

1 例新生儿耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌合并金黄色葡萄球菌感染的药学监护

姚芳

作者单位：内蒙古自治区妇幼保健院 药剂科，内蒙古呼和浩特，010010

摘要：目的：探讨细菌感染新生儿抗感染治疗思路与方法，提高临床药师对该类患儿药物治疗的管理水平。方法：1例新生儿因“早产儿、低体重儿、新生儿湿肺”收住入院。入院后呼吸困难进行性加重，予气管插管连接有创呼吸机辅助治疗。入院后初始给予青霉素预防B族链球菌，后感染指标升高，更换为头孢美唑抗感染治疗。治疗第5天气管插管末端培养为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、第13日脐静脉导管培养为敏感金黄色葡萄球菌，临床药师经分析，建议分别给予氨曲南、头孢他啶抗感染治疗，经过积极治疗，患儿细菌培养阴性，感染指标下降，症状好转出院。结果：临床药师和医师共同为患儿合理用药保驾护航，提高了治疗效果，避免了药物不良反应的发生。结论：临床药师在参与重点病例的治疗过程中，将药学理论、研究资料与临床实践相结合，能有效协助医生解决治疗难点，提供药学角度的专业性建议，保证患儿治疗安全有效，体现了临床药师的专业价值，同时在面对新生儿这一特殊患者群体抗感染治疗中积累了经验，进一步为今后患者安全用药提供保障。

关键词：耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、新生儿、临床药师、药学监护

Pharmaceutical care on a case of a neonatal infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*

Yao Fang

1. Inner Mongolia MCH Hospital, pharmacy department, Inner Mongolia Hohhot 010010

Abstract: A neonate was admitted to the hospital due to premature and wet lung of neonate. After admission, trachea cannula culture showed CRKP and umbilical vein catheterization culture showed SA. Clinical pharmacist analyzed and proposal randomized aztreonam or ceftazidime. After aggressive treatment, cultures are negative and Infection took normal, The neonatal was discharged with improved symptoms. Clinical Pharmacists can effectively assist doctors to solve the difficulties in the treatment of key cases, provide professional advice from the pharmaceutical point of view, ensure the safety and effectiveness of treatment of neonatal, reflecting the professional value of clinical pharmacists.

Key words: carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; Neonate;

2019年3月,国家卫健委下发了“关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作”的通知,强调临床药学要参与到感染性疾病的多学科诊疗中,加强临床药师的培养和配备,转变药学服务模式,充分发挥临床药师在感染性疾病诊治中的作用。我院在2011年即开展临床药师工作,至2018年正式固定新生儿科专职临床药师,为新生儿科提供药学服务。

虽然抗菌药物临床应用管理工作在我国如火如荼地开展,但细菌也在无时无刻的同类进行“斗争”。CHINET中国细菌耐药监测结果显示:2018年临床分类菌种中,肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌(SA)分别位列第二、一位,耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率已达到10.1%,2015年至2018年耐药增长快速^[1]。

本文就1例早产儿气管插管末端培养为CRKP,脐静脉(PICC)导管培养为SA感染的病例进行药学监护、分析讨论,为今后相同病例的临床治疗提供参考。

1 病例概况

患儿,男,胎龄32⁺⁵周,顺产于我院,出生体重1840克,羊水清亮,脐带正常,胎盘、胎膜无异常,其母胎膜早破不足18小时分娩,分娩前给予地塞米松1次促胎肺成熟。患儿生后不久出现呼吸困难,进行性加重,伴呻吟、吐沫,无发热、抽搐。于2019年5月9日,出生后1小时转入新生儿科。

入院查体T36.5°C,P150次·分⁻¹,R49次·分⁻¹,BP72/40mmHg。三凹征阳性,呼吸音粗,未闻及啰音。胸片提示:肺透明膜病Ⅲ-Ⅳ期;血常规:WBC 8.22×10⁹·L⁻¹,N 37%,L 24.4%,PLT 195×10⁹·L⁻¹,基本正常。CRP0.06mg·L⁻¹,PCT 0.261ng·mL⁻¹。

2 主要治疗经过

入院后给予气管插管,连接有创呼吸机,气管内滴入固尔苏360mg,促肺成熟。给予青霉素(9万u,q12h,ivgtt)预防B族链球菌(GBS)感染。考虑患儿病情重,开放外周静脉存在一定困难且不能较长时间维持,给予PICC置管。入院第3日(D3)复查感染指标:CRP7.21mg·L⁻¹,PCT 17.89ng·mL⁻¹,较前升高,给予头孢美唑(90mg,q12h,ivgtt)抗感染治疗,同时咨询临床药师是否继续使用青霉素。临床药师查阅患儿母亲情况:早产主因其母宫颈机能不全所致,8年前曾32周早产1女婴,目前体健,当年无GBS感染情况。本次胎膜早破约2小时,分泌物查GBS核酸检测结果尚未回报。考虑GBS感染可能性不大,且患儿已经给予青霉素48小时,故建议停药,医师采纳。

2019年5月13日(D5)患儿生命体征平稳,拔除气管插管,撤除有创呼吸机,改无创呼吸机继续辅助通气。气管插管末端送检细菌培养。三日后培养回报:肺炎克雷伯菌,

亚胺培南、第三、四代头孢菌素类、含酶抑制剂 β -内酰胺类、头霉素类抗菌药物均耐药，庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、环丙沙星、呋喃妥因、氨曲南敏感，诊断 CRKP 感染。临床药师考虑庆大霉素和多粘菌素的肾脏毒性和神经毒性，限制了其在新生儿的应用，喹诺酮类不能用于新生儿，故建议更换敏感药物氨曲南（80mg，q8h，ivgtt）治疗。2019 年 5 月 18 日（D10）再次复查感染指标 CRP0.06mg·L⁻¹，PCT0.251ng·mL⁻¹，较前恢复正常，之后两次送检痰培养，均为正常菌群。2019 年 5 月 21 日（D13）夜间患儿出现青紫 1 次，刺激后缓解，予拔除 PICC 导管，送检细菌培养，二日后培养回报：金黄色葡萄球菌，青霉素耐药，红霉素、万古霉素、头孢哌酮、利奈唑胺等敏感。同时 CRP9.79mg·L⁻¹ 再次升高。考虑万古霉素、利奈唑胺两药级别过高，建议给予即对 SA 敏感，又对产 β -内酰胺酶阴性菌稳定的头孢他啶（0.1g，q12h，ivgtt）治疗。后再次复查 CRP 分别为 5.41mg·L⁻¹、<0.5mg·L⁻¹，2019 年 5 月 30 日（D22）患儿精神反应好，纠正胎龄 35⁺⁵ 周，体重 2.1kg，血培养未见细菌生长，予以出院。

3 临床药学监护

3.1 初始抗感染治疗方案选择

患儿小于 37 周早产，其母 GBS 情况不明，根据“国家抗微生物治疗指南”有预防用药指征^[2]。预防用药应首选青霉素，早产儿和 7 天以内新生儿，一次 5 万 u·kg⁻¹，一日两次^[3]，患儿体重 1.8kg，单次用量 9 万 u，用法用量合理。药师建议密切监测青霉素过敏情况，如有速发型过敏，可更换为红霉素或克林霉素，预防用药 48 小时后停药。

患儿入院第 3 日 CRP、PCT 指标明显升高，考虑存在感染，给予头孢美唑治疗。头孢美唑是治疗新生儿和未成熟婴儿严重感染的一种安全有效的抗生素，需要注意的是，其可能引起使用者维生素 K 缺乏，从而导致低凝血酶原血症、出血倾向等。该患儿入院有纤维蛋白原危急值 0.71g·L⁻¹ 报告，已给予肌肉注射维生素 K₁ 预防出血，嘱密切监护消化道、皮下出血，必要时复查凝血相关指标。

3.2 CRKP 及 SA 治疗方案选择

检出 CRKP 后，药敏试验提示氨曲南敏感，考虑可能与其耐金属酶的特性有关，故药师建议选用氨曲南，但因新生儿临床使用较少，医师对氨曲南的安全性存在疑虑，临床药师解释该 CRKP 所有敏感药物中，以氨曲南对新生儿的毒副作用最低。氨曲南不良反应以过敏反应居多^[4]，表现为皮疹、寒战、呼吸急促等，严重者可致过敏性休克，亦有发热伴药疹不良反应的病例^[5]，大多数不良反应发生在给药 15 分钟内，但也有迟发型过敏反应的报道，发生时间为用药 3-14 天。其他如心律不齐、转氨酶升高、腹泻等不良反应报道均与

说明书已知不良反应一致^[6]。给药时减慢滴速并在开始给药后 20 分钟内加强巡视，可减少或及时发现不良反应。同时注意药物应足量足疗程，以免诱导耐药。该患儿给予 30mg·kg⁻¹，一日两次，用法用量合理。

患儿氨曲南治疗期间虽未再检出 CRKP，但 PICC 置管末端又培养出 SA，为避免再次出现这种不敏感病原菌感染的情况，给予头孢他啶治疗。我国新生儿败血症主要致病菌为以 SA 为主的阳性菌^[7]，头孢他啶对绝大多数肠杆菌科细菌有高度抗菌活性，对 β-内酰胺酶稳定，对院内常见的铜绿假单胞菌抗菌作用强，对甲氧西林敏感葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血性链球菌等阳性菌及厌氧菌中的消化链球菌也具有一定的抗菌活性。患儿生后 16 天，应给予 25-50mg·kg⁻¹^[3]，患儿目前体重 2.0kg，一次 0.1g，q12h，用法用量合理。患儿从入院起已经给予 20 余天的抗菌药物治疗，建议检查 G 试验，避免继发真菌感染。如有腹胀、腹泻、肠鸣音异常等需及时查便常规，必要时给予微生态制剂，以免引起伪膜性肠炎。

4.讨论

CRKP 感染致死率高，治疗难度大，已在很多国家出现和报道^[8-10]，尤其对新生儿健康构成严重威胁，有来自哥伦比亚的学者报道了世界首例儿童 CRKP 感染，随后该地区又在 2014 年报道了一起发生在新生儿重症监护病房的 CRKP 暴发感染^[11]。我国 2018 年新生儿 CRKP 的检出率也高达 15.3%，是所有年龄组中最高的，且呈逐年上升趋势^[1]。我院新生儿以往未检出 CRKP，该病例尚属首例，幸运的是还有氨曲南为敏感药物。考虑可能因为该 CRKP 产金属酶，能水解所有 β-内酰胺类抗生素，唯一不能水解耐金属酶的氨曲南。2018 年我院氨曲南对肺炎克雷伯敏感度为 91.7%，故最终给予氨曲南单药治疗。但此方案未考虑到患儿住院时间长，有 PICC 导管植入，存在院感的高危因素，单用窄谱 β-内酰胺类抗菌药物氨曲南略有欠缺：对后来培养出的金黄色葡萄球菌无抗菌作用。后经查阅资料，有报道新生儿给予美罗培南作为联合用药之一，其治疗有效率较高^[12]，另一项研究也得出磷霉素联合美罗培南治疗新生儿 CRKP 疗效显著^[13]，今后我院在治疗 CRKP 感染时，可根据情况在敏感药物的基础上联用美罗培南。另有国内一例 7 月大患儿，血流感染 KP，药敏显示亚胺培南耐药，美罗培南中介，但予美罗培南联合阿米卡星治疗 2 周效果不佳，改用替加环素治疗有效^[14]。国外有报道替加环素联合氨基糖苷类、环丙沙星治疗儿童 CRKP 感染效果好^[15]，还有专家研究认为多粘菌素在儿童体内的肾毒性及神经毒性较成人发生少，对于肾功能正常的儿童可使用多粘菌素^[16]，这些为我们治疗 CRKP 提供了更广阔的思路。另一方面，应注重采取严密的接触隔离措施，加强科室内部感控监督，尤其是医护人员手

部、新生儿暖箱等部位的细菌监测，避免细菌的携带播散，必要时需对环境进行全面的清洁，甚至停诊消毒。在本病例中，临床药师参与新生儿 CRKP 的药物治疗，保证了治疗的有效性，同时避免患儿的不良反应，今后可以新生儿抗感染治疗为切入点，充分发挥临床药师的专业价值。

参考文献：

- 1.全国细菌耐药监测网.2018 年全国细菌耐药监测报告[R].2018:7-11
- 2.国家卫生计生委合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南（第 2 版）[M].北京：人民卫生出版社，2017：136.
- 3.《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集化学药品与生物制品卷儿童版[M].北京：人民军医出版社，2013：364-395.
- 4.陈华彪，刘兰侠，刘莉.氨曲南致不良反应 65 例文献分析[J].中国药房，2015,26（14）：1956-1958.
- 5.陈凡，段志国，魏天龙，等.注射用氨曲南致药物热伴药疹不良反应及文献复习[J].中南药学 2019,17（8）：1379-1380.
- 6.国家食品药品监督管理总局.总局关于修订注射用氨曲南说明书的公告[Z].2017-02-14.
- 7.史宏伟.新生儿早发败血症病原分析与抗菌药物治疗[J].临床医药文献电子杂志，2019,6（40）：37.
- 8.代强，郑波.2012 美国疾病预防控制中心耐碳青霉烯类肠杆菌控制指南简介[J].中国医学前沿杂志（电子版），2013，5（8）：74-75.
- 9.May CC,Erwin BL,Childress M,et al.Assessment of acute kidney injury in neurologically and traumatically injured intensive care patients receiving large vancomycin doses[J].Int J Crit Illn Inj Sci,2018,8(4):194-200.
- 10.Alessandra M, Giuseppe G, Clara M,et al.Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias.BMC Infect Dis. 2017; 17: 203.
- 11.Chang-Seop Lee, Yohei Doi.Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens [J].Infect Chemother. 2014 Sep; 46(3): 149–164.
- 12.王俊芳，龚小慧，裘刚，等.美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌血症 27 例分析[J].第二军医大学学报，2019,40（7）：812-815.
- 13.YIN D,ZHANG L,WANG A,HE L,CAO Y,HU F,et al.Clinical and molecular epidemiologic

characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/ colonization among neonates in China[J]. *J Hosp Infect*, 2018, 100: 21-28.

14.宋婷, 俞蕙.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌感染并药物热 1 例病例报告[J].*中国循证儿科杂志*, 2015,10 (6) :475-477.

15.Elizabeth A, PharmD, BCPS.Hurtado IC,Trujillo M,Restrepo A,et al.Treatment and Outcomes in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*Bloodstream Infections[J].*Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Apr; 69(4): 357–362.

16.Giancarlo C, Alessandra O, Gabriella E.The role of vancomycin in addition with colistin and meropenem against colistin-sensitive multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing severe infections in a Paediatric Intensive Care Unit[J].*BMC Infect Dis*. 2015; 15: 393.

[通信作者]阿日贡高娃, 女, 主任医师, 主要从事新生儿重症专业。E-mail:
29658882@qq.com

[作者简介] 姚芳, 女, 副主任药师, 主要从事抗感染、呼吸专业临床药师工作。E-mail:
nmmc2006@163.com

基金: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2017MS0818)