

术期合理预防使用抗菌药物可以减少术中和术后的感染率,促进手术切口愈合,缩短住院时间,降低治疗成本。临床药师在参与临床药学服务的工作实践中,发现我院耳鼻喉科医师在围手术期多经验性使用抗菌药物,不了解抗菌药物合理使用原则。

临床药师在参与临床药学服务中,除了参与查房、审核医嘱、对医师进行宣教、提供药物咨询、参与会诊外,每月对围手术期抗菌药物的使用情况进行专项点评,由临床药师与各临床医师组成的处方点评专家组定期对用药不合理的病例进行讨论决定后给予一定的经济处罚。通过临床药师和医师的共同努力,增强了外科医师合理使用抗菌药物的意识,干预后预防用药适应证、预防用药品种、用药时机和时长的不合理率均有所下降,差异均有统计学意义,在促进围手术期合理应用抗菌药物方面取得了明显的效果。此外,我院耳鼻喉科 2020 年 7-12 月的抗菌药物 DDDs 控制在目标值范围内,较干预前有了显著的改善,不仅促进了该病区围手术期抗菌药物使用的规范化和合理化,而且帮助临床医师更加深刻地了解了关于抗菌药物 DDDs 的计算方法和降低抗菌药物 DDDs 的方法,得到了临床医师的肯定和认可,为以后更好地促进临床合理用药奠定了良好的基础。

医院药学服务工作已经不再是单纯的药品调配工作,药师的工作重点也不再是调剂药品,而是以技术服务为主,要努力使自身专业知识水平由粗浅转变到精深^[11]。临床药师将以参与临床药物治疗、实现安全有效经济用药为目标,进一步转变药学服务模式,提高药师服务于患者、服务于临床的积极性,促进临床合理用药,提高医疗质量及药学服务水平。

参考文献:

- [1] 程译文, 凌宗欣. 肠道菌群与婴幼儿过敏性疾病[J]. 中国微生物生态学杂志, 2016, 28(3): 352-355.
- [2] 张建华, 胡润芳. 关注婴幼儿期抗生素使用对儿童哮喘发病的影响[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 101-104.
- [3] 国家儿童医学中心. 中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2017-2020)[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(1): 1-5.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[S]. 国卫办医发[2015] 43 号, 2015.
- [5] LEAPER D J, EDMISTON C E. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection [J]. Journal of hospital infection, 2017, 95(2): 135-136.
- [6] 范利红, 苗彩云. 2010-2014 年医院大肠埃希菌耐药性变迁与抗菌药物使用频度相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 20-23.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法[S]. 卫生部令第 84 号, 2012.
- [8] 程模, 杨培洪, 何霖. 专项处方点评模式对我院清洁手术围术期抗菌药物预防使用的干预效果评价[J]. 中国药房, 2018, 29(3): 293-297.
- [9] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国手术部位感染预防指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(4): 301-314.
- [10] 王桂香, 何靖雅. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与炎症的关系[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(11): 956-961.
- [11] 李丹滢, 李俐, 葛卫红, 等. 药品零加成政策是医院药学转型发展的机遇与挑战[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(23): 2315-2317.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-07-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.003

• 论著 •

1 例肝移植术后耐碳青霉烯大肠埃希菌致血流和腹腔感染患儿的药 学监护

金海荣, 宋燕青, 梁晓宇, 马洁 (吉林大学第一医院, 长春 130021)

[摘要]目的:探讨临床药师在肝移植术后患儿抗感染治疗中的作用。方法:1 例 8 个月患儿肝移植术后合并耐碳青霉烯大肠埃希菌致血流和腹腔感染,经临床药师多次会诊,优化抗感染药物治疗方案,并结合患儿情况,提出美罗培南大剂量用药且延长给药间隔的建议,根据患儿病情变化加用阿米卡星、复方磺胺甲噁唑治疗,同时规避药物相互作用和关注药物不良反应。结果:抗感染治疗有效,患儿治愈出院。结论:临床药师发挥专业特长,协助医师制定治疗方案,对特殊人群的抗感染治疗进行密切监护,提高了临床药物治疗的有效性和安全性。

[关键词]肝移植;抗感染治疗;临床药师;药学监护

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0007-04

作者简介:金海荣(1988.04-),女,大学本科,药师,主要从事临床药学工作,E-mail:445472245@qq.com。

通讯作者:马洁(1986.02-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:cherryraul@sina.com。

Pharmaceutical Care for a Child with Bloodstream and Abdominal Infection Induced by Carbapenem Resistant *Escherichia Coli* after Liver Transplantation

Jin Hairong, Song Yanqing, Liang Xiaoyu, Ma Jie (The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

[Abstract] Objective: To probe into the role of clinical pharmacists in anti-infective therapy of a child after liver transplantation. **Methods:** For an 8-month child with bloodstream and abdominal infection induced by carbapenem resistant *Escherichia coli* after liver transplantation, clinical pharmacists optimized the anti-infective therapy regimen after several times of consultations, suggested high-dose meropenem with prolonged pumping time, and added amikacin and compound sulfamethoxazole according to the child's condition, while avoiding drug interactions and paying attention to adverse drug reactions. **Results:** The anti-infective therapy was effective and the child was cured and discharged. **Conclusion:** Clinical pharmacists give full play to their expertise to assist clinicians in formulating treatment regimens and closely monitor the anti-infective therapy in special populations, thus improving the efficacy and safety of clinical drug therapy.

[Keywords] liver transplantation; anti-infective therapy; clinical pharmacists; pharmaceutical care

感染是肝移植术后的治疗难题,因感染引起死亡的肝移植患者可达 50%~90%^[1]。肝移植患者是碳青霉烯耐药肠杆菌(CRE)定植或感染的高危人群,CRE 对大多数抗菌药物均不敏感,病死率高,一旦出现感染,肝功能及患者的年龄限制了抗菌药物的选择及剂量^[2-3]。儿童肝移植患者因其生理特点,药学监护较成人肝移植患者有许多特殊之处^[4]。本文介绍临床药师对 1 例肝移植术后耐碳青霉烯大肠埃希菌致血流感染和腹腔感染患儿的药学监护,为儿童 CRE 感染合理用药提供帮助。

1 病例资料

患儿,女,8 个月,身高 70 cm,体质量 8 kg。主因“胆道闭锁葛西术后 6 月余,间断发热 3 月余,加重 3 d”于 2019 年 11 月 12 日入院。既往病史:患儿于 6 个月前行胆道闭锁葛西手术,术后以间断发热为主症,体温最高达 38.9℃,无咳嗽、咳痰、腹痛、腹泻,诊断为胆道感染,先后给予头孢吡肟、亚胺培南/西司他丁治疗。患儿 3 天前因再次出现发热,最高体温达 38.5℃,为进一步治疗入住我院。入院查体:体温 38.3℃,脉搏 118 次/分,呼吸 28 次/分。辅助检查:白细胞(WBC) $6.73 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NE%) 0.40,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 74.90 mg/L,肌酸激酶同工酶 42.8 U/L,乳酸脱氢酶 366 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 268 U/L。入院诊断:胆道闭锁葛西术后;胆道感染;心肌损害。

2 诊疗过程及临床药师会诊

患儿入院后于 2019 年 11 月 30 日行活体肝移植术,术后于右膈下置引流管一枚,引流出淡黄色清亮液体。基于国内指南及专家共识推荐^[5-8],我院肝移植团队为预防术后感染,使用更昔洛韦钠(5 mg/kg, q12h)预防巨细胞病毒感染,选用可用于 >4 个月患儿的米卡芬净(1 mg/kg, qd)抗真菌及广谱抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦(60 mg/kg, q12h)预防细菌感染。患儿术后生命体征平稳,无发热,氧分压正常,肺内听诊正常,于术后第 4 天脱离呼吸机改为普通吸氧,复查肝移植血管彩超示血管

及胆道情况良好。术后第 5 天,腹腔引流液较前浑浊,留取引流液培养。术后第 7 天,患儿体温最高达 37.7℃,复查 WBC $22.79 \times 10^9/L$,NE% 0.77,降钙素原(PCT) 2.60 ng/mL,hs-CRP 88.90 mg/L,感染指标明显升高。

12 月 8 日引流液培养回报:耐碳青霉烯大肠埃希菌(CRE)[仅阿米卡星敏感,亚胺培南和美罗培南最小抑菌浓度(MIC)均为 8 mg/L]。临床医师提请临床药师会诊,咨询是否可将抗菌药物升级为亚胺培南。临床药师提醒医师该患儿既往使用亚胺培南抗感染有效,但目前正应用更昔洛韦,考虑药物相互作用,不建议应用亚胺培南,针对患儿引流液培养 CRE,建议给予美罗培南 40 mg/kg, q8h,每次 3 h 泵入。更换治疗方案 2 天后,患儿仍间断频繁发热,感染指标进行性升高,抗感染控制不佳。临床医生留取血培养并第二次提请临床药学会诊,临床药师建议针对 CRE 加用多黏菌素或阿米卡星,与医师和家属商议后,考虑到多黏菌素在幼儿群体用药的安全性和有效性尚不确定,最终方案为加用阿米卡星 7.5 mg/kg, q12h, ivgtt。调整抗感染治疗方案后,患儿感染指标较前下降,WBC $15.76 \times 10^9/L$,hs-CRP 68.95 mg/L, PCT 4.80 ng/mL。但发热仍较为频繁,最高体温达 38.2℃。

12 月 12 日,血培养结果回报:大肠埃希菌 CRE(仅阿米卡星和复方磺胺甲噁唑敏感)。临床医师第三次提请临床药师会诊,临床药师建议在目前用药基础上加用复方磺胺甲噁唑(每片含磺胺甲噁唑 200 mg,甲氧苄啶 40 mg)0.5 片, q12h, 口服。并提醒医师应用复方磺胺甲噁唑应同服碳酸氢钠碱化尿液,以防出现结晶尿等情况。

12 月 17 日调整抗感染治疗方案 5 天后,患儿体温恢复正常,后未再出现发热。复查 WBC $5.98 \times 10^9/L$, NE% 0.48, hs-CRP 9.12 mg/L, PCT 0.08 ng/mL, 复查血培养阴性。

12 月 20 日停用美罗培南及阿米卡星,抗菌药物降级为头孢哌酮/舒巴坦 60 mg/kg, q12h, ivgtt。

12 月 25 日患儿一般状况良好,进奶量正常,已增加辅食,患儿未再发热,拔除腹腔引流管出院。

3 讨论

3.1 患儿存在 CRE 感染的原因分析

本案例中,患儿葛西术后 6 个月,先后 4 次均因胆道感染间断发热于我院治疗,并多次应用碳青霉烯类药物抗感染治疗。碳青霉烯类药物的频繁使用可能是导致内源性 CRE 定植的原因^[9],另外,肝脏移植手术用时长、术中失血较多,定植菌通过受损的肠黏膜屏障或胆肠吻合迁移至腹腔、血流,术后患儿使用大量的激素和免疫抑制剂、引流管的置放均使肝移植患儿的感染率增加^[10]。本案例患儿年龄小,手术复杂,术后 CRE 感染极为少见,抗感染治疗药物选择较为困难,需要临床药师协助医师对患儿进行用药指导和监护。

3.2 患儿 CRE 抗感染方案制定

国内外指南治疗 CRE 方案均推荐联合用药的方式,对于儿童 CRE 感染的药物治疗一线推荐以美罗培南为基础,联合多黏菌素、氟喹诺酮类或氨基糖苷类药物^[11-15]。由于儿童的肝、肾、骨骼等各系统均未发育成熟,在抗菌药物的选择上具有局限性,要综合考虑药效同时兼顾不良反应。<8 岁儿童使用替加环素可能导致牙齿损害;头孢他啶/阿维巴坦缺乏在<18 岁儿童中应用的有效性 & 安全性评价;磷霉素同样缺乏儿童安全相关性研究;氨基糖苷有耳肾毒性的潜在风险,慎用于儿童^[16-18]。本例患儿仅 8 月龄,为安全起见,临床药师建议抗感染的初始治疗首选碳青霉烯类抗菌药物,对于时间依赖型药物美罗培南,基于血药浓度超过 MIC 的时间占给药时间间隔的百分比($fT > MIC$)选择美罗培南给药方案及方式^[19-20]。在本案例中,美罗培南对 CRE 的 MIC 为 8 mg/L,因此临床药师建议通过给予大剂量美罗培南(40 mg/kg, q8h),每次 3 h 泵入的方式增大 fT 以达到治疗目的。但美罗培南单药抗感染治疗的效果不佳,临床药师及时协助医师调整抗感染治疗方案,建议加用多黏菌素或阿米卡星联合治疗^[21-22]。由于多黏菌素在幼儿群体研究较少,安全性和有效性尚不确定^[23],且该患儿在应用阿米卡星之前已查“十五项遗传性耳聋相关基因检测”,结果显示该患儿不含线粒体 DNA12S rRNA 基因突变位点(“一针致聋”的风险较低),因此,在与医师和家属会议后,决定应用阿米卡星。加用阿米卡星后,患儿感染指标有下降,但发热仍未见明显好转,血培养回报同样为复方磺胺甲噁唑和阿米卡星敏感的 CRE,临床药师建议加用复方磺胺甲噁唑。近年来,有报道大肠埃希菌对磺胺类抗药药物敏感性接近 50%^[24],但国内外应用磺胺类治疗 CRE 的报道较少,仅有个案报道复方磺胺甲噁唑联合碳青霉烯类药物治疗 CRE 的成功案例^[25]。本案例中患儿用药 5 d 后发热解除,hs-CRP、PCT、WBC 均降至正常,抗感染治疗有效。事实证明,在该患儿的 CRE 治疗中,多药联合应用发挥了较好的抗感染治疗效果。

3.3 规避潜在的药物相互作用及药物不良反应的监护
制定抗感染治疗药物方案,临床药师需考虑药物对

肝肾功的影响及药物相互作用,在使用碳青霉烯类药物时,选择对肝肾影响比亚胺培南/西司他丁小的美罗培南,且患儿目前应用更昔洛韦,更昔洛韦与亚胺培南联合应用增加神经毒性,可引起惊厥,增加癫痫发生^[26-27]。因此,选择美罗培南规避了潜在药物相互作用并降低不良反应的发生率。另外,患儿年龄较小,使用抗菌药物时应注意不良反应的监护,在使用复方磺胺甲噁唑时,适度增加水摄入量,并加服碳酸氢钠碱化尿液,以促进磺胺甲噁唑代谢产物的排泄,避免结晶尿的产生。临床药师在对肝移植术后患儿这类特殊人群的用药监护中,除用药有效性外还应密切关注患儿用药安全性,协助医师规避潜在的药物相互作用和不良反应,保障患儿用药安全。

临床药师通过参与 1 例肝移植术后耐碳青霉烯大肠埃希菌致血流和腹腔感染的患儿抗感染治疗过程,总结经验。对于该患儿抗感染药物治疗方案的制定,以安全、有效用药为前提,在美罗培南单药治疗效果不理想时,先后加用阿米卡星、复方磺胺甲噁唑联合用药,虽然增加了患儿耳肾毒性的风险,但是临床药师通过加强对患儿的药学监护,规避了不良反应的发生,使患儿经过 1 个多月的治疗,治愈出院。临床药师发挥专业特长,优化给药方案,提高了临床治疗效果和药物治疗的安全性和有效性。

参考文献:

- [1] 卢建军, 刘大钺, 李恒爱, 等. 肝移植术后感染影响因素的临床研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3836-3840.
- [2] 王黎一, 史利克, 王悦, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌菌血症影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3): 321-326.
- [3] 任海霞. 合理使用抗菌药物防治器官移植术后感染[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 296-297.
- [4] 陆晔峰, 夏强, 邱必军, 等. 儿童肝移植术后长期生存的相关问题分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2396-2401.
- [5] 石炳毅, 巨春蓉. 器官移植受者侵袭性真菌病临床诊疗技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 227-236.
- [6] 中国研究型医院学会加速康复外科专业委员会. 儿童肝移植围手术期管理专家共识[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(3): 179-191.
- [7] 夏强. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235-1244.
- [8] 桑福德. 热病-桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 新译第 48 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 221.
- [9] 廖兰凯, 廖雪莲, 康焰. 耐碳青霉烯类肠杆菌防控现状及研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1750-1755.
- [10] 易永祥, 胡亮, 韩建波, 等. 肝脏移植术后感染情况及预防措施[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(13): 3084-3085.
- [11] 胡必杰. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2075-2080.
- [12] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志,

- 2017, 17(1): 82-92.
- [13] 桑福德. 热病-桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 新译第 46 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017: 81.
- [14] 张露方, 耿荣华, 曲芬. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的流行病学特点以及抗生素应用策略[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1008-1014.
- [15] HSU A J, TAMMA P D. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children [J]. Clinical infectious diseases, 2014, 58(10): 1439-1448.
- [16] 吕鹏, 樊晖晖, 陈传涛, 等. 替加环素在儿童多重耐药菌感染中的研究进展[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1194-1198.
- [17] 田东兴, 张泓. 儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌流行病学分析及研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 236-240.
- [18] 权菊香, 赖蓓. 磷霉素临床应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(20): 2067-2069.
- [19] 徐鹏鹏, 葛瑛. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 680-686.
- [20] 罗汕君, 宋香清. 美罗培南 fT>MIC 计算公式的比较及对常见细菌感染的给药方案选择[J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1295-1299.
- [21] 国家卫生计生委医政医管局, 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[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 239.
- [22] 国家卫计委合理用药专家委员会. 耐革兰阴性菌感染诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 56, 84-85.
- [23] 田东兴, 张泓. 儿童碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌流行病学分析及研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(2): 236-240.
- [24] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [25] 鲁京慧, 吴丽娟. 联磺甲氧苄啶治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯杆菌血流感染 1 例[J]. 中国医药科学, 2016, 6(14): 226-228.
- [26] 操银针, 祝亚文. 抗感染药物致中枢神经系统不良反应 503 例国内文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(5): 345-349.
- [27] 刘茂昌, 葛苗苗, 陈渝军, 等. 美罗培南与亚胺培南/西司他汀治疗重症感染疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(10): 785-790.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-11-18 修回日期 2021-05-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.12.004

• 论著 •

1 例美洲爱文菌感染患儿抗感染治疗策略分析

徐小倩^{1,2}, 李莉霞¹ (1. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 2. 安徽省儿童医院, 合肥 230051)

[摘要]目的:探讨罕见病原菌的抗感染治疗策略。方法:临床药师通过了解病原菌种属、致病力及常用治疗药物选择,结合 1 例美洲爱文菌感染患儿病理生理情况,为临床制定抗感染治疗方案提供建议。结果:临床药师协助医师及时、准确地选用抗菌药物、调整治疗方案,患儿病情好转出院。结论:临床药师从病原菌出发,从药物选择和机体对药物反应角度协助医师制定抗感染方案,发挥临床药师专业优势。

[关键词]美洲爱文菌;感染性休克;亚胺培南/西司他丁钠;降阶梯治疗

[中图分类号]R725.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)12-0010-04

Anti-Infective Therapy Strategy for a Child with *Ewingella Americana*

Xu Xiaoqian^{1,2}, Li Lixia¹ (1. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Anhui Children's Hospital, Hefei 230051, China)

[Abstract] Objective: To explore the anti-infective therapy strategy of rare pathogenic bacteria. Methods: Combined with the pathophysiological conditions of a child with *Ewingella americana*, clinical pharmacists provided suggestions for clinical anti-infective therapy regimen by understanding the species, pathogenicity of pathogenic bacteria and selection of commonly used therapeutic drugs. Results: Clinical pharmacists assisted clinicians in selecting antibiotics timely and accurately and adapting the treatment properly, and the child was discharged from the hospital in a better condition. Conclusion: According to pathogenic bacteria, clinical pharmacists assist clinicians to formulate anti-infective therapy regimen from the perspective of drug selection and the body's response to drugs, and give full play to the professional advantages of clinical pharmacists.

[Keywords] *Ewingella americana*; septic shock; imipenem/cilastatin sodium; de-escalation therapy

作者简介:徐小倩(1989.06-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail:18655194476@163.com。

通讯作者:李莉霞(1975.11-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail:lilixia@xinhumed.com.cn。