

碳青霉烯类耐药肺炎克雷白杆菌感染的药学监护

钟斌¹, 彭芳², 欧阳文¹, 黄子倩¹, 刘小云¹, 李祚勇¹, 唐远鹏¹, 陈芳辉¹, 郭春钰¹

(1. 赣南医学院第一附属医院药剂科, 赣州 341000; 2. 江西省赣州市人民医院病理科, 赣州 341000)

摘要 目的 探讨碳青霉烯类耐药肺炎克雷白杆菌(CR-KP)感染的药学监护。方法 临床药师会诊对 CR-KP 感染患者的抗感染治疗方案调整提出合理化建议, 会诊后对病例进行随访跟踪, 及时总结和分析治疗效果。结果 当碳青霉烯最低抑菌浓度(MIC) $>8\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 采用不含碳青霉烯类的莫西沙星加阿米卡星联合治疗方案可能是治疗 CR-KP 感染的有效方法。结论 药学会诊是临床药师融入药物治疗团队的重要方式之一。

关键词 碳青霉烯类药物; 肺炎克雷白杆菌; 药学监护

中图分类号 R978.1; R969

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)07-0829-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.07.027

碳青霉烯类药物是治疗多重耐药肠杆菌科细菌感染最有效的药物, 近年来碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染(carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*, CRE)呈逐年上升趋势, 其中克雷白杆菌属细菌占比最大, 2015 年克雷白杆菌属细菌对亚胺培南耐药率达 14.9%, 对美罗培南耐药率达 13.9%^[1]。碳青霉烯类耐药肺炎克雷白杆菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KP)的出现和不断增多给临床抗菌药物经验治疗带来巨大挑战。笔者通过对 1 例 CR-KP 感染患者的抗菌药物治疗进行分析, 总结临床药师参与临床会诊的经验与体会。

1 病例概况

患者, 女, 32 岁, 体质量 41 kg。因“发现血糖升高 2 年, 伴发热、乏力 1 周余”入院。2 年前患者无诱因出现明显口干、多饮、多尿症状, 当地医院诊断为 2 型糖尿病, 给予口服降血糖药物治疗(具体药物不详), 平时未规律服药及监测血糖, 未控制饮食。2014 年 2 月 20 日患者进食大量水果后出现全身疲乏、腹痛、发热、烦渴等症状, 当地医院给予降血糖、抗感染及其他对症支持治疗(具体药物不详)后病情好转, 但仍间断发热。为进一步治疗, 于 2014 年 2 月 28 日收入我院内分泌科。入院体检, 体温: $39.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 脉搏: $100\text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$, 呼吸率: $20\text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$, 血压: $110/60\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)。两肺呼吸音粗, 右肺底可闻及湿性啰音。腹部平坦、软, 肝区叩击痛, 剑突

处触痛。辅助检查: 血常规: 白细胞计数(WBC) $19.46 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 中性粒细胞比例(NEUT) 84.04%; 血生化: 丙氨酸氨基转移酶(ALT) $23\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸氨基转移酶(AST) $17\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆红素(T-BiL) $11.9\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 直接胆红素(DBiL) $5.3\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 间接胆红素(IBiL) $6.6\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血肌酐(CRE) $63\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血尿素氮(BUN) $7.11\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 空腹血糖 $23.31\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 当地医院血培养: 肺炎克雷白杆菌肺炎亚种。入院诊断: 2 型糖尿病、发热原因待查(菌血症? 呼吸道感染?)

2 治疗经过

患者入院第 1 天, 临床经验性给予环丙沙星 $0.2\text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, bid; 哌拉西林/他唑巴坦(商品名: 强林坦) $2.5\text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, bid; 另给予普通胰岛素。第 4 天患者体温最高 $38.7\text{ }^{\circ}\text{C}$, WBC $50.68 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, NEUT 93.6%。腹部 CT: 肝右叶低密度影约 $31\text{ mm} \times 45\text{ mm}$, 诊断为细菌性肝脓肿。停用哌拉西林/他唑巴坦, 改用亚胺培南/西司他丁 1 g (商品名: 泰能, 亚胺培南 0.5 g) + 0.9% 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, q8h。第 6 天患者体温最高 $40.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, WBC $18.39 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, NEUT 89%, 空腹血糖 $8.3\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肝胆外科会诊行经皮肝脓肿穿刺置管引流术。患者连续 3 d 低热, 入院第 6 天取引流液培养阴性, 于入院第 11 天停用亚胺培南/西司他丁, 改用哌拉西林/他唑巴坦 $2.5\text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, q12h; 左氧氟沙星 $0.4\text{ g}+0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL , 静脉滴注, qd。第 12 天患者出现寒战、高热, 体温最高 $40.7\text{ }^{\circ}\text{C}$, WBC $18.21 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, NEUT 90.1%, 2014 年 3 月 5 日血培养及药敏试验结果: 肺炎克雷白杆菌感染, 对氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦、哌拉西林/三唑巴坦、头孢替坦、头孢曲松、头孢唑林、头孢吡肟、头孢他啶、

收稿日期 2015-12-26 **修回日期** 2016-02-03

作者简介 钟斌(1986-), 男, 江西赣州人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。电话: 0797-8685504, E-mail: zhongbinjoe@163.com。

通信作者 郭春钰(1974-), 女, 江西赣州人, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。电话: 0797-8685504, E-mail: guochunyu0309@163.com。

氨曲南、亚胺培南 ($\text{MIC} \geq 16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、呋喃妥因、妥布霉素、复方磺胺甲 唑耐药,对环丙沙星中介,对阿米卡星、左氧氟沙星敏感。2014 年 3 月 11 日上午,临床药师会诊建议给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液 ($0.4 \text{ g}; 250 \text{ mL}$) 静脉滴注, qd; 阿米卡星 $0.4 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL , 静脉滴注, qd。注意冲洗引流管, 保持引流通畅, 积极控制血糖, 监测患者感染指标、血培养、血糖及肝肾功能, 主管医生采纳会诊意见。当日下午患者转入普通外科继续治疗, 临床药师建议根据会诊意见调整抗感染治疗药物, 医生考虑该患者可能存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染, 给予注射用哌拉西林/他唑巴坦 $2.5 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, q8h; 注射用万古霉素 $0.5 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL , 静脉滴注, q8h。3 d 后患者仍有高热, 体温最高 $40.3 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{WBC } 19.38 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{NEUT } 91.4\%$, 降钙素原 (PCT) $35.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 空腹血糖 $5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 抗感染治疗效果不佳。临床药师再次与医生沟通后, 建议给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液 ($0.4 \text{ g}; 250 \text{ mL}$) 静脉滴注, qd; 阿米卡星注射液 $0.4 \text{ g} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 250 mL , 静脉滴注, qd。临床药师提醒医生莫西沙星可引起低血糖, 同时给予胰岛素降血糖治疗, 注意监测血糖。换药后 2 d, 患者体温较前下降, 最高 $38 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 空腹血糖 $4.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。两周后患者体温基本正常, $\text{WBC } 10.24 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{NEUT } 64.5\%$, $\text{PCT } 0.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 血培养阴性, 腹部彩超示肝脓肿区域较前减小, 拔除肝内引流管。继续当前治疗方案 5 d 后, 患者体温 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 病情平稳出院, 出院带药莫西沙星片 0.4 g , po, qd, 治疗 2 周。

3 讨论

3.1 细菌性肝脓肿的治疗原则 综合治疗是细菌性肝脓肿治疗的基本方针, 应尽可能消除感染危险因素, 积极处理原发疾病, 控制血糖。细菌性肝脓肿多数需要抗菌药物治疗及引流同时进行, 单独抗菌药物治疗目前仅适用于小的多发性肝脓肿和发病初期脓肿直径 $< 3 \text{ cm}$ 患者, 或有穿刺禁忌证患者^[2]。该患者腹部 CT 示肝右叶低密度影约 $31 \text{ mm} \times 45 \text{ mm}$, 无穿刺禁忌证, 因此选择行经皮肝脓肿穿刺置管引流术联合抗菌药物治疗。该患者外院及我院血培养结果均为肺炎克雷白杆菌, 致病菌明确, 我院药敏结果示碳青霉烯类耐药, 需综合考虑患者的病理生理状况、抗菌药物在肝组织的分布及血浆浓度、PK/PD 等因素选择最优的抗感染药物治疗方案。

3.2 CR-KP 的耐药机制及感染的危险因素 2005—2014 年 CHINET 耐药监测结果显示, 近 10 年来克雷

白杆菌对碳青霉烯类药物耐药率呈上升趋势, 尤其是 2009 年后, 上升幅度最大^[3]。克雷白杆菌属细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药主要由产碳青霉烯酶, 如产 A 类 KPC 酶和 B 类金属 β 内酰胺酶导致, 菌株可同时具有或不具有超广谱 β -内酰胺酶 (ESBL)、AmpC 酶、外排泵、膜孔蛋白突变等耐药机制, 多呈广泛耐药^[4-5]。

研究表明, CR-KP 感染的危险因素包括: 患者一般情况差、老年人、以往使用抗菌药物、入住 ICU、血液肿瘤等免疫缺陷、实质脏器或造血干细胞移植、外科手术及导管、引流管留置等^[6]。本例患者有糖尿病史 2 年, 血糖控制不佳, 一般情况差, 入住我院之前曾在外院使用抗菌药物治疗, 入我院后使用哌拉西林/他唑巴坦及亚胺培南/西司他丁等抗感染治疗, 推测患者 CR-KP 的感染与频繁更换抗菌药物、给药剂量不足和使用碳青霉烯类药物有关, 另外与血糖长期控制不佳、免疫功能受抑制也有关。哌拉西林/他唑巴坦 (商品名: 特治星) 肾功能正常的成人常用剂量 4.5 g 静脉滴注, q8h, 对于严重感染患者可给予 4.5 g 静脉滴注, q6h。对于敏感细菌严重感染, 亚胺培南/西司他丁 (商品名: 泰能, 含亚胺培南 0.5 g) 推荐剂量为 1 g 静脉滴注, q6h, 由不太敏感的病原菌所引起的严重和 (或) 威胁生命的感染最大用量为 2 g 静脉滴注, q6h。该患者为严重血流感染, 肾功能正常, 入院后抗感染治疗给予的哌拉西林/他唑巴坦及亚胺培南/西司他丁剂量不足, 是造成细菌耐药的重要原因之一。

3.3 CR-KP 感染治疗方案分析 为应对 CR-KP 所致感染带来的严重挑战, 不少学者针对其感染的治疗进行了探索, 但目前有关的临床研究资料较少。体外药敏结果显示, 多粘菌素、替加环素、磷霉素和氨基苷类药物对 CR-KP 菌株有良好抗菌活性。CR-KP 的治疗常推荐联合用药^[6-7], 主要包括: ①替加环素为基础的联合, 联合以下一种: 氨基苷类、碳青霉烯类、磷霉素、多粘菌素等; ②多粘菌素为基础的联合, 联合以下一种: 碳青霉烯类、替加环素、磷霉素; ③其他联合: 磷霉素+氨基苷类、氨曲南+氨基苷类等; ④三药联合方案: 替加环素+多粘菌素+碳青霉烯类。研究发现, 上述抗菌药物联合应用的失败率低于单药治疗, 含有碳青霉烯类的联合治疗组的失败率最低, 其中单用碳青霉烯类的疗效与其 MIC 有关, $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 治疗失败率显著低于 $\text{MIC} > 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[6-7]。PK/PD 研究表明, 碳青霉烯类用于 CR-KP 感染治疗需要满足以下条件: ① $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, ②大剂量 (如美罗培南 2 g , q8h) 给药, ③静脉滴注时间延长至 $2 \sim 3 \text{ h}$ ^[8]。

最近, 双碳青霉烯类治疗 CR-KP 菌株的方案引起

了关注,厄他培南联合多尼培南治疗 CR-KP 的研究结果表明^[9-10],联合方案疗效优于单药治疗方案,可能的理论是厄他培南为自杀性底物,碳青霉烯酶与厄他培南之间的相互作用影响了联合治疗方案的活性,碳青霉烯酶对厄他培南的优先亲和力导致碳青霉烯酶消耗,此时高浓度的多尼培南在病原体附近发挥作用,产生协同作用,但该理论需进一步临床研究,以得出可靠的结论。

3.4 CR-KP 感染的抗菌药物目标治疗 一旦获得细菌培养及药物敏感试验结果,应重新审视原有用药方案,进行必要的调整,实施目标治疗。如果原有治疗确实有效,即便与检验结果不符,也不要轻易更改。如果原有治疗效果不佳,必须调整方案,但不能简单地按照药敏报告调整用药,而应结合病情和患者特点综合分析,慎重选择。

入院第 12 天患者出现寒战高热,邀请临床药师会诊。临床药师查阅相关文献资料并结合患者的病情,认为该患者入院后血糖控制良好,肝脓肿引流通畅,血培养及药敏结果可靠,抗感染治疗效果不佳的原因是致病菌对目前使用的抗菌药物产生耐药,需调整抗感染药物治疗方案。该患者血培养为 CR-KP,我院目前无多粘菌素、替加环素、磷霉素等对该病原菌治疗有效的抗菌药物,药敏结果提示亚胺培南 MIC $\geq 16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,鉴于碳青霉烯类 MIC $> 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时治疗失败率显著升高,不建议使用碳青霉烯类。莫西沙星为第 4 代喹诺酮类药物,组织穿透性强,在腹腔组织中浓度高,经肝肾双通道代谢排泄,胆汁浓度高,其 PK/PD 参数优于左氧氟沙星。根据文献报道^[6-7],抗菌药物联合应用疗效优于单药治疗,结合药敏结果及抗菌药物 PK/PD 参数,最终建议选择莫西沙星加阿米卡星的两药联合治疗方案。

患者转入普通外科后,医生考虑该患者存在 MRSA 感染的可能,予哌拉西林/他唑巴坦联合万古霉素抗感染治疗。3 d 后患者病情无改善,临床药师分析认为该患者致病菌明确为 CR-KP,主要矛盾为耐药菌的治疗,并非未覆盖其他致病菌,应行目标性抗感染治疗,建议停用万古霉素,根据会诊意见调整抗感染治疗药物,医生接受建议后患者病情好转出院。细菌性肝脓肿抗感染治疗的疗程一般为 4~6 周,一般可静脉给予抗菌药物治疗 2~3 周后改为口服序贯到 4~6 周以巩固治疗效果^[2]。该患者静脉滴注莫西沙星抗感染治疗 2 周余,疗效显著,因此建议予出院口服莫西沙星序贯治疗,2 周后复查腹部 CT,规律服用降血糖药物并监测血糖。

参与临床会诊是临床药师工作职责中的重要内容,是融入治疗团队的重要方式之一。CR-KP 感染在

我院较为少见,目前尚无确切的治疗方案,临床药师通过会诊对抗感染治疗方案的调整提出合理化的建议,并对患者用药过程中存在的问题及时干预,体现了在药物治疗团队中的作用。临床药师应重视会诊前后工作的衔接,在会诊后主动追踪患者,了解会诊意见是否被采纳,评估治疗效果,并及时对会诊过的病例进行总结和分析,通过不断的临床实践积累经验。

参考文献

- [1] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2015 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J].中国感染与化疗杂志,2016,16(5):685-695.
- [2] 黎洁良.外科感染学[M].北京:人民军医出版社,2012:94-102.
- [3] 徐安,卓超,苏丹虹,等.2005—2014 年中国 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测 [A].//汪复,俞云松,李光辉,等.CHINET 中国细菌耐药性监测十周年资料汇编 [C].2015:39-45.
- [4] PETROSILLO N, GIANNELLA M, LEWIS R, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art [J].Exp Rev Anti Infect Ther,2013,11(2):159-177.
- [5] TEMKIN E, ADLER A, LERNER A, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management [J].Ann NY Acad Sci,2014,1323(1):22-42.
- [6] TZOUVELEKIS L S, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU M, et al. Carbapenemases in *klebsiella pneumoniae* and other enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions [J].Clin Microbiol Rev,2012,25(4):682-707.
- [7] DAIKOS G L, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J].Antimicrob Agents Chemother,2014,58(4):2322-2328.
- [8] DAIKOS G L, MARKOGIANNAKIS A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: when might we still consider treating with carbapenems? [J].Clin Microbiol Infect,2011,17(8):1135-1141.
- [9] BULIK C C, NICOLAU D P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J].Antimicrob Agents Chemother,2011,55(6):3002-3004.
- [10] CECCARELLI G, FALCONE M, GIORDANO A, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J].Antimicrob Agents Chemother,2013,57(6):2900-2901.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]