

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.023

临床药师参与1例重型颅脑损伤患者泛耐药肺炎克雷伯菌感染治疗实践*

汤迎爽,关月,乔逸,王磊,康阿龙[△]

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院药剂科,陕西西安 710032)

摘要:目的 探讨临床药师参与重型颅脑损伤患者泛耐药肺炎克雷伯菌感染治疗发挥的作用,为临床合理用药提供参考。方法 临床药师结合自身临床药学实践经验和最新文献进展,参与1例重型颅脑损伤患者泛耐药肺炎克雷伯菌感染的治疗,提出更换抗菌药物、停用地塞米松及加大替加环素用量等建议。结果 医师采纳临床药师建议,调整抗感染方案后,患者的实验室指标水平明显下降,感染得到有效控制。结论 临床药师可协助医师调整抗菌药物治疗方案,保障用药更加安全、合理。

关键词:重症颅脑损伤;泛耐药肺炎克雷伯菌;临床药师;药学监护;合理用药

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0085-04

Clinical Pharmacist's Participation in the Treatment of Pan-Drug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infection in a Patient with Severe Craniocerebral Injury

TANG Yingshuang, GUAN Yue, QIAO Yi, WANG Lei, KANG Along

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710032)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of Pan-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in patients with severe craniocerebral injury, and to provide a reference for clinical rational drug use. **Methods** In combination with their own clinical pharmacy practice experience and the latest literature progress, clinical pharmacists participated in the treatment of Pan-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a patient with severe craniocerebral injury, and put forward advice such as changing antibiotics, stopping dexamethasone and increasing the dosage of tigecycline. **Results** After the physician adopted the advice of the clinical pharmacist and adjusted the anti-infection program, the laboratory indexes levels of the patients decreased obviously and the infection was effectively controlled. **Conclusion** The clinical pharmacist can assist the physician to adjust the antimicrobial treatment plan to ensure the safety and rationality of drugs use.

Key words: severe craniocerebral injury; Pan-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*; clinical pharmacist; pharmaceutical care; rational drug use

肺炎克雷伯菌为革兰阴性肠杆菌,占有革兰阴性菌感染的1/3。2017年,中国细菌耐药监测网(CHINET)监测数据显示,当年共收集临床分离耐药菌株190 610株,其中肺炎克雷伯菌27 977株(占14.68%),仅次于大肠埃希菌36 735株(占19.27%)位居第二。肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别从2005年的3.0%和2.9%升至2017年的20.9%和24.0%,同时,肺炎克雷伯菌每年的分离率亦呈稳步上升趋势^[1]。肺炎克雷伯菌被列为全球医院抗生素耐药性危机病原体“ESKAPE”之一,被世界卫生组织、欧美疾病预防控制中心及其他组织视为对全球公共健康有显著威胁^[2]。泛耐药肺炎克雷伯菌是重症监护室常见机会致病菌,易致临床抗感染方案选择困难和感染难治易反复等问题。本研究中探讨了泛耐药克雷伯菌感染

的临床治疗,旨在提高感染该菌的重症患者的治疗水平,为临床治疗该类重型颅脑损伤难治性感染提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者,男,31岁,2020年1月2日骑电动车时不慎摔倒致头部外伤,伤后意识不清,呼之可简单答应,双侧鼻腔及口腔可见出血,头部伤口出血,小便失禁,伤后2h意识障碍加重,呼之不应,送入当地医院,清创缝合头部伤口,检查头部CT示颌面部多发性骨折、双侧额叶脑挫裂伤,输液后,急诊转入我院。患者出现呕吐数次,呕吐物为胃内容物伴血性液,烦躁。头颅CT示颅顶部及颌面部软组织广泛肿胀,右侧咽旁间隙及动脉鞘旁积气,颌面部多发性骨折;额窦、右侧筛窦及蝶窦、右侧乳突窦积血;双侧额叶脑挫裂伤;蛛网膜下腔

*基金项目:陕西省软科学研究计划项目[2016KRM057]。

第一作者:汤迎爽,女,满族,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)tyshuang2010@163.com。

[△]通信作者:康阿龙,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为静脉用药管理与医院药学,(电子信箱)kalong1900@163.com。

出血。右眼球突出,右眼球破裂伤可能;右眼外肌肿胀。双肺下叶少许炎症,以“颅脑损伤”收入神经外科重症监护室。

体格检查:体温 36.9℃,脉搏 102 次/分,呼吸 21 次/分,血压 157/79 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。急性面容,表情淡漠,被动体位,神志浅昏迷,体格检查不合作。右眼眼睑水肿,球结膜出血。余未见异常。

神经系统体格检查:头部伤口包扎,右眼睑高度淤血肿胀,结膜下出血,肿胀,脱出于眼睑外,分开眼睑见角膜透明,前房存在,瞳孔不圆,直径约 4 mm,对光反射迟钝,晶体尚透明。左眼睑轻度肿胀,结膜轻充血,角膜透明,前房存在,瞳孔圆,直径约 3 mm,对光反射迟钝,晶体尚透明。躯干及四肢肌力Ⅳ级,肌张力正常。双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、膝腱反射及跟腱反射均亢进,腹壁反射、提睾反射减弱,双侧 Hoffmann 征、Babinski 征、Chaddock 征、Oppenheim 征、Gordon 征、Puusepp 征均呈可疑阳性。颈强直,颈胸 3 横指, Kernig 征、Brudzinski 征、皮肤划痕征阴性。

血常规:白细胞计数(WBC)19.68 × 10⁹/L,中性粒细胞(N)百分比 89.4%,降钙素原(PCT)0.619 ng/mL,白细胞介素 6(IL-6)78.56 pg/mL。

入院诊断:1)重型颅脑损伤,双侧额叶脑挫裂伤;脑疝形成,创伤性蛛网膜下腔出血;头皮裂伤,颌面部多发性骨折;额窦、右侧筛窦及蝶窦、右侧乳突积血。2)右侧眼球突出。3)吸入性肺炎。

2 治疗经过

入院后,患者诊断明确,手术指征明确,急诊胸部 CT 提示吸入性肺炎,急查血常规,预防用药给予注射用头孢曲松钠;2020 年 1 月 3 日 00:55 行急诊手术,全身麻醉条件下行颌面部固定术 + 双侧脑挫裂伤伴血肿清除术 + 去骨瓣减压术 + 右眼球清创缝合术(术中行气管切开,置引流管于硬膜外皮下);手术顺利。术后返神经外科监护室,给予脱水降颅压、止血、控制血压、改善肺功能、抗炎(地塞米松注射液);予营养支持恢复脑损伤等对症支持治疗。术后第 4 天(1 月 6 日),头部术区敷料干燥无异常渗出,胸部正位 X 线片示双肺感染,心影不大;IL-6 49.64 pg/mL;尿培养示无细菌生长;痰

培养示肺炎克雷伯菌。停用头孢曲松,改用头孢哌酮舒巴坦。右眼局部以加替沙星眼用凝胶、醋酸泼尼松龙滴眼液、溴芬酸钠滴眼液点眼;加用肠内营养乳;病情危重,继续予脱水降颅压、预防感染、营养支持、局部点眼、补液等对症治疗。术后第 5 天(1 月 7 日),头部术区敷料干燥无异常渗出;脑脊液外观红色混浊,脑脊液常规中红细胞计数(RBC)9.68 × 10¹⁰/L(蛛网膜下腔出血所致),其余指标均正常。术后第 7 天(1 月 9 日),患者意识好转。术后第 9 天(1 月 11 日),头部术区敷料干燥无异常渗出,气管切开处痰液较多;IL-6 4.67 pg/mL;尿培养示无细菌生长;痰培养示肺炎克雷伯菌。术后第 11 天(1 月 13 日),脑脊液经 5 d 培养无细菌生长,无厌氧菌生长;快速血培养无细菌生长、无厌氧菌生长;痰培养示未见真菌;气管切开处痰液较多,腹泻;血常规危急值。临床药师会诊建议停用地塞米松注射液,增加替加环素静脉滴注,积极纠正低钠血症;监测体温、血常规、尿常规、痰培养 + 药敏试验、痰液涂片、肝肾功能、PCT 等。术后第 14 天(1 月 16 日),胸部正位 X 线片示两肺未见实质性病变,心、隔未见异常;脑脊液常规均正常;IL-6 43.26 pg/mL;尿培养示肺炎克雷伯菌;痰培养示肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌(标本不合格,培养结果仅供参考);临床药师会诊建议调整替加环素用量,纠正低蛋白血症;监测体温、血常规、尿常规、痰培养 + 药敏试验、尿培养 + 药敏试验、痰液涂片、肝肾功能、PCT 等,复查肺部影像学。术后第 16 天(1 月 18 日),气管切开处痰液较前减少,患者的肺部感染及尿路感染经治疗后有效;IL-6 43.26 pg/mL。术后第 18 天(1 月 20 日),病情平稳,气管切开处痰液减少,血常规正常,IL-3 1.33 pg/mL;痰液涂片示少量革兰阳性球菌;痰培养示无真菌生长;痰培养 + 药敏试验示泛耐药肺炎克雷伯菌(仅对替加环素、头孢他啶/阿维巴坦敏感)。术后第 19 天(1 月 21 日),血常规正常,脑脊液经 5 d 培养无细菌生长,无厌氧菌生长;快速血培养无细菌生长、无厌氧菌生长;患者情况稳定,生命体征正常,其家属要求出院。出院时建议到当地医院继续住院治疗,抗感染方案不变,康复后行颅骨修补术。患者实验室感染指标变化情况见表 1,抗感染药物治疗剂量及疗程见表 2。

表 1 患者术后实验室感染指标变化情况

Tab. 1 Changes of laboratory infection indexes of patients after operation

指标	0 d	2 d	4 d	5 d	7 d	9 d	11 d	12 d	13 d	14 d	15 d	17 d	19 d
PCT(ng/mL)	0.619	0.334	0.375	0.319	0.313	0.219		1.630	4.140	4.180	3.23	1.24	0.511
WBC(×10 ⁹ /L)	19.68	17.36	15.74	13.55	14.62	27.17	40.61	39.09	34.34	21.91	16.88	8.88	9.29
N(%)	89.4	86.1	91.0	86.7	76.1	84.2	88.5	93.1	90.8	87.7	84.4	71.0	65.7

表 2 患者抗菌药物使用方法及时间

Tab. 2 The administration route and duration of antibiotics for the patients

抗菌药物	用法用量	用药时间
注射用头孢曲松钠	2 g, 静脉滴注, 每 12 h 1 次	术后 0~4 d
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	3 g, 静脉滴注, 每 8 h 1 次	术后 5~19 d
注射用替加环素	100 mg (首剂量), 50 mg, 静脉滴注, 每 12 h 1 次	术后 10~14 d
注射用替加环素	100 mg, 静脉滴注, 每 12 h 1 次	术后 15~19 d

3 讨论

3.1 初始抗感染治疗方案

患者因重型颅脑外伤送入当地医院, 予头部伤口清创缝合治疗, 遂急诊转入我院, 手术指征明确, 术前准备充分; 患者入院前虽已做过清创处理但可能被污染^[3], 根据入院诊断, 急查血常规值异常, 结合《抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)》^[4] 颅脑手术预防用抗菌药物选择第 1 代、第 2 代头孢菌素及头孢曲松; 对于颅脑损伤、颌面部骨折、眼球损伤, 《创伤后抗菌药物预防性使用专家共识》^[5] 中抗菌药物主要针对革兰阳性菌, 可选用头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松等, 应尽早使用抗菌药物。综合考虑确定术前给予注射用头孢曲松钠, 在全身麻醉下行颌面部固定术 + 双侧脑挫裂伤伴血肿清除术 + 去骨瓣减压术 + 右眼球清创缝合术 (术中行气管切开, 置引流管于硬膜外皮下)。头孢曲松为第 3 代 β -内酰胺类抗生素, 血脑屏障通透性好、杀菌作用强, 在血液中和脑脊液中消除半衰期长, 有效浓度维持时间长, 已被神经外科作为术后预防颅内感染首选抗生素^[3]。研究显示, 头孢曲松在抗感染基础上还具有一定的脑保护作用^[6]。本方案中初始抗感染药物的选择和剂量均适宜。

3.2 抗菌药物升级及激素停用治疗方案

患者病情危重, 入院时已为吸入性肺炎, 手术过程复杂、时间长, 术后入重症监护室; 有需氧革兰阴性杆菌感染的高危因素, 术后第 4 天, 胸部正位 X 线片示双肺感染, 心影不大; 血常规示 WBC, N, PCT, IL-6 均升高; 尿培养示无细菌生长; 痰培养示肺炎克雷伯菌。头孢曲松抗感染效果不佳, 改用头孢哌酮舒巴坦, 后者为广谱抗菌复方制剂, 属第 3 代头孢菌素类, 能抑制敏感细菌细胞壁的生物合成, 对 β -内酰胺类抗菌药物耐药菌株产生的多数 β -内酰胺酶具有不可逆性的抑制作用, 且舒巴坦和头孢哌酮具有明显的协同作用, 可使头孢哌酮产生明显增效作用, 尤其对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等有良好的抗菌作用, 并能增强对厌氧菌和不动杆菌属的抗菌活性^[7-8], 能覆盖感染可能的致病菌。

术后第 11 天, 患者病情加重, 临床药师参加会诊,

结合脑脊液培养、痰培养、尿培养、WBC、N、PCT、IL-6 及临床症状, 临床药师认为患者手术部位无感染, 手术成功; 入院前吸入性肺炎, 现肺部感染明确, 痰培养示肺炎克雷伯菌, 患者入住重症监护室 12 d, 免疫力低下, 侵入性操作如呼吸机等增加了耐药菌株感染的机会, 分析应为泛耐药肺炎克雷伯菌 (我院肺炎克雷伯菌对大多数抗菌药物耐药严重, 特别是 β -内酰胺类的耐药率 > 90%, 对替加环素较敏感^[9])。建议停用地塞米松注射液, 医师同意加用替加环素, 同时纠正低钠血症。医师考虑早期足量使用地塞米松注射液可抑制促炎性细胞因子合成, 稳定血脑屏障; 帮助缓解误吸引起的支气管痉挛、肺内表面活性物质减少, 从而减轻肺部炎症反应和肺水肿; 有助于减轻脑水肿和肺水肿^[10]。临床药师与医师沟通建议停用地塞米松, 原因为减轻损伤后颅内炎症反应和脑水肿, 减少颅脑损伤并发症及预后, 促进病情改善^[11] 的用药目的已达到; 地塞米松术后已用 11 d, 该患者病情危重, 该药副作用已凸显, 肺部感染明确, 感染加重; 文献报道地塞米松会引起脑内神经细胞丢失^[12]; 《重型颅脑创伤治疗指南 (第四版)》中激素治疗 I 级推荐显示, 不建议使用类固醇以改善重型颅脑创伤患者预后或降低颅内压^[13]。医师同意并停用地塞米松注射液。临床药师分析头孢哌酮舒巴坦可能耐药, 抗菌效果不好, 但患者意识与症状有好转, 体温基本正常, 实验室指标血常规示危急值, 考虑有一定抗菌疗效 (头孢哌酮舒巴坦在颅脑和肺部均有很好的覆盖^[14]), 可通过增加滴注时间增强临床治疗; 由于我院肺炎克雷伯菌耐药严重, 对替加环素敏感, 替加环素联用头孢哌酮舒巴坦在临床疗效及细菌清除上有一定优势^[15], 2 个不同作用机制的抗菌药物联用具有协同效应^[16]。医师同意并采用此抗感染方案。

3.3 替加环素剂量调整方案

术后第 14 天, 临床药师再次参加会诊, 结合患者胸部 X 线摄片、脑脊液培养、痰培养、尿培养、WBC、N、PCT、IL-6 与患者临床表现, 临床药师分析患者手术部位无感染, 胸部 X 线摄片显示的肺部感染已好转, 痰培养示肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌 (痰标本不合格), 高度怀疑铜绿假单胞菌为定植菌, 建议复查, 即使有铜绿假单胞菌感染, 头孢哌酮舒巴坦也能覆盖; 尿路有感染, 尿培养示肺炎克雷伯菌, 导尿管的使用增加了耐药菌株感染的机会, 患者病情严重, 实验室指标仍偏高, 但较前两日明显下降, 病情好转。为更好地发挥替加环素的抗菌效果, 临床药师建议调整替加环素的用量, 暂不调整头孢哌酮舒巴坦用量, 纠正低蛋白血症。临床药师依据替加环素是新型甘氨酸类 9-叔丁基甘氨酸酰胺基诺

环素,具有超广谱抗菌活性,对革兰阳性或阴性需氧菌、非典型致病菌及厌氧性细菌,尤其耐药致病菌具有较高的活性^[17]。有研究指出,在治疗由多重耐药肺炎克雷伯菌或鲍曼不动杆菌为主的重症感染时,高剂量替加环素[200 mg(首剂量),100 mg,静脉滴注,每12 h 1次]可明显提高临床治愈率与细菌清除率,疗效更优^[18]。杨修文等^[19]证实,替加环素维持剂量100 mg(静脉滴注,每12 h 1次)的存活率高于其维持剂量50 mg(静脉滴注,每12 h 1次)。SEVILLANO等^[20]通过研究不同给药剂量(50, 100, 150 mg)下替加环素对目标细菌清除的药物代谢动力学情况,结果表明,由于替加环素的线性药物代谢动力学和药效学特性,增大替加环素的剂量可最大限度地提高抗菌活性,尤其是在发生严重感染和怀疑有高负荷细菌的情况下。结合大量文献报道和临床实践经验,临床药师建议加大替加环素剂量。医师采纳该抗感染治疗方案。

术后第18、19天,患者病情平稳,痰培养+药敏试验结果显示,泛耐药肺炎克雷伯菌(仅对替加环素、头孢他啶/阿维巴坦敏感),替加环素最低抑菌浓度(MIC)为19 mg/L,虽敏感,但数值偏大,提示应加大剂量使用;该结果证实了临床药师的判断正确,致病菌为泛耐药克雷伯菌,铜绿假单胞菌为定植菌,抗感染方案及时,用药选择及使用剂量准确有效。结合脑脊液培养、血培养、血常规、尿常规等各项指标和患者自身状况显示,感染得到了控制,患者得到了及时、有效救治。术后第19天,患者情况稳定,生命体征正常。

3.4 小结

本例患者为重型颅脑损伤术后肺部泛耐药克雷伯菌感染,病情危重,复杂;该类患者病情进展快,感染难控制、致死率高,须尽早治疗。回顾整个治疗过程,临床药师与医师密切合作起了重要作用,临床药师在查阅文献及指南的同时,更应从患者实际病情出发,及时分析血常规、尿常规、脑脊液常规及生化、脑脊液培养、血培养、痰培养+药敏试验、尿培养+药敏试验、PCT、IL-6、肝肾功能等实验室指标,运用药效学、药物代谢动力学知识,从多个角度考虑如何及时、准确地制订和调整抗感染方案,并评估所用药物的剂量及疗程,协助医师做好抗感染治疗,提高治愈率,避免医疗资源的浪费。

参考文献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性检测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-245.
- [2] 许立,郭英华,刘长庭. 肺炎克雷伯菌对临床常见抗生素耐药机制研究进展[J]. 解放军医学院学报,2019,40(2):186-189.
- [3] 徐向东,徐伟东,周新民,等. 颅脑损伤患者术后颅内感染的

诊治和预防[J]. 中国全科医学,2008,11(8):870-871.

- [4] 国家卫生计生委,国家中医药管理局,解放军总后勤部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[Z]. 国卫办医发[2015]43号.
- [5] 中华医学会创伤学分会创伤感染学组,中华医学会急诊医学分会创伤学组. 创伤后抗菌药物预防性使用专家共识[J]. 中华创伤杂志,2016,32(10):865-869.
- [6] 刘伟香,郑平,陈伟. 头孢曲松通过Cx43磷酸化参与治疗创伤性颅脑损伤的机制[J]. 井冈山大学学报(自然科学版),2019,40(6):87-91.
- [7] 杨春源. 头孢哌酮/舒巴坦钠合理用药分析[J]. 临床合理用药,2018,11(11A):113-114.
- [8] 徐新开,黄学德. 头孢哌酮/舒巴坦不同给药次数治疗下呼吸道感染疗效[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(17):4262-4266.
- [9] 康唐佩,付晓蕊,贺文芳,等. 耐碳青霉烯类的肺炎克雷伯菌的感染特点及耐药基因分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(24):2991-2998.
- [10] 杨金坤,康健,李胜龙,等. 重型颅脑损伤后吸入性肺炎诊治临床研究[J]. 南京医科大学学报,2008,28(6):816-818.
- [11] 刘国胜,梁晓祖,朱铭,等. 地塞米松对重型颅脑损伤患者C反应蛋白和血浆内皮素-1的影响及临床意义[J]. 创伤外科杂志,2015,17(5):403-406.
- [12] 张治平,袁贤瑞. 糖皮质激素对颅脑损伤的作用[J]. 国外医学:神经病学神经外科学分册,2003,30(5):437-440.
- [13] CARNEY N, TOTTEN AM, O'REILLY C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition[J]. Neurosurgery, 2017,80(1):6-15.
- [14] 马静,徐家兵. 1例多部位泛耐药鲍曼不动杆菌重症感染患者的用药分析及药学监护[J]. 中国药物应用与监测,2018,15(3):151-154.
- [15] 黄琪. 替加环素临床应用疗效及合理性评价[J]. 中国新药杂志,2018,27(19):2332-2335.
- [16] 杭景仙,魏群,宋艳梅,等. 医院感染多重耐药菌变化趋势及耐药分析[J]. 中国药业,2018,27(6):93-95.
- [17] 辛海莉,刘强,闫赋琴. 替加环素临床应用合理性分析[J]. 中国药业,2019,28(23):81-84.
- [18] PASCALE GDE, MONTINI L, PENNISI M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J]. Crit Care, 2014,18(3):1-9.
- [19] 杨修文,崔俊昌,赵进,等. 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染的临床特征与死亡危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(2):142-149.
- [20] SEVILLANO D, AGUILAR L, ALOU L, et al. Exposure-response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria[J]. Int J Anti Microb Agents, 2010,36(2):137-144.

(收稿日期:2020-05-12;修回日期:2020-07-08)