

临床药师参与术后感染病例的药学会诊实践与体会

李莉霞*, 卜书红, 李方, 杨怡, 张健[#](上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1334-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.30

摘要 目的:总结本院药师在术后感染会诊方面的实践经验和体会,供临床药学工作者参考。方法:结合本院临床药师参与会诊的典型术后感染病例,分析术后感染的及时诊断、个体化的抗菌药物应用和疾病的转归,总结术后感染药师会诊的经验。结果:判断术后发热是否是感染性发热,是药学会诊的关键点和难点;早期准确的判断感染部位,是药学会诊经验性用药的重要依据;及时评价术后感染程度、调整治疗方案,是降低死亡率的重要措施;临床药师应结合患者的具体情况,制订个体化抗感染治疗方案;掌握药品的特点,监测患者相关指标的动态变化,关注患者的用药安全,制订个体化药学监护计划。结论:复杂的术后感染要及时地控制,不仅需要致病菌正确的判断和合理的应用抗菌药物,还需要对患者术中及术后病情变化正确的分析、判断和评估,在个体化的药学监护下应用安全、有效、合理的抗菌方案。

关键词 术后感染;药学会诊;临床药师;实践

Practice and Experience of Pharmacists Participating in Consultation for Postoperative Infections

LI Li-xia, BU Shu-hong, LI Fang, YANG Yi, ZHANG Jian (Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To summarize the practice and experience of pharmacists participating in consultation for postoperative infection in our hospital, and to provide reference to clinical pharmacist. **METHODS:** Combined with pharmacists participating in consultation for typical cases of postoperative infection, timely diagnosis, individual application of antibiotics and outcome of postoperative infection were analyzed, and pharmacist's experience was summarized. **RESULTS:** The key point and difficult point of pharmacy consultation were whether postoperative fever was fever caused by infection or not; early accurate judgment of infection site is importance evidence for pharmacy consultation of empirical medication; prompt evaluation of postoperative infection and the adjustment of therapeutic scheme were important measures for the reduction of mortality; clinical pharmacists should formulate individual anti-infective scheme on the basis of the condition of patients; they also mastered the characteristics of drugs, monitored the dynamic change of related index, pay attention to the safety of medication and formulated individual pharmaceutical care. **CONCLUSIONS:** The prompt control of comprehensive postoperative infection not only need correct judgment of pathogenic bacteria and rational use of antibiotics, but also need correct analysis, judgment and evaluation of perioperative and postoperative disease condition with individual pharmaceutical care and safe, effective and reasonable antibiotic scheme.

KEYWORDS Postoperative infections; Pharmacy consultation; Clinical pharmacists; Practice

术后感染是手术常见的并发症,常影响患者的预后甚至增加死亡的风险^[1]。术后感染如果处理得当,感染控制及时,患者会逐渐痊愈;相反,则会延误病情,使患者痛苦增加,经济负担加重,甚至付出生命的代价。所以,术后感染的病例,如果请求会诊,临床药师应该十分重视。在药学会诊过程中,大部分临床药师缺乏药物治疗的临床经验,尤其对于复杂性、难治性感染会诊不知从何下手,尤其是不知如何将药学知识与临床知识有机结合、如何由“以药为本”向“以人为本”的临床思维模式转变,缺乏应对复杂感染处理的一整套规范化的流程。如何解决这些问题和困难,是临床药师一直探索和讨论的问题。本院药学部负责手术科室及外科重症监护病房(SICU)临床药学工作8年,接受术后感染病例会诊约380例,总结了一套规范化的术后感染药学会诊流程,现结合会诊中的典型案例,按会诊思路的先后顺序,详细汇报,供临床药学工作

者参考。

1 判断术后发热是否是感染性发热,是药学会诊的关键点和难点。

术后发热是手术的正常反应,发生率在10%~40%^[2-3]。早期术后发热通常为非感染性因素^[4-5],但也是潜在的严重感染和术后并发症一种表现^[6-7]。术后一些患者发热数日,体温通常不会超过38.5℃,为术后应激或吸收引起,所以对于术后发热的患者,首先要排除术后非感染性发热。在药学会诊时,药师需要结合患者的基础疾病、感染相关指标、手术部位、患者的症状和体征、影像学诊断及全身情况综合分析发热的原因,判断是否有术后感染。判断感染常见的指标有白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(N%)、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT),白细胞增多对感染的判断有重要的参考价值,CRP升高的程度反映炎症组织的大小或活动性,在急性炎症和感染时,CRP与疾病活动性有良好的相关性。PCT升高常提示全身严重感染。

案例1:男性患者,27岁,车祸致胸腹等多处外伤入院,入院诊断:双肺挫伤、腹腔游离气体,消化道穿孔不能除外。入

* 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

院后急诊行剖腹探查+破裂降结肠修补术+横结肠造瘘术。术后第1天不规则发热,最高达38.5℃,使用哌拉西林/他唑巴坦钠4.5g、ivgtt、q8h,维持原预防性抗菌药物使用方案,予物理降温后患者体温恢复正常。术后第5天,患者咳嗽少痰,腹胀、肛门未排气,体温持续在38.5~39.2℃范围,血氧饱和度91%;WBC $35.3 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 88.9%, CRP > 160 mg/L, PCT 22 ng/ml,肝肾功能正常;CT提示胸部阴影较前略有增多,腹腔游离气体伴少量积液。提示抗感染治疗效果不明显。临床药师会诊分析,该患者持续发热居高不下,结合以上情况综合判断患者为严重的胸腹腔感染,建议调整抗菌药物,增强覆盖革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌的抗菌治疗方案、加强患者全胃肠外营养和加强气道通气。经过4周的治疗,患者病情明显好转,转入普通病房,7周后痊愈。

2 早期准确地判断感染部位,是药学会诊经验性用药的重要依据

术后并发感染以及并发感染的部位与多种因素相关。手术部位感染是术后最常见的并发症^[8],据报道每年3千万手术患者中,有5%发生手术部位感染,在术后感染部位中手术部位的感染占38%^[9]。而术后并发其他部位的感染,常与患者的基础疾病密切相关。有报道,胃、十二指肠溃疡、呼吸系统疾病、低体质量、糖尿病、发热、围术期输血浆与胃大部切除术后感染有关^[10]。术后腹腔感染主要表现为术后腹膜炎和腹腔脓肿,是胃癌切除术后的主要并发症之一,也是腹部手术后死亡的主要原因^[11]。神经外科患者术后感染的危险因素有原发病、营养状况、广谱抗菌药物、大剂量激素、使用呼吸机、血制品、中心静脉插管、留置尿管、手术、昏迷等。术后感染常见部位多为下呼吸道、泌尿道、颅内感染^[12]。导尿管相关感染和尿路感染是结肠术后最常见的并发症之一^[13],导尿管相关感染增加了3倍的死亡率^[14]。只有明确感染部位,即使无病原菌检验结果,经验性选择抗菌药物治疗的成功率也会明显升高。

案例2:男性患者,67岁,因“颈椎感染伴脊髓压迫,突发意识不清”,入院后急诊行“颈椎前路减压术”,手术时间超过3h。术后使用头孢曲松2g、ivgtt、q12h联合万古霉素0.5g、ivgtt、q8h治疗,但治疗效果不明显,患者仍然高热不退。第5天体温升至40℃,WBC $22.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 95%, CRP > 180 mg/L, PCT 16 ng/ml。临床药师会诊分析,患者感染部位首先考虑与颈椎手术紧密相关的中枢神经系统感染;其次该患者昏迷,神经反射差,抵抗力低下,易并发肺部感染;在应用气管插管、导尿管和深静脉导管情况下,需要警惕导管相关性感染如呼吸机相关性肺炎、尿路感染、血行感染等。临床药师建议调整抗菌方案为美罗培南1g、ivgtt、q8h,增加万古霉素剂量1g、ivgtt、q8h后。肺部CT证实为左下肺部感染,血培养、痰培养为肺炎克雷伯菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。抗菌方案调整后3d,患者体温和血象均有明显的下降趋势,2周后病情控制。

3 及时评价术后感染程度、调整治疗方案,是降低死亡率的重要措施

重症感染是导致患者死亡的重要原因,病死率高达30%~70%,早期诊断和治疗重症感染能够明确降低患者的病死率^[15]。当患者术后感染后,出现血液循环不稳定如血压低、意识改变、多器官功能衰竭、感染相关指标明显升高及影像学急剧变化等情况时,应考虑术后感染加重。在一项回顾

性研究中发现,重症感染患者每增加一个器官功能的损伤,其病死率危险比增加82%^[16]。器官功能损伤的数量可以用于重症感染患者病情的评价。Mikkelsen ME^[17]等研究发现,血乳酸的升高有助于早期识别重症感染的发生,并且提示重症感染患者的不良预后。乳酸和乳酸清除率的监测已经纳入感染性休克治疗指南,并且作为重症感染和感染性休克的重要监测指标进行推荐。严重感染在器官功能损伤前即出现微循环的改变,重症感染患者微循环的变化有助于重症感染的早期识别和预后的判断^[18]。许多研究证实了在重症感染中CRP浓度、PCT明显升高^[19-20],生物标志物在早期诊断重症感染方面有重要的指导价值。

案例3:男性患者,89岁,肠穿孔引起粪汁性腹膜炎,行“剖腹探查+广泛复杂肠粘连松解术+末端回肠肠段、部分盲肠切除术+腹腔引流术”。术后入SICU,呼吸机辅助通气,使用血管活性药物才能维持血压,WBC $4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞89.9%。使用头孢美唑2g、ivgtt、q12h,4d。体温38.1℃,WBC $17.6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N% 96.4%,PCT 100 ng/ml,CRP 148 mg/L,乳酸12 mmol/L,肌酐值升高至280 μmol/L,胸片示右下肺感染、双侧胸腔积液。药学会诊分析,该患者为老年人,体温及白细胞升高不明显,胸、腹部症状和体征不明显,但其他感染指标提示为感染加重;且该患者血压不稳定、肌酐值明显升高,综合评估该患者为重度感染。建议给予亚胺培南/西司他丁0.5g、ivgtt、q8h+利奈唑胺600mg、ivgtt、q12h。3d后患者血压逐渐平稳,肌酐值和感染指标均明显下降。

4 结合患者的具体情况,制订个体化的抗感染治疗方案

病原学确诊后,可根据药敏试验结果,选用合适的“靶向”抗菌药物,避免长时间使用广谱或超广谱抗菌方案。对严重感染或需要立即控制的感染,通常采用“重拳出击”的策略,待感染控制后,行降级处理。在重症感染获得细菌培养结果之前,应早期给予广谱抗菌药物联合治疗,尽可能覆盖所有最可能的致病菌。如严重腹腔感染患者的致病菌中,多重耐药的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的流行是治疗的难题之一,近来又出现了泛耐药的鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。对伴有脏器功能损害、脓毒症或免疫抑制的患者,应选择较广谱的抗感染药物如碳青霉烯类抗菌素^[21]。特殊人群如血液透析、肝肾功能异常患者、免疫功能低下患者等选用治疗方案时,要考虑到抗菌药物的药效学和药动学特点、药物组织分布和常见的药品不良反应,选用安全合适的治疗方案。最初经验性抗菌药物治疗覆盖面不足,是影响预后最重要的独立危险因素之一,可能会增加病死率。

案例4:男性患者,40岁,肝移植术后、失血性休克,病情危重入SICU,给予亚胺培南/西司他丁0.5g、ivgtt、q8h抗感染治疗。术后持续高热5d,WBC $21.6 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N% 95.8%,CRP > 160 mg/L,PCT 35.2 ng/ml,肌酐值301.3 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶189 IU,直接胆红素37 μmol/L。药学会诊分析,移植术后第1个月往往是感染发生率最高的时间,95%的感染病原菌为细菌和真菌,也见于病毒感染^[6]。PCT在病毒感染和排斥反应期间不升高,而在细菌感染时显著升高^[7]。该患者PCT显著升高,同时肾功能异常,不推荐使用抗病毒药物治疗。建议亚胺培南/西司他丁剂量调整为0.5g、ivgtt、q12h;替考拉宁首剂0.4g,维持0.2g、qd、ivgtt治疗2d,第3天根据当日肌酐清除率调

整;该患者肝功能异常,推荐卡泊芬净首剂70 mg,维持50 mg、ivgtt、qd。医师采纳建议,72 h后患者感染指标WBC、PCT均较前明显好转,体温下降,肌酐值和肝功能指标渐进下降,血培养、引流液培养结果均为阴性。故维持目前治疗方案,2周后调整为哌拉西林/他唑巴坦钠4.5 g、ivgtt、q8h,4周后转普通病房。

5 掌握药品的特点,监测患者相关指标的动态变化,关注患者的用药安全,制订个体化药理学监护计划

会诊的患者通常病情危重,用药品种繁多,易发生药物相互作用。根据患者的脏器功能状况、抗菌药物的使用注意事项和药品不良反应(ADR)情况,制订个体化药理学监护计划,及时预防或发现ADR,可有效减少或控制ADR进一步发展,保障患者用药安全。如长期大量使用头孢哌酮/舒巴坦,需要监护弥散性血管内凝血(DIC)指标、血小板的变化、出血倾向;磷霉素使用时需要监测血钠的变化,注意溶媒量和滴速;伏立康唑使用时需要监护肝肾功能、血钾的变化,注意输液浓度和视觉的检查;使用万古霉素和阿米卡星需要监护肾功能和听力等,如出现异常情况应及时调整方案。

案例5:男性患者,77岁,行脑血肿清除术后2周出现牙龈出血、膀胱出血、凝血酶原时间(PT)明显延长至23 s。临床药师会诊,关注该患者用药记录,发现其曾使用头孢哌酮/舒巴坦钠3.0 g、ivgtt、q8h治疗1周。药师怀疑头孢哌酮/舒巴坦钠的使用与凝血酶原时间改变引起出血存在关联性,因为含硫甲四氮唑侧链的头孢菌素类如头孢哌酮钠,能抑制肠道菌群产生维生素K,可阻碍凝血酶原的合成,从而易导致出血。药师建议停用该药,调整治疗方案,补充维生素K₁。停药2 d后患者上述部位不再出血,凝血酶原时间缩短,5 d后恢复正常。

6 讨论

综上所述,会诊复杂的术后感染病例时,临床药师除了必须具备扎实的药学专业知识和丰富的临床经验以外,还必须注重疾病方方面面中的每一个环节,才能使患者得到更好的治疗。为此,本院药学部根据多年术后感染会诊的实践经验,总结了这套规范化术后感染药学会诊流程。实践表明,采用规范化术后感染药学会诊流程,结合每个患者的具体特点,取得了较好的临床效果。因为复杂的术后感染要及时地控制,不仅仅需要对致病菌正确地判断和合理地应用抗菌药物,还需要对患者术中及术后病情变化正确地分析、判断和评估后,找出当前的主要矛盾和急需解决的问题,在个体化的药理学监护下应用安全、有效、合理的抗菌方案,才能逐步控制感染,使患者最终恢复健康。

参考文献

[1] Delgado-Rodriguez M, Palma S, Gomez-Ortega A, et al. Indices of surgical site infection risk and prediction of other adverse outcomes during hospitalization[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006, 27(8): 825.

[2] de la Torre SH, Mandel L, Goff BA. Evaluation of postoperative fever: usefulness and cost-effectiveness of routine work-up[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(6): 1 642.

[3] Perlino CA. Postoperative fever[J]. *Med Clin North Am*, 2001, 85(5): 1 141.

[4] Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery[J]. *Surgery*, 2000, 127(2):

117.

[5] Schey D, Salom EM, Papadia A, et al. Extensive fever work-up produces low yield in determining infectious etiology[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192(5): 1 729.

[6] Burke L. Postoperative fever: a normal inflammatory response or cause for concern[J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2010, 22(4): 192.

[7] Badillo AT, Sarani B, Evans SR. Optimizing the use of blood cultures in the febrile postoperative patient[J]. *J Am Coll Surg*, 2002, 194(4): 477.

[8] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(10): 1 373.

[9] Weigelt JA, Lipsky BA, Tabak YP, et al. Surgical site infections: causative pathogens and associated outcomes [J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38(2): 112.

[10] 陈当春,熊云川,刘凯.胃大部分切除术后感染危险因素的分析[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(12): 957.

[11] Burke JP. Infection control: a problem for patient safety[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7): 651.

[12] 秦德广. 神经外科术后感染的相关因素探讨[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(6): 992.

[13] Kang CY, Chaudhry OO, Halabi WJ, et al. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer [J]. *Am Surg*, 2012, 78(10): 1 100.

[14] Attaluri V, Kiran RP, Vogel J, et al. Risk factors for urinary tract infections in colorectal compared with vascular surgery: a need to review current present-on-admission policy? [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(3): 356.

[15] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1 368.

[16] Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings[J]. *Chest*, 2006, 130(5): 1 579.

[17] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Galeski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1 670.

[18] 潘纯,杨毅,邱海波.重症感染的早期诊断和治疗[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(6): 1.

[19] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2): 206.

[20] 张桂霞,牟焕梅.血清降钙素原检测在重症感染患者诊断中的应用价值[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(24): 36.

[21] 任建安.当前腹腔感染诊治的难题与对策[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(7): 483.

(收稿日期:2013-08-05 修回日期:2013-09-11)