

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.22.009

临床药师参与1例泛耐药肺炎克雷伯菌肺部并血流感染的治疗实践与分析

刘秀珍¹, 刘建军^{1△}, 梁培², 代文婷¹, 张正升¹, 李俊峰¹

(1. 安徽省合肥市第二人民医院, 安徽 合肥 230000; 2. 南京鼓楼医院, 江苏 南京 210000)

摘要:目的 探讨临床药师在耐药菌抗感染治疗方案中的作用。方法 临床药师参与1例泛耐药肺炎克雷伯菌抗感染治疗过程, 分析多黏菌素B疗效欠佳的原因, 通过泛耐药肺炎克雷伯菌耐药基因检测和相关原则重新制订抗感染治疗方案。结果 医师采纳临床药师建议, 采用新方案头孢他啶阿维巴坦治疗后, 患者感染指标趋于正常, 病情逐渐好转。结论 临床药师参与泛耐药肺炎克雷伯菌的抗感染治疗, 缩短了经验治疗的时间, 有效控制了感染症状, 保障了用药安全。

关键词:临床药师; 泛耐药肺炎克雷伯菌; 抗感染治疗; 药学服务; 合理用药

中图分类号: R95; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)22-0030-04

Clinical Pharmacists' Participation in the Treatment Practice of a Patient with Pan-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Lung Complicated and Bloodstream Infection

LIU Xiuzhen¹, LIU Jianjun¹, LIANG Pei², DAI Wenting¹, ZHANG Zhengsheng¹, LI Junfeng¹

(1. The Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China 230000; 2. Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, China 210000)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of drug-resistant bacteria. **Methods** A clinical pharmacist participated in the anti-infection treatment of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae*. The reasons for the poor efficacy of polymyxin B were analyzed. The anti-infection treatment was re-formulated by the detection of the resistance gene of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* and related principles. **Results** The doctor adopted the clinical pharmacist's suggestion that given the patient a new treatment plan of ceftazidime and avibactam. After the treatment, the patient's infection index tended to be normal and his condition gradually improved. **Conclusion** Clinical pharmacists participate in the anti-infection treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* can shorten the time of experience treatment, effectively controlled the infection symptoms, and ensure the safety of patients' medication.

Key words: clinical pharmacist; pan-resistant *Klebsiella pneumoniae*; anti-infection treatment; pharmaceutical care; rational drug use

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)是致院内感染高死亡率的耐药菌之一, 尤其 CRKP 引起的菌血症, 如

不能及时选择有效的抗感染方案, 死亡率将大幅升高。头孢他啶阿维巴坦适用于治疗确定或高度怀疑的该药

第一作者: 刘秀珍, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)934427940@qq.com。

△通信作者: 刘建军, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1054004558@qq.com。

规范、差错等进行综合统计后, 得出最终分数并进行公示, 这样才能真正做到公平、公正体现工作状态。

近年来, 静脉用药集中调配在我国医疗机构中有较快发展, 很多 PIVAS 尝试开展了不同形式的绩效考核, 提高了工作效率和工作质量^[9], 但由于每家 PIVAS 工作模式、人员配置、信息系统和硬件配置不完全相同, 至今未有本专业权威的绩效考核模式可供借鉴和参考。我院 PIVAS 绩效考核系统是根据实际工作情况进行设计开发, 做到了公开、公正、透明的原则, 较大地提高了部门人员的工作主动性和创造性, 提高了工作效率, 降低了差错的发生, 增强了员工的凝聚力, 在保障静脉输液调配安全和医疗安全方面起到了积极作用。

参考文献:

- [1] 国家卫生部. 静脉用药集中调配质量管理规范[Z]. 卫办医政发[2010]62号.
- [2] 张敏, 刘世军, 谷雨. 静脉用药调配中心的国内外发展

动态研究[J]. 中国药物经济学, 2013(5):430-431.

- [3] 马莹. 新形势下事业单位绩效考核的难点及对策分析[J]. 中国市场, 2019(5):105-106.
- [4] 傅涓. 新医改形势下公立医院绩效管理体制改革浅谈[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(36):43-44.
- [5] 耿魁魁, 吴凤芝, 李民, 等. 掌上电脑全程扫描状态下静脉用药调配中心工作模式的转变[J]. 中国药业, 2019, 28(1):93-95.
- [6] MI WJ, LI L, ZHANG Y, et al. Chinese centralised intravenous admixture service (CIVAS), an emerging pharmaceutical industry: survey of the recent advances of CIVAS in China[J]. Eur J Hosp Pharm, 2018, 25(3):165-168.
- [7] 杨嘉玲, 李嘉茵, 郭树科, 等. 静脉用药调配中心“4+2”排班模式的实施与改进[J]. 中国药业, 2016, 25(2):92-94.
- [8] 林丽娜, 汪立梅, 姜明宇, 等. 精益管理用于静脉用药集中调配中心药品配置效果评价[J]. 中国药业, 2018, 27(16):87-89.
- [9] 李奇. 静配中心的质量控制与绩效管理[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(18):147-148.

(收稿日期:2020-02-03;修回日期:2020-06-23)

敏感细菌所致感染,治疗 CRKP 应谨慎选择有效药物。本研究中,1 例外伤后 CRKP 肺部感染并血流感染患者应用多黏菌素 B 治疗效果欠佳,后在临床药师干预下,根据 CRKP 耐药基因型鉴定更换为头孢他啶阿维巴坦治疗,效果较好。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,62 岁,体质量指数 22.49 kg/m^2 。因“高处坠落致胸部多处损伤 13 d,发热 5 d”入院。

现病史:患者 13 d 前(2019 年 5 月 7 日)从高处坠落致胸部多处损伤,当时神志清楚,送当地医院就诊,当时可见右颈部血肿,右侧胸壁塌陷,可及骨摩擦音,压痛阳性,右下肺叩诊浊音,双肺呼吸音粗,右腕关节受限,外院 CT 示,第 7 颈椎右侧横突、右侧肩胛骨、右侧多发肋骨骨折,右侧胸腔积液,右侧少量气胸、皮下积气,右桡骨远端粉碎性骨折,右腕三角骨骨折。遂于当日在当地医院行开胸止血术+肺叶部分切除术+肋骨切开复位内固定术+胸腔闭式引流术,术后予气管切开呼吸机辅助通气,大量输注血制品及人血白蛋白扩容、亚胺培南西司他丁(1 g , 每 8 h 1 次)联合利奈唑胺(600 mg , 每 12 h 1 次)静脉滴注抗感染等治疗。5 d 前(2019 年 5 月 15 日)患者突发高热,体温最高达 39°C ,加用替加环素(100 mg , 每 12 h 1 次)静脉滴注联合抗感染等治疗,患者仍有高热。1 d 前(2019 年 5 月 19 日)胸部 CT 示两肺炎症、渗出,右肺部分不张,血培养及伤口分泌物培养试验结果呈阴性,痰培养结果示肺炎克雷伯菌(+++),均耐药(无替加环素、多黏菌素 B 药敏试验结果)。2019 年 5 月 20 日,患者高热达 39.9°C ,伴有明显心率增快,血压降低,尿量减少,转至我院重症监护室(ICU)治疗。

既往史:无特殊。

体格检查:体温 39.9°C ,心率 100 次/分,呼吸频率 20 次/分,血压 $105/67 \text{ mmHg}$ [去甲肾上腺素 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续静脉泵入],神志昏迷,平车推入病房,气管切开,呼吸机辅助呼吸,左肺呼吸音粗,右肺呼吸音减弱,两肺无干湿性罗音及哮鸣音,右胸壁见 10 cm 长手术切口,胸腔闭式引流在位、畅;腹平坦,软,轻压痛,无反跳痛。

辅助检查:血常规示白细胞计数(WBC) $16.8 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞占比(NEUT%) 78.2% ;血气分析示 pH 7.32 ,动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) 33 mmHg ,动脉血氧分压(PaO_2) 121 mmHg , Na^+ 142 mmol/L , K^+ 3.15 mmol/L ,碱剩余(BE) 4.6 mmol/L ,血红蛋白(Hb) 10.7 g/dL ,乳酸(Lac) 1.0 mmol/L ;生化全套示天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 81.8 U/L ,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 90.2 U/L ,总胆红素(TBil) $9.2 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DBil) $5.3 \mu\text{mol/L}$,血尿素氮(BUN) 17.9 mmol/L ,血清肌酐

(SCr) $152 \mu\text{mol/L}$;降钙素原(PCT) 3.53 ng/mL ;胸部 CT 示两肺炎症、渗出,右肺部分不张。

转入诊断:重症肺炎;多发性损伤;急性肾损伤(KDIGO 分期 2 期)。

2 治疗经过

入 ICU 后继续予呼吸机辅助呼吸,替加环素 $100 \text{ mg} + 0.9\%$ 氯化钠注射液(NS) 100 mL 静脉滴注,每 12 h 1 次;亚胺培南西司他丁 $1 \text{ g} + \text{NS}$ 100 mL 静脉滴注 每 8 h 1 次;万古霉素 $0.5 \text{ g} + \text{NS}$ 100 mL 静脉滴注(输注 1 h),每 12 h 1 次;卡泊芬净 50 mg (首剂负荷 70 mg) + NS 100 mL ,每日 1 次联合抗感染治疗,行床边支气管镜检查,并在用药前送血培养、肺泡灌洗液培养。第 3 天(2019 年 5 月 22 日),血培养危急值回报革兰阴性菌, PCT 5.68 ng/mL ,血 G 试验及 GM 试验结果呈阴性,痰 GM 试验结果呈阴性,使用多黏菌素 B 100 万 U (首剂负荷 150 万 U) + NS 100 mL 静脉滴注(输注 2 h),每 12 h 1 次,联合替加环素抗感染治疗,停用其他抗感染药物。第 4 天(2019 年 5 月 23 日),血培养示肺炎克雷伯菌,对多黏菌素 B 敏感,替加环素中介,余耐药[亚胺培南最低抑菌浓度(MIC) $\geq 16 \text{ mg/L}$];痰培养肺炎克雷伯杆菌(+++),药敏试验结果同血培养。第 7 天(2019 年 5 月 26 日),SCr $148 \mu\text{mol/L}$,尿肌酐(UCr) $1819 \mu\text{mol/L}$, 12 h 尿量 1.98 L 。第 8 天(2019 年 5 月 27 日),体温 38.8°C ,WBC $17.7 \times 10^9/\text{L}$,NEUT% 90.6% ,PCT 16.1 ng/mL ,血培养连续 4 次结果均为 CRKP,且疗效欠佳。临床药师建议鉴定肺炎克雷伯菌耐药基因型。当天回报肺炎克雷伯菌耐药基因鉴定结果为 KPC-2 表型。临床药师建议改用头孢他啶阿维巴坦 $1.25 \text{ g} + \text{NS}$ 100 mL 静脉滴注(输注 2 h),每 8 h 1 次,停用其他抗菌药物,医师接受建议。第 11 天(2019 年 5 月 30 日),体温 36.8°C ,WBC $8.1 \times 10^9/\text{L}$,NEUT% 85.6% ,SCr $107 \mu\text{mol/L}$,PCT 2.3 ng/mL ,CRP 75.9 mg/L ,送血培养。第 15 天(2019 年 6 月 3 日),血培养回报阴性,患者体温正常,NEUT% 89.6% ,PCT 1.8 ng/mL ,SCr $89 \mu\text{mol/L}$,UCr $2032 \mu\text{mol/L}$, 12 h 尿量 2.11 L 。调整头孢他啶阿维巴坦剂量 $2.5 \text{ g} + \text{NS}$ 100 mL 静脉滴注(输注 2 h),每 8 h 1 次。第 23 天(2019 年 6 月 11 日),患者的感染被控制,停用头孢他啶阿维巴坦,转回当地医院继续治疗。

3 药师参与药学监护经验

3.1 多黏菌素 B 治疗 CRKP 肺部合并血流感染疗效欠佳原因分析

对于 CRKP 感染(产 KPC 酶)的治疗,根据 2018 版《桑福德抗微生物治疗指南》^[1],推荐首选方案为头孢他啶阿维巴坦或美罗培南万巴巴坦;备选方案为美罗培南 + 多黏菌素 B。BASSETTI 等^[2]研究指出,CRKP 血流感

染当美罗培南 $MIC \leq 8 \sim 16$ mg/L 时,推荐使用美罗培南 + 替加环素 + 多黏菌素/庆大霉素/磷霉素,或头孢他啶阿维巴坦单药治疗;当美罗培南 $MIC > 8 \sim 16$ mg/L 时,推荐使用替加环素 + 多黏菌素 + 磷霉素/庆大霉素,或头孢他啶阿维巴坦单药治疗。患者深部痰培养(2次)、血培养(连续4次)结果均为多重耐药的肺炎克雷伯菌,判断该次感染病原菌为 CRKP。本例患者 CRKP 对亚胺培南的 $MIC \geq 16$ mg/L,结合药敏试验结果调整抗感染方案为多黏菌素 B 联合替加环素。治疗 5 d 后患者仍高热,血常规和其他感染指标无改善。据报道,多黏菌素 B 在有危险因素时可能导致疗效欠佳^[3-7]包括:1)脓毒症休克、多脏器衰竭、入住 ICU 死亡率高于其他疾病组;2)多黏菌素 B 脂溶性较高,组织分布广泛,但在肺组织中浓度较低;3)单独用药可能诱导耐药产生,造成治疗失败;4)多黏菌素 B 在治疗危重患者时低剂量组(1×10^6 U/d)相对高剂量组(3×10^6 U/d)死亡率更高。5)多黏菌素异质性耐药可能导致治疗失败。结合该患者分析多黏菌素 B 联合替加环素治疗 CRKP 疗效欠佳原因为:1)该患者存在肾功能不全;2)痰培养及血培养均为 CRKP,血流 CRKP 考虑来源于肺部,多黏菌素 B 组织分布广泛,但在肺组织中分布不良、浓度较低,导致疗效欠佳;3)多黏菌素 B 异质性耐药不能排除情况下,每日 2×10^6 U 剂量可能不足;4)在治疗过程中可能产生了新的感染,有待进一步培养、明确。基于以上危险因素的存在,导致多黏菌素 B 治疗该患者 CRKP 肺部并血流感染疗效欠佳。

3.2 调整抗感染方案为头孢他啶阿维巴坦

患者多黏菌素 B 联合替加环素抗感染 5 d 后,治疗效果欠佳。临床药师建议对肺炎克雷伯菌耐药基因型鉴定,回报鉴定结果为 KPC-2 表型。有研究显示,头孢他啶阿维巴坦为第一个非 β 内酰胺类 β 内酰胺酶抑制剂,可以抑制 KPC 酶尤其是 KPC-2、多数 OXA-48 酶、APC 酶,但对产金属 β -内酰胺酶(MBLs)无效^[8-9]。头孢他啶阿维巴坦作为 CRE 感染的挽救治疗药物,尤其是 CRKP 产 KPC-2 酶可选择该药。同时根据 2018 版《桑福德抗微生物治疗指南》^[11] 及 CRKP 专家观点^[12],产 KPC 酶的肠杆菌科可选择头孢他啶阿维巴坦单药治疗。临床药师推荐头孢他啶阿维巴坦单药治疗该患者肺部及血流感染 CRKP(KPC-2 表型)。

3.3 头孢他啶阿维巴坦剂量的确定

头孢他啶 24 h 内有 80% ~ 90% 以原形通过肾脏排泄,肾脏损害可导致头孢他啶半衰期显著延长。同时在肾脏损伤情况下,阿维巴坦清除显著减少,从而增加其系统的保留量。因此在肾脏损伤时需调整药物剂量,根据用药前肾功能计算肌酐清除率(CCr)为 33.58 mL/min,

建议使用剂量为 1.25 g,每 8 h 1 次,静脉滴注(输注 2 h)。入院第 15 天(2019 年 6 月 3 日),临床药师根据 CCr 66.48 mL/min 建议头孢他啶阿维巴坦剂量调整为 2.5 g,每 8 h 1 次。

3.4 药学监护

该患者因 CRKP 导致的血流感染多次更换治疗方案,故对抗感染药物的使用进行药学监护至关重要。患者重症感染、急性肾功能损伤,应定期复查肝、肾功能和血小板计数。肾毒性是多黏菌素 B、万古霉素常见不良反应,治疗中已根据肾功能给出个体化治疗方案;替加环素代谢缓慢,半衰期长,可能导致肝损伤和血小板减少;另外,利奈唑胺引起的骨髓抑制和亚胺培南西司他丁钠引起的中枢神经系统不良反应同样需关注。其次,治疗期间注意控制药物滴注速率,万古霉素的“红人综合征”、多黏菌素的神经毒性均由滴注速度过快引起,而头孢他啶阿维巴坦慢输注(输注 2 h)可发挥更好的抗感染作用。最后,关注患者是否有腹泻症状,因患者使用抗菌药物时间长,可能有难辨梭状杆菌感染。

3.5 小结

CRKP 血流感染病情危重、死亡率高,抗菌药物选择压力大,临床药师多通过改变给药方式、给药剂量或联合用药控制感染,且多黏菌素 B 仍为临床的重要选择^[10-11]。但目前多黏菌素异质性耐药、剂量不足等原因可导致疗效不佳。本案例中临床药师在多黏菌素 B 疗效不佳后积极进行 CRKP 耐药性评估,并根据患者病情、药代动力学特点等分析可能的原因。同时结合患者耐药基因型二代测序结果,重新调整抗感染方案,选择对 CRKP 产 KPC-2 酶有抑制作用的双倍剂量头孢他啶阿维巴坦,有效控制了感染。

参考文献:

- [1] Sanford JP 著,范宏伟,王焕玲,周宝酮,等译. 桑福德抗微生物治疗指南(48 版)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2018:86.
- [2] BASSETTI M, PEGHIN M, PECORI D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. Current Opinion Infectious Diseases, 2016, 29(6):583-594.
- [3] DUBROVSKAYA Y, CHEN TY, SCIPIONE MR, et al. Risk Factors for Treatment Failure of Polymyxin B Monotherapy for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57(11):5394-5397.
- [4] FALAGAS ME, RAFAILIDIS PL, LOANNIDOU ES, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infection: retrospective cohort study of 258 patients[J]. International Journal of Antimicrob Agents, 2010, 35(2):194-199.