

· 临床药师交流园地 ·

重症血流感染患者药学监护

杨霞, 魏春燕, 徐珽

(四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041)

摘要 **目的** 探讨临床药师在重症血流感染患者个体化治疗中的作用。**方法** 临床药师参与 1 例耐药人葡萄球菌及头状葡萄球菌解脲亚种血流感染患者的抗感染治疗。监测万古霉素血药浓度, 并行抗感染疗效评价、不良反应监测、肾功能监测等药学监护。通过查阅指南和国内外文献, 建议临床医师调整万古霉素剂量。**结果** 医师采纳临床药师建议, 患者病情好转且及时逆转万古霉素不良反应, 患者于第 31 天出院。**结论** 临床药师参与重症血流感染抗感染治疗过程, 结合相关指南、文献以及病原学检查、血药浓度监测等结果, 协助医师及时优化用药方案, 在保证抗感染治疗效果的同时, 预防和减少了药物不良反应的发生。

关键词 万古霉素; 血药浓度; 临床药师; 感染

中图分类号 R978; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2019)01-0103-04



DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.01.024

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

万古霉素(vancomycin)为糖肽类抗菌药物, 临床用于治疗革兰阳性菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)导致的感染, 是目前治疗 MRSA 的首选药物^[1]。重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者机体状态差, 合并多种疾病, 呼吸和循环系统不稳定, 多器官功能不全, 免疫系统受损, 低蛋白血症, 血液透析治疗及并用多种药物等, 由于复杂因素存在, 导致万古霉素在 ICU 患者的药动学和药效学等方面均发生较大改变^[2-3]。万古霉素治疗窗较窄, 容易导致肾毒性、耳毒性等不良反应。因此, 对 ICU 使用万古霉素的患者进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)、不良反应监测等药学服务, 具有重要的临床意义。笔者介绍临床药师对 1 例重症血流感染患者进行的药学服务。

1 病例资料

患者, 男, 20 岁 6 个月, 体质量 90 kg, 因“头痛伴意识障碍 5 h 余”入院。2017 年 8 月 7 日 15:00 左右, 患者突发头痛, 平躺休息 10 min 后意识模糊逐渐加深。呼之不应, 伴喷射样呕吐, 呕吐物为胃内容物。患者被立即送至我院急诊科, 急诊行 CT 头部血管三维重建增强扫描提示: 脑室大量积血, 蛛网膜下腔少许积血? 脑实质肿胀, 中线结构居中, 颅骨未见确切骨折。

收稿日期 2018-01-09 **修回日期** 2018-09-20

作者简介 杨霞(1990-), 女, 四川成都人, 药师, 硕士, 从事临床药学工作。ORCID: 0000-0001-6170-3293。E-mail: 1142513284@qq.com。

通信作者 徐珽(1973-), 男, 重庆人, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 临床药学、医院药学。电话: 028-85422664, E-mail: tingx2009@163.com。

左侧侧脑室后角内前份积血内见大小约 2.3 cm×1.6 cm 的混杂稍高密度影, 计算机断层摄影血管造影术(computed tomographic angiography, CTA)提示: 双侧椎动脉迂曲, 右侧椎动脉较细, 右侧大脑前动脉中段局部管腔稍增宽, 左侧大脑后动脉中段以远血管显示不清, 左侧大脑中动脉远段分支血管较对侧略减少, 余颅内大动脉及其分支血管未见确切狭窄或扩张。初步诊断为: 左侧脑出血破入脑室; 左侧丘脑占位; 性质待排。2017 年 8 月 8 日患者急诊全麻下行“左侧大脑后动脉血栓性动脉瘤切除术+血管成形术+脑室造瘘术+颅内血肿清除术+颅内减压术+窦修补术+去骨瓣减压术”, 术后患者转入我院 ICU。

患者平素身体健康, 无肝炎及结核病史, 无吸烟饮酒史, 无食物药物过敏史。

入院体检: 体温 38℃, 脉搏 79 次·min⁻¹, 呼吸率 20 次·min⁻¹, 血压 119/74 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。营养发育良好, 皮肤及淋巴结未见异常, 头部外观未见明显异常, 胸部未见明显异常, 腹部未见明显异常, 脊柱四肢未见明显异常。专科体检: 患者呈昏迷状态, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 2 mm, 对光反射消失。

2 结果与分析

2.1 治疗经过 入院第 2 天(2017 年 8 月 8 日)患者昏睡, 体温持续升高且超过 38℃, 考虑可能是中枢性高热引起, 给予冰毯物理降温、冬眠合剂药物降温后体温仍较高。2017 年 8 月 10 纤支镜下取得痰涂片结果示: 少量革兰阴性(G⁻)杆菌, 少量革兰阳性(G⁺)链球菌, 且纤支镜吸出黄色脓性痰液增加, 白细胞 15.68×10⁹·L⁻¹, 中性粒细胞比例 90%, 胸部 X 线检查提示: 右肺中下野炎症。在药敏试验结果未明确的情况, 临

床药师与医师共同制定初始治疗方案:采用哌拉西林钠/他唑巴坦静脉滴注,4.5 g,q8h。

入院第7天(2017年8月13日),患者冰毯控温,最高体温38.6℃。17:05患者心率快,血压低,多巴胺 $11\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 血压控制在约110/46 mmHg,持续高热,呛咳反射明显,气管导管吸出大量黄色脓痰,考虑感染性休克可能性较大。当日患者白细胞数 $9.94\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,PCT $0.55\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,CRP $83.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,血培养结果示:人葡萄球菌及头状葡萄球菌解脲亚种,对苯唑西林耐药,对万古霉素敏感。患者肌酐 $74\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾小球滤过率 $126.22\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$ 。医师决定采用静脉滴注万古霉素1 g,q12h,抗感染治疗。

入院第11天(2017年8月18日)患者最高体温38.2℃,万古霉素谷血药浓度 $3.3\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,8月15日肌酐 $68\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾小球滤过率 $130.69\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$,根据美国感染病协会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)万古霉素用药指南^[4]推荐,临床药师建议调整万古霉素剂量为1 g,q8h。医师认为该剂量风险较大,还有待商榷,单独追加一剂万古霉素。

入院第13天(2017年8月20日)测得肌酐 $66\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾小球滤过率 $132.3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$,白细胞 $13.25\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比84%,PCT $0.21\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

入院第16天(2017年8月23日)患者最高体温39℃,万古霉素谷血药浓度 $4.3\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。临床药师再次建议调整万古霉素剂量为1 g,q8h,医师采纳建议,于8月24日调整万古霉素用药剂量,并密切监测肾功能指标及万古霉素血药浓度。

入院第18天(2017年8月25日)患者最高体温38.2℃,无自主睁眼及遵嘱行为,采用持续冰毯及冬眠合剂降温。白细胞计数: $14.43\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞数 $0.58\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分率79%;PCT $0.13\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,CRP $111\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,IL-6 $43.23\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$;肌酐 $61\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,eGFR $136.65\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$ 。万古霉素谷血药浓度 $3.2\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。临床药师建议继续观察病情变化。

入院第21天(2017年8月28日)患者最高体温38℃,PCT $0.13\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,CRP $71.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,IL-6 $18.84\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$;白细胞 $10.65\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞数 $7.67\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比72%;肌酐 $118\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,eGFR $76.07\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$ 。万古霉素谷血药浓度 $25.5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。经过万古霉素剂量调整,血药浓度升高,患者症状明显改善,体温及各炎性指标明显下降。考虑到患者血药浓度超过目标

值,且肌酐水平明显升高,临床药师与医师商议调整万古霉素剂量为1 g,q12h。

入院第29天(2017年9月4日),患者最高体温38.1℃,白细胞计数 $4.7\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分率73.2%,PCT $0.14\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,CRP $23.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐 $57\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾小球滤过率 $141.51\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.72\text{ m}^2)^{-1}$ 。患者临床症状明显好转,有自主睁眼动作,遵嘱活动,停用万古霉素。

入院第31天(2017年9月6日),患者情况较前明显好转,家属要求回当地医院继续治疗。

3 讨论

3.1 初始抗感染治疗 患者持续高热,白细胞 $15.68\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分比90%,胸部X线检查提示:右肺中下野炎症。纤支镜吸出黄色脓性痰液增加,且痰涂片示: G^- 杆菌,少量 G^+ 链球菌,考虑医院获得性肺炎可能性大。《抗菌药物临床应用指导原则》指出:早发医院获得性肺炎(入院时间 $>2\text{ d}\sim<5\text{ d}$)病原体多为敏感菌,预后较好,可能的病原均为主要为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌以及大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属等^[5]。患者为青壮年男性,无基础疾病史,且90 d内无抗菌药物用药史,可经验性的选用 β -内酰胺类抗菌药物(头孢曲松、哌拉西林钠/他唑巴坦、头孢哌酮钠/舒巴坦),喹诺酮类药物(环丙沙星、莫西沙星)。

3.2 抗感染治疗方案的调整

3.2.1 万古霉素初始剂量确定 患者接受哌拉西林钠他唑巴坦治疗3 d,感染持续加重,且发生感染性休克。结合血培养结果及药敏试验,临床药师与医师商议加用万古霉素抗感染治疗。

万古霉素临床应用中国专家共识(2011年版)指出:肾功能正常的成人,万古霉素常规剂量为1 g,q12h^[1]。抗微生物治疗指南(热病46版)^[6]中指出,肾功能正常患者(肌酐清除率 $>90\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,万古霉素的用量为1 g,q12h。《万古霉素临床应用中国专家共识》^[1]指出:对于病情严重患者,可考虑给予25~30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 负荷剂量(根据实际体质量),使万古霉素尽快达到有效谷浓度。临床医生经验性采用1 g,q12h剂量静脉滴注万古霉素。

3.2.2 万古霉素血药浓度、不良反应监护及剂量调整

早期因万古霉素纯度较低,不良反应较多,上市初期临床常规进行TDM,但随着万古霉素纯度提高,目前万古霉素剂量与血药浓度的线性关系已经明确,肾功能正常患者不需常规进行TDM,但对于特殊人群也需进行TDM监测^[1,7]。美国感染病学会(IDSA)和美国

卫生系统药师协会 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) 推荐常规做 TDM 适应证患者: ①应用大剂量万古霉素并且使用疗程较长的患者; ②肾功能不稳定 (如明显恶化或明显改善) 的患者; ③联合使用其他耳、肾毒性的患者; ④新生儿、儿童及老人。患者肾功能正常, 采用常规剂量, 因此未行 TDM。

患者使用万古霉素多日, 仍持续高热且炎症指标未降低。IDSA 指出^[8]严重金黄色葡萄球菌感染治疗成败与万古霉素血药浓度的高低有关。从万古霉素治疗的有效性考虑, 严重感染患者推荐万古霉素谷血药浓度维持在 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[1], 临床药师考虑患者抗感染效果不佳, 可能是万古霉素血药浓度未达目标水平, 建议医师万古霉素用药前 30 min 抽血检测其谷血药浓度。万古霉素血药浓度结果 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 远低于目标水平。临床药师建议将万古霉素调整为 $1 \text{ g}, \text{q}8\text{h}$, 医师考虑该剂量风险较大, 当日单独追加万古霉素 1 g 。患者持续高热, 炎症指标高于正常水平, 第 2 次检测到万古霉素血药浓度仍低于 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。临床药师再次建议调整万古霉素剂量, 医师予以采纳, 同时密切监测肾功能指标及万古霉素血药浓度。

万古霉素常见的不良反应是肾功能损伤, 其发生率 $1\% \sim 5\%$ 。近年来研究发现, 常规用量 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 导致肾功能损伤少见, 临床每日用量超过 4 g 会导致肾功能损伤增加^[9]。万古霉素治疗窗和中毒窗较窄, 通过临床观察和研究显示万古霉素血药谷浓度升高与肾毒性发生有着明显的相关性, 万古霉素血药浓度 $\geq 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 是肾毒性发生的独立危险因素^[10-11]。然而有研究表明万古霉素谷浓度 $\geq 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和万古霉素血药浓度 $< 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对患者预后无影响^[12-13]。万古霉素引起的肾毒性与多种因素有关, 有研究表明, 万古霉素肾毒性的发生率与联用血管升压药、利尿药、氨基苷类抗菌药物等药物, 合并恶心肿瘤、糖尿病及患者年龄、体质量、体质状况等相关^[14-15]。近年来, 越来越多的研究表明哌拉西林钠他唑巴坦联合万古霉素更容易引起急性肾功能损伤。研究指出, 相比于单独使用或联合头孢吡肟, 万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦引起急性肾功能损伤的风险更大^[16-18]。MCQUEEN 等^[19]研究指出, 万古霉素联用哌拉西林钠他唑巴坦较单用万古霉素潜在的肾毒性更大, 对于重症监护室患者血药浓度 $> 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 万古霉素和哌拉西林钠他唑巴坦联合使用肾毒性增加的危险因素, 不排除伴随的肾毒性药物的使用。调整万古霉素剂量后患者血药浓度超过目标血药浓度, 同时联合哌拉西林钠他唑巴坦、去甲肾上腺素、多巴胺等, 以上因素均是导致其肾功能

指标肌酐清除率显著下降的原因。及时调整万古霉素剂量后, 血药浓度低于目标水平, 肌酐清除率也恢复正常水平, 以上结果表明万古霉素引起的肾功能损伤可能与万古霉素血药浓度正相关。

4 结束语

临床药师全程参与该患者抗感染方案的制定与药学监护, 根据临床症状建议监测万古霉素血药浓度, 并根据万古霉素血药浓度提醒临床医生调整万古霉素剂量, 同时密切检测炎症相关指标及肾功能指标, 及时发现万古霉素引起的肾功能损伤, 提醒临床医生调整万古霉素剂量。临床药师积极参与临床合理用药, 并根据患者情况提供个体化的给药方案, 及时发现药物相关不良反应, 保障药物治疗的安全性和有效性。建议: (1) 对于超重患者考虑给予负荷剂量, 缩短万古霉素血药浓度达谷浓度时间。(2) 对于以下几类病患积极监测万古霉素血药浓度: ①重症监护室患者; ②体质量异常 (消瘦或肥胖) 患者; ③对于同时联用哌拉西林钠他唑巴坦、去甲肾上腺素、多巴胺、呋塞米等药物的患者, 积极监测肾功能指标, 以便调整万古霉素剂量并及时发现肾功能损伤, 保证重症患者抗感染治疗方案安全有效。

参考文献

- [1] 陈伯义, 管向东, 俞云松, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识 (2011 版) [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30 (8): 561-573.
- [2] AUBRON C, CORALLO C E, NUNN M O, et al. Evaluation of the accuracy of a pharmacokinetic dosing program in predicting serum vancomycin concentration in critically ill patients [J]. Ann Pharmacother, 2011, 45 (10): 1193-1198.
- [3] 董芊汝, 赵夕岚, 翟所迪. 重症监护病房患者万古霉素治疗药物监测的系统评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31 (13): 1358-1360.
- [4] RYBAK M J, LOMAESTRO B M, ROTSCHAFER J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 (3): 325-327.
- [5] 钟南山, 万希润, 马小军, 等. 国家卫生计生委印发抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版) [J]. 中国医药生物技术, 2015, (5): 477.
- [6] 范洪伟, 吕伟, 王焕玲, 等. 桑福德抗微生物治疗指南 [M]. 新译 45 版. 北京: 中国协和医药大学出版社, 2017: 220.
- [7] 何志超, 伍俊妍, 邱凯锋. 万古霉素个体化给药临床药师指引 [J]. 今日药学, 2015, 25 (2): 78-82.

- [8] LIU C, BAYER A, 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]. Clin Infect Dis, 2011, 52 (3) : e18–55.
- [9] LODISET P, LOMAESTRO B, GRAVES J, et al. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52 (4) : 1330–1336.
- [10] BOSSO J A, NAPPI J, RUDISILL C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55 (12) : 5475–5479.
- [11] VAN H S J, PATERSON D L, LODISE T P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (2) : 734–744.
- [12] CLEMENS E C, CHAN J D, LYNCH J B, et al. Relationships between vancomycin minimum inhibitory concentration, dosing strategies, and outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. Diagn Micr Infe, 2011, 71 (4) : 408–414.
- [13] PRYBYLSKI J P. Vancomycin trough concentration as a predictor of clinical outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: a Meta-analysis of observational studies [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35 (10) : 889–898.
- [14] 蔡云东, 费爱华. 万古霉素血药浓度监测和肾毒性及临床疗效关系的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25 (29) : 3199–3201, 3299.
- [15] MINEJIMA E, CHOI J, BERINGER P, et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55 (7) : 3278–3283.
- [16] NAVALKELE B, POGUE J M, KARINO S, et al. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64 (2) : 116–123.
- [17] HAMMOND D A, SMITH M N, LI C, et al. Systematic review and Meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam [J]. Clin Infect Dis, 2017, 64 (5) : 666–674.
- [18] RINDONE J P, MELLEN C, RYBA J. Does piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity when used with vancomycin: a Meta-analysis of observational trials [J]. Curr Drug Saf, 2017, 12 (1) : 62–66.
- [19] MCQUEEN K E, CLARK D W. Does combination therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity versus vancomycin alone in pediatric patients? [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2016, 21 (4) : 332–338.