

# 临床药师参与1例脑外伤后多种微生物混合感染患者的药学监护

任彤<sup>1\*</sup>, 丁建强<sup>2#</sup>, 朱军<sup>2</sup>, 王军<sup>1</sup>(1. 郑州市第七人民医院药剂科, 郑州 450000; 2. 武警河南总队医院药剂科, 郑州 450052)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)26-2494-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.36

**摘要** 目的:探讨临床药师在脑外伤患者的药学监护中如何发挥作用,为多种微生物混合感染患者的抗感染治疗提供参考。方法:临床药师参与1例脑外伤后多种微生物混合感染患者的联合治疗,对抗感染药物治疗方案的制订提出了具体意见,采取磷霉素联合哌拉西林/他唑巴坦时间差攻击疗法和两性霉素B超声雾化的治疗方案。结果:临床药师提供的合理治疗方案取得了良好的治疗效果,患者体温、血常规恢复正常,自主呼吸。治疗的同时加强对磷霉素可能导致过敏性休克、两性霉素B肾毒性的药学监护。结论:磷霉素联合哌拉西林/他唑巴坦采取时间差攻击疗法并两性霉素B雾化吸入可作为治疗重型颅脑损伤后混合感染的一种治疗选择。临床药师通过实施药学监护,协助医师优化治疗方案,提高了治疗效果,减少了细菌耐药和药品不良反应。

**关键词** 混合感染;临床药师;时间差攻击疗法;药学监护

## Pharmaceutical Care for a Brain Trauma Patient with Mixed Infection of Multiple Pathogenic Microorganisms by Clinical Pharmacists

REN Tong<sup>1</sup>, DING Jian-qiang<sup>2</sup>, ZHU Jun<sup>2</sup>, WANG Jun<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial Corps Hospital of Armed Police Force, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore how the clinical pharmacists work best on pharmaceutical care for brain trauma patient, so as to provide reference for anti-infection treatment of the patients with mixed infection of multiple pathogenic microorganisms. METHODS: Clinical pharmacists participated in therapy for a brain trauma patient with mixed infection of multiple pathogenic microorganisms and provided advices on the formulation of anti-infection therapy scheme. Combination treatment strategy of fosfomycin and piperacillin/ tazobactam was used, which was time difference attack therapy and amphotericin B ultrasonic atomizing inhalation. RESULTS: Clinical pharmacists provided reasonable therapy scheme and obtained good curative effect. The body temperature and routine blood test of the patient returned to normal and spontaneous breathing was maintained. Pharmaceutical care was enhanced for allergic shock induced by fosfomycin and nephrotoxicity of amphotericin B. CONCLUSIONS: Time difference attack therapy and amphotericin B ultrasonic atomizing inhalation of piperacillin/ tazobactam combined with fosfomycin provide a choice for the treatment of mixed infection after severe brain trauma. Through clinical pharmacists provide pharmaceutical care and optimize therapy scheme, the effect of clinical treatment have been improved, the bacterial drug resistance and adverse drug reactions have been reduced.

**KEY WORDS** Mixed infection; Clinical pharmacists; Time difference attack therapy; Pharmaceutical care

重型颅脑外伤患者常处于昏迷状态并伴有全身其他部位的损伤,伤情复杂而严重,死亡率较高<sup>[1]</sup>。在急诊手术的同时,应及时清除呼吸道分泌物,解除呼吸道阻塞,进行机械通气、气管切开等急救处理。气管切开会导致鼻咽腔湿化及灰尘、细菌过滤功能丧失,有利于微生物生长繁殖,极易造成肺部混合感染。有报道<sup>[2]</sup>显示全身麻醉下气管插管是医院感染的重要危险因素,感染率为11.79%。呼吸机使用易发生肺部感染<sup>[3]</sup>,肺部的混合感染涉及的病菌较多,药物治疗复杂,临床多采用联合用药。笔者采取时间差攻击疗法和两性霉素B超声雾化的联

合治疗方案治疗1例脑外伤后多种微生物混合感染患者,取得了良好的效果。现将治疗经过及药学监护过程报道如下。

## 1 病例资料

### 1.1 一般资料

患者,男性,61岁,以“摔伤后1h”为主诉入院,2012年7月12日急诊全身麻醉下行左侧颞叶硬膜下、左颞叶脑内、右侧颞叶硬膜外血肿清除术并双侧去骨瓣减压术,术后入重症监护病房(ICU)。昏迷,呼吸机辅助呼吸,持续心电监护,循环尚稳定。术后应用头孢曲松抗感染治疗,7月16日行经皮气管切开

量与大肠埃希菌耐药的相关性分析[J].中国药房,2011,

\* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:rentong1969@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0371-66964364-24610。E-mail:dingjianqiang2007@163.com

22(26):2456.

[11] 张骞峰,王爱民,孙增先.产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌所致医院感染的危险因素分析[J].中国药房,2011,22(46):4375.

(收稿日期:2012-11-17 修回日期:2013-03-12)

术,气管切开处呼吸。7月19日患者痰量增多,血象较前升高,体温38.7℃,查C反应蛋白高,并留取痰培养。7月20日,痰培养结果回示为鲍曼不动杆菌,改用注射用头孢哌酮/舒巴坦钠2.0g,q8h。患者体温在冰毯应用下仍持续偏高,7月23日行纤维支气管镜检查,见豆腐渣样白色块状痰,怀疑真菌感染,经验性给予伏立康唑治疗。

### 1.2 微生物培养

7月18—20日,6次送痰培养结果均为鲍曼不动杆菌(优势菌),对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、庆大霉素、美罗培南、美罗培南、美罗培南等敏感。7月24日送痰培养结果为聚团肠杆菌(优势菌),对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感。7月27日送痰培养结果为嗜麦芽窄食单胞菌(优势菌),对头孢他啶、美罗培南、左氧氟沙星敏感。

### 1.3 体温变化情况

7月14—22日体温均持续在38.1~38.8℃之间,23—24日体温升高到39.4、39.5℃,25—26日回落到38.4、38.6℃,27日以后体温持续在37.6℃至患者出院。

## 2 抗感染治疗过程

### 2.1 抗菌药物使用情况

头孢唑林钠2g(术前30min);7月13—20日头孢曲松2g,qd,ivgtt;7月20—26日头孢哌酮/舒巴坦钠2g,q8h,ivgtt;7月24—26日伏立康唑0.2g,q12h,ivgtt;7月26日注射用美罗培南0.5g,q8h,泵入。

### 2.2 临床药师会诊

7月26日临床药师会诊,根据药敏结果及支气管镜观察到的菌团位置(支气管位置)。临床药师建议:停用伏立康唑及美罗培南,改用磷霉素4g,q8h,ivgtt;用完1h后,哌拉西林/他唑巴坦4.5g,q8h,ivgtt;持续滴注,监测血钠、肾功能;两性霉素B超声雾化,25mg/d,分3~4次。

### 2.3 治疗效果

7月27日行纤维支气管镜,仍见豆腐渣样白色块状痰样分泌物。7月28日脱呼吸机,气管切开处吸氧,体温、血常规逐步趋向正常。8月1日患者病情平稳,体温37.6℃,家属要求出院。嘱其出院继续治疗,同意出院。1周后随访患者体温、血常规正常,自主呼吸。

## 3 讨论

### 3.1 抗感染效果不佳原因分析

7月18日痰培养结果为鲍曼不动杆菌,对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、庆大霉素、美罗培南、美罗培南、美罗培南等敏感,临床医师未能根据药敏结果及时调整抗菌药物,仍按照经验用药选用头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦钠,致使感染未得到有效控制。有文献<sup>[4]</sup>认为,在鲍曼不动杆菌感染治疗时,不宜将常用的抗菌药物再作为经验用药,应该多进行微生物检验,根据药敏试验结果结合临床治疗效果合理选择抗菌药物,才能更有效控制该菌所致的各种感染。鲍曼不动杆菌属是非发酵糖革兰阴性菌,是院内感染重要致病菌,尤其对高危人群危害更加严重,其耐药机制复杂,至今人类尚未对其耐药机制有清晰的认识。此患者7月18—20日,6次送痰培养结果均为鲍曼不动杆菌(优势菌),对哌拉西林/他唑巴坦、左氧氟沙星、庆大霉素、美罗培南、美罗培南等敏感。鲍曼不动杆菌的治疗主要是采

用舒巴坦制剂,舒巴坦既可抑制 $\beta$ -内酰胺酶,又可通过作用于细菌的青霉素结合蛋白(PBPs)而增强其在体内的抗菌活性。临床研究也证实舒巴坦制剂对鲍曼不动杆菌有良好的抗菌活性。该患者虽经验选用头孢哌酮/舒巴坦,但感染控制不理想,原因考虑为该患者除肺部感染外,可能同时合并有腹腔感染。头孢哌酮/舒巴坦限定日剂量为12g,该患者仅用到一般剂量,考虑到患者感染较重,因此抗菌药物用量偏低,导致前期感染控制不佳。

### 3.2 磷霉素联合哌拉西林/他唑巴坦的时间差攻击疗法

3.2.1 磷霉素的抗菌作用。磷霉素是一种具有独特化学结构的新型广谱抗菌药物,能与一种细菌细胞壁合成酶相结合,阻碍细菌利用有关物质合成细胞壁的第一步反应,从而起到杀菌作用<sup>[5]</sup>。磷霉素还具有非致死性损伤细菌的作用,从而导致抗菌药物与细菌靶位的持续结合,并使细菌恢复生长的时间延长<sup>[6]</sup>。该药不会对浓度产生依赖<sup>[7]</sup>,不良反应率为10%~17%<sup>[8]</sup>。

3.2.2 磷霉素无交叉耐药,与其他抗菌药呈协同作用。细菌对磷霉素和其他抗菌药物间不产生交叉耐药性<sup>[9]</sup>,如体外试验将本品与多种 $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类抗菌药物联用,对铜绿假单胞菌临床分离株呈现很好的协同作用,使体外抗菌活性较各药单用时增加数倍至数十倍<sup>[9]</sup>。如头孢哌酮与头孢他啶单用和与磷霉素联用,其最小抑菌浓度(MIC)值分别由100mg/L降至3.13mg/L、12.5mg/L降至0.3mg/L。杨莹莹等<sup>[10]</sup>的研究证实磷霉素与其他9种抗菌药物分别联合应用后,各自的MIC值均有所降低,以协同或相加作用为主,增强了后者的抗菌活性。国外也有学者报道,磷霉素与其他抗菌药物在体外联合应用具有协同抗菌效应<sup>[11-12]</sup>。

3.2.3 联合用药采取时间差攻击疗法。由于磷霉素是干扰细菌细胞壁合成的第一步,使细菌细胞壁完整性被破坏,有利于其他抗菌药物随之进入菌体内,通过不同的作用机制杀灭细菌。故联合用药时恪守时间差攻击疗法:先给磷霉素,1h后再给其他抗菌药物,此时杀菌效果最强,抗生素后效应(PEA)也最长。本例混合感染患者的治疗效果就证实了该方法的有效性,与文献<sup>[13]</sup>报道相同。但也有文献<sup>[14]</sup>提出两药血药峰浓度差2h观点,认为两药血药浓度时间差是关键,磷霉素先于后者给药,使血药峰浓度时间差为120min,若时间差为180min则失去联合用药意义。

### 3.3 两性霉素B超声雾化

两性霉素B属多烯类抗真菌剂,通过选择性与真菌细胞膜的麦角固醇结合,改变胞浆膜通透性,导致细胞内重要物质外渗而致真菌死亡,其抗菌谱广、活性强,对念珠菌、隐球菌、曲霉菌等大多数深部真菌都有很强的抗菌作用。但其静脉使用可能导致高热、低钾血症、寒战、肝肾毒性等严重副作用,限制了其在临床上的应用。早在20世纪80年代,国外就已提出将雾化吸入两性霉素B作为肺部感染的辅助治疗方式,并在动物模型中发现雾化吸入后该药在肺部达到与全身静脉用药相同的药物浓度,且在肺外器官中沉积少,故可减少其毒副作用。大量研究证明两性霉素B具有良好的雾化吸入可操作性,不良反应轻微,与传统静脉用药相比优势明显,在保持肺组织高药物浓度的前提下药物较少入血<sup>[15]</sup>,极大地降低了肾毒性。国外

近几年发表的回顾性研究还显示了高危人群雾化吸入两性霉素B具有较好的预防效果及耐受性<sup>[16-17]</sup>。国内卢鑫等<sup>[18]</sup>的Meta分析结果也证实了预防性雾化吸入两性霉素B对高危人群及免疫抑制动物有明显的保护作用。

### 3.4 药学监护

3.4.1 过敏性休克。磷霉素现已广泛用于对其他抗菌药物过敏或不能耐受的患者,但其过敏性休克的不良反应仍然存在。依据文献<sup>[19]</sup>资料,124例磷霉素的不良反应患者中,过敏性休克居第首位,占33.87%;皮肤及其附件损害其次,占22.58%。其致病原因可能为磷霉素的免疫调节作用干扰了机体变态反应调节机制而引发过敏性休克。因此,在使用磷霉素期间应详细询问患者有无药物过敏史,尤其对高敏体质患者,更应加强监护,准备好多巴胺、低分子右旋糖酐、地塞米松等急救药品,随时做好发生过敏性休克的抢救准备。

3.4.2 肾功能监护。两性霉素B抗真菌谱广、活性强,但临床使用存在的最大问题是严重的毒副作用。其中以肾毒性最为严重,临床长期使用会导致肾功能循环损害,出现低血钾、蛋白尿、氮质血症、贫血等不良反应。哌拉西林/他唑巴坦主要经肾脏排泄,与两性霉素B联用会加重肾毒性,在用药过程中,应定期监测肾功能变化,调整用药剂量或更改治疗方案。

3.4.3 药物相互作用。了解药物间相互作用是临床药师的优势所在,充分发挥临床药师的这一优势,可以使临床医师重新认识临床药师在治疗过程中所能发挥的作用。合理选择给药方法可以起到增强疗效、避免毒副作用的效果。合理选择给药方法不仅在于合理的给药途径,也包括合理应用PK/PD理论、时辰药理学等。

## 4 结语

对于重型颅脑损伤患者,存在病情危重、机械通气、深静脉置管、留置导尿管、入住ICU时间长等多种危险因素,极易造成混合感染。对于培养出鲍曼不动杆菌、聚团肠杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、真菌的患者,首先需判断是否为致病菌,然后采取敏感抗菌药物联合用药、时间差攻击疗法、两性霉素B雾化吸入等方法加强抗感染治疗。本例患者应用磷霉素联合哌拉西林/他唑巴坦采取时间差攻击疗法并两性霉素B雾化吸入的药物治疗方案,取得了良好的治疗效果。该方案可作为治疗重型颅脑损伤后混合感染的一种治疗选择。但由于临床观察研究标本量较少,因此,尚需进一步评估其治疗效果。同时,还应加强监测其可能发生的不良反应。定期观察致病菌耐药情况,及时调整临床用药方案,对减少耐药株的产生有着十分重要的意义<sup>[20]</sup>。

### 参考文献

[1] 宋详,崔益钿,万青,等.重型颅脑损伤合并休克87例治疗体会[J].中华急诊医学杂志,2004,13(1):65.  
[2] 吴超,张亚英,沈黎,等.气管插管全身麻醉术后医院感染危险因素研究[J].中华医院感染杂志,2002,12(1):4.  
[3] 李家明,袁伟.湘潭市某“三甲”医院1996—2000年医院感染流行病学分析[J].实用预防医学,2002,9(1):42.  
[4] 李鑫,郭雷静,张淑琴,等.我院2007—2010年鲍曼不动

杆菌感染的耐药性分析[J].中国药房,2012,23(2):127.  
[5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:88-89.  
[6] Pang XJ, Lu MD, Chen Y. The time difference attack therapy treatment produces ESBLs the G-bacillus to infect 22 examples[J]. *Chin J New Drugs*, 2005, 14(3): 351.  
[7] 王睿.临床抗感染药物治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2006:134-136.  
[8] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].1版,重庆:重庆出版社,2009:169-170.  
[9] 连家建,唐青云.磷霉素钠与其它抗菌药联用的协同作用及其临床应用[J].国外医药抗生素分册,2003,24(1):144.  
[10] 杨莹莹,王镇山,薛欣,等.磷霉素与9种抗菌药物分别联用对不动杆菌的体外抗菌活性研究[J].大连医科大学学报,2011,33(3):294.  
[11] Grif K, Dieri MP, Pfaller K, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48(2): 209.  
[12] Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, et al. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(4): 359.  
[13] 肖锦华,黄国芹.时间差攻击疗法治疗难治性呼吸道感染84例临床观察[J].山东医药,2004,4(1):68.  
[14] 曹淑芳,李锐.磷霉素与哌拉西林时间差疗法治疗老年难治性下呼吸道感染[J].实用医学杂志,2001,17(6):555.  
[15] Shah SP, Misra A. Liposomal amphotericin B dry powder inhaler: effect of fines on in vitro performance[J]. *Pharmazie*, 2004, 59(10): 812.  
[16] Borro JM, Sole A, de la Torre M, et al. Efficiency and safety of inhaled amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the prophylaxis of invasive fungal infections following lung transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(9): 3 090.  
[17] Lowry CM, Marty FM, Vargas SO, et al. Safety of aerosolized liposomal versus deoxycholate amphotericin B formulations for prevention of invasive fungal infections following lung transplantation: a retrospective study[J]. *Transpl Infect Dis*, 2007, 9(2): 121.  
[18] 卢鑫,孙文逵,高伟,等.雾化吸入两性霉素B对侵袭性肺曲霉病预防效果的Meta分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):28.  
[19] 刘金永,孙增先,张骞峰,等.磷霉素致不良反应124例文献分析[J].中国药房,2012,23(20):1 905.  
[20] 卢岩.细菌耐药率与抗菌药物用量相关性分析及临床治疗对策[J].中国药房,2009,20(29):2 274.

(收稿日期:2013-02-12 修回日期:2013-03-22)