

临床药师参与1例粪肠球菌腹腔感染患者的治疗分析

杨焕芝^{1*}, 张庆^{2#}, 乔逸³(1.昆明市第一人民医院药学部,昆明 650034;2.南方医科大学南方医院药学部,广州 510515;3.第四军医大学西京医院药剂科,西安 710033)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4023-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.32

摘要 目的:探讨临床药师在参与粪肠球菌腹腔感染患者抗感染治疗中的作用。方法:通过1例粪肠球菌腹腔感染的案例,根据药敏试验给予替考拉宁治疗后,患者感染指标呈下降趋势,但患者反复、间断性发热。临床药师从利奈唑胺与替考拉宁的体内外抗菌活性、临床疗效与组织穿透性方面进行了对比,建议医师将替考拉宁替换为利奈唑胺。患者治疗2 d后,感染得到控制。结果:抗感染取得了良好的效果,患者好转出院。结论:临床药师参与患者抗感染方案制订,可为医师和患者提供更加有效的治疗方案。

关键词 利奈唑胺;替考拉宁;粪肠球菌;腹腔感染

Analysis of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment for a Patient with Abdominal Infection Caused by *Enterococcus faecalis*

YANG Huan-zhi¹, ZHANG Qing², QIAO Yi³(1. Dept. of Pharmacy, Kunming First People's Hospital, Kunming 650034, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment for patients with *Enterococcus faecalis*-induced abdominal infection. METHODS: The patient with *E. faecalis*-induced abdominal infection received teicoplanin based on drug sensitive test; infection indicators declined, but the patient suffered from recurrent and intermittent fever. Clinical pharmacists compared linezolid with teicoplanin in terms of *in vitro* antibacterial activity, clinical efficacy and tissue penetration, and suggested physicians to use linezolid instead of teicoplanin; two days later, the infection was controlled. RESULTS: Good therapeutic effect had been obtained, and the patient was discharged from the hospital. CONCLUSIONS: The clinical pharmacist who participate in developing anti-infection programs could provide more effective treatment options for physicians and patients.

KEYWORDS Linezolid; Teicoplanin; *Enterococcus faecalis*; Abdominal infection

本研究发现,临床药师的介入使营养风险筛查率明显提高,从而提高了试验组营养治疗率。同时,临床药师在营养处方审核及保证混合营养液的无菌性、相容性上都起到重要作用,保证营养配比合理性。临床药师还通过查看患者,记录饮食、营养状况及用药史,通过与患者及家属的沟通等方式对患者进行营养监护,大大提高了治疗依从性。数据显示,本研究试验组患者的体质量保持、血清总蛋白和血清白蛋白变化上均明显好于对照组,试验组患者的药物毒性表现更小、生活质量更高。

综上,临床药师介入晚期肿瘤营养管理可以有效提高患者营养状况和生活质量,值得进一步推广尝试。

参考文献

- [1] Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology[J]. *Clin Nutr*, 2009, 28(4):445.
- [2] CSCO肿瘤营养治疗专家委员会. 恶性肿瘤患者的营养治疗专家共识[S]. 2011-09-16.
- [3] 卞晓洁,葛卫红. 临床营养药师在危重病人个体化肠外

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0871-63188200。E-mail: yanghuanzhi1024@163.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: zql699@126.com

营养支持中的工作成效[C]. //2010年临床药学年会暨第六届临床药师论坛论文集, 2010.

- [4] 赵冰封,秦侃,范鲁雁. 临床药师对消化道肿瘤患者术后全营养混合液组方的干预研究[J]. *安徽医药*, 2012, 16(7):1 031.
- [5] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3):321.
- [6] Wan C1, Meng Q, Yang Z, et al. Validation of the simplified Chinese version of EORTC QLQ-C30 from the measurements of five types of inpatients with cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(12):2 053.
- [7] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统:通用不良反应术语标准4.0版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2):142.
- [8] Jiang ZM, Chen W, Zhan WH, et al. Parenteral and enteral nutrition application in west, middle and east China: a multicenter investigation for 15 098 patients in 13 metropolians using nutritional risk screening 2002 tool [J]. *Clin Nutr Suppl*, 2007, 2(2):133.

(收稿日期:2014-06-02 修回日期:2014-07-14)

利奈唑胺是首个应用于临床的新型噁唑烷酮类抗菌药物,于2000年6月在美国批准上市,2007年9月在我国上市。该药作用机制新颖,与其他抗菌药物之间无交叉耐药性,具有广谱的抗革兰阳性菌活性,对多重耐药菌株,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐药肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌等所致感染都具有很好的疗效。因腹腔感染多见于院内感染,致病菌中以革兰阴性菌为主,而利奈唑胺在我国国内治疗腹腔感染方面经验甚少,现对1例利奈唑胺用于替考拉宁无效的粪肠球菌腹腔感染患者的治疗进行分析,以期为临床应用提供参考。

1 病例资料

患者,女性,19岁,体质量45 kg,因“胰腺肿瘤切除术后11 d,便血1 d”入院。患者于2年前无明显诱因上腹部持续刀割样疼痛,无其他部位放射痛,无发热、腹胀、腹泻等不适,在当地医院行“抗炎”等对症支持治疗后腹痛症状缓解,此后腹痛症状反复出现。2013年5月14日患者再发上腹部疼痛,行CT检查示“胰体部体积增大,内见一大约47 mm×48 mm类圆形混合密度影向外生长”,于5月26日全身麻醉下行“胰腺中段切除、胰肠吻合术”。术后病理:(胰体)符合实性-假乳头状瘤,术后行抗炎、抑酸、抑制胰液分泌、补液等治疗。术后患者反复发热、体温最高39.7℃。6月5日患者出现解淡红色血水样便250 ml,排暗黑色血块20 g,急查血红蛋白(HGB)96.3 g/L。6月6日再次出现排暗黑色稀便500 ml,来院就诊,门诊以“消化道出血”收入肝胆科。入院检查:体温36.9℃,脉搏124次/min,呼吸18次/min,血压113/76 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。专科检查:贫血面容,皮肤巩膜无黄染。腹部稍膨隆,无腹壁静脉曲张;腹部可见一长约15 cm的纵行手术切口,切口愈合良好,无渗血渗液;腹部左侧可见2根胰肠断面吻合口引流管,右侧可见1根胰肠吻合口引流管,腹腔引流管均固定引流通畅,均未见明显引流液流出。院外CT示:(1)胰腺中段肿瘤行胰体切除、胰空肠吻合术后改变;(2)腹腔大量积液;(3)双侧胸腔少量积液伴压缩性肺不张。入院诊断:(1)消化道出血;(2)胰腺中段肿瘤切除术后;(3)胰漏?

入院后给予止血,甲硝唑0.5 g、q12h,头孢哌酮/舒巴坦钠1.5 g、q12h抗感染等对症治疗。患者经内科保守治疗后仍有便血,复查HGB 61 g/L,遂于6月7日行“剖腹探查术+胰尾切除术+肠胰吻合切除术+部分空肠切除术+腹腔引流术”。术后给予哌拉西林/他唑巴坦钠4.5 g、q8h,甲硝唑0.5 g、q12h抗感染治疗。6月8日患者体温逐渐升高,最高38.3℃,血象示白细胞(WBC)27.64×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)90.1%,HGB 93 g/L,予以物理降温。腹部左、右侧分别可见1根胰肠断面吻合口引流管,引流管通畅,超声检查示患者左侧胸腔大量积液,行胸腔置管穿刺抽液术。6月9日患者体温开始下降,直至12日患者未再发热。6月13日,患者再次发热、胸闷、呼吸困难,体温最高38.8℃,血象示WBC 12.62×10⁹ L⁻¹,N% 84.4%,C反应蛋白(CRP)75.9 mg/L,HGB 109 g/L,拔除深静脉置管、胸腔引流管。6月14日患者胸、腹腔积液培养结果均为粪肠球菌,对利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素敏感,加用替考

拉宁0.2 g(首剂0.4 g)、qd抗感染治疗。6月15日患者仍然发热,体温39.0℃,将哌拉西林/他唑巴坦钠更换为美罗培南1 g、q8h。6月17日患者无发热不适,血象示WBC 3.14×10⁹ L⁻¹,N% 71.2%,CRP 7.5 mg/L,较前下降。上腹部CT检查可见双下肺部分病灶,左肺胸腔积液、肺不张,右肺少许肺不张、积液,腹部可见患者胰体尾部显影不清,局部形成一包裹性积液,边界较清楚,胰周可见渗出性改变。6月21日患者无明显诱因出现心率快、呼吸急促,体温升至38.5℃,调整替考拉宁为0.4 g、qd,美罗培南为0.5 g、q8h。CT检查示:可见患者双肺症状明显好转,腹部可见胰体尾部病变明显好转,包裹性积液较前变小。6月22日患者仍发热、寒战,加用氟康唑0.4 g、q12h抗真菌治疗。6月24日患者体温最高40.2℃,血象示WBC 3.86×10⁹ L⁻¹,N% 55.9%,CRP 3.9 mg/L,临床药师建议将美罗培南更换为环丙沙星0.4 g、q12h,替考拉宁更换为利奈唑胺0.6 g、q12h。6月26日,患者体温37.0℃,血象示WBC 3.12×10⁹ L⁻¹,N% 68.7%,CRP 30.3 mg/L,腹腔引流液培养结果为大肠埃希菌,对头孢吡肟、头孢他啶、美罗培南等敏感,对环丙沙星耐药,停用环丙沙星,给予头孢他啶2 g、q12h。6月29日患者无发热、寒战等不适,停用甲硝唑。7月8日患者CRP与降钙素原(PCT)均已降至正常范围,停用利奈唑胺、氟康唑,调整头孢他啶剂量为1 g、q8h。7月11日,停用头孢他啶。7月23日患者一般情况尚可,给予出院。出院诊断:(1)消化道大出血;(2)胰漏;(3)急性腹膜炎;(4)腹腔感染;(5)双下肺炎症;(6)双侧胸腔积液;(7)淤血性脾肿大;(8)胰腺中段肿瘤切除术后。

2 讨论

患者于6月7日行腹腔手术,根据《美国外科感染学会和感染病学会的成人和儿童复杂腹腔内感染诊断治疗指南》^[1],对于医疗保健相关腹腔内感染,为覆盖所有可能的病原菌,应经验性选用广谱抗革兰阴性需氧和兼性厌氧杆菌抗菌药的联合治疗。该患者术后经验性给予哌拉西林/他唑巴坦钠联合甲硝唑抗感染。14日结合病情以及患者胸、腹腔积液培养结果加用替考拉宁覆盖粪肠球菌。15日患者仍然发热,结合患者病史,考虑存在杆菌感染可能性大,将哌拉西林/他唑巴坦钠升级为美罗培南,美罗培南对多重耐药的需氧革兰阴性杆菌重症感染、医院感染以及需氧菌与厌氧菌的混合感染均有很好的疗效。22日经验性加用氟康唑抗真菌治疗。14—24日,患者血象示WBC、N%、CRP呈下降趋势,腹部CT示病情好转,提示目前抗感染方案治疗有效。患者反复、间断性发热、寒战,依据患者病情,患者腹腔感染为原发病灶,肺部病灶为腹腔感染所累及。从影像学来看,患者肺部胸腔积液、肺不张等病变较前好转,所以由肺部感染引起的发热暂不考虑。发热的原因仍考虑与腹腔感染有关,具体病灶不十分明确,不能排除存在包裹性病灶等可能。结合14日患者腹腔引流液培养结果为粪肠球菌,虽然药敏结果对替考拉宁敏感,但可能因为腹腔感染部位替考拉宁的浓度未达到治疗浓度,导致抗感染效果不佳,患者表现为反复、间断性发热。根据患者病情发展及相关诊疗指南并结合药敏培养结果,目前应针对粪肠球菌

和经验性覆盖革兰阴性杆菌抗感染治疗。临床药师考虑美罗培南、替考拉宁组织渗透性不良;美罗培南为浓度依赖型药物,渗透性较差,局部药物浓度偏低,抗感染效果不佳;而喹诺酮类、大环内酯类、利奈唑胺等药物组织渗透性良好,可致局部浓度较高,充分起到抗感染作用。结合患者现培养结果及药敏,建议将美罗培南改为环丙沙星、替考拉宁更换为利奈唑胺抗感染治疗。

利奈唑胺与替考拉宁通常均用于各种严重的革兰阳性菌感染,对粪肠球菌均有良好的抗菌活性。体外研究表明,利奈唑胺和替考拉宁对粪肠球菌的最低抑菌浓度(MIC)、MIC₅₀、MIC₉₀分别为0.125~16 μg/ml和0.06~32 μg/ml、2 μg/ml和0.25 μg/ml、2 μg/ml和1 μg/ml,二者对粪肠球菌的敏感率均大于97%^[2]。Balaci GE等^[3]的研究同样证实利奈唑胺和替考拉宁对粪肠球菌均显示高度的抗菌活性。而且临床研究表明利奈唑胺对粪肠球菌感染患者临床治疗的有效率为92%,替考拉宁组为72%,差异接近显著($P < 0.061$)^[4]。此外,利奈唑胺安全性较高、副作用少,在国内外的临床研究中均发现其与糖肽类相比,未增加肾损伤、胃肠道反应^[4-5]。该患者为腹腔感染,感染一直控制不佳,考虑患者腹腔内可能存在包裹性病灶,在病原菌培养及药敏结果明确的情况下,要选择感染部位药物组织浓度更高的药物。利奈唑胺、替考拉宁的相对分子量分别为337.4、1 879.7,血浆蛋白结合率分别为31%、88%~91%。与替考拉宁比较,利奈唑胺的分子质量小、脂溶性较高,组织穿透能力优于替考拉宁^[6]。利奈唑胺在皮肤和软组织、脑脊液、腹膜透析液、肌肉组织、骨组织中的渗透率均优于替考拉宁^[7-8]。在动物模型上已证实利奈唑胺能穿透腹腔内脓肿,每日静脉注射或口服利奈唑胺,均能显著减少粪肠球菌和万古霉素耐药屎肠球菌形成的大鼠腹腔脓肿的细菌密度^[9]。有报道持续腹膜透析患者在给予利奈唑胺首剂和维持剂量后腹膜透析液中浓度均大于4 mg/L,治疗过程中腹膜透析液中利奈唑胺浓度有增加趋势(平均7.60 mg/L,范围3.54~16.2 mg/L),在4或8 h 停延时间内腹膜液浓度均大于4 mg/L^[10],均达到药物有效的治疗浓度。

综上所述,利奈唑胺对粪肠球菌体外抗菌活性和临床治疗的有效率与替考拉宁相仿,但其组织穿透性更强,在感染部位的药物组织浓度较替考拉宁高,因此临床药师建议将替考拉宁更换为利奈唑胺抗感染治疗。抗菌药物治疗方案调整后第2日,患者体温高峰开始下降,第3日体温正常,然后根据腹腔引流液培养结果停用环丙沙星,给予头孢他啶。最后鉴于患者病情明显好转,停用所有抗菌药物。

3 结语

外科干预是治疗腹腔感染的关键手段,抗菌药物治疗也是不可缺少的重要措施。该患者为严重的腹腔感染,腹腔积液培养结果为粪肠球菌,给予替考拉宁、美罗培南覆盖革兰阳性、阴性菌,患者感染指标呈下降趋势,但患者仍反复、间断性发热。考虑患者腹腔可能存在包裹性脓肿,因此需综合考虑药物体内外抗菌活性以及药物感染部位的组织浓度,临床药

师查阅相关指南及循证医学证据,建议将替考拉宁更换为利奈唑胺抗感染治疗后,患者体温逐渐下降至正常,最后治愈出院。该病例提示我们,对于可能存在包裹性脓肿的腹腔感染,利奈唑胺的药物组织浓度优于替考拉宁,是治疗粪肠球菌感染较为理想的药物之一,同时也体现了临床药师对临床治疗的价值。

参考文献

- [1] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133.
- [2] 辛小娟, 黄文祥, 李佳俊, 等. 肠球菌对利奈唑胺的耐药性研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(8): 624.
- [3] Balaci GE, Shirmohammadi A, Aghazadeh M, et al. Antibiotic resistance in enterococcus faecalis isolated from hospitalized patients [J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2013, 7(2): 102.
- [4] Tascini C, Gemignani G, Doria R, et al. Linezolid treatment for gram-positive infections: a retrospective comparison with teicoplanin[J]. *J Chemother*, 2009, 21(3): 311.
- [5] Jiang H, Tang RN, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(9): 1 121.
- [6] Fajardo OM, Hidalgo OR, Rodriguez GS, et al. Activity of vancomycin, teicoplanin and linezolid in methicillin resistant coagulase-negative Staphylococci isolates from paediatric blood cultures[J]. *Rev Esp Quimioter*, 2012, 25(1): 25.
- [7] Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(Suppl 4): 7.
- [8] Traunmüller F, Schintler MV, Spendel S, et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(1): 84.
- [9] Schülin T, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC, et al. Activities of the oxazolidinones linezolid and eperzolid in experimental intra-abdominal abscess due to Enterococcus faecalis or vancomycin-resistant Enterococcus faecium [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(12): 2 873.
- [10] Depestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium peritonitis[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(10): 1 322.

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-08-06)