

临床药师参与儿童泌尿系统感染的药学会诊实践与分析

何翠瑶*,吴青,樊继山*(重庆医科大学附属儿童医院药学部/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

中图分类号 R619^{*}.3;R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0852-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.30

摘要 目的:为临床药师参与儿童泌尿系统感染药学会诊、促进临床合理用药提供参考。方法:回顾性收集2016年1月—2017年1月我院临床药师参与会诊的40例泌尿系统感染患儿资料,并对患儿的尿培养病原菌检出情况、革兰氏阳性及阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况、临床药师会诊情况、转归情况及会诊前后抗菌药物的使用情况进行分析。结果:40例患儿中有37例患儿尿培养呈阳性,共检出58株菌。革兰氏阳性菌以屎肠球菌和粪肠球菌为主,其中屎肠球菌对青霉素、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸钾的耐药率均为100%,粪肠球菌对高浓度庆大霉素、四环素的耐药率大于50%;但两者对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、奎奴普丁/达福普丁及替加环素的敏感度为100%。革兰氏阴性菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,对青霉素、哌拉西林的耐药率均为100%,对阿米卡星的耐药率均较低(大肠埃希菌为21.43%,肺炎克雷伯菌为20.00%)。会诊原因以耐药菌感染的抗菌药物选用为主,其次为混合细菌感染的抗菌药物选用;临床药师会诊意见以加用/换用抗菌药物最多,其次为继续目前治疗。37例患儿接受40例次会诊并调整医嘱后均痊愈出院。会诊前抗菌药物使用较多的为哌拉西林/他唑巴坦(11例)和拉氧头孢(9例),会诊后使用较多的为万古霉素(8例)和阿米卡星(7例)。结论:临床药师参与儿童泌尿系统感染药学会诊,可从药学角度提出建议并调整治疗方案,促进抗菌药物的合理应用、提高治疗效果。

关键词 泌尿系统感染;会诊;临床药师;儿童

Practice and Analysis of Clinical Pharmacists Participating in Pharmaceutical Consultation for Children with Urinary Tract Infection

HE Cuiyao, WU Qing, FAN Jishan (Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Key Lab of Child Development and Disorders, Ministry of Education/Chongqing Key Lab of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for clinical pharmacists participating in pharmaceutical consultation for children with urinary tract infection, and to improve rational drug use in clinic. METHODS: The information of 40 children with urinary tract infection consulted by clinical pharmacists were collected retrospectively from Jan. 2016 to Jan. 2017. The detection of pathogenic bacteria in urine culture, drug resistance of Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria to commonly used antibiotics, clinical pharmacist consultation, outcome, the utilization of antibiotics before and after consultation were analyzed. RESULTS: Among 40 children, urine culture of 37 children was positive, and 58 strains were detected. Gram-positive bacteria were mainly *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*; resistance rates of *E. faecium* to penicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate potassium were 100%; resistance rate of *E. faecalis* to high-concentration of gentamicin and tetracycline was higher than 50%. Both were completely sensitive to linezolid, vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and tigecycline. Gram-negative bacteria were mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; resistance rates of them to penicillin, piperacillin were 100%; all of them showed low resistance to amikacin (21.43% to *E. coli*, 20.00% to *K. pneumoniae*). The main reason for the consultation was the selection of antibiotics for drug-resistant bacteria infection; the following reason was the selection of antibiotics for mixed bacterial infection. The consultation advices of clinical pharmacists were mostly addition or replacement of antibiotics, followed by continuing the current treatment. Totally 37 cases were recovered from the hospital after receiving 40 times of consultation and adjusting medical orders. Before consultation, antibiotics with high utilization rate were piperacillin/tazobactam (11 cases) and roxavidospira (9 cases). After consultation, antibiotics with high utilization rate were vancomycin (8 cases) and amikacin (7 cases). CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in pharmaceutical consultation of urinary tract infection in children, provide suggestions and adjust therapy plan from aspect of pharmacy to promote rational use of antibiotics and therapy efficacy.

KEYWORDS Urinary tract infection; Consultation; Clinical pharmacists; Children

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、抗炎免疫药理学。电话:023-63630481。E-mail:cuiyaohe@126.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学、抗炎免疫药理学。电话:023-63630481。E-mail:river080@163.com

泌尿系统感染(Urinary tract infection, UTI)又称尿路感染,是儿童最常见的细菌感染性疾病之一,虽然多数患儿在急性期可以得到有效控制,但在治愈后6~12

个月内的复发率较高(可达30%),其中一些高危患儿可出现肾瘢痕,进而导致终末期肾脏病的发生^[1]。因此,UTI的有效诊断和治疗对于改善患儿预后至关重要^[2-3]。虽然《泌尿道感染诊治循证指南(2016)》对儿童UTI抗菌药物的使用作了详细和严格的规定^[4],但抗菌药物滥用的现象仍较为常见^[5],这使得细菌的耐药性不断发生改变,给临床治疗带来了一定的困难^[6],故如何正确合理使用抗菌药物已成为临床医师面临的挑战。因此,我院抗感染专业临床药师参与了儿童UTI抗感染治疗的药学会诊及治疗方案的调整,旨在为抗菌药物合理应用提供借鉴,为儿科药学服务提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2016年1月—2017年1月我院临床药师参与会诊的40例儿童UTI资料,所有患儿均为确诊后治疗效果欠佳者。患儿一般资料见表1。

表1 患儿一般资料

Tab 1 General information of children

项目	例数	构成比,%
性别,例		
男性	23	57.50
女性	17	42.50
年龄,岁		
<1	17	42.50
1~3	14	35.00
>3~15	9	22.50
泌尿系统感染症状,例		
有	8	20.00
无	32	80.00
既往史,例		
行泌尿系统手术	17	42.50
合并泌尿系统基础疾病,例		
泌尿系统畸形或尿路梗阻	18	45.00
膀胱输尿管尿反流	6	15.00
合并其他感染性疾病,例		
上呼吸道感染	4	10.00
脓毒性休克	1	2.50
化脓性脑膜炎	1	2.50

1.2 方法

临床药师根据临床科室会诊单,明确会诊目的,结合患儿的临床情况以及尿常规、尿涂片、尿培养及药敏试验等相关辅助检查结果提出会诊意见,并进行后续跟踪。采用Excel 2013软件对患儿的尿培养病原菌检出情况、革兰氏阳性及阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况、临床药师会诊情况、转归情况及会诊前后抗菌药物的使用情况进行归纳整理和分析。

2 结果

2.1 尿培养病原菌检出情况

有37例患儿尿培养呈阳性(尿液标本均来自清洁尿袋或留取的中段尿液,明确有细菌生长,剔除同一患儿

相同部位的重复菌株),共分离出58株菌株(有19例分离出2种不同菌株,1例分离出3种不同菌株,17例分离出1种菌株);其中革兰氏阳性菌28株,革兰氏阴性杆菌27株,真菌3株(菌落计数>10⁵ mL⁻¹或连续两次及以上菌落计数>10⁴ mL⁻¹为尿培养阳性)。尿培养病原菌检出情况见表2。

表2 尿培养病原菌检出情况

Tab 2 Detection of pathogenic bacteria of urine culture

菌种类别	株数	菌落计数,例	
		$>10^5 \text{ mL}^{-1}$	$10^4 \sim 10^5 \text{ mL}^{-1}$
革兰氏阳性菌			
尿肠球菌	21	11	10
粪肠球菌	4	2	2
金黄色葡萄球菌	1		1
腐生葡萄球菌	1		1
腐败希瓦氏菌	1	1	
革兰氏阴性菌			
大肠埃希菌	14	11	3
肺炎克雷伯菌	5	3	2
阴沟肠杆菌	2	1	1
铜绿假单胞菌	2	1	1
嗜麦芽窄食假单胞菌	1	1	
恶臭假单胞菌	1		1
洋葱伯克霍尔德氏菌	1		1
产酸克雷伯菌	1	1	
真菌			
白色假丝酵母菌	3	1	2
合计	58	33	25

2.2 革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况

革兰氏阳性菌以尿肠球菌和粪肠球菌为主,尿肠球菌对青霉素、氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸钾的耐药率均为100%,粪肠球菌对高浓度庆大霉素、四环素的耐药率大于50%;但两者均对利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁、奎奴普丁/达福普丁及替加环素的敏感度为100%。革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况见表3(表中R*为天然耐药)。

2.3 革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况

革兰氏阴性菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主,对青霉素、哌拉西林的耐药率均为100%,对阿米卡星的耐药率均较低(大肠埃希菌为21.43%,肺炎克雷伯菌为20.00%)。革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况见表4(表中R*为天然耐药)。

2.4 临床药师会诊情况

会诊原因以耐药菌感染的抗菌药物选用为主,其次为混合细菌感染的抗菌药物选用;临床药师会诊意见以加用/换用抗菌药物最多,其次为继续目前治疗(40例患儿中有5例因病情会诊了2次,故共会诊45例次)。临床药师会诊情况见表5。

2.5 转归情况

40 例患儿(会诊 45 例次)中有 37 例患儿接受会诊意见(接受会诊 40 例次)(会诊接受率为 88.89%),经调整医嘱后痊愈;未接受会诊意见的 3 例患儿中有 1 例自行

表 3 革兰氏阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Tab 3 Drug resistance of Gram-positive bacteria to commonly used antibiotics [strain(%)]

抗菌药物	屎肠球菌(n=21)	粪肠球菌(n=4)
青霉素	21(100)	0(0)
氨苄西林	21(100)	2(50.00)
高浓度庆大霉素	17(80.95)	3(75.00)
环丙沙星	20(95.24)	0(0)
左氧氟沙星	19(90.48)	0(0)
莫西沙星	19(90.48)	0(0)
克林霉素	R*	R*
红霉素	18(85.71)	1(25.00)
呋喃妥因	4(19.05)	1(25.00)
利奈唑胺	0(0)	0(0)
万古霉素	0(0)	0(0)
替考拉宁	0(0)	0(0)
奎奴普丁/达福普丁	0(0)	0(0)
四环素	16(76.19)	3(75.00)
替加环素	0(0)	0(0)
头孢克洛	R*	R*
阿莫西林/克拉维酸钾	21(100)	0(0)

表 4 革兰氏阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Tab 4 Drug resistance of Gram-negative bacteria to commonly used antibiotics [strain(%)]

抗菌药物	大肠埃希菌(n=14)	肺炎克雷伯菌(n=5)
哌拉西林/他唑巴坦	10(71.43)	3(60.00)
美罗培南	9(64.29)	2(40.00)
青霉素	14(100)	5(100)
头孢吡肟	12(85.71)	4(80.00)
头孢他定	12(85.71)	3(60.00)
环丙沙星	13(92.86)	2(40.00)
左氧氟沙星	11(78.57)	1(20.00)
阿米卡星	3(21.43)	1(20.00)
复方磺胺甲噁唑	13(92.86)	4(80.00)
哌拉西林	14(100)	5(100)
亚胺培南	8(57.14)	2(40.00)
庆大霉素	14(100)	4(80.00)
氨苄西林	14(100)	R*

表 5 临床药师会诊情况

Tab 5 Consultation of clinical pharmacists

会诊原因	例次	临床药师会诊意见,例次				
		继续目 前治疗	调整用 法用量	加用/换 用抗菌药物	减用/停用 抗菌药物	加用/换用 抗真菌药物
耐药菌感染的抗 菌药物选用	22	7	1	13	1	
混合细菌感染的 抗菌药物选用	10	1		7	2	
真菌感染的药物 选用	3					3
药物不良反应	3			1	1	1
抗菌药物疗效评 估及监护	7	2	3	1	1	
合计,例次	45	10	4	22	5	4

出院,2 例出院时尿常规仍未恢复正常。

2.6 会诊前后抗菌药物使用情况

会诊前,有 3 例患儿未使用抗菌药物,4 例患儿使用二联抗感染治疗方案(1 例头孢唑肟联合哌拉西林/他唑巴坦、1 例拉氧头孢联合哌拉西林/他唑巴坦、1 例拉氧头孢联合氟氯西林、1 例拉氧头孢联合哌拉西林/舒巴坦);其他患儿均为使用单一抗菌药物;使用频次较高的为哌拉西林/他唑巴坦(11 例)和拉氧头孢(9 例)。会诊后,37 例接受会诊意见的患儿中有 6 例停用抗菌药物,2 例将原单一用药调整为二联抗感染治疗方案(1 例左氧氟沙星联合哌拉西林/他唑巴坦、1 例头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星),1 例将二联抗感染治疗方案调整为三联抗感染治疗方案(头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星及呋喃妥因),其他均为单一用药调整;使用频次较高的为万古霉素(8 例)和阿米卡星(7 例)。

3 讨论

儿童尤其是婴幼儿 UTI 与先天性泌尿系统畸形密切相关^[7], UTI 常迁延不愈,且易复发,进而使感染的细菌对治疗药物产生耐药性^[8-9];同时,儿童作为特殊人群在抗菌药物的选择上存在一定局限性,这使临床医师对儿童 UTI 的抗感染治疗存在困惑,因此临床药师参与抗菌药物的选择和使用就使得尤为重要。

本研究结果显示,会诊原因以耐药菌感染的抗菌药物选用为主,这与致病菌及药敏试验结果密切相关。有 37 例患儿尿培养呈阳性,共分离出 58 株菌株,革兰氏阳性菌以屎肠球菌和粪肠球菌为主,革兰氏阴性菌以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌为主。屎肠球菌对青霉素类抗菌药物耐药率达 100%,对氨基糖苷类抗菌药物的耐药率也超过了 50%;大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌除对阿米卡星相对敏感外,对其他常用抗菌药物的耐药率均较高。耐药菌的产生一方面与细菌自身特性有关[如屎肠球菌易定植,具有较强的天然耐药性(头孢菌素类抗菌药物及克林霉素类为天然耐药)和获得性耐药性^[10]],另一方面细菌产生耐药性与抗菌药物的使用密切相关——临床使用的抗菌药物越多,细菌耐药性越强、耐药率越高^[11]。

在会诊前对抗菌药物的使用情况进行分析发现,广谱抗菌药物如含酶抑制剂哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类以及第三代头孢菌素类抗菌药物的使用率较高。本研究中有 4 例患儿在病原菌证据不充分的情况下,使用了含酶抑制剂联用第三代头孢菌素类抗菌药物或拉氧头孢抗感染治疗方案,该治疗方案既为无指征用药,又存在联用不合理现象,因此抗菌药物的滥用可能会导致耐药菌株的增加。对于多重耐药菌首先应根据药敏试验结果选择单一敏感抗菌药物,因此临床药师根据尿肠

球菌、大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌的药敏试验结果调整用药方案后,大多数患儿治疗有效。当全耐药菌及多重/泛耐药菌以单一药治疗效果不佳时,可采用舒巴坦复合制剂联用喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌药物。本研究中有2例患儿感染泛耐药大肠埃希菌,给予阿米卡星治疗后效果欠佳,经临床药师会诊后治疗方案分别调整为左氧氟沙星联合哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星,经治疗后疗效显著。另有1例患儿感染全耐药大肠埃希菌,会诊前为单一用药,效果欠佳;经第1次会诊后,给予头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星治疗效果仍不佳,可反复培养出该菌;经第2次会诊后,考虑在二药联用的基础上加用呋喃妥因,治疗后该菌被有效清除。

UTI通常由单一细菌感染引起。有文献报道,儿童UTI常见的病原菌中,革兰氏阴性菌以大肠埃希菌为主,革兰氏阳性菌主要包括粪肠球菌及尿肠球菌等^[6,12]。本研究中,40例UTI患儿的病原谱较广,革兰氏阳性菌株数大于革兰氏阴性菌株数,同时还存在混合细菌感染的情况。这可能与大多数患儿存在泌尿道畸形及不合理使用抗菌药物而引起复杂性尿路感染有关。其中,临床药师对10例混合细菌感染患儿会诊后,提出以下建议:(1)根据药敏试验结果换用窄谱抗菌药物;(2)如单一用药能覆盖不同致病菌则给予单一药物治疗;(3)抗菌药物的用法用量不合理,如哌拉西林/他唑巴坦单次剂量不足且每日给药2次,临床药师会诊后建议增加单次用药剂量及给药频次以增强抗菌效果;(4)对伴有泌尿系统畸形的UTI患儿,疗程应为7~14 d,甚至可达21 d。此外,有1例患儿尿培养出白色念珠菌,临床医师予口服伊曲康唑抗真菌治疗1周后,临床症状无好转,尿培养仍培养出该真菌。临床药师考虑伊曲康唑在尿液中浓度不高,建议换用在尿液中浓度较高的氟康唑。医师采纳建议治疗后该患儿好转。

致病菌往往对一些特殊使用级的抗菌药物敏感,如万古霉素、阿米卡星、左氧氟沙星,这些药物因严重不良反应较多而在儿童中较少使用,甚至禁用,这使得医师在选择药物时存在困惑,临床药师查阅大量文献后,在基于循证医学证据的前提下,并结合病情及征得患儿家属同意,权衡利弊后谨慎使用这些药物。本研究中,有2例患儿肾功能不全,临床医师给予常规剂量万古霉素后,效果欠佳;临床药师根据患儿肾功能和血药浓度监测结果及时调整剂量,并进行药学监护,效果良好。此外,临床药师在鉴别药物不良反应中也发挥了积极作用,如1例患儿使用万古霉素、1例使用氟康唑后发生皮

疹反应,1例使用拉氧头孢联合哌拉西林/他唑巴坦后出现粒细胞减少,临床药师及时鉴别,并给予药学干预,确保了用药的安全性。

临床药师通过分析病原学及细菌耐药情况,参与儿童UTI抗感染治疗。尤其是对耐药菌及混合细菌感染的患儿,临床药师运用药学知识制订个体化治疗方案,并进行药学监护,从药学角度提出建议,促进了抗菌药物的合理应用。

参考文献

- [1] 管娜.欧洲2015年儿童泌尿系感染诊治指南解读[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(5):337-340.
- [2] BECKNELL B, SCHÖBER M, KORBEL L, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(1):81-90.
- [3] SPOORENBERG V, HULSCHER ME, AKKERMANS RP, et al. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(2):164-169.
- [4] 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.
- [5] 陈晓华,李武平,刘冰,等.泌尿系统感染现状及防治研究进展[J].解放军护理杂志,2015,32(16):38-42.
- [6] 陈椰,谢永强,魏青,等.儿童泌尿系感染病原菌分布及耐药性10年变迁[J].临床儿科杂志,2015,33(6):525-527.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组.儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行):七:泌尿系感染诊断治疗指南[J].中华儿科杂志,2010,48(11):814-816.
- [8] 郑方芳,刘晓红,莫樱,等.小儿泌尿系统感染与先天性泌尿系统畸形关系的临床分析[J/CD].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2016,12(1):67-70.
- [9] 郭永强,李恒岩,李博.婴幼儿复杂泌尿系统感染影像学特点临床分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(10):2348-2350.
- [10] 郑世海,田耘博,田进,等.尿肠球菌的分布及耐药性研究[J].检验医学与研究,2015,12(17):2589-2593.
- [11] 刘丹,万小旭,吴宝刚,等.老年患者尿肠球菌感染的临床分布及耐药性分析[J].实用药物与临床,2016,19(4):502-505.
- [12] 付敏,洪艳华,陈前进,等.儿童尿路感染病原菌种类及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5475-5477.

(收稿日期:2017-06-11 修回日期:2018-01-01)

(编辑:陈宏)