

1 例缺陷乏养菌致感染性心内膜炎的病例分析

刘昱^{1,2a}, 陈丽娟¹, 彭文华^{2b}, 毛敏^{2a*}

(1. 天津胸科医院 药剂科, 天津 300222; 2. 北京中日友好医院 a. 药学部; b. 心脏内科, 北京 100029)

【摘要】目的: 探讨临床药师通过参与感染性心内膜炎药物治疗, 保障药物治疗的安全性和有效性。方法: 临床药师参与1例缺陷乏养菌所致的感染性心内膜炎的抗感染治疗, 对患者的用药方案、药物治疗特点和药物监护上进行分析, 评估患者的治疗效果。结果: 患者的感染症状明显好转, 为快速控制病情及后期手术治疗提供有利条件。结论: 临床药师参与临床实践, 协助医师为患者提供安全、有效的治疗方案。

【关键词】 临床药师; 感染性心内膜炎; 缺陷乏养菌

【中图分类号】 R542.41; R446.5

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0076-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.018

Analysis of a case of infectious endocarditis caused by *abiotrophia defectiva*

LIU Yu^{1,2a}, CHEN Li-juan¹, PENG Wen-hua^{2b}, MAO Min^{2a*}

(1. Department of Pharmacy, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China; 2.a. Department of Pharmacy; b. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To explore the safety and efficacy of drugs in the treatment of infective endocarditis under pharmaceutical care. **Methods:** A case of infective endocarditis caused by *abiotrophia defectiva* was reported. The clinical pharmacist participated in the analysis of treatment plan, drug characteristics and monitoring, and evaluated the therapeutic effect of the patient. **Results:** The patient's symptoms were obviously improved, providing favorable conditions both for the rapid control of the disease and later operation. **Conclusion:** Clinical pharmacists involved in clinical practice can assist doctors in providing safe and effective treatment.

【Key words】 clinical pharmacist; infectious endocarditis; *abiotrophia defectiva*

感染性心内膜炎 (infective endocarditis, IE) 通常是指心内膜表面的微生物感染, 瓣膜为最常受累部位。其病理过程包括心瓣膜内膜受损, 瓣膜内皮损伤处聚集的血小板形成赘生物, 菌血症时血液中的细菌黏附于赘生物并在其中繁殖^[1]。IE患者死亡率9.6%~26.0%, 复发率2.7%~22.5%, 10年生生存率60%~90%^[2]。尽早且足量的抗菌治疗可极大程度的降低感染性心内膜炎的致死风险, 而选择正确的抗生素至关重要。现介绍由临床药师参与的1例缺陷乏养菌所致的感染性心内膜炎抗感染治疗, 探讨该患者治疗中对于药物选择和用药监护上的一些问题和体会, 阐述临床药师对于该患者在药物治

疗中发挥的积极作用。

1 病例介绍

患者, 男, 57岁, BMI: 22.7, 因“头痛8d, 发热5d”于2017年9月13日入院。患者入院8d前无明显诱因出现持续左侧头部刺痛, 偶头晕, 伴心悸, 自觉心率加快, 伴恶心及间断血压升高, 血压最高为150/100 mmHg, 5d前患者出现夜间发热、大汗, 伴畏寒, 最高体温37.5℃, 自服布洛芬缓释片、氨芬待因片止痛 (具体用量不详), 头痛缓解, 血压降至100/60 mmHg。现为明确病因进一步诊治收入中日友好医院心内科。

[收稿日期] 2018-02-02

[作者简介] 刘昱, 女, 临床药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (022) 88185202; E-mail: harrytoday1020@126.com

[通讯作者] *毛敏, 男, 临床药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 84206032; E-mail: bjmaomin200@163.com

既往 50 年前患肺结核, 经治疗诉已痊愈 (具体治疗过程不详), 1 年前发现慢性胃炎, 无其他基础疾病, 既往无感染性心内膜炎病史及家族遗传史, 否认食物或药物过敏史, 吸烟史 40 年。

入院后完善相关检查: T 37.0℃, P 91 次·min⁻¹, R 20 次·min⁻¹, BP 100/54 mmHg, 体检未见明显异常。血常规: 白细胞总数 $6.99 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞百分数 81.4%。红细胞沉降率 $58 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 。C-反应蛋白 $6.87 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。PCT 正常。自身抗体谱、血管炎抗体阴性。免疫球蛋白、ASO 正常。相位差镜检红细胞阴性。超声心动提示主动脉瓣回声异常, 主动脉瓣关闭不全。住院期间反复发热, 最高体温 38.7℃, 多次抽取血液进行血培养显示阳性: 缺陷乏养菌。考虑心脏瓣膜病可能。于 2017 年 9 月 18 日予患者注射用美罗培南 1 g+0.9% 氯化钠注射液 100 mL q8h 进行经验抗感染治疗。药敏结果: 对青霉素 G、头孢曲松、环丙沙星、亚胺培南、美罗培南、万古霉素敏感, 继续当前抗感染治疗。行经食道超声心动: 主动脉瓣三瓣缘均可见团块状异常回声附着, 右冠瓣 $4 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, 无冠瓣处 $4 \text{ mm} \times 7 \text{ mm}$, 左冠瓣处附着物较大, 约 $12 \text{ mm} \times 17 \text{ mm}$, 形状不规则, 并随心动周期变化较大。心脏瓣膜病诊断明确。患者诉头痛, 不除外头颅菌栓脱落所致。头颈 CTA: 左侧颈内动脉分叉处远段闭塞, 右椎动脉起始部轻度局限狭窄。头颅 MRI: 脑实质内未见明显异常信号。颅脑 MRA 检查示: 脑内血管改变可符合脑动脉硬化表现, 左侧颈内动脉闭塞可能。结合颈动脉彩超双侧颈动脉粥样硬化合并斑块形成, 左侧颈内动脉管腔内血流瘀滞、缓慢, 考虑为左侧颈内动脉闭塞, 脑内未见明显栓塞病灶。患者自 2017 年 9 月 18 日应用美罗培南 1 g q8h 抗感染治疗, 于 9 月 24 日体温完全正常, 9 月 27 日将静脉抗生素改为口服阿莫西林 1 g q8h, 继续应用至总疗程 4~6 周。

2 临床治疗分析

2.1 患者临床症状表现

患者入院前出现反复发热, 并诉头痛, 入院后超声心动提示赘生物可能, 经经食道超声确定主动脉瓣三瓣缘均可见团块, 根据患者临床表现及影像学结果感染性心内膜炎诊断明确。IE 的危险因素包括心脏因素如 IE 既往史、存在人工瓣膜或心脏装

置或有瓣膜性或先天性心脏病病史和非心脏因素如静脉注射毒品、静脉置管、免疫抑制或近期接受过牙科或外科手术。反复确认患者病史, 并无拔牙史和其他外科手术史, 牙科会诊提示全口口腔卫生差, 慢性牙周炎, 27 齿残留牙冠, 不除外口腔内滋生细菌进入血液感染心内膜。

2.2 患者感染性心内膜炎治疗方向的确

在感染性心内膜炎的致病菌中, 草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌和肠球菌等阳性球菌最常见。血培养是诊断感染性心内膜炎最直接可靠证据, 血培养阳性可以指导临床抗生素选择, 提高治愈率, 因此, 应从不同的静脉穿刺部位采集至少 3 套血培养标本, 以明确病原微生物。患者病情稳定可推迟抗菌治疗, 等待病原微生物结果。该患者入院后病情较平稳, 存在间断发热, 考虑感染性心内膜炎后在发热时反复多次留取血样进行血培养, 结果显示缺陷乏养菌。

缺陷乏养菌为革兰阳性苛养菌, 成链状排列, 但常以多型的、球杆样的形态为人们所知, 是口腔、泌尿生殖道和肠道的正常菌群^[3]。由于乏养菌可在呼吸道和肠道的定植, 可引起菌血症、感染性心内膜炎、脑脓肿, 尤其是免疫力低下的人群, 5%~6% 的 IE 由缺陷乏养菌所致^[4]。现已有超过 100 例由缺陷乏养菌引起心内膜炎报道, 因该菌难以分离培养, 因此该菌引起的心内膜炎与其他类型致病菌相比有更高的致死率, 且伴随严重并发症及较高的复发率, 有研究显示该复发率高达 17%^[5]。一般是发病前几个月存在牙齿外科手术史。尽管体外实验显示抗生素有效, 但仍有 41% 微生物治疗失败率^[6]。该患者未诉近期存在免疫力低下的表现, 近期也未行牙齿外科手术或其他外科手术, 未找到明确致病因。患者诉 1 年前存在慢性胃炎, 不除外可能由胃部溃疡或病变导致细菌入血继发感染, 可继续排查危险因素。根据目前的血培养结果, 需尽快开展相对应抗感染治疗和及时的外科治疗。

2.3 抗感染治疗方案

乏养菌属的革兰染色结果常不确定^[7]。同时乏养菌属生长缓慢, 营养要求高, 培养和鉴定通常比较困难。目前对于该菌属并没有统一的药敏检验标准, 美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 中无法查到该菌属的最小抑菌浓度 (minimal inhibitory concentra-

tion, MIC)。有研究利用草绿色链球菌的 CLSI 标准作为对照,对3株缺陷乏养菌进行体外药敏试验。结果表明,3株缺陷乏养菌中,除1株对青霉素耐药外,其余均对青霉素、头孢曲松、美罗培南、克林霉素、红霉素、左氧氟沙星、万古霉素和替考拉宁等抗生素敏感^[3]。来自美国试验的报道,12株缺陷乏养菌对青霉素、阿莫西林、头孢曲松和美罗培南的敏感率分别为8%、92%、83%和100%^[8],从抑菌的敏感率上可以推测美罗培南在缺陷乏养菌的治疗上可能有更高的敏感性。同时因美罗培南广泛的抗菌谱,一定程度上可更好地控制可能同时存在的其他难治病原体。有文献指出对于由青霉素耐药的草绿色链球菌和链球菌样细菌如缺陷乏养菌导致的心内膜炎,推荐采用治疗肠球菌心内膜炎的方案进行治疗,如果分离株对头孢曲松敏感,使用头孢曲松加庆大霉素可能是一种合理的替代治疗方案^[9]。对于不耐受氨苄西林或青霉素的患者,可用万古霉素进行治疗。该患者血培养结果确定为缺陷乏养菌后,给予美罗培南1g q8h 静脉点滴进行抗感染治疗。国内对缺陷乏养菌的治疗经验较少,多数根据药敏结果决定,该患者药敏结果对于美罗培南敏感,且其他抗菌方案如头孢曲松和庆大霉素可能联合应用带来更多用药安全的相关问题,因此从药物敏感性、抗菌谱范围及抗生素应用经验上考虑,医师选择应用美罗培南。考虑到抗生素的耐药率,美罗培南治疗4d后医师询问药师是否根据药敏结果更换青霉素类抗生素,药师考虑患者药敏结果对美罗培南敏感,且应用美罗培南后体温下降、症状好转,病情稳定,待体温正常、血培养阴性后可更换口服抗菌药物进行4~6周序贯抗感染治疗,可暂不更换静脉抗菌药,待开始口服抗菌药物治疗后可选用阿莫西林等青霉素类药物。医师听从药师建议,继续应用美罗培南,患者9月26日血培养回报阴性,且无发热等临床表现,抗感染方案更改为阿莫西林胶囊1g tid 进行治疗4~6周,为外科手术的介入做好前期准备。

2.4 药物监护

患者诉头痛,不除外菌栓脱落可能,但头颅MRA结果较支持头痛由动脉粥样硬化所致的颈动脉闭塞导致,考虑患者积极考虑外科治疗的意向,未增加抗凝药物,只于9月15—16日临时给予对症止痛药物如曲马多缓释片100mg,改善患者症

状,患者诉头痛减轻,建议患者可在外科手术后视病情情况考虑颈动脉的介入治疗。

患者用药前询问是否有青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、 β 内酰胺类抗生素或其他变应原过敏史。交代患者输液过程中应注意有无出现皮疹、瘙痒等不适,若出现过敏反应,应立即停药,对严重过敏反应需立即给予肾上腺素、供氧、静脉给予皮质类固醇、气道管理。美罗培南可导致干扰精神觉醒度或引起运动功能损伤的不良反应,若出现局灶性震颤、肌阵挛、癫痫发作,应对神经系统进行评估,增加抗惊厥治疗,重新核对本药是否需减量或停用抗菌药。若出现腹泻,应考虑艰难梭菌相关性腹泻(clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)的可能,应及时停药并给予对症处理。应用阿莫西林胶囊用药前必须做皮肤过敏试验。可用青霉素皮试液,也可用本药注射剂配制成 $500\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 皮试液,皮内注射0.05~0.10mL,20min后观察结果,皮试阳性反应者禁用本药。应定期监测肝功能、肾功能和血常规。同时嘱患者服药期间不得饮酒,易引起双硫仑反应。

2.5 用药教育及后续治疗

根据近年欧洲ESC关于感染性心内膜炎的指南,对于合并严重瓣膜功能障碍且赘生物 $>10\text{mm}$ 的手术风险低的患者也积极地建议尽早进行外科手术,早期外科干预可明显改善患者预后,减少栓塞的发生和感染的复发,且一定程度上缓解心内膜炎所致的心功能不可逆的损害。患者需在严密的临床观察和超声心动图的监测下进行2~4周抗生素治疗后再择期进行外科手术。嘱患者规律服药,并持续监测体温变化,再次出现发热应及时就医。既往有IE病史的患者易复发,为降低风险,对患者进行健康教育,尤其需注意口腔卫生,嘱牙科或其他小型外科手术前需一定量的抗生素进行预防。阿莫西林常见不良反应包括胃肠道反应、腹泻等,嘱患者饭后服用减轻胃肠道反应,若出现腹泻则应考虑停药。患者需长期服用他汀类药物,需长期监测肝功能及是否出现肌肉酸痛等不良反应。

3 小结

临床药师通过参与1例由缺陷乏养菌引起的感染性心内膜炎患者的诊断及治疗,协助医师制定患者抗菌药物的选择及应用方案,积极参与抗感染治

疗过程, 为患者提供药学服务, 使患者感染症状得到了一定的控制, 体现了临床药师参与临床实践的作用。

【参考文献】

- [1] Gould F K, Denning D W, Elliott T S, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for antimicrobial chemotherapy[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012, 67(2):269-289.
- [2] Habib G, Hoen B, Torson P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) [J]. European Heart Journal, 2009, 30(19):2369-2413.
- [3] 王鹏, 刘颖梅, 王一民, 等. 缺陷乏养菌人肺孢子菌和巨细胞病毒三重感染肺炎 1 例报告 [J]. 中国实用内科杂志, 2015(11):969-970.
- [4] Ramos J N, Santos L S D, Vidal L M R, et al. A case report and literature overview: abiotrophia defectiva, aortic valve endocarditis in developing countries[J]. Infection, 2014, 42(3):579-584.
- [5] Carleo M A, Del G A, Viglietti R, et al. Aortic valve endocarditis caused by abiotrophia defectiva: case report and literature overview[J]. Vivo, 1900, 29(5):515-518.
- [6] Pinkney J A, Nagassar R P, Royegreen K J, et al. Abiotrophia defectiva endocarditis[J]. Case Reports, 2014.
- [7] 卫颖珏, 杨海慧, 张灏旻, 等. 缺陷乏养菌致感染性心内膜炎 1 例 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34(4):319-320.
- [8] Tuohy M J, Procop G W, Washington J A. Antimicrobial susceptibility of abiotrophia adiacens, and abiotrophia defectiva[J]. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease, 2000, 38(3):189-191.
- [9] Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2015, 132(15):1435-1486.

2018 临床药物治疗北京论坛征文通知

尊敬的医师、药师朋友:

为进一步贯彻党的十九大精神, 由《临床药物治疗杂志》社主办的 2018 临床药物治疗北京论坛将于 2018 年 7 月 7—8 日在北京国际会议中心召开, 会议期间将开设基层合理用药分论坛。论坛围绕治疗药物与药物治疗两条主线展开讨论。欢迎来自全国各级医疗机构的广大医师、药师等参会。现将征文内容通知如下:

一、征文主题内容

1. 常见慢性病合理用药;
2. 相关药物指南、共识的解读;
3. 药物治疗进展、实践、效果及安全性评价等;
4. 临床药师参与的临床药物治疗体会、开展的临床药学研究、药物流行病学与药物警戒、个性化给药方案设计等。

二、征文要求

1. 需提交摘要(400 字以内), 包括目的、方法、结果和结论。经验交流和综述等不超过 1500 字;
2. 请采用 word 版文稿, 注明作者姓名、单位、邮编、联系方式;
3. 投稿邮箱: mali_ttyy@126.com, 征文截稿日期为 2018 年 6 月 15 日。

三、征文评选与表彰

1. 组委会将邀请相关专家对征文进行评选, 共评选一等奖 1 篇、二等奖 2 篇、三等奖 3 篇。获奖征文将在论坛上进行表彰与颁奖;
2. 获奖者将免大会注册费;
3. 未在全国公开发行的刊物上发表过, 并符合《临床药物治疗杂志》稿件要求的征文将择优发表。

欢迎投稿参会!