

临床药师对1例ICU腹腔术后多重感染患者的药学监护

李莉霞*, 杨怡, 王玲, 张丽梅, 张健[#](上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)02-0185-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.33

摘要 目的:探讨临床药师在重症监护病房(ICU)腹腔术后并发多重感染患者的治疗过程中所发挥的作用。方法:通过临床药师参与1例胃癌根治术后并发感染患者治疗过程的分析,从腹腔术后并发感染应如何选用抗菌药物治疗、针对病原菌及药敏结果调整治疗方案后抗感染治疗效果仍不理想时应及时调整治疗思路、药学监护等方面讨论腹腔术后并发感染治疗思路。结果与结论:ICU临床药师是治疗团队的重要成员之一,通过积极参与重症感染患者的用药监护,可提供合理、经济、有效的用药建议。

关键词 重症监护病房;多重感染;腹腔术后感染;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for a Patient with Multiple Infections after Abdominal Surgery by Clinical Pharmacists in ICU

LI Li-xia, YANG Yi, WANG Ling, ZHANG Li-mei, ZHANG Jian(Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment process of patients with multiple infections after abdominal surgery in ICU. METHODS: By clinical pharmacists participating in treatment process for a patient with multiple infections after radical gastrectomy, the way to select antibiotics for infection after abdominal surgery was analyzed. After adjusting therapeutic scheme according to pathogenic bacteria and results of drug sensitivity test, treatment idea should be adjusted timely when the effect of anti-infective therapy was not satisfactory; treatment ideas on abdominal postoperative infection were discussed in respect of pharmaceutical care. RESULTS & CONCLUSIONS: Clinical pharmacist in ICU is one of the most important members in the treatment team, and is able to provide reasonable, effective, economical suggestions through actively participating in medication monitoring for patients with severe infection.

KEY WORDS ICU; Multiple infections; Abdominal postoperative infection; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

重症监护病房(ICU)收治的患者由于有严重的基础疾病,当实施重大手术后,常合并多器官功能衰竭、免疫功能低下及意识障碍,加之在救治过程中采用侵入性诊疗手段及广谱抗菌药物治疗,所以ICU患者是医院感染的高危人群,ICU也成为医院感染的高发区。目前革兰阴性杆菌是ICU感染的主要致病菌,革兰阳性球菌和真菌感染也不容忽视,多重耐药菌

用;在密切关注患者临床用药反应的同时应监测相关凝血指标以及肝肾功的变化。

头孢菌素类药物所致意识障碍以及凝血障碍在临床上并不少见,但在短时间的治疗过程中在同一个患者身上使用不同头孢菌素类药物依次出现2种药品不良反应的病例则较为少见。在该患者治疗过程中临床药师进行了用药监护,因为临床药师的高度警惕以及及时干预从而最大程度避免了不良反应的进一步发展,保证了治疗工作的顺利进行。目前卫生部正在全国严抓整治规范抗菌药物的应用,在这个大形势下,临床药师的作用日渐凸显。临床药师应利用所掌握的药学知识,充分发挥自己的业务专长,一方面加强相关学科临床知识的补充学习以便更好地与临床医师沟通;另一方面积极地参与临床查房、会诊、疑难病例讨论以及治疗方案的制订和调整,对医护人员和患者开展合理用药教育和指导。密切关注

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-25077154。E-mail:llxlyy88@sina.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:021-25077150。E-mail:zj_boss@126.com

株明显增多^[1],这导致ICU患者治疗难度大、周期长、死亡率高。临床药师通过积极参与重症感染患者的救治过程、提供可行性用药方案,对提高医疗质量、提高感染患者的治愈率,发挥了充分的作用。

1 病历资料

患者,女性,72岁,2011年3月26日入院。主诉中上腹不

药物相互作用、配伍禁忌以及不良反应,做好临床用药监护,可保证患者药物治疗过程安全、有效。

参考文献

- [1] Nagata M, Yasuhara M. Effect of experimental tenal failure on the pharmacodynamics of cefoselis-induced seizures in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(9):1 049.
- [2] Stanley LP, David CC, Scott RE, et al. Prospective surveillance of imipenem-cilastatin use and associated seizure using a hospital information system[J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(4):497.
- [3] 王虎军,李勇.亚胺培南/西司他丁钠引起严重精神障碍及肾功能损害[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(2):125.
- [4] 顾建伟.β-内酰胺类抗生素对凝血功能的影响[J]. *国外医学内科学分册*, 2002, 11(11):531.
- [5] 杨广声,钱东丽,王领军.278例药物诱发癫痫分析[J]. *医药导报*, 2000, 19(6):597.

(收稿日期:2012-03-01 修回日期:2012-06-14)

适2年,加重10 d。患者入院2年前开始出现反复中上腹不适,进食后稍有缓解。10 d前,患者自觉上腹部隐痛不适,进食后可好转,无恶心呕吐,无发热寒战,无呕血黑便,无黄疸等。我院门诊予胃镜查见胃窦、胃角溃疡隆起性病变。门诊以“胃窦占位”收治入院。否认其他药物、特殊食物过敏史。有糖尿病史4年,平时服用格列齐特及二甲双胍控制血糖。4月2日行胃癌根治术。术后转入外科重症监护病房(SICU),患者全麻未醒,气管插管,呼吸机辅助呼吸;体温平稳,生命体征平稳;肺部呼吸音粗,无明显干、湿啰音;左下腹、右下腹引流通畅;术中失血250 ml,尿量1 400 ml,补液2 000 ml。治疗期间肝肾功能基本正常。5月5日转出SICU,出院诊断:胃癌根治术后,肺部感染,腹腔感染,泌尿系统感染,切口感染。

2 用药过程

入室第2天(4月3日):术后第2天,体温38.1℃,白细胞(WBC): $29.7 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(N%):95.2%,患者体温、血常规均有所升高,B超和胸片示胸腔积液,出现了肺部感染的征象。停用头孢美唑,给予头孢哌酮/舒巴坦经验性治疗。

入室第5天(4月6日):术后第5天,体温37.4℃,WBC: $21.3 \times 10^9/L$,N%:92.4%,B超:双侧胸腔、肝前叶、盆腔少量积液,胸片:双肺纹理模糊。考虑肺部感染,维持原治疗方案。

入室第7天(4月8日):痰培养:鲍曼不动杆菌,真菌(-);腹腔引流液:真菌(-),细菌(-)。已经使用抗菌药头孢哌酮/舒巴坦治疗了近1周,体温和WBC仍然偏高,患者神志不清,因此增加了万古霉素抗感染治疗。

入室第8天(4月9日):体温37.2℃,WBC: $25.6 \times 10^9/L$,N%:94.7%,痰培养:鲍曼不动杆菌,引流液:大肠埃希菌,G试验:8.473 pg/ml。头孢哌酮/舒巴坦使用1周,感染控制不理想,临床药师建议改用美罗培南治疗,临床医师采纳建议。

入室第11天(4月12日):体温36.2℃,WBC: $30.4 \times 10^9/L$,N%:94.7%。胸片:两肺纹理增多,模糊,右肺炎症病灶?痰培养:鲍曼不动杆菌,真菌(-)。4月11日引流液培养:光滑念珠菌,间断脱呼吸机。停用万古霉素,继续美罗培南治疗,临床药师建议选用氟康唑和5-氟胞嘧啶(5-FC)抗真菌治疗,临床医师采纳建议。

入室第15天(4月16日):胸片较前明显好转,脱呼吸机,痰培养反复鲍曼不动杆菌。临床药师建议停用美罗培南,使用对鲍曼不动杆菌敏感的阿米卡星联合头孢哌酮/舒巴坦继续治疗,临床医师采纳药师建议,修改治疗方案。

入室第19天(4月20日):体温37.7℃,WBC: $21.5 \times 10^9/L$,N%:88.3%。痰、尿、引流液培养:鲍曼不动杆菌;尿、引流液培养:光滑念珠菌。外科医师在患者切口处引流出约100 ml脓液,加强切口换药,继续原治疗方案。

入室第25天(4月26日):体温37℃,WBC: $15.2 \times 10^9/L$,N%:86.9%,血红蛋白(Hb):80 g/L,血小板(PLT): $500 \times 10^9/L$,痰培养:真菌(-),全血培养:细菌(-),CT诊断:“胃癌术后”,腹腔内少许积液(包裹性)。加强肠内营养,纠正贫血,引流管未见引流液引出,拔出引流管,继续抗感染治疗。

入室第29天(4月30日):患者切口创面良好,痰培养细菌、真菌为阴性,尿培养未复查。临床药师建议停用头孢哌酮/舒巴坦,氟康唑改为口服制剂继续巩固治疗,同时复查中段尿培养,临床医师采纳建议。

入室第34天(5月5日):该患生命体征平稳,各项检查基本恢复正常,转到普通病房接受进一步治疗。

3 分析与讨论

3.1 腹腔术后并发感染应如何选用抗菌药物治疗

3.1.1 细菌学培养结果出来前,需根据患者手术部位、易发可能感染的部位、年龄、基础疾病、抗菌药物用药史,结合本地区病原菌的流行病学特点,针对可能的致病菌种类,经验性选用治疗方案。该患者是胃癌根治术后患者,容易并发切口感染、腹腔感染;虽无慢性呼吸系统疾病史,但术后持续使用呼吸机辅助通气,且为高龄患者,容易并发肺部感染;ICU患者术后侵袭性操作如留置静脉导管、导尿管容易并发血行感染和尿路感染等。该患者术后胸片显示右肺感染,所以主要针对肺部感染经验性治疗,同时排查其他部位可能存在的感染。对于术后肺部感染且使用呼吸机的患者,主要考虑病原菌为革兰阴性菌,常见的病原菌为鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等,这也是ICU常见的病原菌^[1-2]。术后使用头孢哌酮/舒巴坦预防治疗方案不能覆盖这些病原菌,当确定并发肺部感染时调整方案为头孢哌酮/舒巴坦治疗较为合理。如果怀疑可能合并腹腔感染时,除了考虑革兰阴性菌之外,革兰阳性菌如肠球菌也是常见的病原菌,所以在使用头孢哌酮/舒巴坦治疗5 d感染控制不理想时,联用万古霉素治疗。

3.1.2 应尽早查明感染病原菌,根据病原菌种类及药敏结果针对性治疗。ICU病房细菌耐药性问题以及如何适当选择抗菌药物仍是我们面临的难题^[3]。本病例反复做了痰培养、引流液培养、血培养及尿培养。患者在4月8日痰培养:鲍曼不动杆菌优势生长,药敏结果是头孢哌酮/舒巴坦、阿米卡星敏感,其余均耐药,其他标本培养结果均为阴性,故继续使用头孢哌酮/舒巴坦治疗方案。4月11日起先后在患者的尿、引流液、痰中培养出光滑念珠菌,药敏结果示伏立康唑和5-FC对其敏感,氟康唑和伊曲康唑中敏,考虑到患者的经济负担及药物的安全性,因此推荐使用大剂量的氟康唑和5-FC联合用药。后期引流液及痰培养反复为鲍曼不动杆菌优势生长,所以方案再次调整为头孢哌酮/舒巴坦和阿米卡星联合治疗方案,治疗效果理想。

3.2 针对病原菌及药敏结果调整治疗方案后,抗感染治疗效果仍不理想时应及时调整治疗思路

3.2.1 复合部位感染。4月9日引流液培养大肠埃希菌,虽使用的药物头孢哌酮/舒巴坦是敏感的,但患者血象骤然升高,感染控制不理想。原因分析,该患者除了肺部感染外,同时合并腹腔感染,目前方案抗感染治疗效果不理想;并且患者出现神志改变、感染加重,故抗菌药物方案升阶梯改用碳青霉烯类药物治疗。

3.2.2 二重感染。长期使用广谱抗菌药物容易并发二重感染。该患者是糖尿病患者,且先后使用头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南及万古霉素治疗近10 d,易合并真菌感染。非中性粒细胞减少患者侵袭性念珠菌病治疗指南中说明,确诊或可疑光滑念珠菌感染时,建议使用棘白菌素作为初始治疗(B III);使用氟康唑或伏立康唑初始治疗的患者若临床有改善,随后的培养也都阴性,可以继续使用氮唑类药物至治疗结束(B III)。临床药师考虑该患者多次尿、引流液、痰中均培养光滑念珠菌,当确定为光滑念珠菌感染时,可选用棘白类抗真菌药物。但一方面该患者从未使用过抗真菌药物,另一方面该类药是

特殊使用类药物且经济费用较大,故暂不选用。伏立康唑药敏感,但该药静脉制剂含环糊精,老年人长期使用容易并发肾功能损害;而该患者同时使用万古霉素,如果联合使用造成肾脏损害的危险性很大,且伏立康唑口服剂型是自费药物,患者很难承受。基于以上原因,建议使用氟康唑联合5-FC治疗,如效果不理想再作方案调整。真菌感染的治疗疗程较长,视不同感染部位、病原菌、病情严重程度、基础疾病等因素而定。根据经验,抗真菌药治疗最少2~4周,病情如显著好转或稳定后经多次培养未发现真菌则可减量或注射剂改口服剂型继续治疗1~2周。4月25日痰培养真菌阴性,在4月30日查房时临床医师准备停用氟康唑,但前期2次尿培养中均为光滑念珠菌,后期未做复查,因此建议继续使用氟康唑治疗,但可改为口服剂型,如新的尿培养结果转阴后再考虑停用抗真菌药物。

3.2.3 抗感染治疗力度不够。不动杆菌属是一种非发酵糖的革兰阴性杆菌,其中鲍曼不动杆菌是最常见的条件致病菌,它广泛分布于医院环境中,在高危人群中可引发严重的感染。鲍曼不动杆菌已超过铜绿假单胞菌居分离病原菌第1位,成为ICU下呼吸道感染的重要病原菌^[4]。不动杆菌属耐药机制复杂,易表现为多重耐药性,又因其生命力强,可长期在医院内定植,易造成感染的暴发流行。鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,主要包括产生多种 β -内酰胺酶、青霉素结合蛋白(PBPS)的改变、外膜通透性降低、药物主动外排等,至今人类仍不断对其耐药机制作进一步研究^[5]。该患者后期引流液及痰培养反复为鲍曼不动杆菌优势生长,药敏结果示鲍曼不动杆菌对美罗培南不敏感,仅对阿米卡星敏感、对头孢哌酮/舒巴坦中敏,是多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-Ab)。MDR-Ab的治疗主要是使用含舒巴坦的制剂,尤其是对碳青霉烯类耐药的不动杆菌(CR-Ab)往往对含舒巴坦的制剂敏感,这与细菌的耐药机制有关。舒巴坦既可抑制 β -内酰胺酶,又可通过作用于细菌的PBPS而在体内增强其抗药活性^[6]。临床研究都证实了含舒巴坦的制剂对MDR-Ab(尤其是对CR-Ab)的治疗作用,而且使用舒巴坦单药和复方制剂间无差异,目前推荐对MDR-Ab可经验选用舒巴坦复方制剂。该患者后期引流液及痰培养反复为多重耐药鲍曼不动杆菌优势生长,所以建议停用美罗培南,改用头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星治疗。通常舒巴坦最大日剂量为4g,考虑到前期使用过头孢哌酮/舒巴坦及长期大剂量使用该药对凝血功能的影响,所以建议舒巴坦日剂量为3g,取得了较为满意的治疗效果。

3.2.4 切口感染或侵袭性操作相关感染。4月17日患者精神萎靡,体温再次升高38.7℃,血象骤然升高WBC:34.8×10⁹/L,N%:91.3%。该患者术后2周,引流液略混浊,引流量逐渐减少,腹胀较前改善;抗菌药物刚由美罗培南调整为头孢哌酮/舒巴坦,同时联用阿米卡星、氟康唑及5-FC治疗;近期病情趋于稳定,肺部感染基本控制,腹部症状明显好转。分析此次病情变化可能与3个方面有关,一方面腹腔引流是否通畅,腹腔是否存在明显积液或者膈下小脓肿腔。4月18日复查B超双侧胸腔积液,肝前、盆腔未见明显积液,排除腹腔引流不畅及脓肿可能。其次可能与侵袭性操作所致感染有关,如静脉导管相关感染、导尿管相关感染等。该患者4月16日尿培养光滑念珠菌,故建议更换静脉留置导管并做培养,更换导尿管复查

尿培养,同时给予膀胱冲洗,给予以上处理后患者体温和血象略有下降趋势。4月20日静脉导管培养:鲍曼不动杆菌,真菌(-)。另外患者伤口愈合不好,应仔细检查切口及时更换敷料,4月20日外科医师在患者切口处引流约100ml脓液,后期体温及血象明显下降。提示导致本次病情变化的主要原因为切口感染,次要原因为侵袭性操作相关感染。

3.3 药学监护

3.3.1 肝功能监护。氟康唑主要是通过肝脏代谢,头孢哌酮/舒巴坦大部分通过肝脏代谢,该患者联合使用氟康唑和头孢哌酮/舒巴坦时间较长,容易加重肝脏负担,故应定期监测肝功能变化。如肝功能异常或者患者皮肤黄染时,应警惕药物性肝损害,及时调整用药方案。该患者在住院期间肝功能正常。

3.3.2 肾功能监护。万古霉素和阿米卡星均是通过肾脏排泄的药物,联合使用时容易并发肾功能损害,所以应定期监测肾功能变化,如肌酐值异常,应及时调整方案。同时对于长期使用万古霉素的老年患者需要监测其血药浓度,根据血药浓度调整其用量。该患者为老年患者,使用万古霉素5d、阿米卡星7d,2种药物交替使用,肾功能无异常变化。

3.3.3 凝血功能监护。头孢哌酮/舒巴坦中头孢哌酮分子结构中的甲硫四唑可抑制肠道细菌合成维生素K,在大剂量(≥6g/d)、长时间(≥7d)使用时应注意出血倾向。一旦出现凝血酶原时间明显延长或有出血倾向,应立即停药^[7]。该患者使用大剂量的头孢哌酮/舒巴坦十余天,治疗期间无出血倾向,监测弥散性血管内凝血(DIC)指标正常。

4 讨论

ICU临床药师在重症及复杂感染患者的用药监护过程中,应密切关注患者病情变化,除了实验室及影像学检验结果外,还包括患者痰、引流液、出血量及体格检查等变化;深入分析主要和次要感染部位,主要致病菌和次要致病菌,致病菌和定植菌;及时评估抗菌药物治疗的效果和疗程;清楚换药的时机和依据;及时与医师沟通,详细了解患者病情变化的原因,为提供合理、有效的治疗方案,为正确地判断感染的治疗方向和目标提供依据。

参考文献

- [1] 邱海艳,赵文静.重症监护病房临床分离病原菌分布及耐药性分析[J].徐州医学院学报,2011,31(4):277.
- [2] 戴萍,金蜀蓉,胡主琴.重症监护病房抗菌药物应用现状的分析[J].重庆医学,2011,40(16):1591.
- [3] 郭宏珂,尚嘉鹏,尤莉,等.我院ICU病房主要革兰氏阴性菌感染情况及抗菌药物治疗方案优化[J].中国药房,2010,21(18):1674.
- [4] 鲍康身,马渝.我院ICU病房院内下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J].中国药房,2011,22(10):894.
- [5] 张媛媛,俞艳红,邓丹飞.耐亚胺培南鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药研究进展[J].中华医院感染学杂志,2010,20(1):98.
- [6] 张翊,卢建平.鲍氏不动杆菌感染及耐药性变化的趋势[J].中华医院感染学杂志,2004,14(3):341.
- [7] 张永信.合理应用抗菌药物手册[M].1版.上海:上海科技教育出版社,2005:47.

(收稿日期:2012-02-22 修回日期:2012-08-15)