

# 1例先天性心脏病合并感染性心内膜炎患儿的用药分析和药学监护<sup>△</sup>

黄春\*,刘滔滔#,蒋霞,唐双意,丘岳(广西医科大学第一附属医院药学部,南宁 530021)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0996-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.27

**摘要** 目的:为感染性心内膜炎患儿的个体化合理治疗提供参考。方法:针对我院2017年4月收治的1例先天性心脏病合并感染性心内膜炎患儿,临床药师全程提供药学监护,依据患儿个体情况,当治疗效果不佳时,及时查阅指南、文献并结合自身工作经验提出用药建议。结果:患儿使用万古霉素常规剂量38 mg/(kg·d)治疗后,万古霉素血药谷浓度低(1.3 μg/mL),治疗效果不佳。临床药师两次提出建议调整万古霉素剂量,第一次调整剂量为45 mg/(kg·d),第二次调整剂量为60 mg/(kg·d),医师均采纳。调整治疗后,患儿体温正常,万古霉素血药谷浓度提高到5.8~6.5 μg/mL,病情得到控制。结论:在万古霉素治疗的儿童感染性心内膜炎治疗过程中,临床药师应全程提供药学监护,密切关注万古霉素的血药谷浓度,以保障患儿合理用药。

**关键词** 儿童;先天性心脏病;感染性心内膜炎;万古霉素;药学监护

## Analysis of Drug Use and Pharmaceutical Care of a Child with Congenital Heart Disease and Infective Endocarditis

HUANG Chun, LIU Taotao, JIANG Xia, TANG Shuangyi, QIU Yue (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for optimizing the treatment of children with infective endocarditis. METHODS: Clinical pharmacists provide whole process pharmaceutical care for a child with congenital heart disease and infective endocarditis admitted to our hospital in April 2017. According to the individual situation of child, when therapy efficacy was poor, medication suggestions were put forward by timely referring to the guide and literature as well as combined with pharmacists' work experience. RESULTS: After treatment with vancomycin at normal dose of 38 mg/(kg·d), the vancomycin blood concentration (1.3 μg/mL) was low, and the treatment effect was poor. Clinical pharmacist made two suggestions to adjust the dose of vancomycin. The first dose was 45 mg/(kg·d), the second dose was 60 mg/(kg·d); pediatrician adopt clinical pharmacist recommendations completely. After treatment, the child's body temperature was normal; vancomycin blood trough concentration increased to 5.8-6.5 μg/mL, and the disease was controlled. CONCLUSIONS: During vancomycin treatment of infective endocarditis in children, clinical pharmacists should provide pharmaceutical care throughout the course and pay close attention to the blood trough concentration of vancomycin in order to ensure the rational use of drugs in children.

**KEYWORDS** Children; Congenital heart; Infective endocarditis; Vancomycin; Pharmaceutical care

感染性心内膜炎(Infective endocarditis)是细菌等微生物感染心内膜所致的一种炎症,年发病率为3/10 000~6/10 000<sup>[1]</sup>,大约60%~70%的感染性心内膜炎发生在有基础性心脏疾病的患者身上。感染性心内膜炎是儿科严重的感染性疾病之一,其院内病死率可高达20%<sup>[2]</sup>。对于应用万古霉素治疗感染性心内膜炎的患儿,因儿童的特殊生理、病理特点,根据说明书常规推荐万古霉素剂量40 mg/(kg·d)进行治疗时,部分患儿的万古霉素血药浓度偏低,治疗效果不佳,因此临床可结合相关治疗指南调整万古霉素剂量。针对我院2017年4月收治的1

例先天性心脏病合并感染性心内膜炎患儿,临床药师全程提供药学监护,并依据患儿个体情况,当用药出现异常时,及时查阅指南、文献并结合自身工作经验提出用药建议,现报道如下。

### 1 病例资料

患儿,女,7岁,体质量23.5 kg。患儿母亲代述患儿自2017年1月起在无明确诱因下出现乏力、消瘦,4月15日在无明确诱因下出现发热,最高体温39.1℃,自行口服复方锌布颗粒后体温降至正常,偶咳嗽,在当地县人民医院就诊行超声检查后建议转我院诊疗。患儿通过门诊检查,怀疑为“室间隔缺损,感染性心内膜炎?”于2017年4月17日收入我院儿科进行治疗。患儿药物过敏史:“注射用青霉素钠”过敏史。入院检查:体温为39℃,脉搏为130次/min,呼吸频率为30次/min,血压为92/55 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa),神志清楚,心率为

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760671)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-5356154。  
E-mail:huangchun991@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0771-5356154。E-mail:58549652@qq.com

130次/min,心律齐,心音有力,胸骨左缘三四肋间可闻及粗糙收缩期杂音,偶咳嗽、气促、双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。辅助检查:白细胞计数为 $10.70 \times 10^9 L^{-1}$ (正常范围 $5.0 \times 10^9 \sim 12.0 \times 10^9 L^{-1}$ ),中性粒细胞百分比为76.3%(正常范围40%~75%),C反应蛋白为110.85 mg/L(正常范围0~10 mg/L)。影像学检查:心脏彩超显示,(1)先天性心脏病-室间隔缺损(膜周型)并膜部瘤形成,室水平左向右分流,(2)室间隔膜部瘤右室面及三尖瓣多发赘生物(绒絮样回声,最大约11 mm×5 mm)形成,(3)三尖瓣轻度关闭不全呈中度肺动脉高压表现;胸片显示,(1)两肺炎性病变,右侧胸腔少量积液,(2)心影稍饱满。入院诊断:先天性心脏病,支气管肺炎,疑似感染性心内膜炎。

## 2 原治疗方案

患儿入院后完善相关辅助检查后,在给予抗菌药物治疗前留取血培养。初始给予头孢哌酮钠/舒巴坦钠1.9 g q8 h联合克林霉素0.3g q12 h抗感染治疗。抗感染治疗8 d后体温下降至37.5~38.8℃。

4月24日患儿血培养结果回报:链球菌属;药敏结果显示:对克林霉素、头孢曲松、左氧氟沙星、万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁均敏感。根据药敏结果,医师决定继续沿用原方案(头孢哌酮钠/舒巴坦钠联合克林霉素)进行治疗。治疗期间患儿体温峰值下降,4月30日患儿体温为38℃,白细胞计数为 $16.39 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比为77.4%,C反应蛋白>192.00 mg/L。复查心脏彩超显示,心内赘生物无明显消退。由此可见,原方案对于患儿的治疗效果欠佳。

## 3 临床药师建议、医师采纳、患儿病情转归情况

5月1日,临床药师结合患儿病情和血培养结果建议医师停用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、克林霉素,改为万古霉素0.45 g q12 h,即38 mg/(kg·d)。医师采纳了临床药师建议。5月2-5日,患儿未见发热。

5月6日,患儿出现发热,体温为38.5℃,白细胞计数为 $12.21 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比为74.1%,C反应蛋白>192.00 mg/L。查患儿万古霉素稳态谷浓度为1.3 μg/mL。临床药师建议调整用药方案:万古霉素剂量改为0.35 g q8 h,即45 mg/(kg·d)。医师采纳了临床药师建议,患儿体温逐渐恢复正常。

5月19日患儿再次发热,最高体温为39.5℃,白细胞计数为 $8.75 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比为53.8%,C反应蛋白>192.00 mg/L。查患儿万古霉素稳态谷浓度为7.5 μg/mL。临床药师建议调整用药方案:万古霉素剂量改为0.35 g q6 h,即60 mg/(kg·d)。临床医师采纳了临床药师建议,5月21日患儿体温恢复正常,血象中的炎症指标逐渐下降。

5月28日患儿行室间隔缺损修补和三尖瓣赘生物切除手术,手术顺利,赘生物切除培养未见细菌与真菌。术后继续治疗2周,患儿治愈出院。患儿住院期间

白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白检测结果见表1,万古霉素血药谷浓度的监测结果见图1。

表1 患儿住院期间白细胞计数、中性粒细胞百分比、C反应蛋白检测结果

Tab 1 Results of WBC, neutrophil rate and C-reactive protein during hospitalization

检查时间	白细胞计数, $\times 10^9 L^{-1}$	中性粒细胞百分比, %	C反应蛋白, mg/L
4月17日	10.70	76.3	110.85
4月24日	12.90	82.2	53.94
4月30日	16.39	77.4	>192.00
5月6日	12.21	74.1	>192.00
5月19日	8.75	53.8	>192.00
5月21日	7.40	61.3	107.88
5月28日	23.48	90.9	19.88
6月9日	14.19	64.5	10.84
6月13日	13.25	52.4	<10.00

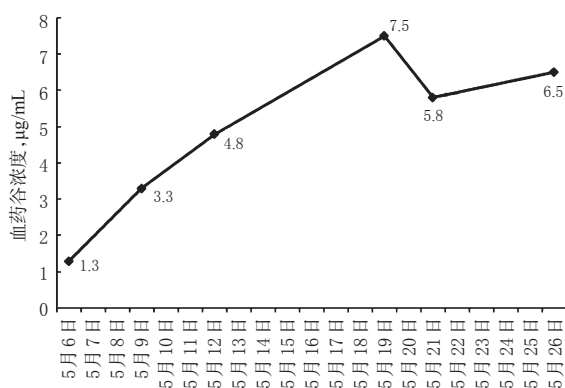


图1 患儿住院期间的万古霉素血药谷浓度监测结果

Fig 1 Results of vancomycin blood trough concentration during hospitalization

## 4 用药调整理由或药学依据

### 4.1 初始治疗方案分析

患儿室间隔缺损,瓣膜多发赘生物危及生命,及时手术治疗是关键点,因感染性心内膜炎不控制而不能手术是整个治疗的难点。2010年中华医学会儿科学分会心血管组制定了《儿童感染性心内膜炎诊断标准建议》<sup>[3]</sup>,2015年9月美国心脏协会(AHA)发布了儿童时期感染性心内膜炎的科学声明2015更新版<sup>[4]</sup>,但感染性心内膜炎治疗尚无统一论,国内感染性心内膜炎治疗中应用抗生素的种类较多而方法不一。该患儿入院时伴高热(39℃)、高中性粒细胞百分比、高C反应蛋白,患儿诊断疑似感染性心内膜炎和肺部感染,有抗菌药物使用指征,初始选用头孢哌酮钠/舒巴坦钠联合克林霉素进行治疗,遴选药物合理。

### 4.2 抗感染治疗方案分析

4.2.1 患儿抗感染治疗药物的选择 4月30日患儿出现发热、炎症指标高现象。临床药师查看患儿后分析:患儿有先天性心脏病的基础病,心脏彩超显示有多发赘生物。感染性心内膜炎的病原菌深藏于赘生物中,赘生物本身无血管供血,机体免疫功能对病原菌不起作用

(右心室感染性心内膜炎除外)。选用杀菌药物的原则为:尽早、足量应用抗生素,清除病原微生物,减少并发症,降低其病死率,防止复发,改善预后。根据2015年欧洲心脏病协会感染性心内膜炎管理指南<sup>[5]</sup>,链球菌引起的感染性心内膜炎患者,青霉素过敏患者,可以选择万古霉素。故临床药师建议医师停用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、克林霉素,改用万古霉素0.45 g q12 h,即38 mg/(kg·d)。

4.2.2 患儿万古霉素剂量调整理由 ①结合治疗药物监测结果。5月6日,患儿出现发热、炎症指标高现象,患儿万古霉素稳态谷浓度为1.3 μg/mL,心脏彩超显示,赘生物吸收不理想,提示患儿治疗效果不佳。临床药师根据患儿情况建议将万古霉素剂量调整为0.35 g q8 h,即45 mg/(kg·d)。调整后,患儿仍有反复发热、炎症指标高现象,5月19日,万古霉素已用19 d,其稳态谷浓度为7.5 μg/mL,提示患儿治疗效果欠佳。期间患儿进行多次血培养,血培养结果显示均为阴性。临床药师查询相关资料,美国感染性疾病学会(IDSA)发布的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染治疗指南提示:感染性心内膜炎患儿万古霉素推荐剂量为15 mg/kg q6 h,推荐级别为B II~II级,并推荐成人和儿童的万古霉素有效谷浓度均提高到15~20 μg/mL,推荐级别为B II~II<sup>[6]</sup>。2011年万古霉素临床应用剂量中国专家共识认为:感染性心内膜炎患儿万古霉素的推荐治疗剂量为15 mg/kg q6 h,静脉滴注。万古霉素血药谷浓度过低(<10 mg/L)易诱导耐药<sup>[7]</sup>,国外有研究已证实应用新推荐用药剂量60 mg/(kg·d)万古霉素进行治疗,效果明显高于剂量40 mg/(kg·d),而不良反应的发生率没有增加<sup>[8]</sup>。还有研究提示,临床上应该在监测血药浓度的同时应用60 mg/(kg·d)万古霉素进行治疗感染性心内膜炎以提高疗效<sup>[9-10]</sup>。因此结合患儿病情,临床药师建议调整用药方案为:万古霉素0.35 g q6 h,即60 mg/(kg·d)。②结合患儿病情。既往推荐的万古霉素维持治疗血药谷浓度5~10 mg/L,近年来国际上所有的指南和共识均建议万古霉素血药谷浓度应保持在10 mg/L以上<sup>[4-6]</sup>。美国IDSA指南提示:在感染性心内膜炎儿童中万古霉素推荐剂量15 mg/kg q6 h,在重症感染儿童中推荐万古霉素有效谷浓度均提高到15~20 μg/mL<sup>[6]</sup>。5月19日患儿万古霉素用量为60 mg/(kg·d),血药谷浓度仍未达到10 μg/mL,但患儿感染得到控制,故不再进行剂量调整。

4.2.3 患儿万古霉素血药谷浓度偏低分析 根据说明书推荐剂量20~40 mg/(kg·d),患儿首次使用万古霉素剂量为38 mg/(kg·d),5月5日测万古霉素稳态谷浓度为1.3 μg/mL。临床药师在回顾性分析患儿万古霉素从初始剂量38 mg/(kg·d)到剂量为60 mg/(kg·d),患儿的谷血药浓度多次监测未达到10 μg/mL。综合文献分析,Goutelle S等<sup>[11]</sup>对295例、435份万古霉素血清谷浓度数

据分析,对于年龄1个月~18岁肾功能正常患者,要达到10 mg/L水平,所需要的剂量应为70 mg/(kg·d),若要达到15 mg/L水平,其剂量应该是85 mg/(kg·d),因此要达到血清万古霉素治疗目标,增加万古霉素的剂量是必需的。Giachetto GA等<sup>[12]</sup>研究结果也与上述结果一致,目前儿科所使用的万古霉素推荐剂量治疗严重感染剂量不足。Le J等<sup>[13]</sup>在2003—2011年期间,监测702例、1 660例次万古霉素血药浓度数据,对于75%以上患儿要达到药-时曲线下面积(AUC)/最小抑菌浓度(MIC)>400目标,万古霉素的剂量达到60~70 mg/(kg·d)是必要的。田超等<sup>[14]</sup>通过检索数据库对8项队列研究,包括1 315例儿童患者进行Meta分析,儿科患者使用万古霉素≤40 mg/(kg·d)时,多数无法达到治疗效果。

综上,本例患儿万古霉素血药浓度未达到10 μg/mL,笔者分析原因考虑与儿童代谢旺盛、药物用量不足、排泄较快等有关。

### 4.3 药学监护方案

4.3.1 药品不良反应的监测 万古霉素的不良反应主要包括耳毒性、肾毒性、静脉滴注相关性不良反应及血液系统毒性等。患儿在治疗过程中应严密观察不良反应,临床药师建议医师应定期复查尿常规及肝、肾功能,监测血药浓度和听力。该患儿治疗过程中未出现过敏反应与肝、肾功能损害。

4.3.2 提醒护士注意万古霉素静脉滴注时间 临床药师发现在该患儿医嘱中没有注明万古霉素静脉滴注时间。迅速滴注万古霉素可发生类过敏反应,如出现皮肤发红,并且快速滴注有时伴有低血压或休克样表现,而且配制液浓度和滴注速度也与血药的峰浓度、谷浓度有关。临床药师提醒医师开医嘱时备注万古霉素滴注时间大于1 h。

## 5 结语

万古霉素的安全治疗范围窄、患者的个体差异大、影响因素多,临床上容易发生不良反应或疗效不佳的现象。本例患儿为先天性心脏病合并感染性心内膜炎,综合指南和患者实际情况予以万古霉素治疗,采用个体化方案后取得了良好疗效。在临床实践中临床药师应与临床医师密切配合,综合分析影响血药浓度的多方面因素,个体化制订治疗方案,以便更好地为患者服务。

## 参考文献

- [1] HOEN B, ALLA F, SELTON-SUTY C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France[J]. *JAMA*, 2002, 288(1): 75-81.
- [2] CHU VH, CABELL CH, BENJAMIN DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis[J]. *Circulation*, 2004, 109(14): 1745-1749.
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 儿童感染性心内膜炎的诊断标准建议[J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(12):

# 我院产科患者妊娠期用药情况分析<sup>△</sup>

张延菲\*,雷莹,王璟文,杨纓,张晓庆\*(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院药剂科,上海200030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0999-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.28

**摘要** 目的:分析我院产科患者妊娠期用药特点,为促进产科合理用药提供参考。方法:利用医院信息系统,随机抽取在我院2015年1月—2017年12月生产妇女的处方。每月抽取30例记录其生产方式及妊娠结局,汇总其妊娠期在我院的所有用药情况,对新生儿结局和妊娠不同时期用药病例数、品种数、用药频度进行统计分析,并对妊娠不同时期用药进行合理性评价。结果:共收集有效患者1 076例,患者年龄在21~30、31~34、35岁及以上的分别为528、343、205例,剖宫产分娩、自然分娩的分别为462、614例,单胎、双胎的分别为1 041、35例。新生儿评分(APGAR)8~10分者1 089例、4~7分者20例、0~3分者2例,低出生体质量儿96例,出生发育异常者4例。患者妊娠期用药率高达96.65%(1 040/1 076),其中孕早期、孕中期、孕晚期患者的药品使用率分别为55.19%(574/1 040)、99.42%(1 034/1 040)、57.98%(603/1 040)例,涉及药品137种。用药频度前3的药品分类,孕早期分别为消化道和代谢方面的药物、扶正剂(中成药)、生殖系统的性激素和调节剂;孕中期分别为消化道和代谢方面的药物、泌尿生殖系统药和性激素、心血管系统药物;孕晚期分别为消化道和代谢方面的药物、血液和造血器官药物、除性激素和胰岛素外的全身激素制剂。妊娠早期存在不合理用药情况,生产结局存在发育异常情况,但发育异常与用药相关性未能确定。结论:产科患者妊娠期用药率较高,用药频度以孕中期最高,不同时期用药类别基本符合妊娠期流行病学特点。但妊娠期用药存在一些不合理用药问题,存在安全隐患,有待进一步整治;妊娠不良结局与用药的相关性未能确定,有待大样本数据证实。

**关键词** 妊娠期;用药情况;用药类别

- 913-915.
- [4] BALTIMORE RS, GEWITZ M, BADDOUR LM, et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1487-1515.
- [5] 梁峰,胡大一,沈珠军,等. 2015年欧洲心脏病学会关于感染性心内膜炎治疗指南解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 15(4): 302-309.
- [6] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18-e55.
- [7] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(11): 641-646.
- [8] FRYMOYER A, HERSH AL, BENET LZ, et al. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(5): 398-402.
- [9] MARCOS LA, CAMINS BC. Successful treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* pacemaker lead infective endocarditis with telavancin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(12): 5376-5378.
- [10] MARQUES-MINANA MR, SAADEDDIN A, PERIS JE. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(5): 713-720.
- [11] GOUTELLE S, NEELY M, BLEYZAC N. Comment: assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(9): 1171-1172.
- [12] GIACHETTO GA, TELECHEA HM, SPERANZA N, et al. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(6): e250-e254.
- [13] LE J, BRADLEY JS, MURRAY W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(4): e155-e163.
- [14] 田超,史强,赵紫楠,等. 儿科患者万古霉素应用剂量有效性的Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(16): 1997-2000.

△ 基金项目:上海市优秀青年临床药师培养计划(No.沪卫计药政[2018]1号);上海交通大学医学院医院药学科研青年基金(No. JDYX2016QN021);上海交通大学医学院医院药学科研重点基金(No. JDYX2017ZD004)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-64078221。E-mail: jxzhangyanfei@163.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:021-64078221。E-mail: zxqkitten@163.com

(收稿日期:2018-12-08 修回日期:2019-02-18)  
(编辑:邹丽娟)