路

总结本文的治疗经验,对于临床上泛耐药的治疗思路,首先要排除是否定植菌;若确为感染菌,除了根据药敏试验选择用药外,通常可选择本院现阶段该菌株相对敏感的药物或中介药物联合头孢哌酮/舒巴坦给予联合治疗,给足剂量和疗程,并采取相关措施,如引流通畅、更换导管等。尽管目前对泛耐药细菌感染还没有最优化的治疗方案,但通过增加药物剂量、延长滴注时间,甚至改变给药途径以达到最佳的药动学/药效学,仍有希望找到切实可行的治疗方案^[10]。目前认为,选择中介药物给予足够的剂量及合理联合用药,体内不一定无效;更重要的是,在疾病治疗初期制订抗感染方案时,切忌盲目用药、频繁换药,不要把抗菌药物作为治疗疾病的保险用药;同样的疗效,抗感染药使用越简单越好,这样才能降低细菌的耐药率。

3.4 临床药师在药物治疗方案决策中的作用

本文报道了泛耐药细菌感染治疗的情况,单药治疗的有效率为78.9%,联合治疗的有效率为90.0%;会诊意见采纳率为96.7%,治疗有效率为83.3%,说明临床药师在抗感染治疗中发挥了重要作用。临床药师在药物特性、药理作用、药动学、药物相互作用、药品不良反应、药物疗效跟踪评价等方面有其专业优势,在临床会诊中可发挥重要作用,并取得良好的治疗效果。我院临床药师参与各种临床药物治疗方案会诊已累计大于450例,积累了丰富的经验。临床药师在会诊前了解临床会诊目的、需要解决的主要矛盾,查看病历,了解患者整体病情和治疗过程、用药方案预拟准备,听取床位医师病情汇报,通过沟通达成共识并给予确切用药方案及注意事项的建议,全程跟踪随访,根据病情变化随时调整用药方案,不仅取得了临床良好的治疗效果,也有效地积累了经验,提高了自身参与临床治疗的能力。因此,临床药师参与用药临床会诊,对提高药学服务水平有着显著的实际意义。

参考文献

- [1] 卫生部.多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南:试行[J].药物不良反应杂志,2011,13(2):108.
- [2] Matthew E, Patra FK. The diversity of definitions of Multi drug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Med Microbiol*, 2006, 55:1 619.
- [3] Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital out-break of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Clin Microbiol*, 2000, 38(11):4 086.
- [4] 倪语星. 细菌耐药及其临床[J]. 辽宁医学杂志, 2005, 19(6):281.
- [5] 董海燕,董亚琳.危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药学监护分析[J].中国药房,2010,21(30):2 878.
- [6] 魏艳艳,熊自忠.泛耐药研究进展[J].安徽医药,2009,13(1):6.
- [7] 瞿洪平,杨莉,王枫,等.泛耐药鲍曼不动杆菌院内感染的防治体会:附4例报告[J].内科理论与实践,2006,1(2):134.
- [8] 梁智明,梁碧怡.临床药师会诊多重耐药及泛耐药细菌感染79例分析[J].中国药房,2011,22(22):2 098.
- [9] 石岩,刘大为.多重耐药的鲍曼不动杆菌治疗探索[J].中国处方药,2006,9(54):17.
- [10] 王临英,黄文祥.泛耐药鲍曼不动杆菌的防治进展[J].重庆医学,2010,39(20):2 808.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2015-02-01)

(编辑:李 劲)