

# 抗感染专业临床药师在临床药学工作中的实践与体会

贺娟<sup>1\*</sup>, 何菊英<sup>2</sup>, 曾剑强<sup>1</sup>, 龚媛媛<sup>1</sup>, 徐贵丽<sup>1#</sup> (1. 成都军区昆明总医院药学部, 昆明 650032; 2. 第三军医大学西南医院药学部, 重庆 400038)

中图分类号 R978;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0566-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.31

**摘要** 目的:探讨临床药师在参与抗感染治疗中实施个体化给药方案设计的临床疗效及意义。方法:分别为4例泛耐药铜绿假单胞菌感染、肾功能不全合并曲霉菌感染、泛耐药肺炎克雷伯菌感染、肾移植术后新生隐球菌脑膜炎感染患者设计个体化抗感染治疗方案,并对临床疗效进行评价。结果:经临床药师参与治疗的典型案例,取得较为满意的临床治疗效果。结论:临床药师参与个体化抗感染治疗,在提高临床治疗效果的同时,也解答了临床医师关于抗感染药物方面的疑问,使临床药学工作逐步得到临床认可。

**关键词** 抗感染;临床药师;个体化给药方案;案例分析

## Practice and Experience of Anti-infective Professional Clinical Pharmacists Participating in the Clinical Pharmacy

HE Juan<sup>1</sup>, HE Ju-ying<sup>2</sup>, ZENG Jian-qiang<sup>1</sup>, GONG Yuan-yuan<sup>1</sup>, XU Gui-li<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Kunming General Hospital of Chengdu Military Command, Kunming 650032, China; 2. Dept. of Pharmacy, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate clinical efficacy and significance of individualized dosage regimen by clinical pharmacists in anti-infective treatment. METHODS: Individualized anti-infection treatment regimens were designed for 4 patients with pan-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection, renal insufficiency combined with *Aspergillus* infection, pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* infection or *Cryptococcus neoformans* meningitis after renal transplantation. And the clinical efficacy was evaluated. RESULTS: Clinical pharmacists participated in typical anti-infective treatment and achieved satisfactory clinical efficacy. CONCLUSIONS: Through participating in individualized anti-infection treatment, clinical pharmacists could improve clinical efficacy, and explain the questions about drugs for doctor. Clinical pharmacy work could be accepted by clinical practice gradually.

**KEYWORDS** Anti-infection; Clinical pharmacist; Individualized dosage regimen; Case analysis

2011年原卫生部正式下发的《医疗机构药事管理规定》中明确指出,药师有参与临床救治、医疗建议及会诊讨论等责任<sup>[1]</sup>,由此可见,临床药学将逐步成为今后医疗救治中不可或缺的重要组成部分。因此,对临床药学工作者有了更高层次的要求。我院(成都军区昆明总医院)开展临床药学工作已近10年,是卫生部临床药师培训试点单位,在工作中积累了一定临床会诊经验。本文从抗感染角度出发,将协助临床制订诊疗方案的几个典型病例进行分析,从而探讨临床药师在实施个体化抗感染治疗工作中的作用。

### 1 个体化抗感染病例

#### 1.1 为泛耐药铜绿假单胞菌感染患者设计治疗方案

病例1:患者,女性,68岁,因“反复咳嗽、咳痰、喘息36年,间断双下肢水肿1年,再发加重20余天”入院。入院体温38.6℃,自服退热药后可退热,但又迅速上升。入院检查:血常规:白细胞(WBC)  $18.53 \times 10^9 L^{-1} \uparrow$ ,中性粒细胞百分比(N%) 87.4%  $\uparrow$ ,血沉:69 mm/h  $\uparrow$ 。CT示肺气肿征,两肺内分

布斑片状模糊影,纤维条索及钙化灶,呈蜂窝状,提示间质性改变,纵隔淋巴结临界大小,双侧胸膜轻度增厚。多次痰培养提示为“泛耐药铜绿假单胞菌”感染。诊断:重症肺炎;慢性阻塞性肺疾病急性发作;慢性肺源性心脏病? I型呼吸衰竭;高血压病(2级)极高危。入院后除给予解痉平喘、祛痰、降压、营养心肌等对症支持治疗外,请药师协助制订抗感染治疗方案。

药师分析:首先,泛耐药菌是指对除多粘菌素外所有临床上可获得的抗菌药物均耐药的非发酵菌,对几乎所有抗菌药物均耐药。在此情况下,药师需认真解读药敏报告,原因为药敏试验本质是模拟常规药物使用剂量下的治疗效果<sup>[2-3]</sup>。该患者药敏试验采用“最低抑菌浓度(MIC)法”,根据药敏“折点”对比分析,与“折点”最为接近的为头孢他啶20 mm(折点为 $\geq 21$  mm),故增加给药剂量提高血药浓度后,对耐药菌的清除作用有潜在提高的可能性。其次,由于“泛耐药铜绿假单胞菌”有较厚的生物被膜,清除难度较大。最后,考虑为重症感染患者,提倡采用联合给药方案治疗以提高疗效<sup>[4]</sup>。故药师针对病原菌,考虑在增加头孢他啶剂量基础上联合使用氨基糖苷类或喹诺酮类药物抗感染治疗。这是因为部分第3代及第4代喹诺酮类药物在肺组织浓度分布较高,且耳肾毒性明显较氨基糖苷类低;同时,环丙沙星为该类药物中抗铜绿假单胞菌活性较强品种<sup>[5]</sup>。

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、循证医学。电话:0871-4774793。E-mail: hhejuan@163.com

# 通信作者:主任药师,教授,博士。研究方向:医院药事管理、临床药理学、新药临床试验。电话:0871-4774785。E-mail: kmxuguili@126.com

药师建议:采用头孢他啶 1 g、q8h 联合环丙沙星 0.4 g、q12h 抗感染治疗,48~72 h 后进行疗效评价。若疗效明显则继续使用,疗效不佳则可选择多黏菌素类联合利福平/磷霉素抗感染治疗<sup>[9]</sup>。由于该患者为老年人,所选药物主要经肾排泄,故用药期间需密切监测肾功能;同时,加强拍背吸痰等引流措施,促进肺部感染尽早康复。

转归情况:医师采纳了药师建议,给予头孢他啶 1 g、q8h 联合环丙沙星 0.4 g、q12h 治疗 48 h 后,患者体温逐渐恢复正常,未再发热;继续用药 15 d,感染症状基本消失,复查血象已恢复正常,未见明显肾功能损害,患者康复出院。

## 1.2 为肾功能不全合并曲霉菌感染患者设计治疗方案

病例 2:患者,男性,71 岁,因“咳嗽咳痰 1 年,颜面、四肢水肿半月余”入院。入院检查:血常规:WBC  $14.12 \times 10^9 L^{-1} \uparrow$ , N% 82.8%  $\uparrow$ ;曲霉菌半乳糖胺检测(GM 试验)阳性;经皮肺穿刺活检:(左上肺)慢性炎伴霉菌感染(考虑为曲霉菌);血肌酐  $218 \mu mol/L \uparrow$ ,尿素  $23.20 mmol/L \uparrow$ 。诊断:(1)左上肺曲霉菌球;(2)急性肾功能不全、肾病综合征、慢性肾小球肾炎。入院后即给予甲泼尼龙 0.1 g、qd 抑制免疫炎症反应,给予利尿消肿、抗凝,提高血浆胶体渗透压等对症治疗;并考虑给予卡泊芬净 50 mg、qd 抗感染。

药师分析:曲霉菌感染中,临床较为常见的是烟曲霉、土曲霉及黄曲霉(目前我院未能将其鉴定至属),针对以上病原菌抗菌强度及安全性评价分析,目前循证证据最多的为伏立康唑与泊沙康唑<sup>[5,7]</sup>。由于该患者为老年人,免疫功能呈生理性下降,选药品种为杀菌剂则能避免对自身免疫功能的需求,取得较好的治疗效果。考虑患者院外长期使用糖皮质激素维持治疗,目前应采用大剂量冲击疗法,尽早控制感染,选用病原菌敏感、强效的抗菌药物为首选治疗方案<sup>[8]</sup>。

药师建议:采用伏立康唑口服制剂抗感染治疗,由于该药物有静脉和口服两种剂型,赋形剂为“磺丁倍他环糊精钠(SB-ECD)”,长期使用可造成肾损害。药师针对 SB-ECD 在胃肠道不易吸收的特点建议选用口服剂型,较大程度避免了不良反应。且口服制剂绝对生物利用度高达 96%,治疗效果与静脉剂型相当。该患者肾功能属于中度损害(肌酐清除率为 33.58 ml/min),考虑伏立康唑主要在肝脏代谢的特点,药师仍建议采用常规治疗剂量,根据体质量指数选用首剂 400 mg、q12h(第 1 个 24 h),200 mg、q12h 维持治疗方案。另外,药师指出,由于伏立康唑通过细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶代谢,包括 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4,主要为抑制剂,与多种药物之间可发生相互作用。在其他药品选用时应注意是否为肝药酶代谢品种,以避免产生药物血药浓度过高或不足现象。

转归情况:医师采纳了药师建议,在患者住院期间(7 d)未发生肾功能进一步损害,经治疗 1 月后复查随访,患者曲霉菌球明显缩小,临床感染症状改善明显,治疗有效。

## 1.3 为泛耐药肺炎克雷伯杆菌感染患者设计治疗方案

病例 3:患者,男性,61 岁,53 kg,因“咳嗽、咳痰伴喘息 15 年,再发加重 7 d”入院。入院体温 38.2 °C,检查:WBC  $17.62 \times 10^9 L^{-1} \uparrow$ ,N% 87.9%  $\uparrow$ ,超敏 C 反应蛋白  $14.51 mg/L \uparrow$ ,血沉  $75 mm/h \uparrow$ 。诊断为重症肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重。入院后给予莫西沙星抗感染,治疗效果不佳。病原学检查多次提示为多药耐药肺炎克雷伯杆菌(对碳青霉烯类敏感, $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、头霉素类中敏,其余耐药),即调整抗菌药物为亚胺培南/西司他丁 0.5 g、bid 抗感染治疗 5 d。治疗期间患者

体温波动在 37.5~38 °C 之间,感染控制不佳。治疗第 6 天开始患者血象及体温逐渐升高,感染加重,血培养提示为泛耐药肺炎克雷伯杆菌(对碳青霉烯类耐药),请药师协助制订抗感染治疗方案。

药师分析:患者病原学检查结果由多药耐药发展为泛耐药,可能与亚胺培南/西司他丁治疗剂量不足有关,从而诱发肺炎克雷伯杆菌(CRAB)正常携带的 KPC 型 A 类碳青霉烯酶过度表达而引起耐药<sup>[9]</sup>。患者为高龄,目前为血流感染、病情危重,控制不佳有危及患者生命的可能。桑福德指南<sup>[10]</sup>指出,针对泛耐药肺炎克雷伯杆菌(Kpn)治疗上可选择多黏菌素 E,但该药物肾脏及神经系统毒性较大,对老年人需权衡利弊后使用。药师考虑,由于替加环素体外研究表明对 CRAB 有较好的抗菌活性<sup>[10]</sup>,且 Humphries RM 等<sup>[11]</sup>报道采用替加环素联合多黏菌素针对 CRAB 已取得较好疗效,可采用低剂量多黏菌素与高剂量替加环素联合治疗,以减少不良反应、提高疗效。

药师建议:采用替加环素(首剂 100 mg,维持 50 mg、q12h)联合多黏菌素 E 50 万 IU(1 万 IU/kg)、q12h 抗感染治疗,缓慢滴注,滴注时间均大于 30 min。鉴于患者为高龄,虽前期治疗期间无明显肾功能异常,但仍需密切监测用药后肾脏及神经系统不良反应的发生。

转归情况:医师采纳该治疗方案,给药 3 d 后患者体温逐渐下降,5 d 后恢复正常,白细胞及中性粒细胞亦呈下降趋势,连续用药 6 周后感染症状基本消失。患者血肌酐轻度上升,但在正常范围内,未作特殊处理。但病原学结果提示仍为 CRAB,未能彻底清除。药师考虑尽管患者临床症状改善明显,但血流感染治疗周期通常需在 4 周左右,便告知家属患者仍需继续坚持抗感染治疗,同时加强营养,促进机体康复。

## 2 利用所学知识设计并解答抗感染治疗相关问题

### 2.1 为泛耐药肺炎克雷伯杆菌感染患者解答治疗方案

上述病例 3 为泛耐药肺炎克雷伯杆菌感染,药师建议采用替加环素(首剂 100 mg,维持 50 mg、q12h)联合多黏菌素 E 50 万 IU(1 万 IU/kg)、q12h 抗感染治疗。医师采纳了该建议但提出质疑:替加环素  $t_{1/2}$  较长,采用 q12h 给药方式是否会在体内产生蓄积?

药师分析:由于替加环素为浓度依赖性抗菌药物,单次给药 100 mg, $t_{1/2}$  为 27.1 h;多次给药 50 mg、q12h, $t_{1/2}$  随给药次数增加而增加,平均值为 42.4 h。同时,替加环素有较长的抗生素后效应(PAE)<sup>[12]</sup>,使作用时间进一步延长。鉴于以上特点,医师必定担心可能发生的药物体内蓄积问题。

药师回答:当采用“50 mg、q12h”多次给药方案时,蓄积因子 R 仅为 1.23( $R \geq 1$  表示有蓄积)<sup>[14]</sup>,表明体内无明显蓄积。具体原因分析如下:替加环素符合双室模型、零级(非线性)代谢动力学过程<sup>[13]</sup>,即单位时间内药物以衡定的量从体内消除。根据静脉给药蓄积因子计算公式: $R = 1/(1 - e^{-kt})$  ( $k$  为消除速率常数, $\tau$  为给药间隔, $e^{-kt}$  为自然数的负  $k$  乘以  $\tau$  次幂)。

当符合零级消除时, $k$  为常数,即药物蓄积仅与给药间隔有关。当给药间隔越大,蓄积越小;反之,给药间隔越小,蓄积越大。所以,当替加环素以 50 mg、q12h 给药时,R 计算结果为 1.23( $R \geq 1$  表示有蓄积),表明药物无明显蓄积。

根据以上公式,缩短给药间隔即可增加药物蓄积因子数值,故该药物 q12h 给药为较安全的给药间隔时间。

需要说明的是,通过大量临床试验数据显示,替加环素采用 50 mg、q12h 给药时,可使药物有效血药浓度大于细菌最低

抑菌浓度(MIC)<sup>[14]</sup>。同时,由于其血浆蛋白结合率高的特点(达71%~89%),也较好地提高了药物组织浓度,从而发挥满意的药效学(PD)目标。

## 2.2 为肾移植术后新生隐球菌脑膜炎感染患者设计并解答治疗方案

病例4:患者,女性,40岁,50 kg,肾移植术后6月余,因“无明显诱因出现头痛、恶心、呕吐8 d”入院。入院检查:脑脊液潘氏试验(+)、脑脊液单核细胞60%,脑脊液多核细胞40%;WBC  $12.01 \times 10^9 L^{-1}$  ↑,N% 92.8% ↑,超敏C反应蛋白:11.56 mg/L ↑;脑脊液中发现新生隐球菌(对两性霉素B敏感,其余均耐药)。诊断:新生隐球菌脑膜炎。患者院外已使用伏立康唑抗感染4 d,疗效不佳。入院后除给予降颅压、促进脑神经恢复、抑酸等治疗外,同时采用注射用两性霉素B 5 mg、qd(首剂),逐日增加5 mg静脉滴注的抗感染治疗方案。

药师分析:从选药方面考虑,该患者为肾移植术后,应避免选用有肾损害的药物;两性霉素B脂质体通过减少在肾小管上皮细胞的重吸收从而较大程度地降低其肾毒性。

但医师质疑:该药物是否能较好地透过血脑屏障,是否需鞘内注射给药。药师查阅相关资料后解答:无需鞘内注射,最佳方案为静脉给药。原因如下:目前脂质体制剂鞘内给药研究仍停留在动物模型阶段<sup>[15]</sup>,国内仅有鞘内注射的个案报道,其安全性尚待进一步研究。目前国内外多篇报道均为静脉给药,且疗效较满意<sup>[16-17]</sup>;同时美国感染病学会(IDSA)2010隐球菌治疗指南中仍推荐静脉给药。

静脉给药剂量方面,根据Jadhav MP等<sup>[18]</sup>报道,正常使用范围内,高剂量组可明显缩短治疗周期率达27%,且药物副作用无明显差异,故患者可建议采用3 mg/(kg·d)给药方案。

药师建议:初始采用两性霉素B脂质体3 mg/(kg·d)(即150 mg/d),以50 mg/h的速度缓慢静脉滴注,以隔日增加剂量50 mg/d的方式给药,直至感染症状改善并采用该剂量维持治疗,最大剂量不可超过300 mg/d。治疗转阴后采用降阶梯方案,可选用氟康唑400 mg、qd口服8~10周<sup>[9]</sup>,并密切监测肾功能,及时调整用药剂量。

转归情况:医师采纳了药师建议,给予患者两性霉素B脂质体逐渐增加剂量至200 mg/d,感染得到明显改善,治疗6周后脑脊液病原学培养转阴,血象恢复正常,临床症状改善明显。目前患者已采用氟康唑400 mg、qd口服治疗,肾功能暂未见明显异常。

## 3 结语

抗菌药物是临床使用最为广泛的药物之一,鉴于其使用的广泛性,便要求该专业的临床药师不仅要每一种抗菌药物有扎实的药理学及药动学理论知识,同时,也要熟练掌握病原学相关知识,学会正确解读药敏报告,以及掌握相关临床知识,才能设计出安全有效的个体化给药方案。

以上病例的抗感染治疗方案均被医师所采纳,说明临床药师通过参治疗方案讨论及建议,不仅让临床药师工作逐步得到医师认可,成为医师的助手、参谋,而且可以提高抗菌药物的合理使用率,提高患者的治愈成功率。

## 参考文献

[1] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.关于印发《医疗机构药事管理规定》的通知[S].2011-01-30.  
[2] 朱柏珍,雷艳英,陈海英,等.正确解读细菌药敏报告与合理选择抗菌药物[J].中国现代药物应用,2012,4(6):86.  
[3] 杨启文,朱任媛,王辉,等.药敏试验折点的设定及对临床

的指导意义[J].内科急危重症杂志,2010,16(4):181.  
[4] 卫生部,国家中医药管理局,总后勤部卫生部.关于施行《抗菌药物临床应用指导原则》的通知[S].2004-08-19.  
[5] 桑福德.热病:桑福德抗微生物治疗指南[M].范洪伟,吕玮,译.41版.北京:中国协和大学出版社,2011:102-114.  
[6] Huang J, Tang YQ, Sun JY, et al. Intravenous colistin sulfate: a rarely used form of polymyxin E for the treatment of severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *Dis Scand J Infect*, 2010, 42(4):260.  
[7] Arikan-Akdagli S. Azole resistance in *Aspergillus*: global status in Europe and Asia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1 272(1):9-14.  
[8] 孙淑娟.抗菌药物治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2008:104-105.  
[9] 严育忠,华静,范惠清,等.1株泛耐药肺炎克雷伯菌耐药机制的研究[J].临床检验杂志,2012,6(30):426.  
[10] Arikan-Akan O, Uysal S. In vitro activity of tigecycline against multiple resistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates [J]. *Mikrobiyol Bul*, 2008, 42(2):209.  
[11] Romney M, Humphries, Theodoros Kelesidis, et al. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2010, 59(11):1 383.  
[12] Noviello S, Ianniello F, Leone S, et al. In vitro activity of tigecycline: MICs, MBCs, time-kill curves and post-antibiotic effect[J]. *J Chemother*, 2008, 20(5):577.  
[13] Barbour A, Schmidt S, Ma B, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(9):575.  
[14] Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A, et al. Pharmacokinetics -pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):130.  
[15] Gazzoni AF, Capilla J, Mayayo E, et al. Guarro J. Efficacy of intrathecal administration of liposomal amphotericin B combined with voriconazole in a murine model of cryptococcal meningitis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(3):223.  
[16] Kurita N, Okoshi Y, Nakamoto R, et al. Life saving treatment using amphotericin B liposome for a case with fungal meningitis due to orbital cellulitis[J]. *Jpn J Antibiot*, 2011, 64(1):47.  
[17] Ogaki K, Noda K, Fukae J, et al. Cryptococcal meningitis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole in an elderly patient[J]. *Brain Nerve*, 2010, 62(12):1 337.  
[18] Jadhav MP, Bamba A, Shinde VM, et al. Liposomal amphotericin B (Fungisome) for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV/AIDS patients in India: a multicentric, randomized controlled trial[J]. *J Postgrad Med*, 2010, 56(2):71.

(收稿日期:2013-05-07 修回日期:2013-09-10)