

1例对多种抗菌药物过敏患者导管相关血流感染的治疗实践

雷秀星^{1,2}, 陈泳伍², 张圣雨²

1. 六安市中医院药剂科 (安徽六安 237000)
2. 中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 药剂科 (合肥 230000)

【摘要】临床药师参与 1 例对多种抗菌药物过敏患者导管相关血流感染 (CRBSI) 的治疗过程, 基于患者既往药物过敏史及院内药品储备实际, 建议征得患者同意后选择高剂量替加环素 (首剂 200 mg, 100 mg, q12h 维持) 联合磷霉素 (1 g, bid) 经验性抗 CRBSI 治疗, 临床医师采纳该意见并实施, 患者感染得到有效控制, 病情好转出院。临床药师通过会诊, 协助医师制定个体化治疗方案, 为患者提供精准药学监护服务, 为过敏患者等特殊群体安全、有效、合理使用抗菌药物提供参考。

【关键词】 抗菌药物; 过敏; 导管相关血流感染; 血液透析; 药学监护

Pharmaceutical care of catheter-related bloodstream infection in a patient with allergy to multiple antibiotics

Xiu-Xing LEI^{1,2}, Yong-Wu CHEN², Sheng-Yu ZHANG²

1. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Hospital of Lu'an, Lu'an 237000, Anhui Province, China

2. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230000, China

Corresponding author: Sheng-Yu ZHANG, Email: 1477479795@qq.com

【Abstract】 The clinical pharmacist participated in the treatment process of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in a patient with the antimicrobial allergy. Based on the previous drug allergy history and the actual hospital drug reserve, high dose of tigecycline (first dose 200 mg, 100 mg, q12h maintenance) combined with fosfomycin (1 g, bid) for empirical anti-CRBSI treatment was recommended with the patient's consent, and the clinician adopted this opinion. Then the infection was effectively controlled and the condition was discharged. Through consultation, clinical pharmacists assisted doctors to develop individualized treatment plans, provided precise pharmaceutical monitoring services for patients, and provided reference for the safe, effective and rational use of antibiotics for special groups such as allergic patients.

【Keywords】 Antimicrobial; Allergy; Catheter-related bloodstream infection; Hemodialysis; Pharmaceutical care

导管相关血流感染 (catheter-related bloodstream infection, CRBSI) 是指因导管而引起病原微生物侵入血液循环, 导致的菌血症或真菌血症。美国每年因 CRBSI 感染造成的经济损失高达 210 亿美元^[1]。我国 2021 年已将其列为国家医疗质量安全改进十大目标之一。CRBSI 是血液透析患者常见的并发症, 病死率高, 因此一旦怀疑血流感染, 应立即进行抗菌药物治疗^[2]。然而, 血液透析状态下药物的起效除基于药物抗菌谱外, 还需考虑其蛋白结合率、分布容积及透析模式等的影响, 对于特异性体质患者, 如对多种抗菌药物存在严重过敏时, 临床治疗往往较为棘手。临床药师依据各类抗菌药物的特点, 参与个体化抗感染治疗方案的制定, 可为特殊或疑难病患的临床治疗带来转机^[3-4]。本研究报道临床药师参与 1 例对青霉素、万古霉素等多种药物过敏患者继发 CRBSI 的经验性抗菌药物选择与调整的治疗实践, 以期对多种抗菌药物过敏 CRBSI 感染患者的临床治疗提供参考。本研究已通过中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 医学伦理委员会批准 (编号: 2023-RE-146), 并获得患者对本研究的知情同意。

1 病例资料

患者, 女, 39 岁, 身高 173 cm, 体重 59 kg; 主因“维持性血液透析 5 年, 左前臂动静脉内瘘功能不良 10 d”于 2020 年 11 月 20 日入住安徽省立医院。患者 5 年前体检发现血肌酐水平异常 (具体不详), 后于某三甲医院明确诊断为“慢性肾脏病 5 期”, 长期血液透析治疗 (每周 3 次, 每次 4 h), 病情控制尚可。入院查体: 双肺呼吸音稍粗, 未闻及明显干湿啰音; 左前臂动静脉内瘘触及震颤明显, 杂音响亮, 内瘘局部无红肿无触痛, 皮温正常, 余未见明显异常。实验室检查: WBC $8.06 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 71.5%, Hb $113 g \cdot L^{-1}$, C 反应蛋白 (CRP) $< 5.00 mg \cdot L^{-1}$, 降钙素原 (PCT) $0.290 ng \cdot mL^{-1}$; 脑钠肽 (BNP) $3\ 260 pg \cdot mL^{-1}$; 血肌酐 $830.60 \mu mol \cdot L^{-1}$, 每日尿量约 200 mL。患者既往高血压病史 5 年, 长期服用硝苯地平控释片 (30 mg, qd)、琥珀酸美托洛尔缓释片 (47.5 mg, qd), 血压控制可; 有抗中性粒细胞抗体 (ANCA) 相关性血管炎病史 5 年, 长期服用泼尼松片 (5 mg, qod) 控制血管炎; 其他无特

殊。过敏史: 有青霉素、万古霉素、氧氟沙星及甲硝唑严重过敏反应史。入院诊断: ①慢性肾脏病 5 期; ②左前臂动静脉内瘘功能不良; ③ ANCA 相关性血管炎; ④血液透析状态。

入院后完善相关检查。入院 D7, 行左前臂动静脉内瘘球囊扩张 + 重建术。因术后内瘘肿胀明显, 穿刺困难, 临时予右侧股静脉置管透析过渡。D11, 右侧股静脉导管透析后出现头晕、恶心、呕吐, 未予特殊治疗。

D12, 患者出现低热, T $37.6 ^\circ C$, 实验室检查: WBC $12.75 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 85.2%, CRP $32.98 mg \cdot L^{-1}$, PCT $0.541 ng \cdot mL^{-1}$, 较入院时明显升高, 考虑存在细菌感染。因患者对多种抗菌药物过敏, 暂予头孢曲松 2 g, qd 抗感染治疗。

D13, 患者仍有低热, T $37.3 ^\circ C$, 伴咳嗽、少量咳痰。复查胸部 CT 并送检痰涂片、痰培养、双侧双瓶血培养, 继续应用头孢曲松。

D14, 患者透析后出现寒战、发热, T $38.8 ^\circ C$, 实验室检查: WBC $12.61 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 92.4%, CRP $147.66 mg \cdot L^{-1}$, PCT $0.822 ng \cdot mL^{-1}$; 复查胸部 CT 示无明显异常。患者动静脉内瘘术后局部无疼痛、无红肿渗出, 考虑内瘘感染可能性小; 右侧股静脉导管透析后出现寒战、发热, 考虑 CRBSI 可能性大。因患者既往对万古霉素有严重过敏反应, 调整抗感染药物为替考拉宁 0.4 g, st。静脉输注替考拉宁 30 min 后, 患者背部、四肢出现大面积荨麻疹, 伴颜面部红肿, 考虑为替考拉宁过敏, 予以停药。

D15, 患者仍有发热, T $38.2 ^\circ C$; WBC $7.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 74.7%, CRP $170.81 mg \cdot L^{-1}$, PCT $2.184 ng \cdot mL^{-1}$ 。医师考虑患者 CRBSI 控制不佳, 请临床药师会诊。临床药师结合患者病情及院内药品储备, 提出会诊意见: CRBSI 病原体以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等 G⁺ 球菌可能性大, 建议征求患者意见后调整为高剂量替加环素 (首剂 200 mg, 100 mg, q12h 维持), 待明确患者对替加环素过敏情况后联合磷霉素 1 g, bid 抗感染治疗, 同时备好抢救药品, 若有严重过敏反应及时处置。医师采纳上述意见并实施。

D16, 患者体温恢复正常, 试行动静脉内瘘透析顺利, 予拔除股静脉导管。血培养结果显示: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 对苯唑西林、红霉素、克林霉素耐药, 对万古霉素、替考拉宁、替加环素敏感。考虑经验性抗感染治疗有效, 且

患者对替加环素、磷霉素无过敏反应，继续当前治疗。

D20，患者体温正常，无其他不适，复查 WBC $8.08 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 47.4%，CRP $53.07 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ，PCT $1.073 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ ，较前明显下降。应患者要求予出院。出院诊断：①慢性肾脏病 5 期；②左前臂动静脉内瘘功能不良；③ ANCA 相关性血管炎；④血液透析状态；⑤导管相关血流感染。

2 讨论

2.1 CRBSI 的经验性治疗

该病例初始感染部位未明，主要症状为发热并伴有咳嗽、咳痰，予以复查胸部 CT，明确是否存在肺部感染，另考虑患者股静脉临时置管透析后出现不适反应，不排除 CRBSI 可能，予以送痰涂片、痰培养、双侧双瓶血培养。因患者既往多次入院，使用青霉素、万古霉素、氧氟沙星等多种抗菌药物，出现全身性皮炎伴胸闷等严重过敏反应，而使用头孢菌素类未出现过敏反应，且患者重度肾功能不全，间断性血液透析状态。考虑到头孢曲松较少被透析清除，予头孢曲松经验性抗感染治疗。后因发热与导管血液透析相关，考虑 CRBSI，此类感染通常由定植于皮肤的微生物引起，如金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌等^[5]，首选万古霉素用于疑似 CRBSI 患者的经验性治疗^[6]。然而该患者既往在输注万古霉素过程中出现颜面部红肿伴有胸闷等严重过敏表现，故改用替考拉宁抗感染治疗。在输注替考拉宁 30 min 后患者背部、四肢出现大面积荨麻疹伴颜面部红肿，考虑为替考拉宁过敏，予以停药，并请临床药师会诊协助调整抗感染治疗方案。临床药师结合患者药物过敏史及院内药品储备（无达托霉素制剂），建议给予高剂量替加环素（首剂 200 mg，100 mg，q12h 维持）联合磷霉素（1 g，bid）经验性抗感染治疗，输注过程中密切监护患者表现，备齐抢救药品。临床医师采纳该意见，患者 CRBSI 得到有效控制，病情好转出院。

2.2 替加环素与磷霉素联合治疗方案的制定与用法用量的调整

替加环素是一种新型的广谱甘氨酸环类抗生素，与患者过敏药物如青霉素类、糖肽类及喹诺酮类无交叉过敏反应，临床常用于治疗严重复杂性腹腔感染、肺部感染、皮肤和软组织感染等。

因其特殊的药动学特点，具有较大的分布容积及较高的蛋白结合率，血清药物浓度较低，常用于血流感染的治疗。但近来有文献^[7-8]报道，替加环素在某些耐药菌血流感染中取得良好疗效，是临床多重耐药（multidrug-resistant, MDR）和泛耐药（extensively drug-resistant, XDR）病原菌血流感染的候选用药。因其为抑菌剂且血液分布浓度低，用于血流感染时常联合其他抗菌药物^[9]。鉴于该患者对多种抗菌药物过敏，建议待明确患者对替加环素过敏情况后，决定是否联用磷霉素。磷霉素是一种具有抗菌活性的磷酸类衍生物，化学结构区别于其他抗菌药物，与患者既往过敏药物无交叉过敏反应，临床上对多种耐药 G^+ 、 G^- 菌均有良好抗菌作用，常与其他抗菌药物联用治疗 MDR 感染或选择有限的血流感染^[10]。据此，临床药师建议予替加环素联合磷霉素经验性抗 CRBSI 治疗。

由于替加环素的表观分布容积高，很难被透析清除，对于肾功能不全或血液透析患者无需调整剂量，但因其血液浓度低，常规剂量很难在血流感染中发挥作用，往往需要剂量加倍^[11-12]，故替加环素给药方案为首剂 200 mg，100 mg，q12h 维持，以快速达到有效抗菌浓度。磷霉素对于肾功能不全患者，一般需根据内生肌酐清除率（ C_{cr} ）进行剂量调整， C_{cr} 为 40，30，20，10 $mL \cdot min^{-1}$ 的患者，磷霉素日剂量分别减少为常规剂量的 70%，60%，40% 和 20%，间歇透析患者，透析后追加 2 g^[13]。故先给予患者高剂量替加环素，待明确过敏情况后，加用磷霉素 1 g，bid 联合抗感染治疗。

2.3 药学监护

2.3.1 疗效监护

该患者使用替加环素联合磷霉素治疗后，体温恢复正常，血常规及炎症指标明显下降，考虑抗感染方案有效。其后患者血培养结果为耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌，对替加环素敏感，继续两药联用至出院。文献^[14]报道显示，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 CRBSI 的抗感染疗程至少为 14 d，而该患者使用替加环素联合磷霉素治疗共 6 d，可能存在抗感染疗程不足，易导致感染复发。出院 1 个月后临床药师随访，患者未再出现发热，复查血常规及炎症指标均恢复至正常值水平。

2.3.2 不良反应监护

该患者既往对多种抗菌药物严重过敏，在本

次治疗过程中出现对替考拉宁过敏反应，应高度重视患者用药后有无不良反应发生。替加环素常见的不良反应有皮疹、瘙痒、头痛、头晕、恶心、呕吐、腹泻、静脉炎等。磷霉素常见的不良反应有荨麻疹、失眠、心动过速、低血压等。在临床药师的严密监护下，患者治疗期间未出现对替加环素、磷霉素的不良反应。

2.3.3 用药过程监护

替加环素静脉滴注时间每次约 30~60 min，如果同一输液管连续用于输注多种药物，应在输注替加环素前后使用适量 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液冲洗管路。静脉滴注磷霉素时速度宜缓慢，每次静脉滴注时间应在 1~2 h 以上。

2.4 小结

本文报告了 1 例对多种抗菌药物过敏患者继发 CRBSI 的治疗实践，因患者对青霉素、万古霉素、替考拉宁、氧氟沙星等多种抗菌药物严重过敏，医师邀请临床药师协助调整抗感染治疗方案。临床药师结合患者过敏情况及院内药品储备实际，提出会诊意见，后患者 CRBSI 得到有效控制，病情好转出院。临床药师利用自身药学专业特长，从经验性药物的选择、用法用量的调整及用药后的监护为切入点，全流程参与特殊群体个体化药物治疗方案的制定，发挥了临床药师的作用和价值，保障了临床用药安全、有效。

参考文献

- 吕倩, 赖晓全, 魏诗晴, 等. 应用精细化防控措施降低中心静脉导管相关血流感染发病率 [J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(4): 363-367. [Lyu Q, Lai XQ, Wei SQ, et al. Application of precise prevention and control measures in reducing incidence of central venous catheter-related bloodstream infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(4): 363-367.] DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222145.
- 安娜, 徐明芝, 白亚飞, 等. 老年血液透析患者导管相关感染的病原菌特征及影响因素分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(4): 455-458. [An N, Xu MZ, Bai YF, et al. Study on pathogenic bacteria and influencing factors of catheter-related infection in elderly hemodialysis patients[J]. Journal of Parasitic Biology, 2022, 17(4): 455-458.] DOI: 10.13350/j.cjpb.220417.
- 邓敏, 李鹃鹃, 丁楠, 等. 一例沙门菌感染伴抗菌药过敏患者的病例分析 [J]. 药学实践杂志, 2021, 39(5): 468-471. [Deng M, Li JJ, Ding N, et al. A case analysis of a patient with salmonella infection and allergy to antibiotics[J]. Journal of Pharmaceutical and Service, 2021, 39(5): 468-471.] DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202103009.
- 赵娜, 史永志, 解沛涛, 等. 临床药师对 1 例青霉素过敏的坏死性筋膜炎合并糖尿病患者的药学实践 [J]. 中国药房, 2019, 30(15): 2143-2149. [Zhao N, Shi YZ, Xie PT, et al. Pharmaceutical practice of clinical pharmacist participating in a penicillin allergic patient with necrotizing fasciitis combined with diabetes mellitus[J]. China Pharmacy, 2019, 30(15): 2143-2149.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.24.
- Abd El-Hamid El-Kady R, Waggas D, AkL A. Microbial repercussion on hemodialysis catheter-related bloodstream infection outcome: a 2-year retrospective study[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 4067-4075. DOI: 10.2147/IDR.S333438.
- Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)[J]. Med Intensiva (Engl Ed), 2018, 42(1): 5-36. DOI: 10.1016/j.medin.2017.09.012.
- 徐荣, 黄晨, 嵇金如, 等. 优化替加环素在革兰阴性杆菌血流感染患者中的给药方案: 基于全国血流感染耐药监测联盟的蒙特卡罗模拟研究 [J]. 医药导报, 2022, 41(7): 1021-1025. [Xu R, Huang C, Ji JR, et al. Optimization of dosing regimens of tigecycline in treatment of patients with gramnegative bloodstream infection: a Monte Carlo simulation based on the blood bacterial resistant investigation collaborative system in China[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(7): 1021-1025.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2022.07.016.
- 罗赛赛, 郑巧伟, 任晓东, 等. 我院 2010~2019 年碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌血流感染的影响因素及预后分析 [J]. 中国药师, 2021, 24(12): 2208-2211. [Luo SS, Zhen QW, Ren XD, et al. Impacting factors and prognosis of patients with bloodstream infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in our hospital from 2010 to 2019[J]. China Pharmacist, 2021,

- 24(12): 2208–2211.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.013.
- 9 Demirlenk YM, Gücer LS, Uçku D, et al. A meta-analysis for the role of aminoglycosides and tigeicyclines in combined regimens against colistin- and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(5): 761–769. DOI: 10.1007/s10096-022-04429-0.
- 10 Suich J, Mawer D, van der Woude M, et al. Evaluation of *in vitro* activity of fosfomycin, and synergy in combination, in Gram-negative bloodstream infection isolates in a UK teaching hospital[J]. J Med Microbiol, 2022, 71(4). DOI: 10.1099/jmm.0.001524.
- 11 Han H, Qin W, Zheng Y, et al. High-dose versus standard-dose tigeicycline treatment of secondary bloodstream infections caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: an observational cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3837–3848. DOI: 10.2147/IDR.S322803.
- 12 崔朴梅, 梁永梅, 陈超, 等. 临床药师参与 1 例 CRKP 泌尿道感染继发血流感染患者抗感染治疗分析 [J]. 中国药师, 2022, 25(8): 1398–1401. [Cui PM, Liang YM, Chen C, et al. Analysis of anti-infective therapy participated by clinical pharmacists for a patient with CRKP urinary tract infection secondary bloodstream infection[J]. China Pharmacist, 2022, 25(8): 1398–1401.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.017.
- 13 徐溯, 杨帆. 耐药形势下磷霉素的临床应用 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(4): 434–439. [Xu S, Yang F. Clinical application of fosfomycin in the context of prevalent multidrug resistance[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2018, 18(4): 434–439.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2018.04.018.
- 14 Mun SJ, Kim SH, Huh K, et al. Oral step-down therapy in patients with uncomplicated *Staphylococcus aureus* primary bacteremia and catheter-related bloodstream infections[J]. J Chemother, 2022, 34(5): 319–325. DOI: 10.1080/1120009X.2022.2031469.

收稿日期: 2022 年 10 月 09 日 修回日期: 2023 年 05 月 08 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕