

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.029

临床药师参与1例多黏菌素B耐药肺炎克雷伯菌重症肺炎患者抗感染治疗实践*

岑菁¹, 胡雪莲^{2△}

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038; 2. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药学部, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨临床药师在多黏菌素B耐药肺炎克雷伯菌重症肺炎治疗中发挥的作用。方法 临床药师参与1例多黏菌素B耐药肺炎克雷伯菌重症肺炎患者抗感染治疗全过程,从疗效、不良反应等方面评估治疗方案,并通过及时查阅最新文献,分析多黏菌素B耐药原因,提供多黏菌素B耐药肺炎克雷伯菌感染的治疗方案,协助医师选择用药。结果 医师采纳临床药师建议,采用头孢他啶阿维巴坦(1.25 g, 静脉滴注, 8 h 1次)单药治疗并经过剂量调整后,患者的各项感染指标逐渐恢复正常,临床症状改善,肺部感染得到有效控制,且不良反应得到及时纠正。结论 临床药师参与多黏菌素B耐药肺炎克雷伯菌重症肺炎患者抗感染治疗过程,可及时协助医师调整并完善方案,有助于提高患者用药的有效性和安全性。

关键词:多黏菌素耐药肺炎克雷伯菌;重症肺炎;头孢他啶阿维巴坦;临床药师

中图分类号:R969.3;R563

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)22-0113-05

Clinical Pharmacist's Participation in the Anti-Infection Treatment of a Patient with Severe Pneumonia Caused by Polymyxin B-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*

CEN Jing¹, HU Xuelian²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of patients with severe pneumonia caused by polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** The clinical pharmacist participated in the whole process of anti-infection treatment for a patient with severe pneumonia caused by polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae*, evaluated the treatment plan from the aspects of efficacy and adverse reactions, analyzed the causes of polymyxin B-resistance by searching the latest literature in time, provided the treatment plan for the infection of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae*, and assisted the physician in selecting drugs. **Results** The physician adopted the clinical pharmacist's suggestion that treated the patient with ceftazidime avibactam alone (1.25 g, intravenous drip, once every 8 h). After the dose adjustment, the patient's infection indexes gradually returned to normal, his clinical symptoms improved and pulmonary infection was effectively controlled, and the adverse drug reactions were corrected in time. **Conclusion** Clinical pharmacist's participation in the anti-infection treatment of patients with severe pneumonia caused by polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* can timely assist physicians to adjust and improve the treatment plan, which is helpful to improve the efficacy and safety of medication for patients.

Key words: polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae*; severe pneumonia; ceftazidime avibactam; clinical pharmacist

近年来,广泛耐药革兰阴性杆菌(XDR-GNB)的发生率呈上升趋势,已成为公共卫生安全的重大威胁^[1]。其中,泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)在重症监护室(ICU)中越来越常见,其所致重症肺炎亦多见,患者通常病情危重,病死率可达28.7%~32.0%^[2],合适的抗菌药物是治疗成功的关键。多黏菌素被认为是XDR-GNB感染的最后一道防线^[3],但随着其在临床的广泛甚至不合理使用,有文献报道显示其为患者死

亡的独立危险因素^[4-6]。因此,如何治疗XDR-GNB尤其是耐多黏菌素细菌导致的重症感染是临床面临的巨大挑战。本研究中以1例泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)重症肺炎患者使用多黏菌素B治疗后出现耐多黏菌素、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(C-CRKP)重症肺炎的临床用药过程为例,探讨C-CRKP感染多黏菌素B耐药的原因,为治疗方案及患者药学监护过程提供临床参考。

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2021MSXM255];重庆市临床药学重点专科建设项目[425Z2M2]。

第一作者:岑菁,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)zimengwenxin@126.com。

△通信作者:胡雪莲,女,汉族,博士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学与医院药事管理,(电子信箱)493633607@qq.com。

1 临床资料

患者,男,70岁,体质量55 kg。因“头昏3 d、言语障碍2 d”入院。患者3 d前无明显诱因出现头昏,伴视物模糊,自觉行走不稳,行走时感漂浮感,伴黑矇,无晕厥、意识丧失,未诊治;2 d前,出现说话费力、吐词含糊不清,但能正确表达及理解,逐渐言语不能,能听懂及理解,伴恶心、呕吐2次,为非喷射状呕吐,呕吐物为胃内容物,伴视物旋转,无头痛,无大小便失禁,收入本院诊治。既往有高血压病史6年,糖尿病史1年,口服药物治疗,自诉血压、血糖控制可。1个月前因“带状疱疹性神经痛”于本院住院治疗。

体格检查:体温36.5℃,呼吸频率20次/分,脉搏83次/分,血压164/89 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。平车推入病房,神志清晰,精神萎靡,言语不能。双肺呼吸音粗,左下肺闻及散在湿罗音,右下肺呼吸音未闻及。四肢肌张力、肌力正常。无自主运动,步态不配合。

辅助检查:1)血生化。白细胞计数(WBC) $17.44 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比(N%) 88.9%。血浆凝血酶原时间(PT)11.6 s、凝血酶原活动度(PTA)97.00%、国际标准化比值(INR)1.02、活化部分凝血活酶时间(APTT)22.8 s、凝血酶时间(TT)14.4 s、纤维蛋白原(Fib)3.05 g/L、D-二聚体(D-D)9.669 mg/L、纤维蛋白降解产物(FDP)86.20 $\mu g/mL$ 。血糖12.13 mmol/L,肌酐(CREA)71.5 $\mu mol/L$ 。2)头部核磁共振成像(MRI)示,脑内多发急性脑梗死;脑萎缩;脑内多发腔隙灶。3)肺部CT示:慢性支气管炎肺气肿;左肺下叶背段轻度炎症可能。

入院诊断:脑梗死;高血压;糖尿病;带状疱疹。

2 治疗经过

入院后,患者出现肺部感染,先后予头孢哌酮舒巴坦、美罗培南抗感染治疗,病情改善不明显。第8天,患者出现高热,最高体温39.2℃,咳嗽无力,氧饱和度80%,痰鸣音明显。复查血常规:WBC $8.92 \times 10^9/L$ 、N% 92.8%,降钙素原(PCT)5.46 ng/mL。胸部X射线摄片示:双下肺感染较前加重。痰培养结果提示XDR-AB,仅替加环素、多黏菌素B敏感。请药师会诊,建议加用替加环素,首剂100 mg,维持50 mg,静脉滴注,12 h 1次,医师采纳。因病情加重,转至ICU行经口气管插管及呼吸机辅助呼吸。调整方案后前2天,患者仍每日发热,峰值较前下降,监测WBC、N%变化不大,但PCT较前大幅下降。复查痰培养结果仍提示XDR-AB。第16天,患者再次出现喘累、呼吸困难,体温37.7℃,心率140~150次/分,血氧饱和度90%~94%。查血生化示:WBC $24.87 \times 10^9/L$ 、N% 93.8%,PCT 10.51 ng/mL。行气管切开术+持续有创呼吸机辅助通气。第17天,患者嗜睡、痰液较多,黄白色痰,血常规:WBC $29.85 \times 10^9/L$ 、N% 95.4%,CREA

86.7 $\mu mol/L$ 。痰培养结果提示XDR-AB,药敏试验结果同前。考虑患者抗感染疗效欠佳,肺部感染加重,调整抗感染方案:头孢哌酮舒巴坦3.0 g,静脉滴注,6 h 1次+多黏菌素B 100 mg,静脉滴注,12 h 1次+多黏菌素B 10 mg,雾化吸入,12 h 1次。第19天,查血生化示WBC、N%,PCT均较前大幅下降,痰革兰染色阴性及培养阴性。第23天,患者WBC正常、N%基本正常,PCT降为0.95 ng/mL。肺部CT示:右肺中、下叶部分病变较前稍减轻,右肺上叶、左肺下叶局部病灶较前稍明显。患者排痰逐渐减少,无发热,出现消化道出血。查凝血功能示:PT 98.3 s、PTA 7.00%、INR 8.37、APTT 55.2 s、TT 15.5 s,提示严重异常。临床药师查阅药品说明书及相关文献^[7-8],发现凝血障碍为头孢哌酮舒巴坦常见药品不良反应(ADR),发生率为1%~10%,在老龄及头孢哌酮用量大的患者中,凝血障碍和出血可能性更大。考虑患者消化道出血及凝血功能严重异常为头孢哌酮舒巴坦ADR可能性大,建议将头孢哌酮舒巴坦更换为舒巴坦1 g,静脉滴注,8 h 1次,继续联合多黏菌素B治疗,医师部分采纳,调整为美罗培南1.0 g,静脉滴注,8 h 1次,联合多黏菌素B治疗。

调整方案后,患者凝血逐渐恢复正常,大便隐血阴性。治疗2 d后,患者无发热,查血常规WBC正常,N%和PCT较前均有下降。监测CREA升至111.6 $\mu mol/L$,肌酐清除率(CCr)42.43 mL/min,考虑到患者感染较前好转,药师建议停用多黏菌素B雾化吸入,继续监测患者肾功能,医师采纳。第31天痰培养结果提示C-CRKP,对多黏菌素B、替加环素均耐药,仅头孢他啶阿维巴坦(CZA/AVI)敏感。但患者一般情况可,无发热。复查血生化示:WBC $10.99 \times 10^9/L$ 、N% 77.6%较前稍有升高,PCT 0.25 ng/mL,继续使用目前抗感染方案。第35天,患者再次出现发热,查血常规示:WBC $11.81 \times 10^9/L$ 、N% 73.9%,PCT 1.11 ng/mL。痰培养提示C-CRKP,药敏试验结果同前。监测CREA升至135.4 $\mu mol/L$,CCr 34.97 mL/min,提示患者肾功能损害进一步严重。临床药师查阅文献发现,多黏菌素B相关性急性肾损伤发生率为39.4%^[9],在重症感染患者中可达57.7%^[10],相关危险因素包括多黏菌素B用药时间、每千克体质量累计用药剂量总和及总药物累计剂量。其中每千克体质量累计用药剂量总和为独立危险因素,其机制可能与近端肾小管上皮细胞对多黏菌素B具有极强的亲和力有关,研究显示多黏菌素B经肾小球滤过后有90%~95%被近端肾小管上皮细胞重吸收,高浓度的多黏菌素B在肾小管上皮细胞内堆积,导致肾小管上皮细胞产生大量活性氧,后者又可通过多种途径诱导肾小管上皮细胞发生凋亡,最终导致肾功能损伤^[11]。患者体质量55 kg,按多黏菌素B推荐剂量每次1.5 mg/kg

计算,单次剂量应为82.5 mg,因感染重,予以每次110 mg(静脉滴注+雾化吸入)给药。考虑患者出现肾功能损伤且持续性加重的原因为单次剂量偏大,且使用多黏菌素B 18 d,用药时间较长。

患者目前肺部感染诊断明确,明确病原菌为C-CRKP,已对多黏菌素B耐药,结合患者肾功能情况,临床药师建议停用多黏菌素B和美罗培南,调整为CZA/AVI 1.25 g,静脉滴注,8 h 1次,持续输注2 h治疗。用药第2天(即第37天),患者未再发热,查血常规及监测示:WBC $9.01 \times 10^9 / L$, N% 78.4%, PCT 0.22 ng/mL, CREA 103.9 $\mu\text{mol} / L$ 。用药第4天,患者WBC、N%值恢复正常,CREA 82.8 $\mu\text{mol} / L$,调整CAZ/AVI为2.5 g,静脉滴注,8 h 1次。继续复查4次痰培养结果为阴性。治疗14 d后,复查血WBC正常,N%稍高。红细胞沉降率(ESR)、PCT,CREA和凝血功能正常,遂停用CZA/AVI。停用后2 d,患者病情继续好转,肺部感染基本控制,转入康复医院继续治疗,1周后随访患者病情稳定,未再发热。

3 讨论

3.1 C-CRKP 耐药性分析

C-CRKP为对多黏菌素和碳青霉烯类均耐药的肺炎克雷伯菌。中国细菌耐药监测网(CHINET)数据^[12]显示,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率超过20%,呈上升趋势,同时泛耐药甚至全耐药的菌株数量显著增多。肺炎克雷伯菌对多黏菌素B的耐药率为3.7%。细菌耐药性是细菌在生存过程中的特殊表现形式,其中抗生素选择性压力是导致耐药菌株过度繁殖的主要原因。研究显示,神经系统疾病、外科手术、机械通气、留置导尿管、入住ICU、既往碳青霉烯类耐药菌感染及碳青霉烯类/多黏菌素类抗生素暴露史等均为C-CRKP感染的高危因素^[13-15]。本研究中患者因脑梗死入院,因肺部感染选用美罗培南抗感染治疗,疗效欠佳。病情加重后行机械通气、留置导尿管并转入ICU,选择多黏菌素B抗感染治疗时间长,高龄合并糖尿病史等,均与之后在住院期间多次痰培养为C-CRKP密切相关。

肺炎克雷伯菌对多黏菌素类耐药主要由染色体介导,主要机制包括对脂多糖的修饰影响多黏菌素的结合、荚膜的表达可能会减少到达细菌表面的药物量、外膜蛋白和外排泵系统的激活能同时介导菌种对包括多黏菌素在内的多种抗菌药物耐药以及存在药物降解蛋白等。也可通过携带MCR基因的质粒介导,且该基因有时与碳青霉烯酶类耐药基因共存,往往导致全耐药^[16]。此外,多黏菌素还存在异质性耐药,研究发现,在未使用多黏菌素的情况下,仍有3.2%的碳青霉烯耐药肠杆菌(CRE)对多黏菌素耐药^[17]。肺炎克雷伯菌对多黏菌素耐药有多种介导机制,包括:1)黏菌素耐药亚群出现小菌落变异且生物膜形成能力增强^[18];2)黏菌素耐药

亚群中黏菌素耐药相关基因MgrB、双组分调节系统基因PhoP、PhoQ、IpxM、yciM、PmrAB等出现突变^[19]。推测这可能与患者分离出的C-CRKP有关。

3.2 C-CRKP 感染治疗方案制订

目前针对C-CRKP感染的抗菌药物选择很少,方案的选择主要取决于病原菌的药敏结果及酶型、患者感染部位、药物药代动力学/药效动力学(PK/PD)特性及其潜在的不良事件。研究显示,对产丝氨酸酶(如KPC、OXA-48)的C-CRKP所致的肺部感染,推荐CAZ/AVI±磷霉素/氨基苷类治疗;若为产金属酶(如NDM、IMP)的C-CRKP,推荐CAZ/AVI+氨曲南^[20]治疗。同时,2020年美国感染病协会(IDSA)耐药菌抗感染治疗指南^[21]推荐,对不确定耐药酶型的CRE,首选治疗方案为CAZ/AVI、美罗培南法硼巴坦和亚胺培南西司他丁雷利巴坦单药治疗,指南同时指出多黏菌素因增加了死亡率和肾毒性,应避免使用。国内最新CRE专家共识^[22]推荐,针对肺部感染,可选择多黏菌素、替加环素、CAZ/AVI等治疗,其中仅CAZ/AVI可单药治疗,特别强调,多黏菌素易发生异质性耐药,且有明显的肾脏和神经系统毒性,肺组织渗透性低需联合用药。

CAZ/AVI为首个非 β 内酰胺类 β -内酰胺酶抑制剂,先后在美国、欧洲获批上市,于2019年在中国批准用于临床。国内适应证包括医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎。AVI抑菌谱较广,可抑制超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、AmpC酶、KPC酶(尤其是KPC-2)、多数OXA-48酶和部分D类 β -内酰胺酶,但对产金属 β -内酰胺酶无效。研究显示,中国成人超70%产KPC酶^[23]。AVI与 β -内酰胺酶之间的结合是可逆的,且不易水解,因而可阻止活性 β -内酰胺酶的再生。CAZ/AVI作为CRE感染的首选治疗药物,在包括C-CRKP的CRKP治疗中具有重要作用。但建议使用CAZ/AVI前进行碳青霉烯酶耐药表型、基因的鉴定或药敏试验,同时该药主要经肾脏代谢,需根据患者肾功能和肾替代疗法情况给予相应剂量。

针对该患者继发C-CRKP肺部感染,临床药师推荐使用CAZ/AVI单药治疗。因头孢他啶为时间依赖抗菌药物,延长输注时间为2 h,以发挥更好的抗感染疗效。治疗1 d后患者体温恢复正常,感染指标也显著下降,效果明显。

3.3 药学监护

该患者因XDR-AB和C-CRKP导致的重症肺炎多次更换治疗方案,故对抗感染药物进行药学监护至关重要。疗效方面,应观察患者的体温、咳嗽、咳痰、呼吸功能等临床症状改善情况,监测血常规、PCT、CRP等炎性指标及肺部影像学等变化,及时调整治疗方案。安

全性方面,治疗期间定期监测患者的肝肾功能 and 凝血功能。头孢哌酮舒巴坦可引起凝血功能异常导致消化道出血;肾毒性为常见多黏菌素 B ADR,呈剂量依赖性,应控制滴速,过快可能引起神经毒性;替加环素最常见 ADR 是胃肠道反应,其次为肝损伤和血小板减少,需定期监测血药浓度。本研究中患者抗感染过程中,多次出现疗效欠佳导致感染加重,临床药师及时调整治疗方案,使感染得到有效控制。患者还出现了消化道出血、凝血功能严重异常、急性肾功能损伤等 ADR,临床药师经分析认为药物引起的可能性大,通过排查,及时更换可疑药物,使 ADR 得到纠正。

高龄患者常伴有不同程度的慢性基础疾病,且大多免疫力低下,住院过程中更易发生耐药菌重症感染,使临床抗感染治疗面临挑战。在国内,多黏菌素 B 仍为临床的重要选择,但因异质性耐药、剂量不足等原因可能导致疗效欠佳。本案例中,患者因长期使用多黏菌素 B 继发 C - CRKP 肺部感染,且伴随持续增加的肾功能损害,临床药师及时分析可能原因,调整给药方案,选择 CAZ / AVI 有效控制了感染,促进了用药的有效性和安全性。临床药师应通过不断的实践来提升自身专业知识水平,为患者提供个体化的优质药学服务。

参考文献

- [1] WHO. Global priority list of antibiotic - resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [EB / OL]. [2022 - 03 - 19]. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1.
- [2] LIU B, YI H, FANG J, et al. Antimicrobial resistance and risk factors for mortality of pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* among diabetics: a retrospective study conducted in Shanghai, China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 1089 - 1098.
- [3] RABANAL F, CAJAL Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins[J]. Nat Prod Rep, 2017, 34(7): 886 - 908.
- [4] VAN DD, LOK JJ, EARLEY M, et al. Colistin versus ceftazidime - avibactam in the treatment of infections due to carbapenem - resistant Enterobacteriaceae[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(2): 163 - 171.
- [5] WUNDERINK RG, GIAMARELLOS BEJ, RAHAV G, et al. Effect and safety of meropenem - vaborbactam versus best - available therapy in patients with carbapenem - resistant Enterobacteriaceae infections: The TANGO II randomized clinical trial[J]. Infect Dis Ther, 2018, 7(4): 439 - 455.
- [6] MOTSCH J, MURTA OC, STUS V, et al. RESTORE - IMI 1: A multicenter, randomized, double - blind trial comparing efficacy and safety of imipenem / relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem nonsusceptible bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1799 - 1808.
- [7] 杜佳丽, 焦红梅, 孙丹, 等. 头孢哌酮 / 舒巴坦致老年患者凝血功能异常的相关因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24): 2303 - 2306.
- [8] 肖倩, 申琳, 朱林平. 1 例抗菌药物致凝血功能异常病例的药学监护与分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(11): 1069 - 1072.
- [9] OLIVIA AF, PENTEADO ST, TONIN FS, et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta - analysis of observational studies[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 94(1): 41 - 49.
- [10] 杨仁强, 曾红科. 重症患者发生多黏菌素 B 相关性急性肾损伤的危险因素[J]. 中国急救医学, 2021, 41(10): 852 - 855.
- [11] NATION RL, RIGATTO MHP, FALCI DR, et al. Polymyxin acute kidney injury: dosing and other strategies to reduce toxicity[J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(1): 24.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(4): 377 - 387.
- [13] SILVA KE, BAKER S, CRODA J, et al. Risk factors for polymyxin - resistant carbapenemase - producing Enterobacteriaceae in critically ill patients: An epidemiological and clinical study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(3): 1 - 8.
- [14] RICHTER S, MILLER L, USLAN DZ, et al. Risk Factors for colistin resistance among Gram - Negative rods and Klebsiella pneumoniae isolates[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00149 - 18.
- [15] HUANG PH, CHENG YS, CHEN WY, et al. Risk factors and mechanisms of in vivo emergence of colistin resistance in carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57(6): 1 - 6.
- [16] BERGLUND B, HOANG NTB, TARNBERG M, et al. Colistin - and carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying mcr - 1 and blaOXA - 48 isolated at a paediatric hospital in Vietnam[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(4): 1100 - 1102.
- [17] ANDERSSON DI, NICOLOFF H, HJORT K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(8): 479 - 496.
- [18] SILVA A, SOUSA AM, ALVES D, et al. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* is triggered by small colony variants sub - populations within biofilms[J]. Pathog Dis, 2016, 74(5): 36 - 57.
- [19] CHEONG HS, KIM SY, WI YM, et al. Colistin heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates and diverse mutations of PmrAB and PhoPQ in resistant subpopulations[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1444 - 1453.
- [20] PETROSILLO N, TAGLIETTI F, GRANATA G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 1 - 22.
- [21] TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of ex-