

临床药师参与1例股静脉导管相关性耐甲氧西林表皮葡萄球菌菌血症患者的药学监护实践

钱卿*, 邹素兰#, 王明丽(常州市第一人民医院, 江苏常州 213003)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)38-3642-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.33

摘要 目的:探讨临床药师如何结合临床指南更好地参与药物治疗过程。方法:临床药师参与1例股静脉导管相关性菌血症的血液透析患者的治疗,病原学检查提示为耐甲氧西林表皮葡萄球菌。抗感染治疗采用莫西沙星静脉给药及头孢美唑和万古霉素局部封管的方案,临床药师根据药敏及有关指南对抗菌药物的选择、给药途径、封管液的配置提出合理化建议。结果:治疗后患者体温正常,白细胞计数及中性粒细胞百分比均恢复正常,外周血培养转阴,疾病得到有效治疗。结论:临床指南是临床药师参与药物治疗的科学有效的依据,临床药师在掌握药物学知识的同时,更应关注临床指南的更新。

关键词 临床药师;血液透析;导管相关性血行感染;抗生素锁

Practice of Clinical Pharmacists in Pharmaceutical Care for a Case of Femoral Vein Catheter Related Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* Bacteremia

QIAN Qing, ZOU Su-lan, WANG Ming-li (Changzhou First People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the method of clinical pharmacists participating in drug therapy on the basis of clinical guidelines. METHODS: Clinical pharmacist participated in therapy for a case of femoral vein catheter-related bacteremia. The blood culture showed the growth of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Intravenous administration of moxifloxacin and antimicrobial lock solution of cefmetazole and vancomycin were carried out as anti-infection regimen. Several reasonable suggestions, including drug selection, route of administration and preparation of antibiotic lock solution, were given by clinical pharmacist according to drug sensitive test and relevant guidelines. RESULTS: The body temperature, the leucocyte count and the percent of neutrophile granulocyte of the patient had become normal after therapy, and the blood culture was also negative finally. The patient was cured effectively. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists should pay attention to the update of clinical guidelines as well as the accumulation of pharmacological knowledge, because updated guidelines always offer scientific and effective basis.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Hemodialysis; Catheter-related bloodstream infection; Antibiotic lock

中心静脉导管(Central venous catheters, CVCs)是临床用于监测血流动力学、建立有效输液给药途径、进行临时性或永久性肾替代治疗的一种重要治疗手段。近年来,随着CVCs的广泛应用,中心静脉导管相关性血行感染(Catheter-related bloodstream infections, CRBSIs)也成为最常见的血行感染原因之一。国外一项对200个前瞻性研究的回顾分析显示CRBSIs发生率约为1.6~2.7/1 000导管日^[1];而我国根据导管类型不同,CRBSIs发生率约为2.9~11.3/1 000导管日^[2]。本文就临床药师参与治疗1例股静脉导管相关性耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)的菌血症患者展开探讨。

1 病例资料

患者,男性,43岁,73 kg,因“发热半天”于2012年11月6日入院。患者11月5日经右股静脉行血透2 h后即出现畏寒、发热,测体温38.5℃,初步诊断为:发热待查,导管相关性感染?尿毒症,梗阻性肾病,肾性高血压,膀胱造瘘术后,外伤性脊髓损伤。入院后立即行外周静脉、导管血培养及中段尿培养。鉴别诊断需考虑:(1)导管相关性感染:患者有股静脉置管,感染机会较大。(2)肺部感染:影像学检查可有特征性改变?(3)泌尿系感染:患者外伤性脊髓损伤后长期膀胱造瘘且

尿色混浊,待排除。抗感染治疗方案上,经验性选用广谱抗菌药物莫西沙星静脉滴注400 mg/d,并予头孢美唑加肝素钠股静脉置管封管(头孢美唑浓度为10 mg/ml)。11月9日导管血及外周血培养结果均为表皮葡萄球菌(耐药机制: β -内酰胺酶阳性,MRSE),药敏报告提示对万古霉素、利奈唑胺敏感。中段尿培养结果为阴沟肠杆菌,药敏报告示对左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶等多种抗菌药物敏感。经抗感染治疗后,患者体温逐渐恢复正常,故暂不调整抗菌药物方案,待复查的外周血及导管血培养结果。11月12日报告复查外周血培养已转阴,但导管血培养仍为阳性,于11月16日行左股静脉置管术及17日行右股静脉拔管术。后患者采用左股静脉置管进行血透,较为顺利。11月26日患者右前臂动静脉肘瘘已成熟,穿刺血透成功,予拔除左股静脉置管。患者体温正常,病情好转,予以出院。

2 临床药师药学监护要点及建议

2.1 抗菌药物的遴选

引起CRBSIs的常见病原菌中革兰阳性球菌大约是革兰阴性杆菌的2倍,但是对于股静脉留置导管的患者,疑为CRBSIs时,经验性治疗除覆盖革兰阳性菌外,还需考虑革兰阴性杆菌和念珠菌属,因此在血培养及药敏结果报告之前,应选取广谱抗菌药物。该病例中选择莫西沙星是较为恰当的。之后患者的导管血及外周血培养结果均提示为MRSE,对万古霉素、利奈唑胺敏感。根据美国感染病学会2009年更新的《血

* 药师。研究方向:临床药学。电话:0519-68870870。E-mail: april013@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: zsl661104@163.com

管内导管相关感染诊断和处理临床指南》的推荐,应首选万古霉素;同时查阅了莫西沙星的抗菌谱显示为表皮葡萄球菌(甲氧西林/氧氟沙星耐药菌株),对莫西沙星中度敏感,故临床药师建议若莫西沙星治疗无效时可改用万古霉素。经治疗,患者体温逐渐下降,白细胞计数及中性粒细胞百分比亦恢复正常值,莫西沙星临床治疗有效;待复查的血培养和导管血培养结果再决定是否调整抗菌药物。

2.2 抗菌药物封管液的配置

CRBSIs时,导管内的细菌形成生物被膜后,抗菌药物的浓度需为一般治疗浓度的100~1 000倍才能杀死生物被膜内的细菌,因此全身性抗菌药物治疗在腔内通常无法达到有效治疗浓度,而采用抗菌药物封管的局部给药方式则可以有效治疗CRBSIs。患者的药敏结果提示该耐药菌对第1、2代头孢菌素并不敏感,因此临床药师建议更换头孢美唑为万古霉素进行封管。万古霉素封管液的配置方法为:将万古霉素溶解成50 mg/ml的溶液,抽取2 ml稀释至8 ml的0.9%氯化钠溶液中,配制成10 mg/ml的母液;使用前将1 ml浓度为5 000 IU/ml的肝素钠溶液和1 ml浓度为10 mg/ml的万古霉素母液混合即可。该疗法对于表皮葡萄球菌感染有效率可达75%~84%^[3],医师采纳。同时,建议抗菌药物封管液的更换一般不超过48 h。

2.3 股静脉导管的处置

股静脉置管是该患者当前进行血透的唯一血管通路,因此在决定是否拔管的问题上应当慎重。对于短程导管,当引起CRBSIs的致病菌为金黄色葡萄球菌、肠球菌、革兰阴性杆菌和真菌时,应当予以拔管。而该患者所染病原菌为表皮葡萄球菌,并不在上述范畴之列,且凝固酶阴性葡萄球菌相对于金黄色葡萄球菌发生远处转移的并发症较少,因此建议采用抗菌药物封管的方式暂时保留导管相对比较安全。若患者复查的导管血培养持续阳性则应拔除导管并更换插管部位。后患者复查导管血培养结果仍为阳性,与医师商榷后决定予以拔管,待外周静脉血培养阴性后行左股静脉临时置管。

2.4 药品不良反应的监护

患者血清肌酐值为950.0 μmol/l,计算内生肌酐清除率为9.1 ml/min。虽然莫西沙星说明书中指出:肾功能受损的患者(包括肌酐清除率 ≤ 30 ml/(min $\cdot 1.73$ m²)和血液透析或持续性不卧床腹膜透析的患者都无须调整剂量,临床药师提醒医师仍应注意监测莫西沙星的有关不良反应如肝功能损害、肌腱异常、横纹肌溶解、艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)^[4]、QT间期延长等,并定期监测ALT和AST,出现肌肉疼痛症状时应立即测定肌酸激酶(CK)值。同时,由于患者应用广谱抗菌药物时间较长,且因脊髓损伤长期卧床,故发生二重真菌感染的可能性较大,必要时行咽拭子或痰涂片找真菌孢子及菌丝。

3 分析

动静脉内瘘是维持性血液透析患者创建血管通路的首选方式,被视为是尿毒症患者生命线。但是对于以下一些特殊的患者却只能通过中心静脉置管或股静脉置管的方式来建立和维持血流通路:(1)尚无内瘘而必须进行临时血透的重症患者;(2)心功能不全,而内瘘易导致回心血量增加从而加重心力衰竭的患者;(3)血栓性静脉炎、动脉硬化或糖尿病血管病变等血管条件不佳的患者;(4)血栓形成导致内瘘闭塞的患者。因此,中心静脉置管也是保证血液透析顺利进行的重要方法之一,但随之而来的CRBSIs的发生率也在上升,逐渐成为

导致血透患者住院和死亡的主要危险因素之一。

3.1 CRBSIs的诊断标准

在诊断CRBSIs时,应注意区别是直接源于导管的感染还是因其他部位感染而导致的血行感染,如医院获得性肺炎、腹腔感染、泌尿道感染、手术切口感染等。《血管内导管相关感染诊断和处理临床指南》(2009版)中提出^[5],诊断CRBSIs应符合:①自外周静脉血和导管尖端培养出相同病原体(A-I);②双份血标本(分别留自导管中心部和外周静脉)分离出相同病原体,并符合CRBSIs的血培养定量标准或血培养报告阳性时间差异(DTP)(A-II);③对于定量血培养,从导管接口部位留取血标本培养,菌落数需至少3倍于外周静脉血培养,可诊断为CRBSIs(A-II);④依据DTP,留自导管接口部位的血标本培养较外周静脉血标本提前至少2 h检测到细菌,可诊断为CRBSIs(A-II);⑤血标本定量和(或)DTP应该在应用抗生素之前进行,各培养瓶中血量相同(A-II)。

3.2 中心静脉导管的去与留

当发生CRBSIs时,根据指南中相关规定,下列情况应予移除导管:长程导管CRBSIs,发生严重脓毒症、化脓性血栓性静脉炎、心内膜炎、抗菌药物治疗>72 h血流感染持续,或为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、真菌、分枝杆菌感染;短程导管CRBSIs,如为革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属、真菌或分枝杆菌感染。但是,对于需要长期保留导管以维持生命的血透患者,由于放置导管的部位有限或者在伴发严重外周血管疾病时,在充分权衡利弊及排除特定病原菌的前提下,可尝试先不移除导管,使用全身性抗菌药物治疗联合导管内放置抗菌药物的方式,即抗生素锁(Anti-biotic lock therapy)。如保留导管,根据药敏结果使用敏感抗菌药物治疗72 h后应当进行血培养检测,若结果仍为阳性,应当拔除导管,在再次血培养阴性后留置新的长期透析导管。然而,倘若不能应用导管内放置抗菌药物,还可通过细菌定植的导管全身性应用抗菌药物,但此种做法的安全性和有效性的依据尚不充足。

3.3 全身及局部的抗感染治疗

3.3.1 CRBSIs的病原菌分布:其中革兰阳性球菌主要为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌/屎肠球菌,而革兰阴性杆菌主要为大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、铜绿假单胞菌、黏质沙雷菌等,此外也存在一定比例的真菌感染如假丝酵母菌属,革兰阳性球菌感染比例居多。近年来,随着第3代头孢菌素、喹诺酮类等广谱抗菌药物在临床上的广泛应用,耐药菌株在CRBSIs中的检出比例也呈逐年上升的趋势,特别是耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)的感染更加引人注目,也给治疗上带来了一定的难度。

3.3.2 全身性治疗:对于甲氧西林敏感葡萄球菌导致的CRBSI,可根据药敏选择耐酶青霉素或第1代头孢菌素(如头孢唑啉),其疗效优于万古霉素且可避免万古霉素产生耐药;而对于甲氧西林耐药的菌株,首选万古霉素,推荐剂量为15 mg/kg、q12h,替换药物可选达托霉素或利奈唑胺。对于革兰阴性杆菌所致的CRBSIs,可根据药敏选择第3代或第4代头孢菌素、碳青霉烯类、 β -内酰胺加酶抑制剂类。在疗程上,对于非复杂性CRBSIs患者,如拔除导管,建议进行5~7 d全身性抗菌药物治疗;如保留导管,建议使用10~14 d全身性治疗联合封管治疗;若出现严重并发症如感染性心内膜炎、化脓性血栓性静脉炎或

骨髓炎,则应将疗程延长为4~6周,骨髓炎成人患者,疗程应为6~8周。肾功能不全患者在使用万古霉素时,剂量应适当进行调整,根据《万古霉素临床应用中国专家共识 2011 版》^[6]:肾功能衰竭者,万古霉素 $t_{1/2\beta}$ 延长,无尿患者平均 $t_{1/2\beta}$ 为7.5 d,具体的调整方案见表1。

表1 肾功能不全患者万古霉素给药方案推荐

Table 1 Recommended regimen of vancomycin for patients with renal insufficiency

肾功能不全	肌酐清除率, ml/min	万古霉素给药间歇调整
轻度	20~50	0.5 g, q12~24h
中度	10~19	0.5 g, q24~48h
重度	<10	0.5 g, q48~96h
间歇性血液透析		一般4~7 d给药1 g,并结合血药浓度调整给药方案

3.3.3 抗生素锁:也叫抗生素封管,是指用抗生素和抗凝剂的混合液封管,导管内高浓度的抗生素能有效杀灭定植菌,从而防治CRBSIs。李国华等^[7]将16例血液透析发生导管相关性感染的患者随机分为对照组与试验组,对照组8例单纯应用头孢哌酮静脉滴注,试验组8例在应用头孢哌酮静脉滴注的同时给予同种抗生素封管治疗。结果试验组与对照组相比,有效率明显提高(75.0% vs. 25.0%, $P<0.05$),复发率明显降低(0 vs. 12.5%, $P<0.05$)。Nori US等^[8]在长期血透患者中进行了一项随机开放试验,患者被随机分为3组:庆大霉素组、米诺环素组和肝素对照组。结果显示:肝素组的20例患者中有7例发生菌血症(4.0例次/1 000导管日),米诺环素组的21例中仅1例发生菌血症(0.4例次/1 000导管日),庆大霉素组的20例均未发生菌血症;结论是采用抗生素封管相对于单独使用肝素,能更有效地预防导管相关性菌血症,且较低浓度的庆大霉素溶液(4 mg/ml)也同样有效。廖益萍等^[9]将重症监护病房(ICU)中心静脉置管患者随机分为试验组和对照组各86例,试验组予林可霉素和肝素钠封管,对照组予生理盐水和肝素钠封管,结果表明:试验组的总感染发生率和感染导管培养阳性率分别为9.30%、12.50%,显著低于对照组的30.23%、53.85% ($P<0.05$)。崔锐等^[10]通过体外试验观察万古霉素和肝素混合液的稳定性以及抗菌活性,结果表明:万古霉素与肝素混合液有无发生浑浊现象与万古霉素的浓度相关,浓度为10 mg/ml的万古霉素肝素混合液,性状稳定、抑菌作用明显,可作为导管相关性菌血症、特别是金黄色葡萄球菌感染菌血症的封管液。抗生素封管技术虽然在国内外的很多试验中都得到了一些有利的数据和有意义的结论,但长期应用的疗效和副作用还有待多中心、大样本、随机对照试验和全面系统的循证医学来提供更有力的证据。

3.4 CRBSIs的预防

预防的关键是对医护人员和患者做好培训与教育工作,如严格的无菌操作技术、插管过程中施行最大消毒屏障、标准化的皮肤护理程序、科学地选择敷料和更换频率等。其次,聚维酮碘软膏和莫匹罗星软膏在中心静脉导管置管处或鼻腔内使用可降低CRBSIs发生的风险,莫匹罗星对各种需氧革兰阴性杆菌及金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌均有良好的抗菌活性,能降低血透患者的导管出口感染以及血流感染。对于重

大程度地执行无菌操作、但仍有多次CRBSIs史的长期置管患者,可使用抗菌药物溶液封管来预防^[11]。

4 结语

作为一名合格的临床药师,首先必须具有一颗“求知若渴”的心,必须不断地扩充和更新所在专业领域的知识和资源,而对最新指南的深入研究和实践性应用或可成为临床药师提升专业技能和积累治疗经验的有效途径之一。其次,临床药师只有积极主动地参与临床治疗的全过程,才能真正体会和理解临床医师的治疗思路与需求,才能逐步培养和完善自身的临床思维和专业素质,才能对治疗方案提出合理化的建议,对特殊患者实施个体化的用药,对不良反应进行全过程的监护,从而与医护人员一起组成一支高效和谐的团队,为患者提供更安全、有效、经济的药物治疗。

参考文献

- [1] Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(9): 1 159.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 血管内导管相关感染的预防与治疗指南: 2007[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28(6): 413.
- [3] 杜静, 黄勋. 导管相关血流感染局部抗生素锁疗法溶液的配制浓度[J]. *中国感染控制杂志*, 2010, 9(2): 117.
- [4] 刘杨, 王明贵. 艰难梭菌相关性腹泻研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2006, 6(4): 280.
- [5] 邹鹤娟, 李光辉. 血管内导管相关感染诊断和处理临床指南: 美国感染病学会2009年更新[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(2): 81.
- [6] 佚名. 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.
- [7] 李国华, 李宇丹, 丁志胜, 等. 透析患者临时性中心静脉导管相关性感染的2种治疗方法比较[J]. *实用临床医学*, 2011, 12(10): 17.
- [8] Nori US, Manoharan A, Yee J, et al. Comparison of low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteremia[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, 48(4): 596.
- [9] 廖益萍, 宋于康. 林可霉素联合肝素钠封管在预防ICU中心静脉导管感染中的作用[J]. *中国药房*, 2013, 24(10): 927.
- [10] 崔锐, 杨涛, 柳爱青, 等. 万古霉素和肝素混合液的稳定性及体外抗菌活性的研究[J]. *中国血液净化*, 2012, 11(10): 537.
- [11] O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections[J]. *American Journal of Infection Control*, 2011, 39(4): S1.

(收稿日期: 2013-02-28 修回日期: 2013-06-03)