

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.010

临床药师参与1例颅脑术后并肺炎克雷伯菌血流感染药学监护实践*

陈旭^{1,2}, 徐文俊², 朱华^{2△}

(1. 大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院药学部, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 探讨临床药师参与临床药物治疗药学监护的意义。方法 临床药师全程参与1例颅脑术后并发血流感染肺炎克雷伯菌患者的治疗,对颅脑手术抗菌药物预防用药的选择、预防应激性溃疡用药质子泵抑制剂的使用疗程、肺炎克雷伯菌敏感菌株血流感染的抗菌药物方案制订和丙戊酸钠的血药浓度监测等方面进行药学监护。结果 医师采纳临床药师的合理建议,患者的病情明显好转出院。结论 临床药师利用自身专业知识参与临床药物治疗,协助临床医师制订合理的抗感染方案,可促进合理用药。

关键词:血流感染;肺炎克雷伯菌;颅脑手术;药学监护;临床药师

中图分类号:R95;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0032-03

Clinical Pharmacists' Participation in Pharmaceutical Care of a Case of Bloodstream Infection Induced by *Klebsiella Pneumoniae* After Craniocerebral Surgery

CHEN Xu^{1,2}, XU Wenjun², ZHU Hua²

(1. College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China 116044; 2. Department of Pharmacy, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu, China 225001)

Abstract: Objective To investigate the significance of clinical pharmacists' participation in clinical drug treatment and pharmaceutical care. **Methods** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with *Klebsiella pneumoniae*-sensitive strain complicated with bloodstream infection after craniocerebral surgery. Pharmaceutical care was carried out mainly on selection of prophylactic use of

*基金项目:江苏省扬州市科技发展指导性计划(临床药学)项目[YZCZSYJJ1501]。

第一作者:陈旭,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)15755167530@163.com。

△通信作者:朱华,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)daitutu990201@163.com。

性存在差异,本研究发现,大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的耐药率仅与部分抗菌药物的 AUD 呈正相关,与其他抗菌药物的 AUD 相关性不高或呈负相关。这除了与患者不同病情造成的统计偏倚有关外,可能还与细菌耐药性产生原因复杂有关^[8]。细菌耐药性产生受多种因素影响,而抗菌药物的选择性压力升高是细菌耐药率升高的主要原因之一^[9]。对此有如下建议:1)建立抗菌药物管理多学科协作(AMS-MDT)机制,实现行政管控,感控参与,由感染科医师、临床微生物检验人员、临床药师组成的三大技术支撑体系;从不同专业、多角度共同讨论耐药菌抗感染方案。2)加强培训考核,通过开展多样化的培训和考核力度,提高临床医师合理使用抗菌药物的意识及水平。3)完善细菌耐药检测与抗菌药物临床应用评价体系^[10],定期调整抗菌药物目录及管理方案;4)健全医院院感防控制度,最大限度减少耐药菌在医院的传播。

参考文献:

- [1] WANG MG. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 17(1): 82-92.
- [2] 郑少微, 李 萍, 张正良, 等. 2005-2017 年中国 CHINET 常见革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生素耐药的监测结果[J].

临床急诊杂志, 2019, 20(1): 40-44.

- [3] PAU CK, MA FF, IP M, et al. Characteristics and outcomes of *Klebsiella Pneumoniae* bacteremia in Hong Kong [J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(5): 283-288.
- [4] 郑 伟, 茅一萍, 韩方正, 等. 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(7): 606-609.
- [5] 黄艳梅, 李德璇, 汪 坚, 等. 2013-2017 年云南省某医院抗菌药物使用强度及其对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 疾病监测, 2018, 33(12): 1054-1057.
- [6] 茆海丰, 刘洪书, 赵 勇, 等. 大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物耐药机制研究[J]. 中华医院感染杂志, 2015, 25(15): 3375-3377.
- [7] 刘云宁, 李小凤, 韩旭颖, 等. 大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药机制的研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(2): 265-269.
- [8] 袁 勇, 付 燕, 李心怡, 等. 妇幼感染中肺炎克雷伯菌耐药率及其与抗菌药物用药频度的相关性[J]. 中国药业, 2020, 29(6): 93-96.
- [9] 李新芳, 顾华芳, 顾永华, 等. 肠杆菌科细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 16-18.
- [10] 陈新飞, 侯 欣, 肖 盟, 等. 抗菌药物管控刻不容缓[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(1): 81-83.

(收稿日期: 2020-05-21)

antibiotics for patients undergoing craniocerebral surgery, course of treatment of proton pump inhibitors for the prevention of stress ulcers, formulation of antimicrobial regimens for bloodstream infection induced by *Klebsiella pneumoniae* and monitoring of blood concentration of sodium valproate. **Results** The physician adopted the clinical pharmacist's suggestions. The patient's condition improved obviously and he discharged from the hospital. **Conclusion** Clinical pharmacists can use their professional knowledge to participate in clinical drug treatment and assist clinicians to formulate a reasonable anti-infective strategy, which can promote rational drug use.

Key words: bloodstream infection; *Klebsiella pneumoniae*; craniocerebral surgery; pharmaceutical care; clinical pharmacist

肺炎克雷伯菌是存在于人呼吸道、肠道的正常菌群,也是社区感染和院内感染的病原菌之一。2018年,中国细菌耐药监测网的监测结果显示,肺炎克雷伯菌感染比例自2015年起逐年上升,占总标本分离细菌的15.75%,仅次于大肠埃希菌^[1]。肺炎克雷伯菌易侵袭老年体弱、常年卧床、免疫力低下及有创性治疗的患者,常引起肺炎、败血症、腹腔及尿路的感染,该菌血流感染时常由于菌株毒力强或广泛耐药,致死率较高^[2]。本研究中,临床药师参与1例神经外科的颅脑术后并肺炎克雷伯菌血流感染的治疗,从颅脑手术抗菌药物预防用药方案的制订、质子泵抑制剂对抗感染治疗的影响、肺炎克雷伯菌敏感菌株血流感染目标治疗方案的制订及丙戊酸血药浓度的监测等方面对治疗过程进行用药分析和药学监护,患者好转出院。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,65岁,2019年11月6日因突发左肢无力2 h余,以“急性脑血管病”收治入院,全身麻醉下行右侧开颅探查术+脑血肿清除术+硬脑膜扩大修补术,术中及术后予以头孢曲松他唑巴坦预防性抗感染,止血,予丙戊酸钠(400 mg 静脉注射,8 h 1次)预防癫痫发作,泮托拉唑(60 mg 静脉滴注,每日1次)护胃等。11月8日,患者发热,少量进食。11月9日,患者意识模糊,无发热,胸部CT示两肺散在渗出,考虑肺部炎症,予硫酸沙丁胺醇、乙酰半胱氨酸雾化吸痰治疗。11月11日,丙戊酸血药浓度监测结果为38.71 μg/mL。11月18日,病情加重,转入重症监护室(ICU)。11月20日,体温(T)37.2℃,白细胞(WBC)14.88×10⁹/L,降钙素原(PCT)3.2 ng/mL,胸部CT示两肺散在渗出较11月15日增加,治疗方案更改为亚胺培南西司他丁钠(1 g 静脉滴注,8 h 1次)。11月21日,气道内可吸出中度白色黏痰,T 36.8℃,WBC 12.57×10⁹/L,转入神经外科病房。11月22日,WBC 12.62×10⁹/L,中性粒细胞(N%)84.1%,PCT 7.11 ng/mL,微生物学检查(血、尿及痰培养)提示“肺炎克雷伯菌,敏感菌株,仅哌拉西林、替卡西林耐药”。临床药师建议亚胺培南西司他丁钠换为美罗培南(用法不变)。头颅CT显示术区脑组织水肿吸收,停用丙戊酸钠。12月2日,患者情况好转,WBC 9.94×10⁹/L,N% 79.2%,无发热,胸部CT肺部炎症吸收改变,少量

痰液。12月6日,患者病情好转,出院。

2 用药分析和用药监护

2.1 颅脑手术抗菌药物预防用药方案制订

颅脑手术为Ⅰ类切口手术,原则上无须预防性使用抗菌药物,但在特殊情况下应考虑预防用药,如头颈手术,因涉及重要脏器,一旦发生感染后果严重。颅脑手术后感染常见病原菌主要为革兰阳性菌,包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015版)》^[3],颅脑手术抗感染预防用药选用第1代、第2代头孢菌素类,术前0.5~1.0 h或麻醉开始时给药,用药时长不超过24 h。

临床药师认为,本例患者颅脑手术预防性使用抗菌药物头孢曲松他唑巴坦(限制使用级)级别偏高,应选用头孢唑林或头孢呋辛。且头孢曲松他唑巴坦为复合制剂,头孢曲松半衰期为9 h,他唑巴坦半衰期平均为0.93 h^[4],差异较大,该复方制剂的组合本身尚有争议,不宜用于颅脑手术预防性用药。本例患者头孢曲松他唑巴坦预防用药疗程为14 d,不符合指导原则^[3]要求,过度延长用药时间并不能提高预防效果,预防用药时间超过48 h反而会增加耐药菌感染概率。临床药师建议,应严格控制颅脑手术预防用药,选择合适的药物,把握用药时机,控制用药疗程,以减少术后感染及耐药菌的产生。

2.2 质子泵抑制剂(PPIs)对抗感染治疗的影响

颅脑手术常并发应激性溃疡(SU),临床常用PPIs预防,但PPIs可抑制胃酸分泌,升高胃内pH,易于革兰阴性菌定植,上消化道细菌过度生长并移位进入呼吸系统,可能导致肺炎^[4-7]。

《应激性溃疡防治专家建议(2018版)》^[8]指出,PPIs用于预防术后SU时通常连续使用3~7 d,直至患者可耐受胃肠营养治疗、临床症状好转或转出ICU等。临床药师认为本例患者用药时间过长(8 d),该患者术后2 d少量进食,术后3 d病情好转即应停药。HUANG^[9]等的荟萃分析显示,延长PPIs使用疗程并不能降低SU的出血率和总体死亡率,且可能会增加感染肺炎的风险。该患者延长PPIs用药时长是引发肺炎克雷伯菌感染的危险因素之一。临床药师建议,应用PPIs需个体化评估用药疗程,降低肺炎感染风险。

2.3 敏感菌株血流感染目标治疗方案制订

肺炎克雷伯菌对机体的损伤程度与其毒力相关。对于同一血清型的肺炎克雷伯菌,敏感的肺炎克雷伯菌的毒力常强于耐药菌的毒力^[10]。敏感的肺炎克雷伯菌发生血流感染时,病情进展迅速,死亡率较耐药菌高。TIMSIT等^[11]建议,对于血流感染的危重患者,应优先给予高级别、广谱抗菌药物控制感染。本例患者感染较重,且病情进展迅速,临床医师予亚胺培南西司他丁治疗。但研究表明,碳青霉烯类抗生素中,亚胺培南西司他丁所致药源性癫痫发作率最高(3%~33%),美罗培南较低(低于1%)^[12-14]。临床药师结合药物敏感性试验,综合考虑该患者病情、感染部位及病原体的毒力等因素,考虑患者颅脑术后并发癫痫的可能,建议换亚胺培南西司他丁钠为美罗培南,临床医师采纳。

2.4 丙戊酸钠血药浓度监测

丙戊酸钠预防癫痫有效质量浓度范围为50.0~100.0 μg/mL,低于最低有效血药浓度易引发癫痫。研究显示,炎症会导致血管通透性和肾血流量增加,从而导致肾功能亢进^[15]。术后5 d患者丙戊酸钠血药浓度低于有效浓度,临床药师认为可能是炎症导致肾功能亢进使得经肾排泄的药物清除率增加导致,建议增加丙戊酸钠给药剂量,同时注意监测丙戊酸钠血药浓度。碳青霉烯类药物与丙戊酸钠合用时会发生相互作用,降低后者血药浓度^[16],主要机制是碳青霉烯类药物抑制了葡萄糖醛酸化丙戊酸水解,导致游离型丙戊酸的药浓度降低。临床药师认为,两药合用时应注意监测丙戊酸钠血药浓度,及时调整给药方案,避免癫痫的发生。

3 小结

颅脑术后机体发生血流感染,治疗不及时易引发颅内感染。临床药师认为,抗感染目标性治疗时,在结合药物敏感性试验结果前提下,应综合考虑病情、感染部位及病原体的毒力,本例患者病情严重,血、尿、痰培养均检测出肺炎克雷伯菌敏感菌株,应给予高级别广谱抗菌药物,控制感染进一步的发展。相较于耐药菌株,敏感菌株对机体损害更大,但相关机制尚未明确^[10]。同时,应关注颅脑手术的预防用药,严格控制预防感染用药种类及用药时长,以减少术后感染和避免耐药菌的产生,以及注意颅脑术中及术后SU预防用药PPIs的使用疗程和癫痫预防用药丙戊酸钠血药浓度的监测。治疗过程中,临床药师利用自身专业知识,充分发挥药学监护作用,参与肺炎克雷伯菌敏感菌株血流感染方案的制订,对颅脑术中、术后预防用药进行分析,促进了抗感染用药、PPIs、丙戊酸钠的合理应用。

参考文献:

[1] 易燕桃. β-内酰胺酶抑制剂复合制剂用药频率对致病菌耐

药变迁的相关性因素分析[J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 215-219.

- [2] 段 瑶, 马序竹, 林金兰, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征及耐药性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1584-1587.
- [3] 国家卫生和计划生育委员会, 国家中医药管理局, 解放军总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015版)[Z].
- [4] 郭 阳, 孙德助, 宋 敏, 等. 注射用头孢曲松钠-他唑巴坦钠人体药代动力学[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(4): 354-358.
- [5] HERZIG SJ, DOUGHTY C, LAHOTI S, et al. Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia[J]. Ann Neurol, 2014, 76(5): 712-718.
- [6] GULMEZ SE, HOLM A, FREDERIKSEN H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(9): 950-955.
- [7] SARKAR M, HENNESSY S, YANG YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(6): 391-398.
- [8] 柏 愚, 李延青, 任 旭, 等. 应激性溃疡防治专家建议(2018版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3392-3395.
- [9] HUANG HB, JIANG W, WANG CY, et al. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 20.
- [10] 周 郑, 任建安, 张长乐, 等. 泛耐药肺炎克雷伯菌的致病力研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 42-45.
- [11] TIMSIT JF, RUPPE E, BARBIER F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2): 266-284.
- [12] WU Y, CHEN K, SHI Z, et al. A retrospective study on the incidence of seizures among neurosurgical patients who treated with carbapenems or non-carbapenems[J]. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2014, 15(8): 685-690.
- [13] 仵利军, 金惠静. 美罗培南与亚胺培南西司他丁治疗细菌感染有效性和安全性的Meta分析[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2014, 35(1): 28-31.
- [14] MILLER AD, BALL AM, BOOKSTAVEN PB, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(4): 408.
- [15] GEORGES B, CONIL JM, RUIZ S, et al. Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(4): 588-596.
- [16] WU CC, PAI TY, HSIAO FY, et al. The Effect of Different Carbapenem Antibiotics (Ertapenem, Imipenem/Cilastatin, and Meropenem) on Serum Valproic Acid Concentrations[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5): 587-592.

(收稿日期: 2020-05-29; 修回日期: 2020-08-22)