

1例神经外科ICU患者抗生素导致重症药疹的药学监护

陈玥^a, 刘磊^{b*}

(中国人民解放军总医院 a. 药学部临床药学中心; b. 神经外科, 北京 100853)

【摘要】 目的: 探讨临床药师对抗生素导致重症药疹患者的药学监护及患者治疗过程的经验教训。**方法:** 临床药师参与1例神经外科重症患者的抗感染治疗, 对抗生素治疗方案提出建议, 并对因抗生素使用导致重症药疹后的治疗进行了全程药学监护。**结果:** 经过停药、抗炎及对症治疗, 患者药疹消退、感染并未再发。**结论:** 临床药师在抗感染治疗和药物不良反应的治疗过程中, 可以为患者提供全程药学监护, 改善患者预后和临床疗效。

【关键词】 重症药疹; 抗生素; 临床药师; 药学监护; 重症监护室

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0078-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.021

Pharmaceutical care of antibiotics induced severe drug eruption: a case report

CHEN Yue^a, LIU Lei^{b*}

(a. Department of Clinical pharmacy Center; b. Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective: This article focused on the pharmaceutical care of treating antibiotics induced severe drug eruption in a NICU patient. **Methods:** Clinical pharmacists were involved in the anti-infection and the anti-rash therapy, giving pharmaceutical care throughout the treatment. **Results:** The patient was cured after treatment. **Conclusion:** Clinical pharmacists can work with doctors and nurses as a team, provide pharmaceutical care for the patient, apply personalized knowledge of scientific use of medication, and improve the health outcomes.

【Key words】 severe drug eruption; antibiotics; clinical pharmacists; pharmaceutical care; ICU

1 病例摘要

患者, 男, 58岁, 身高170 cm, 体重85 kg, 体质指数 (body mass index, BMI) $29.41 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 汉族。主诉头痛1 d余入院, 既往史、家族史无特殊。头颅CT提示为蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH)。经脑血管造影后诊断为: SAH, 右小脑后下动脉瘤。行右极外侧入路右小脑后下动脉瘤夹闭术, 术后入神经外科监护室, 给予脱水、补液、预防和治疗脑血管痉挛及迟发性脑缺血、抗感染、预防癫痫、应激性溃疡、术后肺部并发症及维持内环境稳定等治疗措施。

患者术后痰多, 呼吸费力, 反复气管插管, 嗜睡。术后第5日开始发热, 最高体温 38.9°C , 白细胞计数升高 ($24.4 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 中性粒细胞升高 ($0.9 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 血小板压积 (plateletcrit, PCT)

0.49。术后第7日, 痰培养结果为耐甲氧西林金黄色葡萄菌 (*methicillin resistant staphylococcus aureus*, MRSA), 给予万古霉素 1 g iv q12 h 。术后第9日, 胸片显示右肺肺炎可能性大, 为同时覆盖重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 常见阴性菌, 加用头孢哌酮/舒巴坦钠 3 g iv q12 h 。之后患者体温下降, 白细胞、中性粒细胞等炎性指标好转。术后第19日行气管切开后患者再次发热, 最高体温 39°C , 白细胞计数升高 ($13.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 中性粒细胞升高 ($0.88 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$), 痰培养结果为泛耐药鲍曼不动杆菌 (*extensively drug resistant acinetobacter bauman*, XDAB), 胸片显示双肺肺炎, 抗生素治疗方案改为抗鲍曼不动杆菌方案联合抗MRSA方案: 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g iv q6 h , 米诺环素 100 mg 胃管注入 q12 h , 万古霉素 1 g iv q12 h 。治

[收稿日期] 2017-04-30

[作者简介] 陈玥, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13811403055; E-mail: metwen@163.com

[通讯作者] *刘磊, 男, 副主任医师; 研究方向: 神经外科; Tel: (010)66938442; E-mail: liulei301@126.com

疗方案更改后,患者体温下降,炎症指标好转。术后第27日,患者胸腹部皮肤出现散在红疹,疑似抗生素导致药疹,临时给予氯雷他定分散片、西替利嗪片、卤米松乳膏对症处理,皮疹未见好转。术后第29日,患者全身出现散在红疹,医嘱停用万古霉素,临时给予甲基泼尼松龙 40 mg iv qd,用药2 d后皮疹好转,医嘱停用甲基泼尼松龙。术后第32日,患者全身爆发大面积红疹,药师建议立即停用头孢哌酮/舒巴坦钠、米诺环素,给予氢化可的松注射液 200 mg iv 24 h持续泵入,未见明显好转,急请皮肤科会诊。术后第33日起给予甲基泼尼松龙 80 mg iv qd,由于患者当日已经开始使用氢化可的松注射液静脉泵入,根据临床药师建议,当日临时加用 40 mg 甲基泼尼松龙,次日起执行甲基泼尼松龙 80 mg,未再给予任何抗生素,并嘱护士加强排痰叩背、保持患者气道通畅。术后第40日,患者皮疹明显好转,无新发红疹,皮肤脱屑,激素治疗方案改为:甲基泼尼松龙 40 mg iv qd。术后第42日,患者皮疹消退、全身皮肤脱屑,新生皮肤颜色状态正常,转出ICU,计划继续使用胃管注入甲基泼尼松龙片 24 mg qd,3 d后停药。

2 药学监护要点

2.1 抗 MRSA 治疗的药学监护

术后第7日,患者痰培养结果为MRSA,体温高,炎症指标高,肺部听诊有湿啰音,后查胸片有右肺炎症可能。临床药师根据《亚洲耐甲氧西林金黄色葡萄球菌院内获得性肺炎管理共识》、《美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南》等专家共识和指南^[1-2],推荐使用万古霉素,初始方案为 1 g iv q12 h,监测血药谷浓度在 10~20 mg·L⁻¹,根据血药浓度调节给药方案,万古霉素输注过快可能引起红人综合征,建议每次输注时间为 3 h,并在治疗过程中监测血药浓度、肾功能、尿量等指标。

2.2 抗 XDRAB 治疗的药学监护

使用万古霉素对抗MRSA后,患者症状有所改善,但术后第19日又再次发热,痰培养结果为XDRAB,炎症指标高,查胸片双肺炎症。根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》、《广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识》等专家共识和指南^[3-4],

临床药师建议抗生素治疗方案调整为:头孢哌酮/舒巴坦钠 3 g iv q6 h,联合胃管注入米诺环素 100 mg q12 h。由于万古霉素疗程已达 12 d,痰培养结果已不支持MRSA感染,药师建议可以停用万古霉素,但医生认为患者临床症状改善后再次恶化,未停用万古霉素。头孢哌酮/舒巴坦钠在使用中需要进行关注的要点是过敏反应、凝血指标、抗生素相关性腹泻及避免与含酒精药物、食物联用;米诺环素具有前庭毒性,可出现头晕、平衡失调、耳鸣等症,但本例患者处于嗜睡状态,故主要监护胃肠道不良反应,并注意避免与抗酸药、钙盐、铁盐等同服。

2.3 重症药疹治疗的药学监护

对患者重症药疹的治疗主要包括^[5]:停用所有抗生素可疑药物;口服氯雷他定分散片、西替利嗪片抗过敏药物;静脉注射甲基泼尼松龙抗炎;外用卤米松软膏。皮肤科会诊建议同时使用两种球蛋白进行免疫调节,但患者家属出于经济原因拒绝使用。患者药疹爆发时医生给予氢化可的松注射液 200 mg·d⁻¹静脉泵入,皮肤科会诊意见为甲基泼尼松龙 80 mg·d⁻¹。临床药师根据氢化可的松和甲基泼尼松龙的等效抗炎剂量比为 20:4,在过渡日建议给予氢化可的松注射液 200 mg·d⁻¹及甲基泼尼松龙 40 mg·d⁻¹,第2日起给予甲基泼尼松龙 80 mg·d⁻¹。药学监护内容主要包括:皮疹的面积、颜色变化,是否有渗出、糜烂等情况;纠正低蛋白血症、维持内环境稳定;监测血压、血糖、血电解质、是否有消化道溃疡出血、便常规及潜血等。本例患者已常规予以奥美拉唑保护胃黏膜。建议增加患者入量,采取低钠高钾静脉补液,长期使用激素可能导致缺钙,建议可补充钙剂。

3 讨论

3.1 神经外科ICU内泛耐药菌肺部感染

神经疾病并发医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)的发生率为 11.7%~30.9%,病死率为 10.4%~35.3%。HAP高发于ICU,占ICU所有感染患者的 25%,占医院感染的 48.3%^[6]。主要危险因素包括:意识障碍和吞咽困难、年龄、体位、口咽部细菌定植、气管插管和机械通气、鼻胃管肠内营养、镇静剂和应激性溃疡预防药物的应用等。本例患者术后处于嗜睡状态,长期气管插管,鼻胃管喂养,预防应用应激性溃疡药物,具有多个

HAP的高危因素。痰培养为MRSA、胸片显示右肺炎可能,给予万古霉素进行抗MRSA治疗,万古霉素为窄谱抗生素,不能同时覆盖ICU常见的阴性菌感染,故联合应用头孢哌酮/舒巴坦钠。根据《万古霉素治疗药物监测指南》^[7],药师对万古霉素进行了治疗药物监测,48 h后测定万古霉素血药谷浓度为 $10.72\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,用药12 d后万古霉素血药谷浓度为 $10.29\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,用药21 d后万古霉素血药谷浓度为 $13.43\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,均在推荐治疗浓度范围之内。在使用万古霉素过程中,药师对患者的肾功能、尿量及颜色等进行了监控,用药过程中患者肝肾功能无异常。用药后患者体温、炎症指标下降,按照相关指南和专家共识,药师建议疗程应为7~21 d。

用药12 d后,患者再次出现体温、炎症指标升高,胸片显示双肺炎症,但痰培养结果已不支持MRSA感染,而是XDRAB,药师建议应停用万古霉素,改为抗泛耐药鲍曼不动杆菌治疗方案,但医生认为患者感染并未控制,未采纳建议。长疗程使用广谱抗菌药物是引发多重耐药革兰阴性菌(extensively drug resistant Gram-negative bacteria, XDRGNB)感染最重要的危险因素^[8]。但需要特别注意的是,临床标本特别是痰标本中分离到XDRGNB者,应首先区分其为感染或定植。XDRAB感染的危险因素包括全身麻醉、入住ICU、以往住院史及前期多种抗菌药物的使用史等,本例患者具有上述高危因素,连续3次痰培养均为鲍曼不动杆菌,感染可能大,故建议临床及时进行药物治疗。针对不动杆菌的HAP可选择亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦钠、黏菌素或多黏菌素B等,亚胺培南可引起精神障碍,不推荐用于有癫痫风险的患者,黏菌素或多黏菌素B肾毒性较大,因此推荐医生采用头孢哌酮/舒巴坦钠联合米诺环素的方案。本例患者在发生重症药疹后停用所有抗生素并加用大剂量激素,并未出现体温再次升高或肺部情况恶化,说明感染在此之前已经控制,可能存在用药疗程过长、强度过大的问题。

肺部感染是神经外科重症患者常见并发症,部分患者因呼吸道不畅继发缺血缺氧脑病、脑水肿、严重肺部感染等情况,影响预后,及时进行气管切开、改善通气是最有效的措施。气管切开后,开放气道,可以避免因气道梗阻而导致的缺氧及相关严重并发症,并可以调节通气量、改善脑供氧;气管

切开之后,可以有效地清除误吸的呕吐物、痰液等,更加有效地防治肺部感染。《中国神经外科重症患者气道管理专家共识》^[9]中指出:如果预计患者需要较长时间的人工气道和呼吸支持,最好尽早改为气管切开。文献报道,早期气管切开可以有效地提高神经外科患者的临床好转出院率,有效减轻和控制患者肺部感染,改善患者预后,缩短住院时间^[10]。本例患者术后反复气管插管,至第19日才行气管切开,也是患者出现肺部感染的重要原因之一。此外,在护理方面,胸部物理治疗如翻身、叩背、吸痰、体位引流、振动排痰等在防治肺部感染方面都有重要意义,患者在停用所有抗生素后,嘱护士加强扣背、吸痰,采用振动排痰仪、给予充足的气道湿化,肺部感染并未加重,炎症指标如C反应蛋白(C reactive protein, CRP),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及PCT均在正常范围内。

3.2 抗生素导致的重症药疹及本例患者治疗中的经验教训

本例患者入住神经外科ICU期间用药较多,但截至患者发生重症药疹前1周,根据药物说明书及文献报道,虽然不能排除患者前期使用预防癫痫药物的影响,但经过分析,仍考虑主要是抗生素导致的药疹。重症药疹治疗的首要原则是立即停用一切可疑药物及与之结构相似的药物。出现药疹之时,患者已经体温正常、炎症指标好转,医嘱首先考虑停用万古霉素,临时给予2 d甲基泼尼松龙 40 mg iv qd 后,皮疹好转。但第3日停用激素后,第4日患者皮疹大规模爆发,全身大面积成片状红疹、覆盖体表面积60%以上、无渗出、无水疱。立即停用所有抗生素,并给予氢化可的松注射液 200 mg 持续24 h静脉泵入,后在皮肤科建议下改为甲基泼尼松龙 80 mg iv qd ,使用9 d后患者皮疹基本好转,给予减量继续观察,截至到患者离开ICU转入普通病房,已减量为甲基泼尼松龙片 24 mg qd ,计划3 d后无新发皮疹可停药。重症药疹并发症多,常见有皮肤黏膜损害、继发感染、肝肾功能损害、消化道溃疡、电解质紊乱等^[11]。临床药师针对上述问题进行了监护,提示医生及时纠正低蛋白血症、加用质子泵抑制剂、每日监测内环境,特别是血钾、钠、钙离子浓度。

药疹的治疗首先应停用可疑药物,增加液体入量以促使体内药物排泄。轻度药疹可使用抗组胺药,

加用维生素C有利于增加疗效,也可使用静脉激素,一般情况下,待皮疹减轻后,可采用序贯激素口服治疗,逐渐减少剂量。重症药疹应及早给予足量糖皮质激素。中毒性大疱表皮坏死松解型药疹患者推荐静脉滴注免疫球蛋白,同时注意维持水电解质平衡,加强支持,给予胃肠外营养。无明确感染的情况下,尽量不要加用抗生素,以免再次引起药疹。有创面糜烂渗液的患者应安置在消毒、隔离、暖和的房间,强调消毒、隔离以预防感染。

本例患者治疗中的经验教训主要有:①药疹患者如采用激素治疗,不可随意停药。在重症药疹中使用激素治疗尚存在争议,国外学者认为激素不能降低重症药疹的死亡率,且不良反应较多^[12],而国内学者普遍认为激素能延缓病情进展,并认为激素要早期、足量使用,病情得到控制后,方可减量^[13]。本例患者使用2d激素后突然停药,很可能是之后皮疹大面积爆发的诱发因素之一。②抗感染治疗的时间和强度需要合理控制。临床标本特别是痰标本常面临的问题就是无法有效区分定植和感染,本例患者血培养一直显示阴性,PCT正常,但体温、听诊和胸片提示肺部感染,由于患者病情较重,留取支气管肺泡灌洗液等深部标本有风险,病原体仅能从气道吸取痰液进行涂片和培养中寻找。对于泛耐药鲍曼不动杆菌,区分感染和定植较为困难^[14],而ICU合理使用抗生素和有效的降阶梯治疗也一直困扰着临床治疗团队^[15-18]。本例患者长时间联用多种抗生素,增加了不良反应的发生率,且在停药后并未出现感染复发,也证明了抗生素的长时间大剂量联合使用不够合理。建议在今后的治疗中总结经验教训,及时根据患者的炎性指标、症状体征、影像学检查等进行抗感染治疗药物调整,避免长期大剂量联合用药。

4 小结

药疹是临床上常见的由药物导致的皮肤不良反应,其中重症药疹的发生率为2%~7%,其发病机制复杂,病情危重,可能导致多器官脏器衰竭。临床药师根据不良反应判定原则,建议医生立即停用可疑药物,并在治疗过程中对患者进行全程药学监护。同时,总结治疗中的经验教训,提出有价值的临床治疗建议。临床药师作为医疗团队中的一员,有责任对患者进行药学监护,优化治疗方案,与临床医护人员共同应对药物不良反应。

【参考文献】

- [1] Cao B, Tan T T, Poon E, et al. Consensus statement on the management of methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia in Asia[J]. Clinical Respiratory Journal, 2015, 9(2):129-142.
- [2] Liu C, Bayer A S, Cosgrove S E, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(3):285-292.
- [3] 陈柏义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2):76-85.
- [4] Guan X, He L, Hu B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug resistant Gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2016, 22(Suppl.):S15-S25.
- [5] Roujeau J. Treatment of severe drug eruptions[J]. Journal of Dermatology, 1999, 26(11):718-722.
- [6] 宿英英,黄旭升,潘速跃,等. 神经疾病并发医院获得性肺炎诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(10):752-756.
- [7] Ye Z, Chen Y, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016, 71(11):3020-3025.
- [8] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1):1-8.
- [9] 中华医学会神经外科学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者气道管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21):1639-1642.
- [10] Freeman B D, Isabella K, Lin N, et al. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients.[J]. Chest, 2000, 118(5):1412-1418.
- [11] Roujeau J C, Stern R S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs.[J]. The New England Journal of Medicine, 2010, 331(19):1272-1285.
- [12] Schneck J, Fagot J, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective Euro SCAR study[J]. Journal of The American Academy of Dermatology, 2008, 58(1):33-40.
- [13] 刘矗,谭开明,李伟权,等. 大剂量免疫球蛋白静脉滴注联合皮质激素治疗重症药疹[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, (18)6:343-343.
- [14] Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L, et al. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2008, 21(3):538-582.
- [15] Garnachomero J, Gutierrezpizarra A, Escorosaortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Medicine, 2014, 40(1):32-40.
- [16] Joung M K, Lee J, Moon S, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia[J]. Critical Care, 2011, 15(2):1-8.
- [17] 王东浩,王勇强,曹书华. 降阶梯治疗重症获得性肺炎的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(6):648-650.
- [18] 黄建会,张志鸿,黄远琼,等. 抗生素降阶梯治疗在重症肺炎中的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2013, (15):1990-1992.