

纵隔感染并发严重脓毒症患者的药学监护

闫荟羽^{1*}, 李馨², 宋燕青¹, 张四喜^{1#} (1. 吉林大学第一医院药品管理部, 长春 130021; 2. 吉林大学第二医院药品管理部, 长春 130041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1992-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.40

摘要 目的:探讨临床药师对纵隔感染并发严重脓毒症患者的药学监护模式和内容。方法:临床药师参与1例纵隔感染并发严重脓毒症患者的药物治疗,从药物选择、剂量、疗效、疗程及不良反应等方面制订个体化药物治疗方案,并提供药学监护。患者的初始抗感染方案为美罗培南1.0 g, ivgtt, q8 h+万古霉素0.75 g, ivgtt, q12 h, 感染控制不理想,临床药师建议更改为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, ivgtt, q8 h+甲硝唑氯化钠注射液0.5 g, ivgtt, q8 h; 后考虑厌氧菌感染, 更换为左氧氟沙星0.5 g, ivgtt, qd; 并对抗全身炎症反应、降脱水、肠内营养等方面提出建议。结果:医师采纳临床药师建议,患者在ICU治疗14 d后,顺利脱离呼吸机,体温正常,血常规较前明显下降,各项生命体征平稳,转出ICU继续巩固治疗。结论:临床药师的个体化药学监护,为临床合理用药提供了可靠的依据,保证了患者用药的安全、有效。

关键词 纵隔感染; 严重脓毒症; 药学监护; 临床药师

Pharmaceutical Care for Mediastinal Infection Patient with Severe Sepsis

YAN Huiyu¹, LI Xin², SONG Yanqing¹, ZHANG Sixi¹ (1. Dept. of Drug Administration, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Dept. of Drug Administration, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the model and content of pharmaceutical care for a mediastinal infection patient with severe sepsis. METHODS: Clinical pharmacists participated in drug therapy for a mediastinal infection patient with severe sepsis and formulated therapy plan in respects of drug selection, dose, therapeutic efficacy, treatment course and ADR, etc. They also provided pharmaceutical care for the patient. The initial anti-infective plan was as follows: meropenem 1.0 g, ivgtt, q8 h+vancomycin 0.75 g, ivgtt, q12 h. Due to poor infection control effect, clinical pharmacists suggested changing therapy plan: Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection 4.5 g, ivgtt, q8 h+Metronidazole and sodium chloride injection 0.5 g, ivgtt, q8 h. And then anti-infective plan was replaced considering about anaerobic infection, as levofloxacin 0.5 g, ivgtt, qd. Clinical pharmacists provide suggestions on anti-systemic inflammatory response, dehydration relief, enteral nutrition and other aspects. RESULTS: The physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists. After 14 days of treatment in ICU, the patient took off ventilator; the patient's body temperature returned to normal, and blood routine decreased significantly compared to before treatment; the vital signs were stable, then the patient was transferred out of the ICU to consolidate the treatment. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in individualized pharmaceutical care, and provide reliable evidence for rational drug use to guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS Mediastinal infection; Severe sepsis; Pharmaceutical care; Clinical pharmacists

纵隔感染是一种急性或慢性的纵隔炎症,发病率低,临床较为少见。急性纵隔感染多形成脓肿,病情严重,发展迅速,易并发脓毒性休克、中毒性心肌炎、多器官功能衰竭等重症,是一种致死性疾病^[1]。纵隔感染常发生在胸骨劈开心脏术后,发生率为0.4%~5.0%,死亡率为16.5%~47.0%,感染的病原菌一般为金黄色葡萄球菌;纵隔感染也常继发于口咽部感染,死亡率为20%~60%;头颈部感染并发下行性坏死纵隔炎中,60%为牙源性,约71.5%为β-溶血性链球菌感染^[2]。纵隔感染的主要治疗措施是外科纵隔引流及抗感染治疗。本文通过临床药师参与1例因食管损伤致纵隔感染并发严重脓毒症患者的药物治疗过程,探讨临床药师在参与个体化药物治疗方案中的作用。

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0431-88782573。
E-mail: yanhuiyu4223901@sina.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。
电话:0431-88782573。E-mail: sixi100@sohu.com

1 病例资料

患者女性,51岁。因“胸骨后疼痛4 d”入吉林大学第一医院(以下简称“我院”)。予头孢唑肟钠2.0 g, ivgtt, bid抗感染治疗。第2天,全身麻醉下行胸腔镜辅助小切口双侧纵隔切开引流、脓胸廓清术。术后第2天,患者呼吸机参数设置较高,全身广泛皮下气肿,生命体征不稳定,偶有休克,为行机械通气及进一步稳定生命体征转入重症监护病房(ICU)。转科后查体:体温36.5℃,脉搏152次/min,呼吸45次/min,血压140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。全身皮肤张力略高,触诊颜面部、颈部、胸腹部、会阴区、四肢等均有握雪感;双眼睑轻度水肿,球结膜轻度水肿,双侧瞳孔等大等圆,直径约3.0 mm,对光及压眶反射迟钝;口唇发绀;双肺叩诊呈鼓音,听诊呼吸音减弱,未闻及明显干湿啰音;心率152次/min,节律不齐,心音减弱;腹部膨隆、质韧,未见胃肠型和蠕动波,肠鸣音弱。动脉血气分析:pH 7.29,二氧化碳分压(PaCO₂) 55 mm Hg,血氧分压(PaO₂) 27 mm Hg,实际HCO₃⁻ 26.4 mmol/L,剩余碱(BE) 0.2

mmol/L, 血乳酸(Lac) 4.3 mmol/L, 血钾(K⁺) 3.9 mmol/L, 色素素(THbc) 133 g/L; 心电图: 窦性心动过速、心肌缺血。入院诊断: (1) 纵膈气肿; (2) 纵膈脓肿; (3) 胸腔积液; (4) 心包积液。

2 治疗过程与药学监护

入院第4天, 患者血常规示白细胞(WBC) $16.1 \times 10^9 L^{-1}$, 中性粒细胞百分比(NEU%) 94.3%; 降钙素原(PCT) 0.90 $\mu g/L$; 胸片示双肺野密度增高, 可见大片状密度增高影, 胸壁皮下软组织内可见气体密度影。给予机械通气、抗感染、抗休克、改善循环、稳定内环境、保护脏器及对症支持治疗。其中, 抗感染方案选用美罗培南 1.0 g, ivgtt, q8 h+万古霉素 0.75 g, ivgtt, q12 h; 并于乌司他丁 30万 IU, ivgtt, q8 h 抗全身炎症反应。药学监护点: (1) 监测患者感染症状变化及实验室检查指标。(2) 监测可能的药品不良反应: 万古霉素的不良反应主要为耳毒性和肾毒性, 应留意患者听力并监测肾功能, 且其滴注时间 > 60 min, 防止红人综合征等不良反应发生; 美罗培南的中枢神经系统不良反应发生率 < 0.1%, 但也应监测患者神经系统症状, 如意识状态和痉挛等; 乌司他丁用药期间需监测过敏反应、血常规、肝功能等。(3) 使用泮托拉唑注射液 40 mg, ivgtt, q12 h 预防上消化道出血, 需关注合并用药的药物相互作用。(4) 患者肝/肾功能正常, 无需调整美罗培南、万古霉素的剂量。

第5天, 患者血常规示 WBC $18.7 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 92.7%, 白蛋白(Alb) 32.2 g/L, B型钠尿肽 682.0 pg/ml; 凝血常规: 凝血酶原时间 13.3 s, 纤维蛋白原 4.85 g/L, D-二聚体 21.52 $\mu g/ml$; 心肌标志物: 肌钙蛋白 0.38 ng/ml, 肌红蛋白 558.80 ng/ml, 肌酸激酶同工酶 8.80 ng/ml。补充临床诊断: 肺部感染、呼吸衰竭、休克、脓胸、纵膈积气、皮下气肿、酸碱平衡失调、代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒、高乳酸血症。给予气管切开, 同时行肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT)。予氢化可的松 200 mg, ivgtt, qd 抗全身炎症反应。药学监护点: (1) 广谱抗菌药物治疗时需注意抗生素相关性腹泻; (2) 临床药师建议行 CRRT 治疗期间调整药物剂量, 美罗培南可维持 1.0 g, q8 h, 万古霉素调整为 0.75 g, qd 或 qod, 医师将万古霉素给药频率确定为 qd; (3) 使用糖皮质激素氢化可的松时, 需监测消化道出血、血糖及电解质等情况。

第6天, 患者呼吸机模式为双水平正压呼吸(BiPAP), 吸气压力水平(Pi) 35 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.1 kPa), 呼吸频率(R) 25 次/min, 呼气末正压(PEEP) 8 cm H₂O, 压力支持(PS) 27 cm H₂O, 吸入氧浓度(FiO₂) 80%, 血氧饱和度(SpO₂) 97%。CRRT 治疗模式为连续性静-静脉血液滤过(CVVH)。尿量 1 287 ml, 胸腔引流量 200 ml, 纵膈引流量较大; 球结膜水肿, 四肢轻度水肿, 皮下气肿基本消退; 听诊呼吸音略粗, 右下肺可闻及少量湿啰音; 肠鸣音约 3 次/min; 血常规示 WBC $18.1 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 90.9%, Alb 31.2 g/L。予呋塞米 30 mg, iv, prn+甘露醇 50 g, ivgtt, q8 h 降脱水, 同时继续 CRRT, 肠内营养混悬液 500 ml, 鼻饲。药学监护点: (1) 患者 WBC 呈上升趋势, 体温波动, 间断发热, 胸片示肺部炎症略消退, 故维持药物治疗方案。(2) 患者球结膜水肿, 给予甘露醇降脱水。甘露醇可增加呋塞米的利尿作用, 联用需注意剂量, 并监测血电解质、肝/肾功能及听力。(3) 临床药师考虑患者可能存在食管瘘, 入院后未进食, 应用双歧杆菌四联活菌片调节胃肠菌群失调。双歧杆菌四联活菌片为活菌制剂, 临床药师提醒护士须冷藏贮存, 给药时注

意与抗菌药物至少间隔 2 h 使用。(4) 患者感染严重, 机体处于高代谢状态, Alb 偏低, 故营养支持向少量肠内营养过渡。

第7天, 患者病情好转, 气道阻力下降, PEEP 8 cm H₂O, FiO₂ 65% 条件下, 其 SpO₂ 99%, 动脉血气分析示 PaO₂ 190 mm Hg。听诊双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音。辅助检查: 血常规示 WBC $16.3 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 86.4%, Alb 25.5 g/L, PCT 0.26 $\mu g/L$; 真菌 D-葡聚糖 < 50 pg/ml; K⁺ 3.4 mmol/L。补充临床诊断: 严重脓毒症。暂停 CRRT, 停用呋塞米, 予肠内营养混悬液 800 ml, 鼻饲。药学监护点: (1) 患者 24 h 尿量达标, 球结膜仍水肿, 继续应用甘露醇降颅压, 观察肌酐变化; (2) 患者肠鸣音约 4 次/min, 需保持大便通畅; (3) 患者无发热, 真菌 D-葡聚糖 < 50, PCT 正常, 抗感染方案暂不调整, 监测肝/肾功能。

第9天, 患者体温 37.5 °C, 血常规示 WBC $16.5 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 87.9%, Alb 33.3 g/L, PCT 0.25 $\mu g/L$, 肌酐 124.0 $\mu mol/L$ 。药学监护点: (1) 患者使用美罗培南+万古霉素 6 d, 仍间断发热, WBC 有上升趋势, 听诊双下肺开始出现湿啰音, 右侧明显, 胸片示散在斑片影, 肺部感染控制不理想。临床药师分析: 患者引流液脓汁伴恶臭, 但未培养出病原菌, 考虑厌氧菌感染可能性较大, 因我院暂不能行厌氧菌培养, 建议将抗感染方案更换为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g, ivgtt, q8 h+甲硝唑氯化钠注射液 0.5 g, ivgtt, q8 h, 并观察感染控制情况, 医师采纳。哌拉西林钠他唑巴坦钠使用中需监测过敏反应、皮下出血点、凝血功能指标及肝/肾功能。(2) 患者肌酐值升高, 球结膜水肿减轻, 将甘露醇剂量调整至 25 g, ivgtt, q8 h。(3) 患者消化不良致便秘, 给予六味安消胶囊 1.5 g, q8 h+生大黄粉 4.5 g, bid 注水稀释后鼻饲。

第10天, 患者意识清楚, 无发热, 皮下气肿略消退, 肺顺应性好转。血常规示 WBC $15.3 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 92.8%; 2次引流液培养均示类香味菌属; 药敏结果示左氧氟沙星、环丙沙星敏感; C反应蛋白 1.35 mg/dl; 脑钠肽(BNP) 842 pg/ml; Alb 29.6 g/L。药学监护点: (1) 据引流液培养及药敏结果, 考虑更换抗感染方案, 左氧氟沙星可序贯治疗, 且口服吸收较好, 故更换为注射用左氧氟沙星 0.5 g, ivgtt, qd, 滴注速度 < 16.7 ml/min, 用药期间可能出现恶心、呕吐、腹部不适等胃肠道症状及失眠、头晕、头痛等神经系统症状, 需注意监护; (2) 复查胸片, 保持引流通畅, 给予充分的营养支持。

第14天, 患者意识清楚, 自述胸骨前缘疼痛, 仍间断发热, 体温 38.4 °C, 听诊双肺呼吸音较粗, 双下肺仍可闻及少量散在湿啰音, 双上肢、前胸仍水肿, 可触及轻度握雪感。血常规示 WBC $11.9 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 91.5%, PCT 0.09 $\mu g/L$, 真菌 D-葡聚糖 < 50 pg/ml; 2次痰涂片均示革兰阳性球菌及真菌。维持原药物治疗方案。

第16天, 患者病情明显好转, 一般状态尚可, 于第15天顺利脱离呼吸机, 经气管切开处中流量吸氧下 SpO₂ 97%, 无呼吸困难症状。辅助检查: 血常规示 WBC $10.0 \times 10^9 L^{-1}$, NEU% 92.2%; 痰培养示光滑假丝酵母菌。药学监护点: (1) 患者体温恢复正常, WBC 明显下降, 动态监测 PCT 呈下降趋势, 抗感染治疗有效。临床药师分析: 痰培养结果为光滑假丝酵母菌, 但真菌 D-葡聚糖 < 50 pg/ml, 且患者临床症状明显好转, 考虑其为定植菌, 暂不给予抗真菌药物, 维持抗感染药物方案, 但应注意引流液及痰液培养结果。(2) 继续监测患者体温、WBC、局

部皮温、引流量等。患者病情好转,转出ICU继续巩固治疗。

3 讨论

3.1 严重脓毒症

严重脓毒症是指脓毒症合并脓毒症诱导的器官功能障碍或组织低灌注。该患者行纵隔切开引流、脓胸廓清术后,细菌释放入血致严重脓毒症。依据《2012严重脓毒症与脓毒症休克治疗国际指南》^[3],推荐对脓毒症休克患者的治疗为:①进行液体复苏,纠正重症感染、低血压、低血容量、脏器功能不全,改善器官灌注和细胞代谢;②使用血管活性药物提高血压、改善组织灌注;③诊断为严重脓毒症和脓毒症休克的1 h内,尽早静脉滴注广谱抗菌药物,联合治疗不超过3~5 d,然后根据药敏情况降阶梯使用抗菌药物;④对感染性休克的成年患者,可给予氢化可的松 200 mg/d, ivgtt;⑤保持血糖<8.3 mmol/L;⑥行机械通气缓解缺氧状态;⑦建议选择连续CRRT或间歇性血液透析治疗。该患者在ICU经机械通气、抗感染、抗休克、充分引流,改善循环、稳定内环境、保护脏器、血液净化及对症支持治疗后,休克症状得到缓解,生命体征平稳。

3.2 抗感染药物治疗

3.2.1 经验性抗感染治疗阶段 该患者主要感染部位为纵隔、胸部,纵隔脓肿原因考虑为食管损伤引起,多为需氧菌与厌氧菌的混合感染^[4]。纵隔组织结构疏松,气管、食管及大血管之间充满疏松的结缔组织及大量的淋巴组织,向上与颈部筋膜间隙相通,发生感染可迅速蔓延及扩散,并因细菌及毒素的大量吸收,可导致全身中毒症状,宜选用高效广谱抗菌药物^[5]。其初始治疗方案选用美罗培南+万古霉素,临床药师认为合理:美罗培南对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等有良好的抗菌活性,对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌产生的质粒或染色体介导的 β -内酰胺酶有较好的抗菌活性,其浓度介于0.06~4 mg/L,能有效抑制脆弱拟杆菌群和梭杆菌等多种厌氧菌的生长^[6];万古霉素对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌(包括耐甲氧西林菌株)、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肠球菌具有抗菌作用;两药联用基本覆盖革兰阳性菌、阴性菌和厌氧菌。经验性抗感染治疗6 d,感染控制不理想,患者仍有间断发热,且WBC持续升高,分析原因:可能产生耐碳青霉烯类细菌,或存在目前抗感染方案未能覆盖的病原菌。患者感染部位为纵隔,以厌氧菌感染为主,美罗培南虽有较强的抗厌氧菌作用,但不及硝基咪唑类药物覆盖病原菌范围广,且硝基咪唑类药物较少耐药。临床药师考虑第2种原因可能性较大,将抗菌药物调整为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠+甲硝唑氯化钠注射液。

3.2.2 目标性抗感染治疗阶段 调整患者抗感染方案1 d后,2次引流液培养结果均示类香味菌属。类香味菌属是一类需氧的革兰阴性杆菌,由气味类香菌、香味类香味菌及新近发现的 *Myroides injenensis* 组成,常从潮湿的环境、泥土、昆虫肠道、海水中分离^[7]。类香味菌属多为多重耐药菌株,有较强的黏附能力,对免疫正常的宿主亦具有一定的侵袭能力,其感染源尚不明确,可能来自泥土、水源、导管和昆虫等,可引起免疫缺陷患者的尿路感染、蜂窝织炎、败血症、肺炎、脑膜炎、筋膜炎及静脉炎等,其临床报道较少,香味类香味菌感染病例更为罕见^[8]。考虑该患者为农民,可能接触含有类香味菌属细菌的泥土、水

源等。其药敏结果仅对左氧氟沙星、环丙沙星敏感,对 β -内酰胺类(包括氨基曲南、碳青霉烯)、氨基糖苷类及磺胺类均耐药。故临床药师依据药敏结果将抗感染方案更换为左氧氟沙星 0.5 g, ivgtt, qd, 用药8 d后患者感染明显好转,顺利脱离呼吸机,转出ICU。

3.3 CRRT中抗菌药物剂量的调整

患者肾功能严重损害,影响某些药物在体内的分布、代谢和排泄,因此进行CRRT时可能需要调整药物方案。美罗培南主要经肾脏排泄,约75%以原型随尿排出,其余以 β -内酰胺开环代谢物排泄。《国家抗微生物治疗指南》^[9]中指出,行CRRT的患者,推荐美罗培南剂量为1.0 g, q8 h, 该患者用法用量合理。万古霉素主要经肾脏代谢,90%在给药后24 h内随尿排出。依据《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[10],行CRRT的患者一般推荐0.5 g, qd或qod, 监测血药浓度并调整药物方案,血药谷浓度维持>15 mg/L。临床药师考虑该患者病情危重,建议将万古霉素调整至0.75 g, qd。由于我院暂不能对其血药浓度进行监测,密切监测患者行CRRT期间的肾功能指标。

临床药师运用药学专业知识和患者具体情况,从药物选择、剂量、疗效、疗程及不良反应等方面制订兼具安全性、有效性、经济性的个体化药物治疗方案,并提供多方位的药学监护,可为临床合理用药提供可靠依据,从而保证患者用药的安全、有效。

参考文献

- [1] Kilic D, Findikcioglu A, Ates U, et al. Management of descending mediastinal infections with an unusual cause: a report of 3 cases[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(3):198.
- [2] Martínez VP, Espinosa JD, Hernández PL, et al. Mediastinitis[J]. *Arch Bronconeumol*, 2011, 47(8):32.
- [3] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8):501.
- [4] 贾卫光.纵隔脓肿的诊断与治疗[J]. *中国临床医学*, 2007, 14(6):795.
- [5] 李文雅,张其刚,刘旭东,等.继发性纵隔脓肿的诊断与治疗[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2011, 18(4):375.
- [6] 王洪星,田洪英,张庆红.美罗培南的抗菌性研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(11):963.
- [7] Kim DS, Pack J, Shin JH, et al. Genome sequence of *Myroides injenensis* M09-0166T, isolated from clinical specimens[J]. *J Bacteriol*, 2012, 194(10):2748.
- [8] 刘婧娴,俞静,陈峰,等.1株香味类香味菌碳青霉烯酶基因及其感染的临床治疗研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(1):53.
- [9] 何礼贤,肖永红,陆权,等.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:217.
- [10] 陈佰义,管向东,何礼贤,等.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.

(收稿日期:2015-07-19 修回日期:2016-02-04)

(编辑:陶婷婷)