doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.20.031

临床药师参与 1 例多系统多重耐药鲍曼不动杆菌感染药学监护实践*

王 雅[1],宁克东[2],熊江波[1],闫建华[1△]

(1. 重庆市黔江中心医院,重庆 409099; 2. 重庆市黔江区中医院,重庆 409000)

摘要:目的 探讨临床药师在多系统多重耐药鲍曼不动杆菌感染患者抗感染治疗中开展药学监护的价值。**方法** 临床药师参与 1 例多系统多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药学会诊,查看患者病情并结合相关专家共识推荐,建议将抗感染治疗方案由头孢哌酮钠舒巴坦钠 + 左氧氟沙星 + 美罗培南(均静脉滴注),调整为头孢哌酮钠舒巴坦钠 + 舒巴坦 + 米诺环素(前两药静脉滴注,后药口服)。**结果** 医师采纳建议,患者体温逐渐恢复正常,相关感染指标恢复正常,于入院第 42 天达到临床治愈标准,续用抗菌药物治疗 2 周后出院。**结论** 临床药师参与多系统多重耐药细菌的抗感染治疗并进行药学监护,可提高药物治疗水平。

关键词:临床药师;多重耐药鲍曼不动杆菌;多系统感染;药学监护

中图分类号:R969.3;R978 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2022)20 - 0121 - 04**

Clinical Pharmacists' Participation in the Pharmaceutical Care Practice of Multi - System Infection Caused by Multi - Drug - Resistant *Acinetobacter Baumannii*: A Case Report

WANG Ya[1], *NING Kedong*[2], *XIONG Jiangbo*[1], *YAN Jianhua*[1]

(1. Chongqing Qianjiang Central Hospital, Chongqing, China 409099; 2. Qianjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China 409000)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of the anti - infection treatment of patients with multi - system infection caused by multi - drug - resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods** The clinical pharmacists participated in the pharmaceutical consultation of a case of multi - system infection caused by multi - drug - resistant *Acinetobacter baumannii*, and suggested adjusting the anti - infection treatment plan from intravenous drip of cefoperazone sodium and sulbactam sodium + levofloxacin + meropenem to intravenous drip of cefoperazone sodium and sulbactam sodium + sulbactam, and oral administration of minocycline based on the patient's condition and the relevant experts' consensus and recommendation. **Results** The doctor adopted the suggestion, and the patient's temperature gradually returned to normal, as well as the relevant infection indicators. The patient reached the clinical cure standard on the 42nd day of admission, and was discharged after two weeks of continued treatment with antibacterial drugs. **Conclusion** Clinical pharmacists can improve the level of drug therapy by participating in the anti - infection treatment and pharmaceutical care of multi - system infection caused by multi - drug - resistant bacteria.

Key words: clinical pharmacist; multi - drug - resistant *Acinetobacter baumannii*; multi - system infection; pharmaceutical care

*基金项目:重庆市黔江区科技计划项目[黔科计 2018013]。

第一作者:王雅,女,土家族,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)372195186@qq. com。

△通信作者:闫建华,女,汉族,大学本科,副主任技师,研究方向为医学检验,(电子信箱)501891531@qq. com。

and clinical considerations[J]. Seizure, 2020, 81: 167 - 174.

[22] KOPPEL BS, HAUSER WA, POLITIS C, et al. Seizures in the critically ill: the role of imipenem[J]. Epilepsia, 2001, 42(12): 1590 - 1593.

[23] REZAEI NJ, BAZZAZI AM, NASERI ALAVI SA, et al. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study[J]. Neurol India, 2018, 66(6): 1732 - 1740.

[24] SUNAGAWA M, MATSUMURA H, SUMITA Y, et al. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C - 2 side chain[J]. J Antibiot, 1995, 48(5): 408 - 416.

[25] THUNDIYIL JG, ROWLEY F, PAPA L, et al. Risk Factors for Complications of Drug - Induced Seizures[J]. J Med Toxicol, 2011, 7(1): 16 - 23.

[26] CHEN H, ALBERTSON TE, OLSON KR. Treatment of drug - induced seizures[J]. Br J Clin Pharmacol 2016, 81(3): 412 - 419.

[27] MILLER AD, BALL AM, BOOKSTAVER PB, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(4): 408 - 423.

[28] APPA AA, JAIN R, RAKITA RM, et al. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(4): 170.

[29] VEZZANI A, FUJINAMI RS, WHITE HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(2): 211 - 234.

[30] FENG B, CHEN Z. Generation of Febrile Seizures and Subsequent Epileptogenesis[J]. Neurosci Bull, 2016, 32(5): 481 - 492.

[31] LIU S, YU W, LYU Y. The causes of new - onset epilepsy and seizures in the elderly[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 1425 - 1434.

(收稿日期:2022 - 03 - 04;修回日期:2022 - 04 - 11)

我国神经外科手术患者医院获得性感染总体发生率为6%～12%，主要类型有医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、中枢神经系统感染、导管相关性血流感染及手术切口感染等[1]。鲍曼不动杆菌（AB）是神经外科手术后感染中常见非发酵革兰阴性杆菌，因其有多种耐药机制，如产生碳青霉烯酶、使抗菌药物作用靶目标变异、外排泵基因的作用及形成生物膜等，导致耐药AB成为我国院内感染重要的病原菌之一，病死率较高，给临床治疗带来了严峻的挑战[2]。多重耐药鲍曼不动杆菌（MDR－AB）是指潜在对该菌有抗菌活性的3类及以上抗菌药物耐药。本研究中重点分析了临床药师参与1例MDR－AB重症感染患者的会诊中药学监护过程。现报道如下。

1 病例资料

患者，女，56岁，身高163 cm，体质量62 kg。因“颅脑外伤术后1个月余”入院。入院前1个月余，患者不慎从5 m高处摔下，伤后昏迷，送入当地医院急救。头颅CT示左侧额颞顶部硬膜下血肿、左侧额颞顶叶脑挫裂伤及蛛网膜下腔出血；入院时双侧瞳孔散大、脑疝形成，遂急诊在全身麻醉下行左侧额颞顶部硬膜下血肿清除术＋左侧颞顶叶挫伤血肿清除术＋去骨瓣减压术，术后进入重症医学科治疗。患者术后意识呈深昏迷状，10 d后患者头部切口有淡黄色液体流出，予创面换药、广谱抗菌药物（左氧氟沙星和哌拉西林他唑巴坦）治疗15 d后，患者意识无好转，切口仍流淡黄色液体。转院前3 d出现不规则发热，最高体温38.7 ℃，转诊于我院。患者既往史、过敏史及家族史等无特殊。入院生命体征示，体温38.2 ℃，脉搏101次/分，呼吸频率30次/分，血压129/88 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。体格检查示，神志呈中度至深度昏迷，体格检查不合作，左侧额颞顶部无骨瓣，骨窗压力不高，脑组织稍膨出，局部见长约30 cm切口，切口见淡黄色液体、脑组织、坏死组织、脓性分泌物溢出；枕部2处分别见约2 cm×2 cm、5 cm×6 cm皮肤破损；双肺呼吸音增粗，双下肺闻及散在干湿性啰音；四肢水肿；双侧病理征（＋），脑膜刺激征阴性。入院辅助检查，头胸部CT示颅脑损伤术后改变；脑萎缩；右侧顶部头皮血肿；双肺感染，双肺下叶膨胀不全。入院诊断为特重型颅脑损伤术后；手术后切口脑组织溢出伴感染；右侧顶部头皮血肿；肺部感染。

入院后完善相关检查，血常规示，白细胞计数（WBC）4.17×10^9/L、中性粒细胞比率（N%）71.70%、血红蛋白（Hb）91 g/L、超敏C反应蛋白（hs－CRP）50.58 mg/L；降钙素原（PCT）0.07 ng/mL；肝肾功能、心功能、尿常规等未见明显异常，予美罗培南抗感染、氨溴索祛痰、乙酰半胱氨酸和沙丁胺醇雾化舒张支气管、低分子量肝素钙抗凝、营养支持等治疗。入院第4天，患者仍反复发热（最高体温39.3 ℃）。血常规示，WBC 11.86×10^9/L、N% 90.30%、hs－CRP 82.30 mg/L；PCT 0.25 ng/mL；脑脊液常规示，微浑，WBC $4\,756\times10^6$/L；脑脊液生化检查示，蛋白358.83 mg/dL、葡萄糖0.12 mmol/L、Cl^- 119.73 mmol/L、乳酸脱氢酶（LDH）911 U/L；脑脊液及痰培养提示AB感染，仅对复方新诺明、多黏菌素B、米诺环素及替加环素敏感，余耐药；创面分泌物培养结果显示，AB对复方新诺明、多黏菌素B、米诺环素及替加环素敏感，对左氧氟沙星中介耐药，余耐药。遂调整抗感染方案。入院第5～20天，发热频率逐渐降低，体温略有下降，波动在38.3～39.3 ℃，抗感染治疗方案不变。入院第21天最高体温38.8 ℃，创面干燥，听诊呼吸音较前好转；复查脑脊液生化示，蛋白636.38 mg/dL、葡萄糖0.1 mmol/L、Cl^- 108.57 mmol/L、LDH 373 U/L；脑脊液常规示，微浑，WBC $1\,088\times10^6$/L。请临床药师会诊，临床药师查看患者病情并结合相关专家共识推荐，建议调整抗感染方案，医师采纳建议。入院第25天，患者发热情况较前好转；入院第42天，患者情况进一步好转，符合临床治愈标准，后继续应用抗菌药物治疗2周后出院。患者本次住院期间抗感染治疗方案见表1，实验室感染指标变化情况见表2，体温变化曲线见图1。

表1 患者住院期间抗感染治疗方案

Tab. 1 Anti－infection treatment plan for patients during hospitalization

抗菌药物	用法用量	使用时间
注射用美罗培南	2 g，每8 h 1次；静脉滴注	d1～d20
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（2∶1）	3 g，每6 h 1次；静脉滴注	d4～d56
左氧氟沙星注射液	0.75 g，每1 d 1次；静脉滴注	d4～d20
注射用舒巴坦	1 g，每8 h 1次；静脉滴注	d21～d56
米诺环素片	0.2 g（首剂），后0.1 g，每12 h 1次；口服	d21～d56

2 分析

2.1 抗感染疗效不佳影响因素

感染部位：患者感染部位为颅内、手术切口及肺部，致病菌为MDR－AB。治疗17 d后，患者发热频率较前降低，血常规和PCT水平稍有下降，创面干燥，听诊呼吸音较前好转，复查脑脊液生化指标示蛋白水平较前上升、葡萄糖水平较前明显下降。根据患者症状体征及相关实验室检查结果，提示患者手术切口及肺部感染好转，但颅内感染未得到有效控制。

颅内感染未得到有效控制的原因：美罗培南为时间依赖性药物，其杀菌效果与血药浓度超过最低抑菌浓度（*MIC*）内的时间相关，根据药物代谢动力学/药物

表 2 治疗期间实验室感染指标变化情况

Tab. 2 Changes of laboratory infection indicators during the treatment

项目	d1	d4	d7	d12	d18	d21	d25	d30	d37	d42	d57
白细胞(×10^9/L)	4.17	11.86	9.25	9.20	7.81	8.11	7.23	6.9	7.49	7.93	8.49
中性粒细胞比率(%)	71.70	90.30	86.70	87.80	88.60	83.20	84.70	84.40	84.90	74.10	74.80
超敏C反应蛋白(mg/L)	50.58	82.30	54.37	24.79	43.73	19.01	69.36	18.01	11.55	29.37	18.36
降钙素原(ng/mL)	0.07	0.25	0.07	0.06	0.06	0.07	0.39	0.08	0.06	0.05	0.02
脑脊液白细胞总数(×10^6/L)	1 705	4 756	3 872	3 021	2 452	1 088	1 349	169	35	34	24
脑脊液多核白细胞数(%)	98.20	93.30	92.10	94.50	97.40	96.10	95.80	72.80	14.30	20.50	21.20
脑脊液葡萄糖(mmol/L)	0.41	0.12	0.36	0.26	0.18	0.1	0.11	0.77	2.34	3.19	3.55
脑脊液蛋白含量(mg/dL)	147.92	358.83	452.65	489.72	552.76	636.38	564.52	331.53	314.43	265.78	78.32

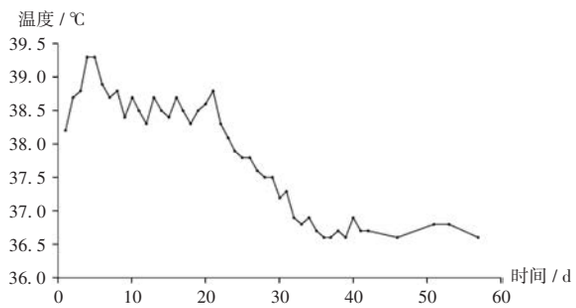


图 1 体温变化曲线

Fig. 1 Profile of changes in body temperature

效应动力学(PK/PD)理论,延长美罗培南输注时间(至3~4 h)可延长其血药浓度维持在*MIC*内的时间,尤其是对于敏感性较低的菌株(*MIC* > 4~16 mg/L)[3]。故医师在输注美罗培南时,选择延长输注时间至3.5 h的方案,但2次脑脊液、痰及创面分泌物培养结果显示,MDR-AB对美罗培南耐药,故即使延长输注时间,效果仍不佳。脑脊液、痰培养结果显示,MDR-AB对左氧氟沙星耐药,创面分泌物培养提示MDR-AB对左氧氟沙星中介敏感,但左氧氟沙星在脑脊液中的血清浓度较低,且远低于治疗AB感染的体内*MIC*。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读》[4]中指出,国内外一般采用舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂为基础的联合方案治疗MDR-AB,联合方案通常包含碳青霉烯类、替加环素、多西环素、米诺环素、氨基苷类或氟喹诺酮类;《抗菌药物超说明书用法专家共识》中对舒巴坦的超用法作出了如下规定,对于MDR-AB、广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)、全耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)感染,参照国外资料推荐使用舒巴坦及含舒巴坦的β-内酰胺类抗菌药物的复合制剂,剂量可增加至6.0 g/d甚至8.0 g/d,分3~4次给药[5];2019年发布的《中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引》也作了相同的推荐[6];CHEN等[7]针对舒巴坦治疗AB复合感染疗效的荟萃分析中发现,高剂量舒巴坦(9.0 g/d)方案具有明显优势,但这一方案的安全性特别是对肾功能不全者的研究尚不充分。原治疗方案中仅含有舒巴坦4 g,舒巴坦剂量不足,使脑脊液中血药浓度超过*MIC*的时间较短,这是颅内感染未得到有效控制的一个重要原因。同时,该患者为特重型颅脑损伤术后,病情危重,长期卧床,合并代谢紊乱、免疫力低下及营养不良等多种高危因素,也是抗感染效果不佳的影响因素。

2.2 治疗方案调整

临床药师结合患者病情,认为可停用左氧氟沙星、美罗培南;在头孢哌酮钠舒巴坦钠原方案的基础上再加用舒巴坦(1 g,每8 h 1次),使每日舒巴坦的剂量达到7 g;同时对该方案进行优化以使疗效最大化。

药敏试验结果显示,MDR-AB对替加环素、多黏菌素B及米诺环素敏感,静脉使用常规剂量替加环素在脑脊液中的血清浓度仅为11%,远低于治疗AB感染的体内*MIC*,故不建议常规静脉使用替加环素治疗AB颅内感染[8]。根据MDR-AB中枢神经系统感染的最新治疗进展,可选用多黏菌素B或/和替加环素经静脉注射和脑室内注射或鞘内注射2种给药途径联合给药,以提高感染部位的药物浓度[9-11]。但相关报告均为样本量较小的研究或病例报告,考虑到经脑室内注射或鞘内注射药物的风险及患者经济承受能力,与患者家属沟通后,患者家属拒绝该方案。米诺环素为半合成四环素类抗菌药物,头孢哌酮钠舒巴坦钠与米诺环素联用不但对革兰阴性杆菌有明显的协同抗菌活性,抗菌作用是单用头孢哌酮的4倍,且无拮抗作用。美国食品和药物管理局(FDA)批准米诺环素注射剂用于敏感AB感染的治疗,但国内目前仅有其口

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办

服剂型，该药口服能迅速吸收，生物利用度高达95%，且具有高度亲脂性，易渗透入大多数组织和体液中，尤其是可有效地透过血脑屏障，在中枢神经系统感染时在脑脊液中可达较高治疗浓度[12-13]。该患者胃肠动力恢复，故临床药师建议加用口服米诺环素片剂。

2.3 药学监护及临床转归

患者为肝肾功能正常的中老年女性，病情危重，药物使用剂量较大且需要多药联合，故需严密监测肝肾功能，避免药物相关性肝肾损伤出现。该患者是多系统MDR-AB感染，抗感染病程长，还需注意长期广谱抗菌药物使用引起的菌群失调，轻者可引起维生素缺乏，也常可见由于白色念珠菌和其他耐药菌所引起的二重感染，亦可发生难辨梭菌性伪膜性肠炎[14]。

医师采纳临床药师的意见后，患者入院治疗42 d病情好转，符合《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识（2021版）》[15]规定的临床治愈标准，后继续应用抗菌药物治疗2周后出院。出院时患者呈中度昏迷，体温正常，相关实验室检查指标基本恢复正常，脑脊液、痰细菌培养结果为阴性，肺部听诊无明显阳性体征，头部切口结痂，评估该抗感染治疗方案有效。

3 体会

临床药师通过对1例多系统MDR-AB感染患者进行药学会诊，制订和优化抗感染治疗方案，并对患者进行药学监护，最终取得了较好疗效。在怀疑中枢神经系统细菌性感染时，应在使用抗菌药物前对脑脊液、手术切口分泌物等进行细菌培养及药敏试验；尽早使用易透过血脑屏障的杀菌剂进行经验性抗菌治疗。在经验性治疗2~3 d后应对治疗效果进行评价，若疗效欠佳，应及时调整治疗方案。第3代、第4代头孢菌素类，氨曲南，美罗培南，磺胺类，喹诺酮类，万古霉素及利福平等药物在脑脊液中浓度较高，一旦MDR-AB诊断明确，可根据体外药敏试验结果选择相应的抗菌药。对于泛耐药、全耐药革兰阴性杆菌引起的感染，建议联合2~3种药物进行治疗。替加环素、多黏菌素等脑脊液穿透能力低的抗菌药物建议静脉联合脑室内或鞘内注射给药。该患者家属拒绝脑室内或鞘内注射药物，同时经济承受能力有限，故未采用该治疗方法，如患者予全身用药同时脑室内或鞘内注射替加环素，可能更有助于疾病治疗。

参考文献

[1] 张 曼，杨 怀，徐 艳，等. 信息化技术实时分析神经外科手术患者医院感染临床特点[J]. 中华医院感染学杂志，2016，26(18)：4259-4261.
[2] 肖金平，程 娜，向天新，等. 多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染耐药性危险因素研究[J]. 安徽医科大学学报，2020，55(2)：308-311.
[3] 李 怡，李 洁，桂万弟，等. 基于PK/PD效应相关的目标获得概率论述美罗培南延长输注给药的适宜性[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(6)：681-687.
[4] 周 华，周建英，俞云松. 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.
[5] 陈 愉，崔俊昌，佘丹阳，等. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志，2015，38(6)：410-444.
[6] 中华预防医学会医院感染控制分会，中华医学会感染病学分会，中国医院协会医院感染管理专业委员会，等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志，2019，29(13)：2075-2080.
[7] CHEN H，LIU Q，CHEN Z，et al. Efficacy of sulbactam for the treatment of *Acinetobacter baumannii* complex infection：A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Infection and Chemotherapy，2017，23(5)：278-285.
[8] RAY L，LEVASSEUR K，NICOLAU DP，et al. Cerebral spinal fluid penetration of tigecycline in a patient with *Acinetobacter baumannii* cerebritis[J]. Ann Pharmacother，2010，44(3)：582-586.
[9] ZI W，DENG J，WANG CF，et al. A case report of intraventricular and intrathecal tigecycline infusions for an extensively drug-resistant intracranial *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Medicine，2019，98(15)：1-5.
[10] ZHONG L，SHI XZ，SU L，et al. Sequentialintraventricular injection of tigecycline and polymyxin B in the treatment of intracranial *Acinetobacter baumannii* infection after trauma：a case report and review of the literature[J]. Military Medical Research，2020，7(23)：2-6.
[11] JING Y，LIN HT，ZHI PS，et al. Polymyxin for the treatment of intracranial infections of extensively drug-resistant bacteria in children after neurosurgical operation[J]. World Journal of Pediatrics，2020，16(5)：528-532
[12] GOFF DA，KAYE KS. Minocycline：An Old Drug for a New Bug：Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Clinical Infectious Diseases，2014，59(6)：365-366.
[13] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组，中国医药教育协会感染疾病专业委员会，中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志，2021，101(36)：2850-2860.
[14] WU Y，CHEN K，ZHAO J，et al. Intraventricular administration of tigecycline for the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis after craniotomy：a case report[J]. Journal of Chemotherapy，2018，30(1)：49-52.
[15] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会，北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志，2021，37(1)：2-15.

（收稿日期：2022-02-18；修回日期：2022-05-20）