分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
[2] 白顺民, 范哲. 某院静脉药物调配中心抗肿瘤药物不合理用药分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(4): 239-244.
[3] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019年版)[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(1): 16-47.
[4] 艾超, 冀召帅, 唐蕾, 等. 抗肿瘤药物毒性分级及防护标准的建立与实施[J]. 医药导报, 2019, 38(9): 1238-1240.
[5] 史蕤, 刘红, 张艳华. 基于主观量化评分的抗肿瘤药物高警示分级调研[C]. 中国药学会医院药学专业委员会: 第七届中国药学会医院肿瘤药学大会论文集, 2018: 115-122.
[6] 李静, 张永军, 彭曦. 肿瘤化疗药物信息化分级管理[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 584-586.
[7] 蔡丹青, 王佳坤, 林冠, 等. 医院抗肿瘤药物超说明书使用调查分析[J]. 中国药业, 2019, 28(11): 90-93.
[8] 郝梦琳, 边原, 朱九群, 等. 四川省医务人员抗肿瘤药职业暴露调查分析[J]. 中国药房, 2020, 31(8): 1009-1014.
[9] 陈静, 赵德华, 楚明明, 等. 静脉用抗肿瘤药物临床应用的药学管理[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(3): 1009-1014.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2021-12-31　修回日期:2022-04-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.02.003

· 论著 ·

1 例复杂性泌尿道多重耐药肺炎克雷伯菌感染患儿的药学监护

杨琪琪[1,2],张志清[2],赵一鸣[1],王晓玲[1](1. 首都医科大学附属北京儿童医院,北京　100045;2. 河北医科大学第二医院,石家庄　050000)

[摘要]**目的**:总结并分享临床药师参与治疗儿童复杂性泌尿道多重耐药肺炎克雷伯菌感染的经验。**方法**:临床药师积极参与1例泌尿道多重耐药(产超广谱β-内酰胺酶、丝氨酸碳青霉烯酶)肺炎克雷伯菌感染患儿的抗感染治疗过程,提供抗菌药物选择、调整建议以及药学监护服务。**结果**:临床药师协助临床医师控制了患儿感染,患儿病情好转出院。**结论**:临床药师在临床工作中应主动配合治疗团队,利用自身专业优势,促进临床合理用药以取得更好疗效,缩短患儿住院时间。

[关键词]肺炎克雷伯菌;泌尿道感染;超广谱β-内酰胺酶;耐碳青霉烯酶;阿米卡星
[中图分类号]R725.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)02-0012-03

Analysis of Drug Use in the Treatment of a Child with Complex Urinary Tract Infection Caused by *Klebsiella Pneumoniae*

Yang Qiqi[1,2], Zhang Zhiqing[2], Zhao Yiming[1], Wang Xiaoling[1](1. *Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University*, *Beijing*　100045, *China*; 2. *The Second Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang*　050000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To summarize the anti-infective drug use process of clinical pharmacists participating in the clinical treatment of complex urinary tract infection with *Klebsiella pneumoniae*. **Methods**: A child with urinary tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae* (extended spectrum beta-lactamases, serine carbapenemase) was treated by clinical pharmacists, who actively participated in the selection of antibiotics, the adjustment of antibiotics and pharmaceutical care. **Results**: The clinical pharmacist assisted the clinician to control the infection of the child, and the child was discharged after improvement. **Conclusion**: Clinical pharmacists should actively cooperate with the treatment team in clinical work, and make use of their own professional advantages to promote clinical rational drug use, obtain better therapeutic effects and shorten the hospitalization time of the patient.

[**Keywords**]*Klebsiella pneumoniae*; urinary tract infection; extended spectrum beta-lactamase; carbapenemase-resistant; amikacin

泌尿道感染(urinary tract infection,UTI)是儿科常见的感染性疾病,也是导致儿童肾脏疾病的常见病因之一。婴儿期发病率明显高于其他年龄组[1],常因留置导尿管或者膀胱输尿管反流等尿路畸形而反复出现。多种病原菌均可以引起 UTI,其中肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*,KP)是第二常见肠杆菌科细菌,仅次于大肠埃希菌(*Escherichia coli*,*E. coli*)[2]。CHINET 中国细菌耐药性监测结果(2009-2018)显示儿童菌种分布与成人相似。随着抗菌药物的使用,KP 的耐药率始终保持在较高水平,导致临床治疗的失败和病程迁延,所以积极控制感染尤为重要。本文通过分享临床药师参与的 1 例复杂性泌尿道感染的用药经验,为临床治疗提供参考。

1　病例资料

患儿,女,1 个月 19 d,体质量 5.5 kg,身长 58 cm。主因"间断发热 1 个月余,持续尿检异常 3 周"入院。患儿于 1 月前无明显诱因出现发热,体温最高达 39.0 ℃,余无异常,于外院静脉滴注头孢菌素(具体药物、剂量、疗程不

作者简介:杨琪琪(1993.01-),女,大学本科,药师,主要从事儿童临床药学工作,E-mail: yq820411981@163.com。
通讯作者:赵一鸣(1983.11-),女,硕士,主管药师,主要从事儿童肾内科临床药学工作,E-mail: yawenyiming@163.com。

详)后体温降至正常。3 周前再次出现发热,体温最高达 39.0 ℃,血常规白细胞 20.15×10^9/L,C 反应蛋白(CRP)80.00 mg/L,尿常规镜检白细胞满视野。给予抗生素(具体不详)治疗后体温降至正常。15 d 前,患儿再次出现咳嗽伴呼鸣声,不伴发热,未予治疗。6 d 前复查,血常规:白细胞 9.56×10^9/L,CRP 8.53 mg/L;尿常规镜检:白细胞满视野,未予治疗。1 d 前来我院(北京儿童医院)就诊。入院查体:体温(T)36.3 ℃,脉博(P)122 次/分,呼吸(R)35 次/分,血压(BP)89/57 mm Hg,神清,精神反应正常,呼吸平稳,尿道口及肛周红,余未见明显异常。泌尿道系统超声:左侧重复肾,上半肾及引流输尿管积水,输尿管囊肿,扩张输尿管尿液混浊,符合泌尿道感染;右侧重复肾,上半肾及引流输尿管积水,输尿管开口位置低。血常规:白细胞 13.87×10^9/L、血小板 549×10^9/L、CRP 13 mg/L。入院诊断:泌尿道感染;重复肾;左侧输尿管囊肿;膀胱输尿管反流;左、右两侧上半肾及引流输尿管积水。

2 治疗及转归

患儿住院后经验性给予“注射用头孢曲松钠 0.5 g(90 mg/kg)溶于 0.9%氯化钠注射液 50 mL,静脉滴注,qd”抗感染,第 2 天出现排稀便,先后给予枯草杆菌二联活菌颗粒、蒙脱石散、酪酸梭菌二联活菌散口服对症治疗。患儿体温正常,尿离心镜检白细胞 20~80/HP。2 次尿培养结果显示:肺炎克雷伯菌[产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)、丝氨酸碳青霉烯酶]计数>100 000 cfu/mL,药敏结果示阿米卡星敏感(MIC≤8 mg/L)。给药前行肌酐、尿素氮等肾功能及听力筛查。考虑患儿年龄较小,肾脏尚未发育成熟,故给予低剂量硫酸阿米卡星注射液 10 mg/(kg·d)抗感染,实际给予“0.065 g 溶于 0.9%氯化钠注射液 50 mL,静脉滴注,qd”。用药第 4 天监测阿米卡星血药浓度:谷浓度 0.46 μg/mL,峰浓度 23.75 μg/mL。临床药师建议调整阿米卡星剂量为 15 mg/(kg·d),医师采纳,调整方案为“0.08 g 溶于 0.9%氯化钠注射液 50 mL,静脉滴注,qd”。3 d 后再次监测阿米卡星血药浓度为谷浓度 1.34 μg/mL、峰浓度 58.59 μg/mL,达到有效治疗血药浓度。维持治疗 9 d 后患儿病情恢复良好,尿常规转阴,再次监测听力、肾功能正常,准予出院。

3 讨论

3.1 初始抗菌药物选择

多种病原微生物均可引起 UTI,以革兰阴性菌为主。初次患 UTI 的新生儿、女孩和<1 岁的男孩,主要致病菌为大肠埃希菌[3]。复杂性泌尿道感染(complicated urinary tract infection,CUTI)可为多种细菌混合感染,病原虽也以大肠埃希菌多见,但克雷伯菌属、假单胞菌属和肠杆菌属也在增多[4],也可见革兰阳性菌如肠球菌,罕见情况下还包括金黄色葡萄球菌等[5]。因年龄和泌尿道感染部位不同,临床表现有肾盂肾炎、膀胱炎和无症状菌尿三种形式,其中肾盂肾炎在婴幼儿中占多数,且常有 38.5 ℃以上的发热。对急性肾盂肾炎推荐经验性使用第二代及以上头孢菌素[6]。

本例患儿间断发热 1 个月余,本次为第 2 次 UTI,在外院使用头孢菌素等治疗后效果不佳,且患儿泌尿道系统超声回报尿路畸形,为 CUTI。尿路畸形为 CUTI 的易感因素,如膀胱输尿管反流可使尿液从膀胱逆流到输尿管,甚至肾盂,导致细菌在局部定植,发生感染[7]。本例患儿致病菌考虑以革兰阴性菌为主,尤其长期抗菌药物治疗的患儿抗菌谱会向肠球菌迁移[8],不能排除革兰阳性菌可能。因此,选择抗菌药物应同时覆盖常见革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌。头孢曲松属于第三代头孢菌素,多种革兰阴性菌和革兰阳性菌敏感,包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌等。本例患儿初始经验性给予头孢曲松,后期再根据药敏结果及时调整。

3.2 多重耐药肺炎克雷伯菌感染的治疗

《热病-抗微生物治疗指南(新译第 48 版)》、《国家抗微生物治疗学指南(第 2 版)》建议,对于同时产 ESBLs 和丝氨酸碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌引起的感染可以选择的药物:(1)新型复方制剂,如头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦等,建议基于体外药敏选择用于碳青霉烯耐药菌感染的目标治疗[9],此类制剂在国内药品说明书中尚没有儿童剂量推荐,属于超说明书用药,在无其他药物可用时作为备选;(2)氟喹诺酮类和氨基糖苷类,由于耐药率较高,不推荐用于产 ESBLs 菌株的经验治疗,可作为重症的联合治疗[10],儿童不作为首选;(3)粘菌素和多粘菌素 B,可用于碳青霉烯类耐药菌株感染[10],由于不良反应及易诱导耐药株产生[11],考虑为二线治疗药物;(4)替加环素,该药在尿中浓度低,儿童应用经验有限,对<8 岁儿童可能造成牙齿变色和牙釉质发育不良,只要还有其他可选,就不应使用[11];(5)碳青霉烯类,可以考虑延长碳青霉烯类抗菌药物输注时间[11];(6)磷霉素,可作为非复杂性泌尿道感染的治疗药物,其他系统不作为首选[10],本例患儿为 CUTI,不建议使用。因此,儿童 UTI 可选用的抗菌药物:(1)碳青霉烯类;(2)密切监测下,可选氨基糖苷类、氟喹诺酮类[11]。

3.3 阿米卡星在儿童的合理应用

阿米卡星属于氨基糖苷类抗菌药物,主要经肾小球滤过排出,给药后 24 h 内排出 90%以上,血清除半衰期 2~3 h,适用于铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属等敏感革兰阴性杆菌与葡萄球菌属(甲氧西林敏感株)所致严重感染,是对多重耐药病原菌有效的氨基糖苷类药物之一[12]。阿米卡星单一疗法是治疗 UTI 的有效方法,得到了美国食品和药品管理局的批准,并推荐用于儿童发热性尿路感染(febrile urinary tract infection,FUTI)的治疗[13]。对由产 ESBLs 的大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌引起的 UTI,应用阿米卡星治疗有效[14-15]。现有的随机证据支持氨基糖苷类药物普遍应用于儿科临床中[16-17],并建议对于 MIC≤8 mg/L 的病原体可单用阿米卡星[17]。

阿米卡星说明书推荐剂量“首剂 10 mg/kg,继以 7.5

mg/kg, q12h, 或 15 mg/kg, qd”。医师询问如何选择, 临床药师推荐“每日 1 次给药方式”。分析如下: (1)氨基糖苷类为浓度依赖性抗菌药物, 杀菌作用与药物峰浓度有关, 阿米卡星每日 1 次方案达到的最大有效浓度高于每日 2 次方案[12,18]; (2)循证研究表明, 每日 1 次给药较每日多次给药可获得低毒性的累积反应分数, 即每日 1 次给药耐药风险较低, 对肾小管和内耳的毒性蓄积较少[12]; (3)氨基糖苷类药物有明显的抗生素后效应, 即血清浓度低于预期 MIC 也能持续有效[12]; (4)疗程推荐为每日 1 次足剂量静脉给药, 周期为 7 d, 一般不超过 10 d, 是临床上安全有效的使用方法[19]。医师采纳药师建议。

此外, 氨基糖苷类药物应注意药学监护: (1)监测血药浓度, 能够保证疗效, 又有效减少不良反应的发生[20]。参照《热病-抗微生物治疗指南(新译第 48 版)》及文献[21]建议, 选取合适采血点及每日 1 次给药者血药峰浓度应维持在 56~64 μg/mL, 谷浓度应<1 μg/mL。患儿首次监测, 提示峰浓度不足, 杀菌效果可能不佳, 故建议提高剂量。(2)监测不良反应。耳肾毒性在儿科发生率较低, 延长剂量间隔可能会进一步降低肾毒性[22], 考虑到个体差异仍需密切监测相关指标。根据患儿家族史和个人史可有效预防耳毒性[22]; 用药前进行听力测试, 用药过程中进行行为观察、脑干反应、纯音气导阈值测试等[23]; 监测肾功能指标, 及时根据肾功能调整剂量, 尽可能避免联用其他具有肾毒性的药物[24]。

临床药师应用 PK/PD 理论及阿米卡星血药浓度监测结果优化治疗方案。临床药师在本案例中发挥的作用: (1)解决医师关于阿米卡星的用药频率问题; (2)利用血药浓度监测调整阿米卡星剂量。本例患儿为 1 例复杂性泌尿道多重耐药肺炎克雷伯菌感染病例, 此类患儿很容易导致反复性泌尿道感染, 抗菌药物使用不合理更容易导致多重耐药菌株产生, 给临床治疗带来挑战, 并且造成患者病情迁延和痛苦。所以临床药师应在临床治疗团队中发挥好自身的作用, 利用专业优势参与制定个体化给药方案, 促进临床合理用药。

参考文献:

[1] STEIN R, DOGAN H S, HOEBEKE P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines [J]. Eur Urol, 2015, 67(3): 546-558.

[2] YANG Q, ZHANG H, WANG Y, et al. Antimicrobial susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from Chinese patients with urinary tract infections between 2010 and 2014 [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 192.

[3] 桂永浩. 儿科肾脏系统疾病诊疗规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[4] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[5] EDLIN R S, SHAPIRO D J, HERSH A L, et al. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections [J]. J Urol, 2013, 190(1): 222-227.

[6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 泌尿道感染诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 898-901.

[7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.

[8] 赵一鸣, 刘小荣, 王晓玲, 等. 119 例泌尿系感染住院患儿病原菌及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(10): 49-51.

[9] 佚名. β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)[J]. 中华医学杂志, 2020, 18(10): 738-747.

[10] 周华, 周建英, 俞云松. 多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(12): 984-987.

[11] 何颜霞. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的治疗对策[J]. 中国小儿急救医学, 2016(1): 1-4.

[12] KATO H, HAGIHARA M, HIRAI J, et al. Evaluation of amikacin pharmacokinetics and pharmacodynamics for optimal initial dosing regimen [J]. Drugs, 2017, 17(1): 177-187.

[13] POLAT M, TAPISIZ A. Amikacin monotherapy for treatment of febrile urinary tract infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(4): 378-379.

[14] IPEKCI T, SEYMAN D, BERK H, et al. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumonia* [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(12): 762-767.

[15] MADHI F, JUNG C, TIMSIT S, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in children: a French prospective multicenter study [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190910.

[16] CONTOPOULOS-IOANNIDIS D G, GIOTIS N D, BALIATSA D V, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2004, 114(1): e111-e118.

[17] ALQAHTANI S, ABOUELKHEIR M, ALSULTAN A, et al. Optimizing amikacin dosage in pediatrics based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling [J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(3): 265-272.

[18] TRÉLUYER J M, MERLÉ Y, TONNELIER S, et al. Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants, and children [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(5): 1381-1387.

[19] 关爱武, 李玲. 硫酸阿米卡星注射液临床安全使用方法[J]. 中国医药导报, 2005, 2(20): 41-42.

[20] MUNCKHOF W J, GRAYSON M L, TURNIDGE J D. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses [J]. J Antimicrob Chemother, 1996, 37(4): 645-663.

[21] 彭小林, 范亚新, 张亮, 等. 氨基糖苷类抗生素治疗药物浓度监测的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 104-109.

[22] KENT A, TURNER M A, SHARLAND M, et al. Aminoglycoside toxicity in neonatessomething to worry about? [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(3): 319-331.

[23] CAMPBELL K C M, LE PRELL C G. Drug-induced ototoxicity: diagnosis and monitoring [J]. Drug Saf, 2018, 41(5): 451-464.

[24] GUO X, NZERUE C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity? [J]. Cleve Clin J Med, 2002, 69(4): 289-297.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-02-20　修回日期:2021-04-06)