

## 临床药师参与卒中后相关感染治疗的案例分析

周楠, 丰航, 朱亚宁, 张丹, 李黎, 张鹏

(陕西省人民医院 药学部, 西安 710068)

**【摘要】** 卒中相关性感染 (stroke-associated infection, SAI) 的高发生率是导致卒中患者病情恶化、预后不良和死亡的重要原因。患者长期反复地使用广谱抗菌药物, 易导致菌群失调, 增加了真菌感染以及耐药菌株出现的机会。本文结合临床药师在临床工作中参与制定多重耐药菌感染的卒中相关性肺炎、抗菌相关性腹泻以及尿路感染抗菌治疗方案的典型案例, 分析 SAI 治疗策略以及药学服务工作实践经验体会。临床药师联合医师进行临床监护, 能够提高患者的用药合理性, 降低患者的用药复杂程度, 提高患者的依从性, 降低患者的额外就诊率, 突显了临床药师的重要性。

**【关键词】** 药学服务; 脑卒中; 感染; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2018)05-0084-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.019

### Clinical pharmacists' participation in the treatment of stroke-associated infection

ZHOU Nan, FENG Hang, ZHU Ya-ning, ZHANG Dan, LI Li, ZHANG Peng

(Department of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**【Abstract】** The high incidence of stroke-associated infection (SAI) is an important cause of deterioration, poor prognosis and death. Flora imbalance, mycotic infection and drug-resistant bacteria are easily induced by long-term usage of broad-spectrum antimicrobial agents. The classical cases that clinical pharmacist participated in SAP, AAD and UTI treatment were reported to summarize SAI treatment strategy and experiences in pharmaceutical care. The clinical care of clinical pharmacist could help physicians improve medication rationality and patient compliance, reduce the medication complexity and the rate of extra medical treatment. It highlights the importance of clinical pharmacists.

**【Key words】** clinical pharmacist; stroke; infection; rational use of drugs

卒中相关性感染 (stroke-associated infection, SAI) 最早由 Vargis 等<sup>[1]</sup>于 2006 年提出, 2008 年 Emsley 和 Hopkrns<sup>[2]</sup>对其做了进一步完善。SAI 是指卒中发病时无感染且不处于感染潜伏期, 而在卒中发病 48 h 后发生的感染, 主要包括卒中相关性肺炎 (stroke-associated pneumonia, SAP) 和尿路感染 (urinary tract infection, UTI)。有研究显示, SAP 不仅是误吸所致, 卒中后机体抵抗力降低也是其重要原因。Howard<sup>[3]</sup>早在 1974 年就提出了卒中导致免疫抑制的学说, 但直到近年来才被充分关注。正是由于意识水平降低、咳嗽排痰能力受到抑制、吞咽困难、进食返呛、容易引发吸入性肺炎这些因

素, 导致卒中后的患者感染率居高不下, 往往长期反复地使用广谱抗菌药物, 易导致菌群失调, 增加了真菌感染以及耐药菌株出现的机会<sup>[4]</sup>。因此, 合理规范化使用抗菌药物, 监测细菌耐药水平的发展变化, 才能更有效地治疗感染, 减少细菌耐药的发生。临床药师可发挥药学专业优势, 参与医师制定及调整抗菌治疗方案, 对提高患者的生存质量及用药安全有所助益<sup>[5]</sup>。本文结合临床药师在临床工作中参与制定多重耐药菌感染的 SAP、抗菌相关性腹泻 (antibacterial-associated diarrhea, AAD) 以及 UTI 抗菌治疗方案的典型案例讨论, 分析 SAI 治疗策略以及药学服务工作实践经验体会。

**【收稿日期】** 2018-01-19

**【基金项目】** 国家自然科学基金课题 (81703514)

**【作者简介】** 周楠, 女, 主管药师; 研究方向: 心脑血管药理; Tel: (029)85251331-2353; E-mail: zhouan.ni@163.com

## 1 药学监护案例介绍

### 1.1 多重耐药菌感染的卒中相关性肺炎

患者,男,68岁,脑梗死2个月、SAP,既往使用多种抗菌药物后肺部感染得到控制。入院时,患者神志清,鼻饲饮食,咳嗽,咳少量白色黏痰,体温正常。给予营养神经、化痰等对症治疗。入院第5、6天,患者体温上升,波动在 $37.5^{\circ}\text{C}\sim 38.2^{\circ}\text{C}$ 之间。咳嗽加重,痰量较前明显增加,听诊呼吸音粗,双肺底可闻及痰鸣音, $\text{WBC } 22.76 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 86\%$ , $\text{PCT } 3.59 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。医师欲使用美罗培南抗菌治疗,痰培养报铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA),并请临床药师会诊。因患者临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)为7,两次痰培养均见广泛耐药铜绿假单胞菌(*extensively drug-resistant pseudomonas aeruginosa*, XDR-PA),对头孢菌素类、碳青霉烯类、喹诺酮类、 $\beta$ 内酰胺酶抑制剂类以及氨基糖苷类均耐药,仅对阿米卡星及多粘菌素敏感,且临床体征改变在时间上与PA的出现相符合,真菌检查为阴性,综合判断PA为致病菌。药师建议:①使用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g, q8h;联合阿米卡星0.4 g, qd抗菌治疗;②加强排痰引流,口腔护理;③监测血像、PCT、肾功能。医师遵药师会诊意见调整治疗方案,4 d后复查 $\text{WBC } 5.69 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 75\%$ , $\text{PCT } 0.09 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,期间未再发热,痰量较前明显减少。12 d后,CPIS评分为1,肺部感染控制,停用抗菌药物。

### 1.2 抗菌相关性腹泻

患者,男,61岁,脑梗死恢复期,肺部感染,入院治疗以营养神经、控制感染为主。经过抗感染治疗,患者体温,血像,PCT等感染指标得到较大改善。治疗7 d后,患者 $\text{WBC } 15.76 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 89\%$ , $\text{PCT } 2.48 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,均较前大幅升高,不排除肺部感染加重可能,医师预升级抗感染治疗方案,请临床药师会诊。药师询问陪护近期患者体征变化,咳嗽咳痰未见明显加重,但近期有腹泻情况,最多1 d可达3次。查阅患者既往病例,其入院后使用了莫西沙星、哌拉西林/他唑巴坦、氟康唑抗菌药物治疗,期间3种抗菌药曾经联合使用。考虑患者肺部感染较前已有好转,其感染指标上升应该是由AAD引起,目前治疗主要目标应为控制腹泻,不应加强抗感染治疗。药师与医

师沟通意见,医师赞同此观点,故停用抗菌药物,改口服万古霉素125 mg q6h,并密切监测体温、血像、腹泻次数,根据治疗效果及时调整用药。调整用药2 d后,患者腹泻次数明显减少,5 d后,大便成形、频次正常, $\text{WBC } 8.22 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 70\%$ , $\text{PCT} < 0.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。7 d后停用万古霉素,使用复方丁香罗勒口服混悬液,枯草杆菌肠球菌二联活菌肠溶胶囊,复方谷氨酰胺肠溶胶囊,调整肠道内环境及功能,患者血像、PCT均正常且未再出现腹泻情况。

### 1.3 尿路感染

患者,男,56岁,脑出血术后8月余,气管切开术后,浅昏迷,鼻饲流食,留置尿管,既往肺部感染,经抗感染治疗后好转,由ICU转入神经内科治疗。入院后(8月30日)患者尿涂片见大量酵母菌孢子,尿培养报热带念珠菌,菌量 $> 100\,000$ 株,对氟康唑、伏立康唑及伊曲康唑耐药,对5-氟胞嘧啶及两性霉素B敏感,医师咨询药师抗感染意见。近期患者体温、血像、PCT、尿常规等指标及体征均正常,考虑为其定植菌,暂不干预,建议拔除尿管后重新留取尿培养。次日患者拔除尿管,尿常规报白细胞稍高,4 d后(9月4日)尿培养见热带念珠菌,菌量80 000株,但感染指标及体征正常,医师暂未干预。1周后,患者体温出现波动,多次夜间高热最高 $39^{\circ}\text{C}$ , $\text{WBC } 10.46 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 71\%$ , $\text{PCT } 1.60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,医师请临床药师会诊。患者胸部CT报感染较前好转,痰量较前减少,肺部听诊明显好转,排除肺部感染加重可能,询问陪护得知患者排尿时常表现出烦躁情绪,结合其近期尿常规及培养情况,考虑尿路定植的热带念珠菌入血,建议使用卡泊芬净抗真菌治疗。由于患者经济情况,医师经验性使用氟康唑治疗,3 d后(9月14日)患者体征未得到改善,体温最高 $39.5^{\circ}\text{C}$ , $\text{WBC } 10.67 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 75\%$ , $\text{PCT } 5.72 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,逐更换为卡泊芬净治疗。3 d后,患者体温正常, $\text{WBC } 8.71 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ , $\text{NEU } 58\%$ , $\text{PCT } 0.28 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 大幅下降,1周后尿涂片及培养未再检见细菌,尿常规正常,停止抗感染治疗,余治疗计划不变。

## 2 讨论

卒中后患者的免疫抑制状态、长期卧床等因素易诱发SAP,抗菌药物大量、广泛、长期的使用也

使得SAP病原菌的耐药性呈现不断增强趋势<sup>[6]</sup>,其中PA居第2~5位,且多重耐药的比例高达12.7%<sup>[7-9]</sup>。这是由于气道定植的PA更易产生细菌生物被膜(bacterial biofilm-related infection, BBF),增强了其耐药性。卒中后的病人肺炎频繁发生常会诱导BBF的产生。单一用药往往难以彻底抑制PA形成BBF或消除已形成的BBF。氨基糖苷类抗菌药物的抗菌谱较广,可作用于细菌的核糖体,抑制蛋白质合成的多个环节,从而破坏细菌细胞膜的完整性,与 $\beta$ 内酰胺类、磷霉素、大环内酯类等联合治疗PA与单药治疗相比,可取的较好疗效<sup>[10]</sup>。

运用抗菌药物治疗的同时还需要警惕AAD的发生<sup>[11]</sup>,其发生与抗菌药物的抗菌谱、使用时间、个体差异、全身及肠道局部免疫功能等因素有关<sup>[13]</sup>。需要警惕的是,发生AAD患者大多表现腹泻伴有腹痛、腹胀、发热或者感染指标上升,所以常常易被认为与原有感染性疾病的恶化有关,错过治疗最佳时机。对于轻中型AAD患者,可以通过停用抗菌药物、补液或根据病情改用适当窄谱的抗菌药物,来防止病情发展,而对于中、重度AAD,患者多表现为伪膜性肠炎,临床上多选用甲硝唑250 mg po 每日3~4次或400~500 mg q8h po;万古霉素125~500 mg po q6h<sup>[12-13]</sup>,但防止条件致病菌定植,贯彻预防为主才是减少AAD发生的关键。

卒中后患者接受侵袭性操作较多,尤其是昏迷患者,导尿管的长期留置常常会导致尿道解剖生理屏障完整性的破坏,病原菌易沿导尿管上行感染<sup>[14]</sup>。白色假丝酵母菌所占比例最高,其次为热带假丝酵母菌及光滑假丝酵母菌<sup>[15-17]</sup>。卒中后患者医院获得性真菌尿路感染临床表现并不典型,很多泌尿系感染表现往往被基础疾病或合并其他部位感染所掩盖,尽管死亡的直接原因不一定是尿路感染,但尿路感染无疑是加重原发病的重要因素。有学者研究调查了73例真菌尿路感染的临床特点,患者中仅49.32%中有尿常规异常,超过50%的患者无症状、体征及尿常规异常,是医师主动送检尿培养而获诊断。因此,对于危重患者,常规送中段尿真菌培养可减少漏诊率。

卒中患者是感染的高危人群,可合并多种感染,病程较长,因此,更需要加强合理用药。临床药师

联合医师进行临床监护,可提高患者的用药合理性,降低患者的用药复杂程度,突显其在临床诊疗中的重要性。

#### 【参考文献】

- [1] Vargas M, Horcajada J P, Obach V, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials[J]. Stroke, 2006, 37(2):461-465.
- [2] 郑伟城, 肖卫民, 石铸. 卒中后感染[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(10):757-760.
- [3] Howard R J, Simmons R L. Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures[J]. Surg Gynecol Obstet, 1974, 139(5):771-782.
- [4] 闫福岭. 关注卒中诱导的免疫抑制[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(6): 405-407.
- [5] 张潇, 赵庆春, 史国兵. 急性缺血性脑卒中合并感染患者的药学监护[J]. 抗感染药学, 2015, 12(2):179-182.
- [6] 纪凤兵, 卓越. 老年卒中相关性肺炎发生多重耐药菌感染的危险因素及病原学分析[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(10):795-800.
- [7] 戴莉莉, 张翀, 金烨, 等. 老年卒中相关性肺炎患者病原学分析[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(7):1040-1042.
- [8] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 8(5):321-330.
- [9] Fujitani S, Sun H Y, Yu V L, et al. Pneumonia due to pseudomonas aeruginosa: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source[J]. Chest, 2011, 139(4):909-919.
- [10] 余鹏飞, 陈丽华, 邹雅如, 等. 抗菌药物联合治疗铜绿假单胞菌生物膜感染的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(12):931-933.
- [11] 夏静鸿, 刘海波, 刘双, 等. 住院患者抗菌药相关性腹泻的临床研究[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(4):246-250.
- [12] 司继刚. 抗菌药物相关性腹泻的影响因素分析与对策[J]. 中国药物评价, 2013, 30(6):374-376, 380.
- [13] 徐英春, 张曼. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2):131-138.
- [14] 杨爱祥, 杨静, 郑贞苍, 等. ICU院内尿路真菌感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23):5416-5418.
- [15] 李晓哲, 董海新, 高岩, 等. 尿路假丝酵母菌感染的菌种构成及其体外对抗真菌药物耐药性的变迁分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9):934-941.
- [16] Konda M, Imasato N, Nishi K, et al. Isolation of Candida species in clinical specimens and its virulence factor: the biofilm. INT J MED SCI, 2012, 1(2): 97-100.
- [17] 叶宁, 骆雪萍, 黄巍. ICU留置尿管患者尿路真菌定植与感染的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19):4711-4713.