

临床药师参与泛耐药铜绿假单胞菌感染患者的治疗实践

秦又发*, 刘 莉, 张晓春(湖北随州市中心医院西药部, 湖北 随州 441300)

中图分类号 R978.1;R969.3

文献标志码 B

文章编号 1001-0408(2013)22-2110-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.36

摘要 目的:探讨临床药师参与泛耐药铜绿假单胞菌感染患者治疗的对策及效果,为临床有效控制感染提供参考。方法:临床药师根据患者的临床症状、体征及相关实验室检查,利用自己的专业知识制订泛耐药铜绿假单胞菌治疗方案。同时监测环丙沙星的血药浓度,结合患者病情变化,及时调整给药方案。结果:有效控制患者的感染,临床药师受到医师、护士和患者的认可。结论:临床药师参与临床治疗实践,将自己的药学知识与患者的临床特点结合起来,有利于提高临床药物治疗水平。

关键词 临床药师;泛耐药铜绿假单胞菌;抗菌药物;激素

Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment for Patients with Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection

QIN You-fa, LIU Li, ZHANG Xiao-chun (Dept. of Western Drugs, Suizhou Municipal Center Hospital of Hubei Province, Hubei Suizhou 441300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate countermeasures and effects of clinical pharmacists participating in the treatment for pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection, and to provide reference for infection control in the clinic. METHODS: Clinical pharmacists established the treatment program of pandrug-resistant *P. aeruginosa* infection, according to their professional knowledge and the patient's symptoms, signs and laboratory tests. The therapeutic regimens were adjusted timely, based on the blood concentration monitoring of ciprofloxacin and patient's conditions. RESULTS: The patient's infection was finally controlled. Clinical pharmacists were highly complimented from the doctors, nurses and patients. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists who take part in clinical practice according to their professional knowledge and the patient's condition will improve drug treatment in the clinic.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; Antibiotics; Hormone

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)又称绿脓杆菌,属非发酵革兰阴性无芽孢杆菌。其广泛分布于自然界,少量定植于人体体表及与外界相通的腔道中,如呼吸道、肠道及会阴等部位。PA为条件致病菌,当人体接受侵袭性操作或免疫力下降时,常会导致感染的增加,临床多见于长期应用激素、机械通气、免疫缺陷以及使用多种广谱抗菌药物等情况。PA是医院内感染的常见病原菌,居下呼吸道感染病原菌之首^[1]。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛使用,泛耐药铜绿假单胞菌(Pandrug-resistant pseudomonas aeruginosa, PDRPA)感染日益增多,为临床抗感染治疗带来了极大挑战^[2]。我院药学部临床药师参与了1例PDRPA导致的肺部感染患者治疗方案的制订,运用药专业知识协助临床医师实施治疗,并对患者实施药学监护,取得了较好的治疗效果。现就临床药师参与PDRPA治疗的效果及对策分析如下。

1 病例资料

患者,女性,38岁,5月10日因“孕34周+4天,下腹部疼痛伴阴道出血7h”入院。门诊查B超示:死胎。入院诊断为:(1)阴道出血:胎盘早剥?前置胎盘?(2)失血性休克;(3)妊娠高血压疾病;(4)心力衰竭Ⅳ级;(5)死胎。收入产科后立即急诊,在全麻下行子宫下段剖宫产术,术中失血2 000 ml,术后患者出现弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagula-

tion, DIC)、急性肾功能衰竭,予入住重症监护室(Intensive care unit, ICU)、呼吸机辅助呼吸、抗凝、输血、床边连续肾脏替代疗法(Continuous renal replacement therapy, CRRT)、预防感染(注射用头孢哌酮/舒巴坦钠3.0 g, ivgtt, q8h×6 d;甲硝唑注射液500 mg, ivgtt, qd×3 d)、激素(注射用甲基泼尼松龙琥珀酸钠0.4 g, ivgtt, qd)、输注人血白蛋白等对症支持治疗。

5月16日,患者神志模糊,间断烦躁。呼吸机辅助呼吸,全天尿量约910 ml。查:(1)24 h尿蛋白1.0 g/d;(2)血浆白蛋白29 g/L;(3)甘油三酯4.89 mmol/L。请肾内科医师会诊后考虑肾病综合征。甲基泼尼松龙琥珀酸钠调整为0.5 g, ivgtt, qd。多次血常规均示白细胞、中性粒细胞升高,体温示低热,听诊双肺可闻及广泛的干湿性啰音。查胸部CT示:(1)双肺广泛感染性病变;(2)双侧胸腔积液。将抗感染药调整为注射用亚胺培南/西司他丁钠(1.0 g, ivgtt, q12h)。

5月22日,患者神志模糊,无发热,全天尿量约2 900 ml,查血肌酐382 μmol/L,考虑患者进入多尿期,故暂停床边CRRT。5月21-23日连续3 d痰培养均检出:铜绿假单胞菌+++ ,为PDRPA(详见表1,其中“R”表示耐药)。多次血培养示:无细菌生长。

2 临床药师参与治疗的过程

5月24日,ICU医师请临床药师会诊。结合患者目前的胸部CT、痰培养+药敏、血常规结果,考虑患者存在医院获得性肺炎,针对病原菌为PDRPA,临床药师建议:(1)调整抗感染治

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、抗感染药物。电话:0722-3252628。E-mail: qinyoufaqwerty@163.com

表1 铜绿假单胞菌1~3次药敏结果

Tab 1 Results of susceptibility test of *P. aeruginosa* at 1 st~3rd time

抗菌药物	直径,mm	敏感度	抗菌药物	直径,mm	敏感度
氨曲南	12	R	替卡西林/克拉维酸钾	8~10	R
头孢吡肟	7~10	R	头孢他啶	12~13	R
哌拉西林/他唑巴坦钠	9~10	R	美罗培南	10	R
头孢哌酮/舒巴坦钠	11~13	R	左氧氟沙星	12	R
亚胺培南	6	R	阿米卡星	9	R
环丙沙星	14	R	复方新诺明	6	R
头孢哌酮	6~7	R	妥布霉素	6	R

疗方案为乳酸环丙沙星氯化钠注射液(0.4 g, ivgtt, qd)+注射用哌拉西林/他唑巴坦钠(2.25 g, ivgtt, q6h)+注射用阿奇霉素(0.5 g, ivgtt, qd); (2)激素换用泼尼松片(60 mg, po, qd); (3)继续行痰培养, 建议检验科加做多粘菌素B、磷霉素的药敏, 行菌株的最小抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)检测; (4)用药3 d后, 由临床药理学采用高效液相色谱法监测环丙沙星峰浓度, 以利指导临床用药; (5)加强引流排痰、营养支持、增强免疫力等综合治疗措施。

5月30日, 患者神志转清醒, 精神较前好转, 间断发热, 体温最高达38.3℃, 间断咳嗽, 咳少量白色黏痰, 口腔内有白苔、溃疡。全天尿量约3 800 ml, 血肌酐降为213 mmol/L, 拔除气管插管, 转入冠心病监护病房(Coronary heart disease care unit, CCU)治疗。考虑到患者于5月29日痰培养检出毛霉菌, 5月30日痰培养仍检出PDRPA, 对左氧氟沙星、环丙沙星中介, 仅对多粘菌素B敏感, 余药均耐药(详见表2, 其中“S”、“I”、“R”分别表示感染、中介、耐药), 于是ICU医师请临床药师会诊。临床药师建议: (1)5月29日痰培养检出的毛霉菌为污染菌, 非致病菌, 暂加用复方硼砂溶液(10 ml, 嗽口, tid), 加强口腔护理。(2)5月30日痰培养仍检出PDRPA, 提示抗感染治疗效果不太理想, 结合患者肾功能及环丙沙星血药浓度峰值(详见表3), 抗感染方案调整为乳酸环丙沙星氯化钠注射液(0.6 g, ivgtt, qd)+注射用哌拉西林/他唑巴坦钠(4.5 g, ivgtt, q8h)。阿奇霉素的半衰期较长, 目前使用已有6 d达到治疗疗程, 可暂停。(3)患者的尿量及血肌酐值均示患者的急性肾功能衰竭已有明显好转, DIC症状已明显好转, 为更好地控制肺部感染, 可停用泼尼松片。

表2 铜绿假单胞菌第4次药敏结果

Tab 2 Results of susceptibility test of *P. aeruginosa* at 4th time

抗菌药物	MIC值, μg/ml	敏感度	抗菌药物	MIC值, μg/ml	敏感度
氨曲南	≥32	R	替卡西林/克拉维酸钾	≥128/2	R
头孢吡肟	≥32	R	头孢他啶	≥32	R
哌拉西林/他唑巴坦钠	≥128/4	R	美洛西林	≥128	R
亚胺培南	≥16	R	美罗培南	≥16	R
环丙沙星	2	I	左氧氟沙星	4	I
多粘菌素B	≤2	S	阿米卡星	≥64	R

表3 环丙沙星血药浓度峰值监测结果

Tab 3 Peak blood concentration of ciprofloxacin

日期	血药浓度, μg/ml
5月27日	33.6
6月2日	36.2
6月9日	32.6

5月30日—6月4日, 患者仍间断发热, 体温最高达38.9℃。6月9日, 患者神志清醒, 无发热已有4 d。多次复查血常规已恢复正常, 咳嗽、咳痰好转, 痰培养示无细菌生长。考虑降阶梯治疗, 停用哌拉西林/他唑巴坦钠。

6月13日, 患者神志清醒, 无发热, 无咳嗽、咳痰, 无腹部不适, 停用乳酸环丙沙星, 患者出院。出院带药为头孢泊肟酯胶囊, 嘱其服药1周后来院复查胸片。

3 用药分析

3.1 针对PDRPA治疗方案的确定

临床药师介入时, 已明确该患者医院获得性肺炎的病原菌为PDRPA; 同时因DIC及急性肾功能衰竭, 采用了大剂量糖皮质激素冲击治疗, 大剂量的糖皮质激素(泼尼松>15 mg/d)会降低机体的防御功能, 损伤机体抗感染的免疫功能, 可能会导致感染的扩散和暴发。因此对于该患者的抗感染治疗, 临床药师认为应该“重拳猛击”、“广覆盖”。

PDRPA耐药主要与该类菌高产染色体介导头孢菌素酶(AmpC)、产金属酶(MBL)、超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)、产氨基糖苷类修饰酶、外膜渗透性降低以及对抗菌药物的主动泵出机制有关^[3]。而PDRPA的细胞膜能产生富有黏附性的糖蛋白构成的生物被膜, 阻止和抑制巨噬细胞、白细胞、抗体及抗菌药物泵入生物被膜中杀死细菌, 是造成抗菌药物耐药的重要原因^[4]。临床上治疗PDRPA多需选用几种有效的抗菌药物联用, 单药使用效果往往不佳。对PA有效的药物主要有以下3类: ①有抗PA活性的头孢菌素(头孢他啶、头孢吡肟)、青霉素类(哌拉西林、替卡西林)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南)或β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸钾、头孢哌酮/舒巴坦钠); ②有抗PA活性的氟喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星); ③氨基糖苷类(阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素)。2005年美国《医院获得性肺炎治疗指南》推荐任选2类联用, 如果效果不佳可采取3类药物联用。另外, 磷霉素可抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成以及破坏其细胞壁, 联合其他抗菌药物为治疗耐药铜绿假单胞菌提供了一条新的方法^[5-6]。

国内有碳青霉烯类、氟喹诺酮类、大环内酯类和β-内酰胺酶抑制剂等联用来治疗烧伤患者PDRPA感染的报道^[7]。体外研究也证实, 抗菌药物联用对PDRPA具有杀灭作用^[8]。临床药师认为, 大剂量联用2种强效抗菌药物可能仍有效, 故建议环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、阿奇霉素3种药联用。理由如下: ①因亚胺培南/西司他丁钠使用已达8 d, 抗感染效果不佳且耐药, 故停用。②环丙沙星抗菌谱广, 对PA的杀灭作用优于其他喹诺酮类药, 同时在我院的耐药率相对较低。③因患者为急性肾功能衰竭, 故排除联用肾毒性较大的阿米卡星, 而选用哌拉西林/他唑巴坦钠。其能与假单胞菌生存所必需的青霉素结合蛋白(PBPs)形成多位点结合, 对PA有强大的抗菌作用; 同时患者目前感染较重, 痰培养虽示PA感染, 但从临床表现仍有混合感染的可能, 选用的哌拉西林/他唑巴坦钠除了考虑其可以协同环丙沙星发挥抗PDRPA的作用外, 还考虑其可以加强对患者可能合并感染的革兰阳性菌的杀灭作用(其对革兰阳性菌的活性优于头孢哌酮/舒巴坦钠)。④加用阿奇霉素, 因其同磷霉素一样具有破坏PA生物被膜的作用^[9]以及抑制生物被膜菌(Biofilm)产生ESBLs、AmpC酶的作用^[10], 和环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦钠联用产生协同作用。另外, 建议

每次静脉滴注时阿奇霉素先用。

3.2 抗菌药物剂量调整以及疗程的确定

患者的致病菌为PDRPA,故抗感染药应尽量大剂量,保证血药浓度在最低抑菌浓度(MIC)的8倍以上。但患者肾脏急性衰竭,而乳酸环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦均主要通过肾脏排泄。为避免加重肾脏的负担,需严格根据患者的肌酐清除率调整药物剂量。经权衡利弊,在不加重患者肾脏损伤的前提下,剂量可稍微加大。同时行病原菌MIC检测及环丙沙星血药浓度监测(本院高效液相色谱法监测哌拉西林/他唑巴坦血药浓度技术尚不成熟,故未监),保证其对PDRPA的杀灭作用。

患者5月23日测得的肌酐值为430 $\mu\text{mol/L}$,根据Cockcroft-gault公式计算出该患者的内生肌酐清除率为14.804 ml/min。同时,依据药效学/药动学(PK/PD)理论,乳酸环丙沙星的抗菌活性与药-时曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC/MIC)、峰浓度/最小抑菌浓度($c_{\text{max}}/\text{MIC}$)有关,而哌拉西林/他唑巴坦的抗菌活性决定于抗菌药物超MIC时间($T_{>\text{MIC}}$),故初始治疗方案确定为环丙沙星0.4 g, ivgtt, qd+哌拉西林/他唑巴坦2.25 g, ivgtt, q6h。阿奇霉素主要通过肝胆系统排泄,对于肾功能不全患者无需调整剂量。根据患者5月30日的药敏结果选用多粘菌素B似乎更合适,但因需临时申购,3 d后才能到货。加之当时的给药方案下,患者的体温高峰有所下降,且环丙沙星的血药浓度远在病原菌MIC之上,故临床药师仅根据患者的内生肌酐清除率(37 ml/min),调整治疗方案为乳酸环丙沙星0.6 g, ivgtt, qd+哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, ivgtt, q8h,停用阿奇霉素。同时密切观察抗感染效果,若效果不佳,及时换用多粘菌素B。

对于PA感染的治疗,短疗程易致感染的复发,应用药14 d或更长。至6月9日,环丙沙星和哌拉西林/他唑巴坦联用已达17 d,同时患者血象恢复正常,无发热已有4 d,胸片示有所好转。故考虑降阶梯治疗,停用哌拉西林/他唑巴坦。6月13日患者出院,停用环丙沙星,采用头孢泊肟酯200 mg, po, bid序贯治疗1周的方案。

国内、外关于阿奇霉素抑制PDRPA生物被膜的剂量及疗程的临床研究鲜有报道。有体外研究证实,阿奇霉素在低于MIC时就能够阻断细菌密度感应(Quorum sensing, QS)系统,有效抑制藻酸盐和多糖的产生,从而抑制细菌生物被膜的形成,破坏其结构^[11-12]。根据上述理论,我们连续使用阿奇霉素6 d,估计生物被膜已破坏,药物能够渗入;考虑阿奇霉素的半衰期长、不良反应较多而停用,仅环丙沙星和哌拉西林/他唑巴坦联用。结果该患者的抗感染治疗取得了较好的效果。

3.3 激素的使用

妊娠期血液处于高凝、低纤溶状态,一旦发生病理性诱发因素,如胎盘早剥、羊水栓塞、死胎滞留、感染性流产等,极易发生弥散性血管内凝血(DIC)。而早期大剂量糖皮质激素冲击治疗,能起到抑制纤维蛋白溶解活性、稳定溶酶体膜、诱导脂调素表达、抑制磷脂酶A2、减少血栓素A2(TXA2)产生的作用。应用原则为宁早勿晚,短期大量,可口服尽量口服,避免长期使用。故在排除患者患肾病综合征的可能及DIC症状有明显好转后,及时停用糖皮质激素,也有利于更好地治疗肺部感染。

4 讨论

在本例患者的治疗过程中,临床药师充分利用自己掌握的药学知识,同时查阅大量的文献资料,及时与检验师沟通了解患者的药敏结果,完成患者的血药浓度测定。与医师、护师组成治疗团队,根据患者的病情变化适时调整抗感染治疗方案,为患者提供药学服务,取得了良好效果。可以预见,今后这样的合作将会越来越多,多学科合作治疗团队的重要性会被越来越多地认识和重视。

参考文献

- [1] 漆坚,程献.铜绿假单胞菌耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2007(10):1 285.
- [2] Huang SS, Lee SC, Lee N, et al. Comparison of in vitro activities of levofloxacin, ciprofloxacin, ceftazidime, ceftepime, imipenem, and piperacillin-tazobactam against aerobic bacterial pathogens from patients with nosocomial infections[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2007, 40(2): 134.
- [3] 张应辉,黄涛阳,黄和.铜绿假单胞菌的耐药机制及其治疗[J].中国药房,2010,21(22):2 099.
- [4] 柏巍松.铜绿假单胞菌耐药性研究及其泛耐药菌的耐 β -内酰胺类抗生素基因探讨[D].太原:山西医科大学,2011.
- [5] 杜正隆,庞晓军,韦华.治疗多重耐药铜绿假单胞菌感染的临床探究[J].中国药房,2007,18(23):1 801.
- [6] Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(2):111.
- [7] Ning FG, Zhao XZ, Bian J, et al. Large-area burns with pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection and respiratory failure[J]. *Chin Med J; Engl*, 2011, 124(3):359.
- [8] 杨菁菁,孙铁英,胡云建.泛耐药铜绿假单胞菌的抗菌药物联合杀菌试验[J].中国感染与化疗杂志,2010(5):357.
- [9] Hoffmann N, Lee B, Hentzer M, et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary- growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr (-/-) mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(10):3 677.
- [10] 李乃静,李岩,何平,等.阿奇霉素对生物被膜菌产AmpC酶、超广谱 β -内酰胺酶的影响[J].沈阳药科大学学报,2010(8):665.
- [11] Rasmussen TB, Bjarnsholt T, Skindersoe ME, et al. Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector[J]. *J Bacteriol*, 2005, 187(5):1 799.
- [12] 谢林利,周密,陈勇川,等.黄芩苷、黄芩素抑制铜绿假单胞菌生物膜形成的研究[J].中国药房,2010,21(39):3 651.

(收稿日期:2012-09-24 修回日期:2012-11-10)