1例藤黄微球菌致感染性心内膜炎合并重症肺炎的药学监护Δ

王司允*，陈俊俊，朱玉辉，李　馨，张新茹#（吉林大学第二医院药学部，长春　130041）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）09-1137-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.09.21

摘　要　目的　为藤黄微球菌致感染性心内膜炎（IE）合并重症肺炎的抗感染药物治疗及药学监护提供思路和用药参考。**方法**　临床药师全程参与1例藤黄微球菌致IE合并重症肺炎患者的治疗过程，所有抗感染治疗方案与调整均为临床医师邀请临床药师会诊后共同协商确定。方案实施后由临床药师从最适宜治疗药物、利用稳态谷浓度和内生肌酐清除率等参数调整万古霉素剂量、监测肾功能及药物不良反应等方面对治疗的有效性和安全性进行药学监护。**结果**　藤黄微球菌致IE患者经手术和术后足疗程的抗菌药物治疗后治愈，重症肺炎好转，原发病及治疗药物引起的肾功能下降有所恢复；临床药师通过协助临床医师制定治疗方案、实施药学监护，保证了患者抗感染治疗的效果，避免了患者进一步的肾损伤，解决了头孢哌酮舒巴坦药物热的问题。**结论**　藤黄微球菌致IE病情较重，可选万古霉素联合利福平治疗，治疗过程中应注意监测患者的肾功能，及时调整万古霉素剂量或更换药物；临床药师提供的抗感染药学监护，保障了患者抗感染治疗的有效性和安全性，避免了严重不良反应的发生。

关键词　藤黄微球菌；感染性心内膜炎；重症肺炎；药学监护；临床药师

Pharmaceutical care for a case of infective endocarditis caused by *Micrococcus luteus* complicated with severe pneumonia

WANG Siyun, CHEN Junjun, ZHU Yuhui, LI Xin, ZHANG Xinru (Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide ideas and reference for the treatment and pharmaceutical care of infective endocarditis (IE) caused by *Micrococcus luteus* complicated with severe pneumonia. **METHODS** The clinical pharmacist participated in the treatment of a patient with IE caused by *M. luteus* complicated with severe pneumonia; all anti-infective treatment plans were agreed upon after the doctor invited the clinical pharmacist for consultation. After the implementation of the plan, the clinical pharmacist conducted pharmaceutical care of effectiveness and safety for the plan, including adopting suitable drug, adjusting the dose of vancomycin by using parameters such as steady-state valley concentration and creatinine clearance rate, monitoring renal function and adverse drug reactions. **RESULTS** IE caused by *M. luteus* was cured after surgery and full treatment with anti-bacterial drugs, the severe pneumonia was improved, and the decline of renal function caused by drugs and the primary disease were recovered; clinical pharmacists had ensured the effect of anti-infection treatment by assisting in the formulation of treatment plans and the implementation of pharmaceutical care, avoiding further renal damage and solving the problem of cefoperazone sulbactam-related drug fever. **CONCLUSIONS** IE caused by *M. luteus* is relatively serious, and the treatment drug can be vancomycin and rifampicin. During the treatment, it is necessary to monitor the renal function, and adjust the dose of vancomycin or change other drugs; anti-infection pharmaceutical care provided by clinical pharmacists can guarantee the effectiveness and safety of anti-infection plan, and avoid the occurrence of severe adverse drug reactions.

KEYWORDS　*Micrococcus luteus*; infective endocarditis; severe pneumonia; pharmaceutical care; clinical pharmacist

感染性心内膜炎（infective endocarditis，IE）合并重症肺炎是临床较为难治的重症感染，通常需要多学科协作诊疗，给予足量抗菌药物治疗4～6周或以上，严重者需要进行瓣膜置换等手术治疗。笔者作为临床药师在吉林大学第二医院（以下简称“本院”）心血管外科实践时监护了1例由非典型致病菌——藤黄微球菌引起的IE患者。该患者术后在院治疗期间合并重症肺炎，出现了严重肾损伤，并发生了抗菌药物不良反应。藤黄微球菌是一种临床罕见的致病菌，属于细菌微球菌科微球菌属，是一种接触酶阳性、不分解葡萄糖的革兰氏阳性球菌[1]。该菌主要分布于泥土、水等自然环境，以及健康人体、动物皮肤表面或人体口腔，一般不致病，但仍可作为条件致病菌，引起伤口等局部组织感染。该菌导致的严重感染（如IE）较为罕见[2]，国内未见报道，国外仅有少量报道，且均涉及假体植入[3－4]或免疫缺陷[5－6]。本文对笔者监护的1例藤黄微球菌致IE合并重症肺炎患者的诊断和治疗过程进行分析，以期为此类患者治疗及药学监

Δ**基金项目**　吉林省高教科研课题（No. JGJX2020D8）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：抗感染药物治疗、肠外肠内营养支持治疗。电话：0431-81159212。E-mail：wangsy2813@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：心血管疾病药物治疗、抗感染药物治疗。电话：0431-81159212。E-mail：xinru@jlu.edu.cn

护提供思路和用药参考。

1 病例资料

1.1 一般资料

患者，男性，年龄55岁。2021年4月25日受凉后出现发热，体温最高达39.6 ℃，伴畏寒、寒战，无明显热型。5月3日于当地医院就诊，伴咯血，呈暗红色，每日约5 mL，行肺动脉造影CT提示“双肺动脉未见确切栓塞征象”，行胸部CT提示“双侧肺炎”，给予糖皮质激素、美罗培南治疗8 d后症状好转，但复查胸部CT提示“病变范围较前增大”。5月11日患者再次出现发热，加用氟康唑及阿米卡星治疗后未见明显好转，5月15日以“双侧肺炎”收入本院呼吸内科，临床医师经验性给予哌拉西林舒巴坦（5 g，q8 h）和氟康唑片（200 mg，qd）治疗1周后未见明显好转。心脏彩超提示“瓣膜赘生物”，补充IE诊断后，于5月21日[以此为在心血管外科治疗第0天（简称“D0”，以此类推）]转入本院心血管外科继续治疗。

1.2 患者的既往病史及过敏史

患者有青霉素类药物过敏史；否认高血压、糖尿病及冠心病等病史；否认食物过敏史；生活较规律，有吸烟史30年，每日约20支；无饮酒史。

1.3 入科查体

患者体温39.8 ℃，脉搏90次/min，呼吸16次/min，血压87/48 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）；患者一般状态差，口唇发绀，端坐位呼吸，呼吸困难；双下肺叩诊浊音，双下肺呼吸音减弱，未闻及干湿啰音；心前区无隆起，心尖搏动无弥散，节律整齐，心音正常，主动脉瓣区的第二心音＞肺动脉瓣区的第二心音，主动脉瓣听诊区可闻及Ⅲ/6级舒张期杂音；肝脾不大，双下肢无水肿。

1.4 辅助检查

白细胞计数17.9×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分比86.2%，红细胞计数3.7×10^{12} L^{-1}，血红蛋白115 g/L，C反应蛋白63.98 mg/L。丙氨酸转氨酶18 U/L，天冬氨酸转氨酶35 U/L，总胆红素35.4 mmol/L，直接胆红素10.2 mmol/L，间接胆红素25.2 mmol/L，血清白蛋白33.1 g/L。凝血酶原时间13.4 s，凝血时间19.8 s，D-二聚体5.27 μg/mL，纤维蛋白（原）降解产物16.1 μg/mL。血清肌酐80 μmol/L，肾小球滤过率95.6 mL/min。K^+ 2.94 mmol/L，Na^+ 135.3 mmol/L，Cl^- 98.0 mmol/L。B型钠尿肽596.0 pg/mL，肌钙蛋白0.079 ng/mL。胸部CT提示“双肺对称分布，散在斑片状，片状稍高密度影，边缘模糊，双侧胸腔后部可见条片状液体密度影，相应下叶部分肺组织受压实变”。心率96次/分钟，PR间期154 ms，QRS持续时间78 ms，QT/QTc 358/452 ms，心电图诊断提示“窦性心律、不正常心电图、左心室肥大”。主动脉瓣上探及数个高回声团，较大者14.9 mm×8.8 mm，随心动周期往返于主动脉瓣口；二尖瓣前叶可见高回声斑，瓣膜开放尚可、闭合不良；左室后壁后探及宽约3 mm的液性暗区；心脏彩超诊断提示“主动脉瓣钙化，不除外赘生物形成，二、三尖瓣重度关闭不全，肺动脉高压（重度），左室舒张功能减退，心包积液（少量）”。

1.5 入科诊断

入科诊断为：双侧肺炎、IE、心脏瓣膜病（主动脉瓣狭窄伴关闭不全、主动脉瓣周脓肿、二尖瓣赘生物、二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全）、肺动脉高压、心功能Ⅳ级、双侧胸腔积液、电解质紊乱（低钾血症、低钠血症、低氯血症）。

2 治疗经过

本例患者治疗过程中所有抗感染用药方案的确定与调整，均由临床医师邀请临床药师会诊后共同商议确定。

2.1 IE抗感染初始治疗

D0，患者转入心血管外科后实施“主动脉瓣周心脏瓣膜病损（赘生物）切除术、二尖瓣心脏瓣膜病损（赘生物）切除术、主动脉瓣机械瓣膜置换术、二尖瓣机械瓣膜置换术（保留瓣下结构）”，切除的赘生物送检并进行病原微生物培养。术后给予患者降压、循环支持、维持电解质平衡、预防应激等治疗，经验性给予头孢曲松注射剂（2 g，qd，ivgtt）抗感染治疗。D7，心脏瓣膜赘生物培养结果提示为藤黄微球菌。微生物室医师称因无藤黄微球菌药敏试验折点，故无法进行药敏试验，未推荐敏感药物。患者无发热，白细胞计数13.8×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分比87.6%，感染相关检验结果未见明显好转，加用万古霉素注射剂（1 g，q12 h，ivgtt）。D12，患者无发热，白细胞计数12.6×10^9 L^{-1}，中性粒细胞百分比88.2%，头孢曲松注射剂更换为哌拉西林他唑巴坦注射剂（4.5 g，q8 h，ivgtt），加用利福平片（600 mg，qd，po）。同时依据万古霉素谷浓度，剂量调整为1 g，q8 h，ivgtt。D15，再次依据万古霉素谷浓度，剂量调回至1 g，q12 h，ivgtt。调整抗感染治疗方案后患者状态较好，无发热，生命体征平稳，白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白和降钙素原均为正常值。

2.2 重症肺炎的治疗药物调整

D22，患者突然发热，体温最高39.3 ℃，伴寒战、畏寒，白细胞计数、中性粒细胞百分比正常，淋巴细胞百分比10.0%，真菌-D葡聚糖正常，降钙素原升高至0.677 ng/mL，病毒抗体示流感病毒B弱阳性，加用磷酸奥司他韦胶囊（75 mg，qd，po）；D23，体温降至36.5 ℃；D27，停用磷酸奥司他韦胶囊。D21－D24，患者肾功能指标和血压（99/65 mmHg）明显下降。D21，患者尿量约450 mL，内生肌酐清除率56.5 mL/min。D21－D25，给予患者扩容补液、维持血压等治疗。

D25－D35，每日监测患者肾功能，并依据内生肌酐清除率和血药谷浓度调整万古霉素的剂量。D29，将哌拉西林他唑巴坦注射剂更换为头孢哌酮舒巴坦注射剂

（3 g，q12 h，ivgtt）。D32，患者血清肌酐335 μmol/L，尿素氮10.0 mmol/L，内生肌酐清除率16.8 mL/min，给予患者连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）。CRRT期间，每日万古霉素注射剂总剂量为15倍内生肌酐清除率，单次给药。患者万古霉素给药方案调整情况及依据见表1。

表1　患者万古霉素给药方案调整情况及依据

时间	谷浓度/（μg/mL）	内生肌酐清除率/（mL/min）	万古霉素给药方案调整	调整依据
D12	7.8	92.4	初始1 g，q12 h；D13调整为1 g，q8 h	谷浓度
D14	13.8	79.3	D15调回至1 g，q12 h	谷浓度
D17	21.2	56.6	暂不调整给药方案	谷浓度
D19	17.5	-	暂不调整给药方案	谷浓度
D25	-	32.5	给药方案调整为500 mg，1次	内生肌酐清除率
D26	24.6	30.2	停止给药1 d	内生肌酐清除率和谷浓度
D27	-	27.5	给药方案400 mg，1次	内生肌酐清除率
D28	-	26.2	给药方案400 mg，1次	内生肌酐清除率
D29	-	27.1	（1）给药方案400 mg，1次；（2）将哌拉西林他唑巴坦更换为头孢哌酮舒巴坦	内生肌酐清除率
D30	-	20.1	给药方案调整为300 mg，1次	内生肌酐清除率
D31	-	26.8	给药方案调整为400 mg，1次	内生肌酐清除率
D32	-	19.9	给药方案调整为300 mg，1次	内生肌酐清除率
D33	-	16.5	给药方案调整为250 mg，1次	内生肌酐清除率
D34	-	46.3	给药方案调整为700 mg，1次	内生肌酐清除率

-：无数据

D36，患者再次出现呼吸道症状，白细胞计数正常，中性粒细胞百分比76.9%，体温最高37.5 ℃，胸部CT提示“双肺纹理增强、紊乱，两肺可见多发片状高密度影”，痰培养结果提示“多重耐药阴沟肠杆菌”。将头孢哌酮舒巴坦注射剂更换为美罗培南注射剂（0.5 g，qd，ivgtt），同时万古霉素注射剂更换为利奈唑胺注射液（0.6 g，q12 h，ivgtt）。D42，IE治疗满6周，停用利奈唑胺注射液和利福平片，继续使用美罗培南注射剂治疗重症肺炎。D42－D45，患者内生肌酐清除率在20.0～40.0 mL/min波动，患者拒绝行CRRT。患者近1周无发热，略有白色黏稠痰，胸部CT提示“两肺炎症范围减小，心包积液略减少”。将美罗培南注射剂给药剂量调整为1 g，q12 h。D46，痰培养结果提示“多重耐药肺炎克雷伯菌、热带假丝酵母菌”，加用氟康唑氯化钠注射液（0.2 g，qd，ivgtt）抗真菌治疗。美罗培南注射剂联合氟康唑氯化钠注射液的方案延续至D55，期间患者无发热，无咳嗽、咳痰等症状，内生肌酐清除率在38.0～51.0 mL/min波动。

2.3　抗感染治疗后期与不良反应处理

D56，患者白细胞计数、中性粒细胞百分比正常，心脏彩超无明显异常。胸部CT提示“双肺炎症范围减小，双侧胸腔积液吸收，心包积液略减少”。将抗菌药物降阶梯为头孢哌酮舒巴坦注射剂（3 g，q12 h，ivgtt），并停用氟康唑氯化钠注射液。患者输注头孢哌酮舒巴坦注射剂2 h后出现高热，体温38.5 ℃，并伴寒战，随后给予地塞米松注射剂（5 mg）静脉注射、异丙嗪注射剂（25 mg）肌注，对症处理后缓解，考虑出现药物热并停用头孢哌酮舒巴坦注射剂。D60，患者状态良好，无发热和咳嗽，心率、血压正常，手术切口愈合良好，内生肌酐清除率52.7 mL/min，复查血培养、痰培养均为阴性。患者要求出院，医师嘱患者目前血清肌酐水平仍然较高，肾功能尚未完全恢复，应回当地医院行肾脏保护治疗，并为其办理出院。患者的抗感染药物治疗过程详见表2。

表2　患者的抗感染药物治疗过程

时间	头孢曲松注射剂	万古霉素注射剂	利福平片	哌拉西林他唑巴坦注射剂	头孢哌酮舒巴坦注射剂	磷酸奥司他韦胶囊	美罗培南注射剂	利奈唑胺注射液	氯康唑氯化钠注射液
D1－D7	2 g，qd								
D8－D11	2 g，qd	1 g，q12 h							
D12		1 g，q12 h	600 mg，qd	4.5 g，q8 h					
D13－D14		1 g，q8 h	600 mg，qd	4.5 g，q8 h					
D15－D21		1 g，q12 h	600 mg，qd	4.5 g，q8 h					
D22－D23		1 g，q12 h	600 mg，qd	4.5 g，q8 h					
D24		1 g，q12 h	600 mg，qd	4.5 g，q8 h		75 mg，bid			
D25		500 mg，1次	600 mg，qd	4.5 g，q8 h		75 mg，bid			
D26			600 mg，qd	4.5 g，q8 h		75 mg，bid			
D27－D28		400 mg，1次	600 mg，qd	4.5 g，q8 h					
D29		400 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D30		300 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D31		400 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D32		300 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D33		250 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D34－35		700 mg，1次	600 mg，qd		3 g，q12 h				
D36			600 mg，qd				0.5 g，qd	0.6 g，q12 h	
D37－D39			600 mg，qd				0.5 g，qd	0.6 g，q12 h	
D40－D45							0.5 g，q12 h	0.6 g，q12 h	
D46－D55							1 g，q12 h		0.2 g，qd
D56					3 g，q12 h				0.2 g，qd

3　药学监护要点

3.1　临床药师协助确定藤黄微球菌病原学治疗的药物方案

目前，美国心脏协会（American Heart Association，AHA）、美国感染病协会（Infectious Diseases Society of America，IDSA）、美国胸科学会（American Thoracic Society，ATS）及国内的IE相关指南中提到的IE典型致病微生物均不包含藤黄微球菌，因此无该病原菌致IE的推荐治疗方案。临床药师在收到心脏瓣膜赘生物培养结果时，以“藤黄微球菌”和“感染性心内膜炎”为关键词，以“AND”进行逻辑检索，检索了PubMed、Web of Science、万方、中国知网等中英文数据库（限定时间为2000年1月至2023年1月），结果仅检索到外文文献8篇，均为个案报道，文献证据级别均较低。Miltiadous等[7]报道了1例74岁乳腺癌术后、近期全右膝关节置换术后、免疫功能低下的藤黄微球菌致IE的女性患者，该患者接受万古霉素注射剂（2 g/d，ivgtt）和庆大霉素注射液（240 g/d，ivgtt）治疗，9 d后由于急性肾功能衰竭，更换庆大霉素注射液为利福平片（600 mg，po）进行替代。替代治疗2周后，患者高热、寒战及心力衰竭体征未缓解，遂接受主动脉瓣置换术，之后顺利出院。Khan等[3]报道了1例65岁截肢后菌血症、出院后发生藤黄微球菌致IE的男性患

者，该患者二尖瓣置换术后接受了万古霉素、庆大霉素和利福平的联合治疗。初始使用万古霉素联合庆大霉素后出现急性肾损伤，随后更改治疗方案为利福平片（300 mg，bid，po）联合达托霉素注射剂（8 mg/kg，q48 h，ivgtt），患者共接受6周抗菌药物治疗后治愈出院。综合检索到的为数不多的病例报道发现，经验性治疗藤黄微球菌致IE的药物主要有万古霉素、氨基糖苷类及利福平。

本例患者术后选用头孢曲松进行经验治疗，当培养结果回报后，应及时根据培养结果及药敏试验结果针对性地选用抗菌药物。但因无藤黄微球菌药敏试验折点，故无法进行药敏试验，亦无法推荐敏感抗菌药物。临床药师查阅美国临床和实验室标准协会的CLSI-M100 2021（Ed32）等部颁标准及相关文献，亦未能检索到藤黄微球菌的药敏试验折点，只能参考病例报道文献选择药物。临床药师分析认为，该患者入院前有较长广谱抗菌药物暴露史，且病原菌为非常罕见的机会致病菌，因此存在较高的耐β-内酰胺类抗菌药物的风险。从药动学角度考虑，头孢曲松和万古霉素两药在血液中药物浓度均相对较高，同时结合查阅的文献报道，建议在头孢曲松基础上联合万古霉素。本例患者接受此用药方案4 d后，虽未见发热，但白细胞计数、中性粒细胞百分比未见降低，考虑疗效不足，建议临床医师加用利福平强化治疗，并根据血药浓度调整万古霉素剂量。调整抗感染治疗方案1周后，患者状态较好，无发热，生命体征平稳，白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白和降钙素原均降至正常水平。但患者出现肾功能持续下降，因此将万古霉素更换为利奈唑胺进行治疗。D42，IE治疗足疗程（6周）后，停用利奈唑胺和利福平。

3.2 重症肺炎抗感染治疗的药学监护

患者入院时即存在重症肺炎，术后共发生2次肺部感染加重。D12，患者胸部CT提示“双肺多发片状高密度影”，此时白细胞计数、中性粒细胞百分比较高，不除外由肺部感染引起，故临床药师建议将头孢曲松升级为哌拉西林他唑巴坦。D19，治疗1周后，患者状态良好，无发热，白细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数均恢复正常。D22，患者突发高热，伴畏寒、寒战，体温39.3 ℃，白细胞计数、中性粒细胞百分比和真菌-D葡聚糖正常，淋巴细胞百分比较低，降钙素原水平轻度升高，病毒抗体示流感病毒B弱阳性，故临床药师建议给予磷酸奥司他韦抗流感治疗，用药1 d后患者体温即恢复正常。D29，患者胸部CT提示“感染灶未见明显好转，咳嗽、咳痰症状略加重”，同时患者肾功能持续下降，由于哌拉西林他唑巴坦与万古霉素联用可能会进一步增加肾脏负担，同时肾功能下降亦会导致二者蓄积，故临床药师建议将哌拉西林他唑巴坦更换为肝肾双通道代谢的头孢哌酮舒巴坦。D36，患者咳嗽、咳痰症状逐渐加剧，偶见发热，体温最高37.5 ℃，痰培养结果提示“多重耐药阴沟肠杆菌”；胸部CT提示“双肺纹理增强、紊乱，两肺可见多发片状高密度影”。患者90 d内有第三代头孢菌素类抗菌药物用药史且长期卧床，结合感染危险因素、症状体征、检验指标及影像学结果综合分析后，临床药师认为多重耐药的阴沟肠杆菌为致病菌的可能性大，建议抗菌药物升阶梯为美罗培南强化治疗。D39，痰培养结果提示“耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌”，此时该患者无发热，咳嗽、咳痰减轻，考虑抗感染治疗有效，痰培养的耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌可能为筛选定植菌，故继续使用美罗培南至D46，患者体征及肺部影像学提示炎症减轻，美罗培南治疗有效。IDSA/ATS指南推荐医院获得性肺炎疗程为7 d[8]，我国指南推荐疗程为7 d及以上[9]，但抗菌药物疗程最终应根据临床改善状况、影像学及实验室检查指标进行调整。临床药师认为，对于医院获得性肺炎的治疗疗程应强调个体化，对于临床症状改善和微生物反应缓慢或延迟者，抗菌药物疗程最长可达21 d。D56，美罗培南已用21 d，患者已无肺炎相关临床表现，无发热，白细胞计数、中性粒细胞百分比正常，肺部CT提示“双肺炎症范围减小，胸腔积液吸收，心包积液略减少”，故停用美罗培南。

3.3 临床药师对肾功能改变的监测及万古霉素给药方案的调整

急性肾损伤是IE患者常见并发症之一，有研究显示，IE患者中约1/3会出现肾损伤；IE患者可发生细菌感染相关的免疫复合物介导的肾小球肾炎、脓毒性栓子致肾梗死、肾皮质坏死等肾病[10]。此外，治疗IE所使用的抗菌药物如糖肽、氨基糖苷类药物也可能引起急性肾小管坏死，加重肾损伤。同时，肾功能降低可能导致抗感染药物浓度改变，从而加重肾功能恶化，甚至威胁患者生命。因此，IE患者抗感染治疗时应特别关注患者的肾功能，并及时调整抗菌药物方案。根据《中国万古霉素治疗药物监测指南（2020更新版）》[11]，推荐应用肾损伤药物的患者（含哌拉西林他唑巴坦等）和存在肾功能不全的患者进行治疗药物监测，根据稳态血药谷浓度调整给药方案，维持稳态血药浓度在适宜范围内，保证药物疗效的同时避免肾损伤等不良反应。目前已有文献推荐，IE患者最适血药浓度为15～20 μg/mL，当血药浓度＜15 μg/mL时，应减少1个给药间隔；当血药浓度在15～20 μg/mL时无须调整；当血药浓度＞20 μg/mL时应根据临床症状判断疗效，可考虑延长1个给药间隔或同时降低单次给药剂量[11-12]。

本例患者共测定万古霉素谷浓度并根据血药浓度调整给药方案5次，然而患者肾功能不全依然在进展。但临床医师和临床药师均认为，相对于肾功能不全，若感染未能及时控制，患者将再次遭受脓毒血症侵袭，危及生命。由于IE疗程较长，贸然停药可能会导致治疗失败，因此万古霉素依然需要足疗程使用，后续考虑为患者行CRRT。虽然临床药师每日根据患者内生肌酐清除

率调整万古霉素剂量（表2），但患者肾功能仍持续恶化，因此临床药师在IE治疗5周后建议将万古霉素更换为对肾功能影响较小，无须依据肾功能调整剂量的药物——利奈唑胺，避免了每日更改治疗方案的繁琐。

3.4 临床药师对抗菌药物引起的药物热的识别及处理

D56，抗感染治疗方案降阶梯为头孢哌酮舒巴坦，输注药物2 h后患者出现高热，体温38.5 ℃，并伴有寒战，停止输注及对症处理后体温恢复正常，次日再无发热。该患者此时感染已经得到较好控制，已拔除大部分置管，没有明显可疑的导致发热的因素，同时发热显示出较强的与用药时间的相关性，故考虑为头孢哌酮引起不良反应的可能性较大。药物热是指患者使用某种或多种药物后直接或间接引起发热，待停药后体温降至正常的一种不良反应，是常见的药源性疾病，一般无特异性的治疗手段[13]。然而一般抗菌药物发生药物热的中位时间为6 d，平均7.8 d[14]，该患者虽然在用药2 h后出现发热、寒战，但D29～D36共使用头孢哌酮舒巴坦7 d，这期间可能产生致敏，导致本次用药后激发Ⅲ型超敏反应。同时，临床药师认为不除外为急性热原反应或类热原反应，这可能与药物制剂中含有热原，配液、输液人员操作不当引入热原，或产生不溶性微粒、微晶等有关。无论何种原因，最有效的处理方法就是及时停药，一般停药1～3 d患者体温可恢复正常[15]。在停止输液后，对该患者进行抗过敏对症处理，患者发热立即缓解，次日无发热。

药物热在临床工作中不易诊断，出现后容易被误认为感染未得到有效控制，从而诱导临床医师“升阶梯”使用更高阶的抗菌药物。抗菌药物引起的发热反应容易造成抗菌药物的滥用，给患者有效治疗和经济带来困扰，因此，在使用抗菌药物后出现不明原因发热时，临床药师应关注该类不良反应，在病情允许的情况下试验性停药，以避免药物滥用带来的治疗负担。

综上，由本例报道可见，藤黄微球菌致IE的病情较重，需特别关注IE和抗感染治疗引起的肾功能衰竭，以及院内感染等不良事件。万古霉素联合利福平用于心脏瓣膜赘生物切除后的IE是有效的，但用药疗程较长，用药期间需关注药物或原发病对肾脏的损害，当出现肾损伤后应及时调整药物剂量或更换为利奈唑胺。临床药师通过参与该罕见致病菌引起的复杂感染患者的药学服务，保障了患者抗感染治疗的有效性和安全性，避免了严重不良反应的发生。

参考文献

[1] DÜRST U N, BRUDER E, EGLOFF L, et al. *Micrococcus luteus*: a rare pathogen of valve prosthesis endocarditis[J]. Z Kardiol, 1991, 80(4): 294-298.

[2] USÓ J, GIL M, GOMILA B, et al. Endocarditis due to *Micrococcus luteus*[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2003, 21(2): 116-117.

[3] KHAN A, AUNG T, CHAUDHURI D. The first case of native mitral valve endocarditis due to *Micrococcus luteus* and review of the literature[J]. Case Rep Cardiol, 2019, 2019: 5907319.

[4] SEIFERT H, KHEUNER M, PERDREAU-REMINGTON F. *Micrococcus luteus* endocarditis: case report and review of the literature[J]. Zentralbl Bakteriol, 1995, 282(4): 431-435.

[5] MARTÍN GUERRA J M, MARTÍN ASENJO M, RODRÍGUEZ MARTÍN C. Bacteraemia by *Micrococcus luteus* in an inmunocompromised patient[J]. Med Clin (Barc), 2019, 152(11): 469-470.

[6] IANNIELLO N M, ANDRADE D C, IVANCIC S, et al. Native valve infective endocarditis due to *Micrococcus luteus* in a non-Hodgkin's lymphoma patient[J]. IDCases, 2019, 18: e00657.

[7] MILTIADOUS G, ELISAF M. Native valve endocarditis due to *Micrococcus luteus*: a case report and review of the literature[J]. J Med Case Rep, 2011, 5: 251.

[8] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 575-582.

[9] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南：2018年版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[10] 梁峰, 胡大一, 方全, 等. 2015年欧洲心脏病学会关于感染性心内膜炎并发症治疗的指南解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 513-517.

[11] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.

[12] 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.

[13] 周铎. 抗菌药物相关性药物热的临床诊断与治疗[J]. 医药导报, 2015, 34(1): 50-52.

[14] 王东晓, 莫昕莹, 管希周, 等. 1例抗菌药物相关药物热患者的药学监护[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1): 27-29, 46.

[15] 杨越, 白延宁, 张媛媛, 等. 323例抗菌药物致药物热的文献计量研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(8): 722-726.

（收稿日期：2023-01-30　修回日期：2023-02-12）
（编辑：舒安琴）