

1 例临床药师优化坏死性筋膜炎患者抗感染治疗方案的药学实践

马红艳¹, 陈燕², 王仙¹, 蔡光欣^{1*}

(1. 荆州市第一人民医院 药学部, 湖北 荆州 434000; 2. 上海市第六人民医院 药学部, 上海 200233)

【摘要】 临床药师参与1例罕见坏死性筋膜炎危重症患者的救治过程, 运用药学知识结合患者病情, 选择合适抗感染药物治疗方案。患者初始抗感染方案为利奈唑胺联合亚胺培南, 后加用青霉素, 在获取病原学结果后, 针对泛耐药鲍曼不动杆菌感染, 结合细菌敏感性试验, 多次调整抗感染方案, 确定以多黏菌素 B 联合舒巴坦复合制剂为基础的联合用药方案, 患者临床症状及感染指标逐渐好转。临床药师参与临床药物治疗, 对危重症患者展开药学服务, 对少见疾病的治疗方案制定个体化给药方案, 最大程度减少药物的不良反应, 确保临床治疗安全、有效。

【关键词】 坏死性筋膜炎; 危重症患者; 抗感染方案

【中图分类号】 R686; R969.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0082-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.018

Pharmaceutical practice of clinical pharmacist in optimizing one case of necrotizing fasciitis treated with anti-infective therapy

MA Hong-yan¹, CHEN Yan², WANG Xian¹, CAI Guang-xin^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Jingzhou First People's Hospital, Hubei Jingzhou 434000, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Clinical pharmacist participated in the treatment of a patient with rare necrotizing fasciitis critical, including applying pharmaceutical knowledge according to the patient's condition and selecting the appropriate anti-infective drug treatment. Initial anti-infective medicines were linezolid combined with imipenem, followed by penicillin. After obtaining the etiological results, combined with bacterial susceptibility tests, the pharmacists adjusted the anti-infective regimen several times and chose the combination of polymyxin B and sulbactam based on the results of pathogenic analysis. The patient's clinical symptoms and infection indicators gradually improved. Clinical pharmacists took part in clinical drug treatment, provided pharmaceutical care to critically ill patients, and formulated individualized dosage regimens for rare diseases, so as to minimize adverse drug reactions and ensure the safety and effectiveness of clinical treatment.

【Key words】 necrotizing fasciitis; critically ill patient; anti-infection program

坏死性筋膜炎是 Wilson 于 1952 年提出的一种感染性疾病, 可引起以皮下组织和筋膜坏死为特征的软组织感染, 具有起病急、病情重、病死率高等特点^[1-2]。及时、恰当的外科干预和抗菌药物使用是患者预后的重要影响因素。鲍曼不动杆菌属非发酵革兰阴性杆菌, 是目前我国院内感染主要病原菌之一。本文就 1 例坏死性筋膜炎合并碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染患者的抗感染方案进行如下分析。

1 病历简介

患者, 男, 44 岁, 体重 90 kg, 因右下肢肿胀、疼痛 5 d 于 2018 年 2 月 10 日就诊于上海市第六人民医院急诊, 考虑坏死性筋膜炎可能性大, 给予亚培南/西司他汀钠(泰能) 1 g 静脉滴注, 每 12 小时 1 次 + 利奈唑胺 0.6 g 静脉滴注, 每 12 小时 1 次抗感染治疗, 治疗期间患者因出现急性肾功能衰竭, 收入重症监护病房(intensive care unit, ICU)。

[收稿日期] 2018-10-26

[作者简介] 马红艳, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0716)8112790; E-mail: ma_hongyan123@163.com

[通信作者] *蔡光欣, 男, 大学本科, 主任医师; 研究方向: 临床药学; Tel: (0716)8112490; E-mail: caiguangxin@163.com

既往史: 高血压病史 10 年 (具体用药不详)。无食物、药物过敏史。入院查体: 体温为 37.9 °C, 心率为每分钟 142 次, 呼吸: 每分钟 35 次, 血压 86/39 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。专科检查: 右下肢自大腿至小腿明显肿胀, 皮肤张力高, 可见皮肤瘀斑, 右小腿见多处张力性水疱, 活动差, 皮肤感觉过敏, 被动牵拉痛 (+), 右侧足背动脉搏动微弱, 左下肢略有肿胀, 足背动脉可及; 辅助检查: 血常规包括白细胞计数 $40.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性细胞百分比 95.1%; 凝血功能包括纤维蛋白原 $7.35 g \cdot L^{-1}$ 、凝血酶原时间 18.7 s、国际标准化比值 1.63、部分凝血活酶时间 52.7 s; 肝功能: 白蛋白 $17 g \cdot L^{-1}$ 、谷草转氨酶 $138 U \cdot L^{-1}$; 肾功能: 血肌酐 $467 \mu mol \cdot L^{-1}$ 、降钙素原 $> 100.0 ng \cdot mL^{-1}$ 、C-反应蛋白 $> 200.00 mg \cdot L^{-1}$; 影像学检查: CT 报告提示右下肢软组织肿胀、水肿。入院诊断: 右腿坏死性筋膜炎, 感染性休克, 急性肾功能衰竭。

2 治疗过程

患者于 2018 年 2 月 12 日行右大腿开放截肢术 (术中留取培养), 术后给予经验性抗感染: 亚胺培南/西司他汀钠 (1 g 静脉滴注, 每 6 小时 1 次) 联合利奈唑胺 (0.6 g 静脉滴注, 每 12 小时 1 次) 及其他对症支持治疗。

2 月 13 日患者伤口脓液培养初报: 革兰阳性球菌。在原方案基础上加用青霉素 (560 万 u 静脉滴注, 每 8 小时 1 次)。2 月 16 日患者血小板计数下降明显, 血小板计数 $37 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 考虑可能为利奈唑胺引起的药源性血小板减少, 停用利奈唑胺, 换用万古霉素 (1 g 静脉滴注, 每 12 小时 1 次)。

2 月 27 日患者体温 40 °C, 考虑初始抗感染疗效不佳, 临床药师建议停用青霉素及万古霉素, 在亚胺培南/西司他汀钠基础上加用替加环素 (100 mg 静脉滴注, 每 12 小时 1 次)。3 月 1 日患者体温 38.7 °C, 在原方案基础上加用硫酸多黏菌素 B (50 万 u 静脉滴注, 每 8 小时 1 次)。

3 月 6 日患者体温 39.5 °C, 临床药师建议抗感染方案调整为停用亚胺培南/西司他汀钠及替加环素, 在多黏菌素基础上, 加用头孢哌酮钠/舒巴坦钠 (3 g 静脉滴注, 每 8 小时 1 次) 联合舒巴坦 (1 g 静脉滴注, 每 8 小时 1 次)。

3 月 8 日患者体温明显好转 (37.2 °C ~ 37.8 °C),

3 月 14 日停用多黏菌素, 改用盐酸米诺环素胶囊 (玫满) (100 mg 口服, 每 12 小时 1 次), 于 19 日停用舒巴坦。3 月 26 日患者体温 37.2 °C, 考虑患者病情明显好转, 多次复查病原学结果 (血、尿、痰培养) 均为阴性, 转入特需门诊进行专科治疗。

3 讨论

3.1 坏死性筋膜炎经验性抗感染方案

初始经验性治疗抗菌药物应该广覆盖, 可选择万古霉素或利奈唑胺联合哌拉西林钠/他唑巴坦钠或加碳青霉烯类, 或加头孢曲松钠和甲硝唑; 对于 A 族链球菌选用青霉素联合克林霉素。本例患者初始经验性抗感染方案为利奈唑胺联合亚胺培南, 后加用青霉素。考虑患者因输注利奈唑胺导致血小板减少, 故在初次获取病原学结果为革兰阳性球菌后, 将利奈唑胺改为万古霉素。

3.2 耐药鲍曼不动杆菌目标治疗及方案优化

《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3] 推荐对于泛耐药鲍曼不动杆菌感染, 可采用以含舒巴坦的复合制剂或替加环素或多黏菌素为基础的 2 药联合、或以碳青霉烯类抗菌药物为基础的 3 药联合方案。危重症患者病情严重、情况复杂, 高动力学状态及器官功能变化常导致抗菌药物的血浆分布容积 (volume of distribution, V_d) 和清除率 (clearance rate, CL) 显著异于普通患者, 准确建立和适时调整、优化抗菌药物给药方案尤为重要。该患者在临床获得病原学结果后, 针对泛耐药鲍曼不动杆菌, 初始抗感染选择以碳青霉烯类抗菌药物为基础的 3 药联合方案 (亚胺培南 + 替加环素 + 多黏菌素), 但临床效果不佳。3 月 6 日临床药师开始介入, 并进行如下分析, 协助临床医师制定给药方案。

3.2.1 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药性

碳青霉烯类药物具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点, 通常作为治疗多重耐药革兰阴性杆菌感染的一线药物。近年来, 细菌耐药形势严峻, 2016 年中国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Surveillance Network, CHINET) 数据显示鲍曼不动杆菌对美罗培南及亚胺培南的耐药率分别为 71% 和 67.4%, 尤其对 ICU 病房的耐药问题更为突出^[4-5]。一项临床回顾性研究^[6] 提示当鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为 $4 mg \cdot L^{-1}$ 时, 血培养阳性患者的死

亡率明显高于低 MIC 水平患者, 因此建议在应用碳青霉烯类抗菌药物治疗鲍曼不动杆菌感染时, MIC 值应予以考虑。该患者既往病原学检查(血、痰、尿)结果提示美罗培南、亚胺培南均耐药(MIC 值 $> 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 尽管给予亚胺培南/西司他汀钠多次给药方案(1 g 静脉滴注每6小时1次), 但临床效果仍不佳。药师认为对重症感染患者, 应根据碳青霉烯类药物对鲍曼不动杆菌具体 MIC 值选择合适给药方案, 当 MIC 值 $> 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 如临床疗效不佳, 需考虑细菌耐药问题, 并根据药敏结果结合患者病情, 及时更换抗感染方案。

3.2.2 根据药敏结果选择舒巴坦剂量 针对泛耐药鲍曼不动杆菌, 国内常采用以舒巴坦及含舒巴坦的 β -内酰胺类抗菌药物为基础的联合用药方案^[3]。舒巴坦为人工合成的不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂, 因对不动杆菌抗菌活性较强, 在泛耐药甚至全耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗中, 强调在选择舒巴坦复合制剂作为治疗不动杆菌感染时, 足够剂量的舒巴坦是重要选择, 我国推荐每日 4 g, 国外推荐针对多重耐药鲍曼不动杆菌可加量至每日 6 g, 甚至更高剂量^[7]。Jaruratanasirikul 等^[8]通过建立群体药代动力学模型, 利用蒙特卡洛模拟, 计算在不同 MIC 情况下, 舒巴坦达到药物代谢动力学/药物效应动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)靶标概率[凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) = 90%]的合适给药方案, 结果提示当舒巴坦对鲍曼不动杆菌 MIC 值分别为 2、4、8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 其给药剂量分别是 1、2、4 g 每 8 小时 1 次, 相当于舒巴坦最高剂量可为每日 12 g。在药物安全方面, 一项研究显示^[9], 针对多重耐药鲍曼不动杆菌感染的医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)的重症患者, 比较氨苄西林钠/舒巴坦钠 2 种给药方案的疗效和安全性, 结果提示舒巴坦剂量增加至每日 12 g 的临床治愈率与每日 9 g 相似, 而不良反应却无统计学差异。

该患者属于全身泛耐药鲍曼不动杆菌感染, 药敏结果显示对头孢哌酮钠/舒巴坦钠为中介($8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \leq \text{MIC} \leq 16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 因头孢哌酮钠与舒巴坦在体外对不动杆菌存在协同抗菌活性, 敏感性优于氨苄西林钠/舒巴坦钠, 国内将其作为不动杆菌感染重要的治疗药物^[7], 故考虑或可在应用头孢哌酮钠/舒巴坦钠基础上, 联合舒巴坦, 增加舒巴坦剂

量, 以提高治疗效果。该患者使用的头孢哌酮钠/舒巴坦钠中头孢哌酮钠与舒巴坦剂量为 2 : 1, 说明书要求在治疗严重感染或难治性感染时每日剂量可增加到 12 g (即头孢哌酮钠 8 g, 舒巴坦 4 g)。但鉴于头孢哌酮对凝血功能有一定影响, 因此临床药师根据患者病情, 并结合上述国内外指南及相关研究、细菌耐药性(头孢舒巴坦钠中介)、药物 PK/PD 特点、超说明书用药以及用药安全等方面, 建议临床停用亚胺培南/西司他汀钠及替加环素, 调整为多黏菌素 + 头孢哌酮钠/舒巴坦钠 + 舒巴坦, 并将舒巴坦剂量定为每日 6 g, 即头孢哌酮钠/舒巴坦钠(3 g 每 8 小时 1 次) + 舒巴坦(1 g 每 8 小时 1 次), 患者临床症状及感染指标逐渐好转, 提示抗感染有效。

综上, 坏死性筋膜炎在抗感染治疗方面, 初始经验治疗常需要广覆盖, 当患者合并有多重耐药鲍曼不动杆菌感染时, 需根据病原学特点、药敏结果结合患者病情及药物 PK/PD 特点, 及时寻找最佳治疗方案。

【参考文献】

- [1] Bellapanta J M. Necrotizing fasciitis [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2009, 8(17): 174-182.
- [2] Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): e10-e52.
- [3] 陈佰义, 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] 郭鹏, 陈海荣, 鞠丽丽, 等. 山东省 ICU 病原菌调查及耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(2): 461-463.
- [5] 王晶, 肖晓光, 韩丽霞, 等. 2011 年 ICU 与非 ICU 病原菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(19): 4806-4808.
- [6] Esterly J S. Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4885-4889.
- [7] 周华, 周建英, 俞云松, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 26-29.
- [8] Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 3441-3444.
- [9] Betrosian A P, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *acinetobacter baumannii* [J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(1): 38-43.

(本文编辑: 郭美晨)