

临床药师对难治性嗜麦芽窄食单胞菌脓毒血症患儿的药学监护[△]

陈 辞^{1*}, 李 卓¹, 阳 波¹, 王胜峰^{2#}(1. 南华大学衡阳医学院/南华大学附属第一医院药学部, 湖南 衡阳 421001; 2. 中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013)

中图分类号 R969.3;R725.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2911-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.17



摘 要 目的:探讨临床药师在儿童难治性嗜麦芽窄食单胞菌脓毒血症治疗中的药学监护,为该病患儿的治疗提供参考。方法:临床药师参与难治性嗜麦芽窄食单胞菌脓毒血症患儿的诊疗过程。根据患儿的病理生理特点及抗菌药物的药动学/药效学特性,临床药师建议抗感染方案调整为头孢哌酮钠舒巴坦钠 160 mg/(kg·d),每 8 h 给药 1 次+左氧氟沙星 10 mg/kg,每 12 h 给药 1 次;针对患儿全身炎症反应重的临床表现,临床药师建议加用甲泼尼龙琥珀酸钠 1 mg/kg,每 12 h 给药 1 次抗炎辅助治疗;同时,临床药师在整个治疗过程中对患儿进行个体化用药监护(包括头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度监测、不良反应监测以及氧气雾化给药教育等),并对患儿随访 1 年。结果:医师采纳临床药师的建议。患儿的脓毒血症得以控制,病情好转予以出院;随访中患儿未出现软骨及关节损伤等不良反应。结论:免疫力低下、入住重症监护病房时间长、气管插管、恶性肿瘤等是嗜麦芽窄食单胞菌感染的高危因素。头孢哌酮钠舒巴坦钠的治疗药物监测在儿童重症感染治疗中非常必要,权衡利弊、满足一定条件后,儿童可以使用喹诺酮类抗菌药物抗感染;在有效的抗感染治疗下,小剂量糖皮质激素可减轻脓毒血症患儿全身炎症反应。

关键词 儿童;难治性;嗜麦芽窄食单胞菌;脓毒血症;药学监护

Pharmaceutical Care for a Child with Refractory *Stenotrophomonas maltophilia* Sepsis by Clinical Pharmacist

CHEN Ci¹, LI Zhuo¹, YANG Bo¹, WANG Shengfeng²(1. Hengyang Medical School, University of South China/Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hunan Hengyang 421001, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pharmaceutical care for a child with refractory *Stenotrophomonas maltophilia* sepsis by clinical pharmacists, and to provide reference for the treatment of children with this disease. METHODS: Clinical pharmacist participated in drug therapy for a child with refractory *S. maltophilia* sepsis. Based on the pathophysiological characteristics of the child and the PK/PD characteristics of the antimicrobials, clinical pharmacists suggested that the anti-infection regimen should be adjusted as cefoperazone sodium and sulbactam sodium 160 mg/(kg·d), every 8 hours combined with levofloxacin 10 mg/kg, every 12 hours. For clinical manifestations of severe inflammatory reaction, the clinical pharmacist suggested receiving methylprednisolone sodium succinate 1 mg/kg additionally, every 12 hours, for anti-inflammatory adjuvant therapy. At the same time, clinical pharmacist provided individualized pharmaceutical care (including the detection of blood concentration of cefoperazone sodium and sulbactam sodium, the detection of ADR and medication education of oxygen atomization) during the treatment, and followed up the child for one year. RESULTS: The doctors adopted the suggestions of clinical pharmacists. The sepsis was controlled, the child's condition were improved and then discharged. During the follow-up, the child did not suffered from ADR, such as cartilage and joint injury. CONCLUSIONS: Hypoimmunity, long stay in intensive care unit, endotracheal intubation and malignant tumor are the high risk factors of *S. maltophilia* infection. The monitoring of therapeutic drugs of cefoperazone sodium and sulbactam sodium is very necessary in the treatment of severe infection in children. After weighing the advantages and disadvantages and meeting certain conditions, children can use quinolones for anti-infection; based on the effective anti-infection treatment, low-dose glucocorticoid can reduce the systemic inflammatory response in patients with sepsis.

KEYWORDS Children; Refractory; *Stenotrophomonas maltophilia*; Sepsis; Pharmaceutical care

△ 基金项目:衡阳市科技计划项目(No.2020jh042756);湖南省医学会医学科研基金-临床药学项目(No.HMA202001011)

* 主管药师,硕士。研究方向:小儿用药。电话:0734-8578928。
E-mail:chenci871221@163.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:小儿用药。电话:0731-88618458。E-mail:75789702@qq.com

嗜麦芽窄食单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)是一种低毒力、非发酵革兰氏阴性杆菌,广泛存在于自然界中。近年来,随着广谱抗菌药物的广泛使用以及气管插管等侵入性操作的增加,该菌逐渐成为院内感染主

要的条件致病菌,尤其易导致免疫力低下的患者出现感染^[1]。嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药物天然耐药^[2],大大缩小了临床可用于治疗该菌感染的抗菌药物选择范围,从而增加了临床抗感染治疗的难度。血流感染是嗜麦芽窄食单胞菌感染常见的临床综合征,其预后差^[3];另有回顾性病例对照研究表明,嗜麦芽窄食单胞菌血流感染患者死亡的风险比是同期住院的非嗜麦芽窄食单胞菌血症患者的8倍^[4]。本文探讨分析1例小儿难治性嗜麦芽窄食单胞菌败血症,根据患儿病原菌药敏试验报告、感染严重程度以及抗菌药物的药动学/药效学(PK/PD)特点,结合患儿病理生理特点,在循证证据支持和患儿家属知情同意下制定了适宜的治疗方案,有效控制了患儿病情。现报道如下,期望为儿童嗜麦芽窄食单胞菌重症血流感染的治疗提供参考。

1 病例资料

患儿,男,9个月,体质量9 kg,因“反复发热4 d”于2020年1月入住于中南大学湘雅三医院儿科。患儿平素身体体质一般,入院前20余天曾因重型“手足口病”于外院儿科重症监护病房(PICU)治疗,入住PICU期间接受头孢呋辛、阿奇霉素、美罗培南抗感染以及还原型谷胱甘肽护肝等治疗,出院时患儿一般情况尚可。

患儿入院查体如下:体温39.1℃(腋温),脉搏145次/min,呼吸36次/min,血压89/62 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患儿颈部可扪及数个花生粒大小的淋巴结,唇黏膜红润,口腔黏膜无溃疡或充血,咽部有充血,扁桃体不大。患儿肺部呼吸音粗,未闻及干湿啰音。患儿腹部平坦,腹式呼吸存在,脾肋下2.5 cm可触及,肝肋下2.5 cm可触及。患儿克氏、布氏、巴氏征均为阴性。

患儿辅助检查结果如下:血常规示白细胞(WBC) $17.62 \times 10^9 L^{-1}$ ↑ (“↑”表示高于正常范围),中性粒细胞百分比(N%)36.6% ↓ (“↓”表示低于正常范围),C反应蛋白(CRP)24.15 mg/L ↑,红细胞沉降率(ESR)37 mm/h ↑;降钙素原(PCT)0.28 ng/mL ↑;血涂片示未见异型淋巴细胞,可见中毒颗粒;肝功能示丙氨酸转氨酶(ALT)218 U/L ↑,天冬氨酸转氨酶(AST)111 U/L ↑;病毒四项示抗EB病毒衣壳抗原免疫球蛋白G(IgG)抗体阳性;胸片示支气管炎。

患儿入院诊断如下:(1)发热原因待查,考虑为传染性单核细胞增多症? 支气管肺炎?(2)肝功能异常。

2 主要诊疗经过及药学监护

2.1 主要诊疗过程

患儿1月6日入院后暂予头孢地嗪抗感染、注射用还原型谷胱甘肽护肝、小儿牛黄清心散清热镇惊对症治疗。入院第4天,患儿仍反复高热,最高体温达40℃,发热时伴寒战、面色苍白、口唇发绀、四肢冰凉,精神反应差,予退热药物后体温可降至正常。入院第1天的血培养结果回报提示嗜麦芽窄食单胞菌感染,对米诺环素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑敏感。该患儿9月龄,临床

主要表现为高热、发热时伴寒战,查体肝脾大、咽部肿痛,入院时血常规示白细胞明显升高、CRP水平升高、脉搏加快,而血培养回报示嗜麦芽假单胞菌感染,故临床考虑诊断为脓毒症。患儿入院第4天仍有高热,感染中毒症状重,且嗜麦芽假单胞菌系少见的致病菌,对碳青霉烯、头孢菌素等抗生素均耐药,故临床药师根据血培养药敏试验结果及《中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识》选用复方磺胺甲噁唑片0.27 g(每12 h给药1次,口服)联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠0.48 g(每8 h给药1次,静脉滴注)抗感染治疗^[5],并予人免疫球蛋白提高免疫力、开喉剑喷雾缓解咽部疼痛等对症治疗。

入院第5天,患儿仍反复高热,临床医师查体发现其腹部及颈部有大片皮疹,考虑由复方磺胺甲噁唑引起皮疹的可能性大,故停用复方磺胺甲噁唑,并予以葡萄糖酸钙注射液抗过敏治疗。而后患儿病情重,临床医师权衡利弊,在充分告知患儿家属左氧氟沙星潜在的不良反应并获得家属知情同意及签字后,加用左氧氟沙星注射液0.1 g(每天给药1次,静脉滴注)抗感染治疗。为评估头孢哌酮钠舒巴坦钠的有效性及安全性,临床药师建议监测该药物的稳态血药浓度。临床医师予以采纳,治疗药物监测(TDM)结果回报:头孢哌酮25.6 μg/mL、舒巴坦11.8 μg/mL。临床药师经查阅文献[6-7],结合患儿复查的炎症指标呈下降趋势,认为患儿的血药浓度尚可,继续之前头孢哌酮钠舒巴坦钠的给药方案。

入院第7~8天,患儿腹部及颈部的皮疹基本消退,但相继出现咳嗽、咳痰伴喘息及腹泻等症状。临床医师给予患儿小儿咳嗽糖浆止咳、布地奈德混悬液+硫酸特布他林雾化液氧气雾化抗炎平喘、蒙脱石散+双歧三联活菌散剂止泻等对症治疗。

入院第9天,患儿仍反复高热,最高体温为39.6℃(腋温),发热时伴寒战,面色苍白,脉搏151次/min,呼吸40次/min,精神反应欠佳。考虑患儿病情危重,故转入PICU继续治疗。复查血常规及炎症指标结果回报:WBC $10.44 \times 10^9 L^{-1}$ 、N% 37.7% ↓、CRP 68.69 mg/L ↑、PCT 0.16 ng/mL ↑。临床药师会诊考虑患者为婴幼儿,对左氧氟沙星的代谢速度较成人快,故0.1 g,每日1次的给药剂量不能达到有效血药浓度。临床药师通过查阅UpToDate临床决策支持系统及参考相关指南后发现,6个月~5岁儿童的左氧氟沙星推荐给药剂量为8~10 mg/kg,每12 h给药1次,故临床药师建议调整左氧氟沙星注射液为0.1 g,每12 h给药1次^[8]。同时,针对患儿反复高热、伴有全身炎症反应的临床表现,根据《拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南》^[9],临床药师建议加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1 mg/kg(每12 h给药1次,静脉滴注)进行抗炎辅助治疗,临床医师予以采纳。

入院第11天,患儿体温恢复正常,咳嗽、咳痰、精神

反应较前好转。入院第14天复查血常规、CRP及肝功能示:WBC $9.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、N% 44.8% ↓、CRP 25.38 mg/L ↑、ALT 44 U/L ↑、AST 39 U/L。入院第18天,再次复查血常规及CRP示:WBC $9.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、N% 41.8% ↓、CRP 10.38 mg/L ↑。血培养回报无菌生长;患儿病情好转,无发热,无咳嗽、咳痰、腹泻等症状,精神反应尚可;查体咽部无充血,双侧扁桃体无肿大,双肺呼吸音清,予以出院。患儿出院带药如下:左氧氟沙星片0.1 g(每12 h给药1次,口服)序贯治疗5天。出院诊断如下:1)脓毒血症(嗜麦芽假单胞菌感染);2)急性支气管肺炎;3)肝功能异常。患儿住院期间抗感染治疗方案如表1所示。

表1 患儿住院期间的抗感染治疗方案

Tab 1 Anti-infection treatment plan during hospitalization

药物名称	给药剂量	给药频次	给药途径	用药时间
注射用头孢地噻钠	0.45 g	每12 h给药1次	静脉滴注	d ₁₋₃
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	0.48 g	每8 h给药1次	静脉滴注	d ₁₋₁₈
复方磺胺甲噁唑片	0.27 g	每12 h给药1次	口服	d ₁
左氧氟沙星注射液	0.1 g	每天给药1次	静脉滴注	d ₃₋₈
左氧氟沙星注射液	0.1 g	每12 h给药1次	静脉滴注	d ₉₋₁₈

2.2 药学监护

2.2.1 头孢哌酮钠舒巴坦钠血药浓度监测 该患儿病情危重,临床医师根据药品说明书给予其头孢哌酮钠舒巴坦钠的剂量为严重感染的最大剂量 160 mg/(kg·d)。临床药师考虑该患者为婴幼儿,药物代谢个体差异显著,可导致头孢哌酮钠舒巴坦钠的PK/PD发生显著变化。此外,婴幼儿的血脑屏障发育不完全,药物易透过血脑屏障到达中枢系统,故须警惕头孢哌酮钠舒巴坦钠浓度过高而引起相关性脑病的不良反应。因此,临床药师建议监测头孢哌酮钠舒巴坦钠的血药浓度来评估其疗效及风险。临床医师接受临床药师的建议,在头孢哌酮钠舒巴坦钠第5次给药前30 min抽血监测其血药浓度,结果回报:头孢哌酮 25.6 μg/mL,舒巴坦 11.8 μg/mL。由于目前美国临床和实验室标准化协会(CLSI)无该药的药敏试验折点,且引起抗生素相关性脑病的上限浓度也无统一标准,因此临床药师通过查阅相关文献发现,在重症感染患者中,以游离血药浓度水平维持在目标菌群的1~4倍最低抑菌浓度(MIC)之上的时间百分比达到100% (100% fT > 1~4倍 MIC)为PK/PD目标值,100% fT > 10倍MIC为安全上限阈值^[6-7]。同时临床药师查阅到头孢哌酮钠舒巴坦钠对嗜麦芽假单胞菌的50%抑菌浓度(MIC₅₀)为8 μg/mL、MIC₉₀为16 μg/mL^[10],结合患儿临床疗效和用药安全,考虑头孢哌酮钠舒巴坦钠给药方案安全有效,建议继续按之前的给药剂量治疗。

2.2.2 不良反应的监测 不良反应的监测要点如下:①充分告知患儿家属甲泼尼龙琥珀酸钠、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星注射液等药物潜在的不良反应,并通过每日查房对其可能发生的不良反应进行监测。②在患儿使用复方磺胺甲噁唑后第2天,临床药师查体发现其

腹部及颈部有大片皮疹。临床药师根据药品不良反应的评价标准,考虑患儿皮疹很可能是复方磺胺甲噁唑引起的过敏症状,故建议立即停药,并给予葡萄糖酸钙注射液抗敏治疗。同时临床药师告知患儿家属,患儿对复方磺胺甲噁唑过敏的可能性大,今后就诊时须告知临床医师患儿有磺胺类药物过敏史。③目前,喹诺酮类药物用于儿童仍存在争议,因此临床药师在该患儿出院后6个月及1年时进行了2次随访,结果患儿未出现明显软骨及关节损伤的不良反应。④静脉滴注人免疫球蛋白的过程中可能会出现寒战、高热等输液反应,因此临床药师建议护士缓慢滴注该药;同时,由于大剂量的人免疫球蛋白会干扰抗体的产生,故临床药师告知家属在9个月内患儿不宜进行麻疹、风疹、腮腺炎等减毒活疫苗的预防接种。

2.2.3 氧气雾化给药教育 患儿在住院期间出现咳嗽、咳痰伴喘息,临床予以氧气雾化抗炎平喘治疗。临床药师给患儿家属介绍了雾化给药的特点、目的及注意事项,对雾化给药进行了示范操作,并嘱咐家属:患儿在使用布地奈德混悬剂雾化后要坚持给其清洗口腔及颜面部,以减少患儿出现声音嘶哑、口腔真菌感染的风险及减少药物对皮肤的刺激。

3 讨论

3.1 嗜麦芽窄食单胞菌血流感染的高危因素

嗜麦芽窄食单胞菌是一种条件致病菌,尽管其毒力和致病性较低,但在免疫缺陷患者和入住重症监护病房(ICU)的患者等特殊人群中可诱发严重的感染,以呼吸道感染和血流感染最为常见^[11]。大量研究表明,免疫力低下或使用免疫抑制剂、ICU入住时间长、气管插管或气管切开、留置中心静脉导管、恶性肿瘤、长期暴露于广谱抗生素等是嗜麦芽窄食单胞菌感染的高危因素^[5,12-13]。Hotta等^[14]在研究中发现既往30 d内使用过碳青霉烯类抗菌药物是嗜麦芽窄食单胞菌血流感染的独立危险因素。本例患儿年龄小,平时体质一般,本次入院20余天前因重症手足口病合并支气管炎入住过外院PICU,住外院期间相继使用头孢呋辛、阿奇霉素、美罗培南等抗感染治疗,属于嗜麦芽窄食单胞菌血流感染的高危人群。

3.2 小儿嗜麦芽窄食单胞菌血流感染的抗感染治疗

嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类抗生素天然耐药,对青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类抗生素耐药率高。我国CHINET监测网2020年的资料显示,嗜麦芽窄食单胞菌对米诺环素、替加环素、复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠的耐药率较低,分别为2.3%、2.7%、6.7%、10.8%、22.6%^[15]。目前对于嗜麦芽窄食单胞菌的治疗,我国指南推荐的药物有复方磺胺甲噁唑、喹诺酮类、β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂、四环素类、替加环素和多黏菌素等^[6]。

研究表明,许多抗菌药物对嗜麦芽窄食单胞菌具有

体外协同作用,联合用药可延缓细菌耐药的产生^[6]。对于重症患者可联合用药,临床上联合治疗通常以复方磺胺甲噁唑为基础,联合其他抗菌药物(如喹诺酮类、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂等);而对于无法应用复方磺胺甲噁唑的患者,最常用的是喹诺酮类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂联合使用^[5]。本例患儿嗜麦芽窄食单胞菌血流感染明确,药敏结果回报提示其对米诺环素、左氧氟沙星、复方磺胺甲噁唑敏感。由于四环素类抗菌药物可引起牙齿永久性变色,导致牙釉质发育不良,故8岁以下小儿禁用;其次,该类药物的血清药物浓度较低,因此不宜作为本例患儿首选。Ko等^[17]的研究表明,喹诺酮类药物对嗜麦芽假单胞菌感染病死率的影响与复方磺胺甲噁唑相当,研究结论支持临床选择喹诺酮类抗菌药物来治疗嗜麦芽假单胞菌感染。该患儿抗嗜麦芽窄食单胞菌的初始治疗是选用的复方磺胺甲噁唑联合头孢哌酮钠舒巴坦钠,后来由于患儿出现皮疹并考虑是由复方磺胺甲噁唑导致的,故停用复方磺胺甲噁唑。临床医师权衡利弊后加用左氧氟沙星10 mg/kg,每天给药1次抗感染治疗,但其疗效并不显著。而后临床药师通过查阅相关文献发现,对于5岁以下儿童,左氧氟沙星在体内被清除的速度是成人的2倍,因此6个月~5岁儿童推荐剂量为10 mg/kg,每12 h给药1次^[18]。本例患儿为9月龄,考虑到0.1 g,每天给药1次的剂量达不到有效血药浓度,临床药师建议将左氧氟沙星调整为0.1 g,每12 h给药1次。临床医师予以采纳并取得了较好的临床疗效。

3.3 头孢哌酮钠舒巴坦钠 TDM 在儿童重症感染治疗中的必要性

头孢哌酮钠舒巴坦钠是第三代头孢菌素和 β -内酰胺酶抑制剂组成的复合制剂。该药物具有抗菌谱广、作用强等特点,是儿童重症感染治疗中的重要药物之一。随着近些年来头孢哌酮钠舒巴坦钠的广泛使用,各医疗机构报道的不良反应事件也越来越多^[19-20]。儿童的各器官尚未发育完全,再加上病理状态对其机体的影响,导致患儿个体间的PK/PD差异较大。因此,在治疗过程中应借助TDM手段并以PK/PD为导向进行个体化给药。然而,由于头孢哌酮钠舒巴坦钠安全浓度范围较宽,目前开展该药物TDM的医疗机构并不多,但TDM的开展对于儿童、老人、肝肾功能不全、危重症等特殊患者是很有必要的。如谢悦良等^[21]研究发现,TDM在头孢哌酮钠舒巴坦钠致脑病诊疗中发挥了重要的作用。

研究表明,头孢哌酮钠舒巴坦钠在儿童患者中的严重不良反应主要包括重症皮疹和抗生素脑病(主要表现为烦躁、抽搐、癫痫发作等)^[22],其中抗生素脑病的发生与其血清或脑脊液药物浓度呈高度相关^[23]。Fugate等^[24]的研究表明,重症患者中15%脑病的发生与头孢菌素具有相关性。事实上,重症患者的抗菌药物致脑病发生危险在临床上被远远低估^[25]。对于儿童患者而言,因肝肾代谢及血脑屏障功能尚未发育完全,大剂量的抗生素易

导致抗生素脑病。TDM可动态监测药物在患儿体内的血药浓度,临床根据监测结果调整给药剂量,可避免血药浓度过高导致的不良反应发生。此外,由于抗生素脑病缺乏特异性临床特征及标志,易被误诊为病毒性脑膜炎、代谢性脑病等疾病^[26];而TDM结果还可作为一种客观指标协助抗生素脑病的诊断和治疗,并具有无创、快速、经济等特点。

因此,在儿童重症感染治疗中,为保障药物治疗的安全有效,头孢哌酮钠舒巴坦钠TDM是值得推广的。该患儿病情较重,临床医师根据药品说明书给予头孢哌酮钠舒巴坦钠160 mg/(kg·d)抗感染治疗。临床药师考虑该患者为婴幼儿并使用大剂量的头孢哌酮钠舒巴坦钠,建议通过TDM来评估其疗效及风险。临床医师予以采纳。患儿在整个治疗中未出现相关不良反应并取得了较好的临床疗效。

3.4 喹诺酮类抗菌药物在儿童患者中应用的安全性分析

喹诺酮类抗菌药物可引起幼年动物软骨及关节的损伤,大部分该类药物的说明书中明确规定其不宜用于、避免用于或禁用于18岁以下的儿童,从而导致喹诺酮类抗菌药物在儿童的临床应用受到限制。然而,大量的临床资料表明,在儿童中使用喹诺酮类抗菌药物导致软骨和关节损害的不良反应发生率较低。例如Bradley等^[27]为评估左氧氟沙星对肌肉骨骼系统的毒副作用,在儿童患者中开展了一项为期5年的前瞻性随机对照研究,结果表明左氧氟沙星导致儿童软骨损伤的不良反应非常罕见。Patel等^[28]同样认为喹诺酮类抗菌药物导致儿童关节痛或关节病的风险小,且不会导致长期的后遗症。国内外相关权威教科书中均提出对于儿童和青少年不应绝对禁止应用喹诺酮类抗菌药物,在充分权衡利弊的情况下,儿童可以使用该类抗菌药物^[29-30]。

目前,有指南推荐喹诺酮类抗菌药物用于儿童部分感染疾病的治疗,如鼠疫、吸入性炭疽、严重和复杂的尿路感染、复杂性肾盂肾炎等^[6],但是其常见的毒副作用却不容忽视。该类药物常见的不良反应包括胃肠道反应(如恶心、呕吐、腹泻和腹痛)、中枢神经系统反应、皮肤过敏、光敏反应和肝酶水平升高、肌腱炎、肌腱断裂等^[28,31]。因此,在使用喹诺酮类抗菌药物的过程中要严格控制剂量和疗程,避免长期用药,同时密切监测潜在的不良反应。

本文的病例中,病原菌嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药物天然耐药,可供选择的抗感染药物非常有限;加之患儿病情危重,对复方磺胺甲噁唑过敏而不宜使用。在充分权衡利弊后,临床药师建议使用足量左氧氟沙星联合头孢哌酮钠舒巴坦钠的抗感染方案,并在患者家属充分知情的条件下执行。由于左氧氟沙星用于9个月龄幼儿属于超说明书用药,临床医师通过医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会审批备案(伦理批件号:快21131)。临床药师对患儿进行了1年的随访,结

果患儿未出现关节疼痛、软骨发育不良等不良事件。该做法完全符合我国在《喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》中提出的<18岁儿童使用喹诺酮类抗菌药物时必须满足的条件^[8]。

3.5 糖皮质激素在儿童脓毒血症中使用的利弊

脓毒血症是感染引起的全身炎症反应综合征,而糖皮质激素则可通过影响炎症瀑布式级联反应的多个环节从而减轻炎症反应^[32],以起到治疗脓毒血症的作用。此外,研究表明部分脓毒血症患者(尤其是脓毒血症休克患者)存在肾上腺皮质功能不全,给予外源性的糖皮质激素将使其获益^[33-34]。因此,临床上糖皮质激素被广泛用于脓毒血症的辅助治疗。

一项全球范围的研究表明,糖皮质激素在严重脓毒血症患儿中的使用率高达45%^[35]。然而,糖皮质激素用于治疗儿童脓毒血症的有效性及安全性仍存在争议。El-nawawy等^[36]的研究表明,感染性休克患者早期应用糖皮质激素可缩短休克逆转时间而不升高病死率及重复感染发生率;但也有研究显示,给予糖皮质激素并不能显著降低儿童脓毒血症患者的病死率^[37]。另一项国外的Meta分析纳入了42项随机对照试验,包括9 969名成人和225名儿童脓毒血症患者,结果发现糖皮质激素能小幅降低其病死率,但同时也增加了神经肌肉无力的发生风险^[38]。因此,2020年《拯救脓毒症运动儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍国际指南》中并不推荐糖皮质激素作为脓毒血症的常规治疗方案,仅在顽固性的脓毒性休克患者中可尝试使用^[9]。早期的教材曾推荐使用大剂量的糖皮质激素用于脓毒血症的治疗,但在实际临床中并未取得理想的疗效。有大量的研究表明,大剂量的糖皮质激素冲击疗法对重症脓毒血症的治疗弊大于利,而小剂量激素能降低脓毒血症患者的病死率,对改善病情有一定的临床价值^[39-40],但其最佳的给药剂量及给药时机尚需更多大样本、多中心、随机临床研究进一步探讨。因此,糖皮质激素在儿童脓毒血症的使用中一定要权衡利弊,选择适当的剂量及监测潜在不良反应在治疗过程中尤其重要。

本例患儿反复高热十余天,在给予有针对性的抗感染方案及相应的对症治疗后,尽管相关炎症指标水平有所下降,但仍有反复发热。患儿脉搏及呼吸加快、脸色苍白、伴有全身炎症反应,临床药师建议给予1 mg/kg,每12 h给药1次的甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注抗炎辅助治疗,结果取得了较好的临床疗效,且未出现相关不良反应。因此,对于伴有全身炎症反应的危重患儿,在有效的抗感染治疗前提下酌情加用小剂量的糖皮质激素抗炎辅助治疗可能是一个不错的选择。

4 结语

小儿嗜麦芽窄食单胞菌脓毒血症的药物治疗应根据患儿的病情严重程度、病理生理特点、药敏试验结果、抗菌药物的PK/PD特性等制订个体化给药方案。本病

例中,临床药师在循证证据的支持下选择头孢哌酮钠舒巴坦钠联合足量左氧氟沙星抗感染、小剂量糖皮质激素抗炎辅助治疗,取得了理想的临床疗效。同时,本文就头孢哌酮钠舒巴坦钠TDM在儿童重症感染治疗中的必要性以及喹诺酮类抗菌药物、糖皮质激素等在儿童患者应用中的安全性问题进行了探讨和分析,充分体现了临床药师在专业工作中的丰富经验和大胆求证的探索精神,也为临床治疗该疾病提供了一定的参考。

参考文献

- [1] 王芳,鲁巧云,胡凤琪,等.医院感染嗜麦芽窄食单胞菌危险因素Meta分析[J].中国感染控制杂志,2020,19(2):131-136.
- [2] GIL-GIL T, MARTÍNEZ J L, BLANCO P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 8(4): 335-347.
- [3] INSUWANNO W, KIRATISIN P, JITMUANG A. *Stenotrophomonas maltophilia* infections: clinical characteristics and factors associated with mortality of hospitalized patients[J]. Infect Drug Resist, 2020, 28(13): 1559-1566.
- [4] ENOL E, DESJARDIN J, STARK P C, et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(12): 1653-1656.
- [5] 周华,李光辉,卓超,等.中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J].中华医学杂志,2013,93(16):1203-1213.
- [6] WONG G, SIME F B, LIPMAN J, et al. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?[J]. BMC Infect Dis, 2014, 28(14): 288.
- [7] SHI H Y, WANG K, WANG R H, et al. Developmental population pharmacokinetics-pharmacodynamics and dosing optimization of cefoperazone in children[J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75(7): 1917-1924.
- [8] 伍俊妍,孙树梅.喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J].今日药学,2018,28(1):1-10.
- [9] WEISS S L, PETERS M J, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(Suppl 1): 10-67.
- [10] 陈约慧,陈若飞,詹玲玲,等.头孢哌酮/舒巴坦对临床常见革兰阴性杆菌抗菌活性的研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(21):4855-4858.
- [11] 赵进,刘运喜,倪文涛,等.嗜麦芽窄食单胞菌感染管理与临床治疗研究进展[J].中华医院感染学杂志,2017,27(10):2397-2400.
- [12] ADEGOKE A A, STENSTRÖM T A, OKOH A I. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy[J]. Front Microbiol, 2017, 30(8): 2276.

- [13] IBN SAIED W, MERCERON S, SCHWEBEL C, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: risk factors and outcome[J]. *J Infect*, 2020, 80(3):279-285.
- [14] HOTTA G, MATSUMURA Y, KATO K, et al. Risk factors and outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia: a comparison with bacteraemia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112208.
- [15] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2020年CHINET中国细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2021, 21(4):377-387.
- [16] HANG Y T, LIN C Y, CHEN Y H, et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options[J]. *Front Microbiol*, 2015, 2(6):893.
- [17] KO J H, KANG C I, CORNEJO-JUÁREZ P E T, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(5):546-554.
- [18] CHIEN S, WELLS T G, BLUMER J L, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(2):153-160.
- [19] ZHOU L, BAO J, MA J. Hemolytic anemia and reactive thrombocytosis associated with cefoperazone/sulbactam[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1342.
- [20] REN X, LIU D, DING N, et al. Safety evaluation of cephalosporins based on utilization and adverse drug events: analysis of two databases in China[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(5):689-697.
- [21] 谢悦良, 贾素洁, 刘晶晶, 等. 治疗药物监测在头孢哌酮钠舒巴坦致脑病诊疗中的应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(6):378-381.
- [22] 李燕, 孙冲, 吕萌, 等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠的儿童药品不良反应分析[J/OL]. *中国药物警戒*, 2021(2021-06-28)[2021-07-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20210628.1556.004.html>.
- [23] BEUMIER M, CASU G S, HITES M, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2015, 81(5):497-506.
- [24] FUGATE J E, KALIMULLAH E A, HOCKER S E, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy[J]. *Crit Care*, 2013, 17(6):264.
- [25] BHATTACHARYYA S, DARBY R R, RAIBAGKAR P, et al. Antibiotic-associated encephalopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(10):963-971.
- [26] 孔钦翔, 张照如, 李家斌. 抗菌药物相关性脑病研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2017, 42(7):621-625.
- [27] BRADLEY J S, KAUFFMAN R E, BALIS D A, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1):e146-e153.
- [28] PATEL K, GOLDMAN J L. Safety concerns surrounding quinolone use in children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(9):1060-1075.
- [29] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:874-892.
- [30] JAMES E F. Martindale: the extra pharmacopoeia[M]. 31st edition. London: Royal Pharmaceutical Society, 2000:129-298.
- [31] TANDAN M, CORMICAN M, VELLINGA A. Adverse events of fluoroquinolones vs. other antimicrobials prescribed in primary care: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(5):529-540.
- [32] COUTINHO A E, CHAPMAN K E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 335(1):2-13.
- [33] TÉBLICK A, PEETERS B, LANGOUCHE L, et al. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(7):417-427.
- [34] ANNANE D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1):7.
- [35] WEISS S L, FITZGERALD J C, PAPPACHAN J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(10):1147-1157.
- [36] EL-NAWAWY A, KHATER D, Omar H, et al. Evaluation of early corticosteroid therapy in management of pediatric septic shock in pediatric intensive care patients: a randomized clinical study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(2):155-159.
- [37] ZIMMERMAN J J. Adjunctive steroid therapy for treatment of pediatric septic shock[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(5):1133-1146.
- [38] ROCHWERG B, OCZKOWSKI S J, SIEMIENIUK R A C, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9):1411-1420.
- [39] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [40] LAVIOLLE B, ANNANE D, FOUGEROU C, et al. Gluco and mineralocorticoid biological effects of a 7-day treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone in septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(8):1306-1314.

(收稿日期:2021-04-06 修回日期:2021-09-07)

(编辑:刘明伟)