

临床药师参与1例脓毒性休克患者抗感染的治疗实践

张英^{1*},毛峻琴^{1#},黄芳²(1.解放军第85医院药剂科,上海 200052;2.同济大学附属第十人民医院药学部,上海 200072)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4589-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.46

摘要 目的:探讨临床药师在脓毒性休克患者抗感染治疗中的作用。方法:临床药师参与1例脓毒性休克患者的抗感染治疗,协助医师就早期经验性抗感染、产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌和抗真菌治疗制订个体化的给药方案。临床药师先后建议予伊曲康唑注射液200 mg, ivgtt, q12 h抗真菌;停用夫西地酸,改用伊曲康唑胶囊200 mg, po, bid抗真菌;予美罗培南0.5 g, ivgtt, q6 h抗感染。结果:医师采纳临床药师建议,经过16 d的治疗,患者的感染得到控制并出院。结论:临床药师参与临床治疗,在药物治疗中协助医师决策,制订个体化的药物治疗方案,促进合理用药。

关键词 脓毒性休克;抗感染治疗;病例分析;药学监护

Pharmaceutical Care for Anti-infective Treatment of A Case of Septic Shock

ZHANG Ying¹, MAO Jun-qin¹, HUANG Fang²(1. Dept. of Pharmacy, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200072)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in anti-infective treatment for the patient with septic shock. METHODS: Clinical pharmacists participated in anti-infective treatment for a patient with septic shock, assisted physicians to formulate individual regimen based on empirical anti-infective treatment, ESBLs producing Escherichia coli and anti-fungal treatment. Clinical pharmacists suggested using Itraconazole injection 200 mg, ivgtt, qd, for anti-fungal treatment; Itraconazole capsules 200 mg, po, bid, instead of fusidinic for anti-fungal treatment; meropenem 0.5 g, ivgtt, q6 h, for anti-infective treatment. RESULTS: Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists; the infection had been controlled after 16 d treatment and then the patient discharged from the hospital. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in clinical treatment, and assist physicians to make a decision and formulate individual regimen, so as to promote rational drug use.

KEYWORDS Septic shock; Anti-infective treatment; Case analysis; Pharmaceutical care

脓毒症(Sepsis)是细菌感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是感染、休克、创伤、烧伤等患者的严重并发症之一,也是诱发脓毒性休克(SS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因^[1]。严重脓毒症即为脓毒症伴其导致的器官功能障碍或组织灌注不足。SS为脓毒症所致低血压,虽经液体复苏后仍无法逆转。脓毒症所致组织灌注不足定义为感染引起的低血压、高乳酸血症或少尿^[2-3]。董磊等^[4]涉及我国11个省、市37家三级医院1 000多例MODS患者的流行病学调查中,发生SS的占39.7%,28 d住院病死率为60.4%。有关SS的发病机制尚未完全阐明,早期诊断和积极干预有利于改善患者的预后,积极有效的抗感染治疗至关重要。本文结合1例脓毒性休克患者抗感染的治疗,探讨临床药师在治疗团队中的作用。

1 病例资料

患者,男性,50岁,体质量51 kg,身高170 cm。因“突发中上腹痛,恶心”入院,急诊对症处理后疼痛缓解不明显。入院当日18时,患者出现右侧腰部疼痛,以“腹痛待查”转入胃肠外科,出现尿量少、血压下降、肝肾功能不全、糖尿病酮症酸中毒及高钾血症症状,经全院会诊后转入外科重症监护室(SICU)。

查体:体温38.8℃,心率96次/min,血压123/77 mm Hg(1

mm Hg=0.133 kPa),呼吸22次/min,血氧饱和度98.2%。辅助检查:血常规C反应蛋白(CRP)23.2 mg/L,白细胞计数(WBC)17.6 $\times 10^9$ L⁻¹,中性粒细胞百分率(N%)90.3%;肝功能天冬氨酸转氨酶(AST)80.3 U/L;肾功能血尿素氮(BUN)10.6 mmol/L,血肌酐(Scr)249.7 μ mol/L;盆腔CT未见明显异常。诊断:SS;糖尿病酮症酸中毒;急性肾损伤(AKI);高钾血症;2型糖尿病;腹痛待查。

既往病史:糖尿病、高血压;否认肝炎、结核病史;否认食物、药物过敏史。

2 治疗过程

患者转入SICU,立即经验性予亚胺培南/西司他丁钠1 g, ivgtt, q8 h+夫西地酸钠0.5 g, ivgtt, q8 h抗感染。第2天,患者体温37.5℃,CRP 72.0 mg/L, WBC 32.61 $\times 10^9$ L⁻¹, N% 92.6%, 纤支镜见拉丝状痰液;胸部CT示肺纹理增多;两肺上叶尖、后段有斑片状、磨玻璃样渗出模糊影,边界不清;两肺下叶有斑片状渗出实变影,支气管充气;两侧胸腔弧形液体密度影。考虑肺部真菌感染,加用伊曲康唑200 mg, ivgtt, q12 h抗真菌。第5天,患者体温37.2℃,CRP 48.0 mg/L, WBC 9.77 $\times 10^9$ L⁻¹, N% 83.6%。纤支镜留痰培养检出产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠埃希菌,对碳青霉烯类敏感,同时检出光滑假丝酵母菌。停用夫西地酸钠,伊曲康唑改为200 mg, po, bid。第8天,患者体温37.2℃,CRP 13.7 mg/L, WBC 7.81 $\times 10^9$ L⁻¹, N% 81.2%,降阶梯予阿莫西林舒巴坦3.75 g, ivgtt, q6 h继续抗感染。第11天,患者体温37.5℃,CRP 34.9 mg/L, WBC 17.73 \times

*药师。研究方向:临床药学。电话:021-81818319。E-mail:zy_0714@126.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-81818310。E-mail:maojq204@163.com

10⁹ L⁻¹, N% 74.0%。医师采纳临床药师建议,停用阿莫西林舒巴坦,予美罗培南0.5 g, ivgtt, q6 h。第16天,患者病情稳定,体温36.8 ℃, CRP 21.7 mg/L, WBC 10.99×10⁹ L⁻¹, N% 66.4%, 予以出院,嘱继续静脉滴注美罗培南10 d,口服伊曲康唑14 d。

3 分析与讨论

患者入院时有AKI。AKI指各种原因引起肾脏泌尿功能急剧下降,致机体内环境出现严重紊乱的一种急性病理过程,根据病因可分为肾前性AKI、肾性AKI及肾后性AKI。其中,肾前性AKI为各种原因致肾脏血液灌注急剧减少,肾脏本身无器质性病变,早期的肾脏血流自我调节机制通过肾小球出球和入球小动脉的血管张力维持肾小球滤过率(GFR)和肾血流量,可使肾功能维持正常。血压过低,超过自我调节能力可致GFR降低,但短期内并无明显的肾实质损伤,如果肾灌注量减少能在6 h内得到纠正,则血流动力学损害可以逆转,肾功能可迅速恢复^[9]。该患者无肾脏疾病病史,但出现尿量少、血压下降、高钾血症、SS等,存在明显的血流动力学不稳定,考虑患者由血容量不足引起的肾前性AKI,予患者常规治疗量,加强肾功能监测。随着血容量不足的纠正及感染的控制,患者肾功能逐渐好转,第10天恢复正常。

3.1 早期经验性抗感染治疗

《国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》^[2-3]指出,确诊为SS及严重脓毒症但尚未出现SS时,应在1 h内静脉使用有效抗菌药物;发生SS的常见病原体是革兰阳性(G⁺)菌、革兰阴性(G⁻)菌和混合细菌;早期经验性抗感染治疗包括单药或多药联用,这些药物应对抗所有的可能病原体,且有足够的药物浓度渗透到可能导致脓毒症的病灶,在对抗菌药物有较强耐药性病原体普遍存在的部位,可能需要采取复杂的联合治疗方案。综上所述,SS抗感染药物治疗应早期、广谱、足剂量。

该患者入科后迅速给予初期复苏及经验性抗感染治疗。亚胺培南/西司他丁钠可广谱覆盖G⁺菌、G⁻菌及厌氧菌。夫西地酸钠机体分布广泛,毒性低,在肾功能不全患者使用时无需调整剂量及监测血药浓度,对各种葡萄球菌,包括耐苯唑西林葡萄球菌,有良好抗菌作用,与亚胺培南西司他丁钠联用,对葡萄球菌有协同抗菌效果。初始治疗药物选择基本合理。

3.2 产ESBLs大肠埃希菌治疗方案

患者入科第5天,纤支镜留痰培养检出产ESBLs大肠埃希菌,对碳青霉烯类敏感。根据《产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识》^[6],对产ESBLs肠杆菌科细菌(主要是大肠埃希菌、克雷伯菌、阴沟肠杆菌),应结合药敏试验结果和临床表现,确定抗菌药物治疗方案;对严重的产ESBLs肠杆菌科细菌感染,以及医院发生的产ESBLs肠杆菌科细菌感染,首选碳青霉烯类抗菌药物或联合用药方案。该患者感染较重,根据其病原学检查结果制订治疗方案。

第11天,阿莫西林舒巴坦已使用3 d,但患者血象出现反跳,临床药师发现我院一季度细菌耐药监测大肠埃希菌对氨苄西林钠/舒巴坦钠耐药率为62.9%,对美罗培南耐药率为0.06%,ESBLs检出率为67.1%,故建议停用阿莫西林舒巴坦,升级为美罗培南。根据药动学(PK)/药效学(PD)理论,β-内酰胺类抗菌药物有时间依赖性,其血药浓度超过细菌最低抑菌浓度的时间(T>MIC)至少应为给药间隔的40%~50%才能达到最佳的杀菌效果。因此,β-内酰胺类抗菌药物通常需要通过增加给药次数或延长滴注时间增加T>MIC,以达到最佳治疗效果。美罗培南可通过增加给药剂量、缩短给药间隔和延长输注时间来提高其T>MIC。美罗培南在室温下稳定性较

差,持续静脉滴注需采用低温装置或每日多次更换新鲜配制的溶液使药物保持稳定,且需单独使用静脉通路避免与其他药物产生反应。医师采纳临床药师建议用药后患者体温、血象逐渐好转。

3.3 抗真菌治疗

SS最初治疗应考虑是否可能存在念珠菌感染,必要时经验性抗真菌治疗应根据局部最常见的念珠菌类型和近期用过的抗真菌药物进行调整^[2-3]。《肺真菌病诊断与治疗专家共识》^[7]推荐了侵袭性肺真菌病的分级诊断标准,其中拟诊同时符合宿主发病危险因素≥1项、侵袭性肺真菌病的1项主要临床特征或2项次要临床特征。该患者宿主危险因素包括:(1)体温>38 ℃;(2)持续应用类固醇激素;(3)糖尿病病史;(4)机械通气,入住SICU,正在使用广谱抗菌药物并留置静脉导管。伊曲康唑是三唑类抗真菌药物,耐受性好,抗菌谱包括念珠菌属、隐球菌属、组织胞浆菌以及应用氟康唑无效的曲霉菌等致病真菌,其主要代谢产物羟基伊曲康唑有较高的抗真菌活性,血浆蛋白结合率高达99.8%,在肺组织中的浓度较高。我院伊曲康唑剂型有注射液和胶囊,便于实施序贯疗法。考虑患者AKI,未给予负荷剂量。抗真菌治疗3 d后,患者体温和血象较前明显下降;同时,患者纤支镜留痰培养检出光滑假丝酵母菌,伊曲康唑改为口服序贯治疗。

4 结语

SS是ICU常见危重病,也是导致患者死亡的重要原因之一,早期经验性抗感染治疗方案的选择是决定疗效的关键,对伴发疾病的正确判断也很重要。临床药师应熟悉相关治疗指南,了解宿主特点、可疑感染部位、当地流行病学、本院细菌耐药情况及抗感染药物适应证、抗菌活性等,熟知药品不良反应、药物相互作用、使用注意事项等,结合患者症状,在药物治疗中协助医师决策,制订个体化的药物治疗方案,促进合理用药,尽可能地缩短患者住院时间、节约医疗费用。

参考文献

- [1] 张春燕,刘洋,冯婉玉.中西医结合方案治疗脓毒症的Meta分析[J].中国药房,2013,24(15):1414.
- [2] Ddlinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013,41(2):580.
- [3] 高戈,冯喆,佟宏峰,等.2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501.
- [4] 董磊,张磊,段美丽,等.脓毒性休克的临床流行病学调查:1087例全国多中心临床研究[J].中国临床医学,2010,17(3):436.
- [5] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:518.
- [6] 产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家委员会.产超广谱β-内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J].中华实验临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):207.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断与治疗专家共识[J].中华内科杂志,2007,30(11):821.

(收稿日期:2015-03-23 修回日期:2015-05-19)

(编辑:陶婷婷)