

临床药师对1例婴儿痉挛症患者术后抗感染治疗的药学监护

李楠^{1*}, 党大胜¹, 史国兵^{1#}, 魏学忠² (1. 沈阳军区总医院药剂科, 沈阳 110016; 2. 沈阳军区总医院神经外科, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3253-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.29

摘要 目的: 探讨临床药师在婴儿痉挛症患者术后抗感染治疗中的作用。方法: 临床药师监测与随访1例婴儿痉挛症患者幕上开颅左侧颞前叶及内侧结构切除术后的抗菌药物应用。患儿脑脊液培养为肺炎克雷伯菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染, 并根据该患儿自身情况计算抗菌药物的用量, 制订个体化用药方案: 先后使用了美罗培南300 mg, tid; 哌拉西林/他唑巴坦钠1.8 g, q8h; 万古霉素200 mg, tid。结果: 患儿颅内感染治愈, 且用药期间未发生药物不良反应。结论: 临床药师配合医师参与特殊人群临床用药方案制订, 有利于确保患者用药的安全、有效。

关键词 婴儿痉挛症; 抗菌药物; 临床药师; 药学监护

Pharmaceutical Care for Postoperative Anti-infection Treatment in a Case of Infantile Spasms Syndrome by Clinical Pharmacists

LI Nan¹, DAND Da-sheng¹, SHI Guo-bing¹, WEI Xue-zhong² (1. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China; 2. Dept. of Neurosurgery, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists on postoperative anti-infection treatment for patient with infantile spasms syndrome. METHODS: Clinical pharmacist monitored and followed up the utilization of antibiotics in a patient with infantile spasms after left anterior temporal lobectomy and temporosphenoid lobe internal structure resection. *Klebsiella pneumoniae* and MRSA infection were included in cerebrospinal fluid culture. According to the condition of patient, individual medication scheme was developed, i.g. meropenem 300 mg, tid; piperacillin/tazobactam sodium 1.8 g, q8h; vancomycin 200 mg, tid. RESULTS: The intracranial infection was cured, and no ADR was found during medication. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists cooperated with physicians to develop medication scheme for special group so as to guarantee safe and effective use of drugs.

KEYWORDS Infantile spasms; Antibiotics; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

婴儿痉挛症 (Infantile spasms, IS), 又称 West 综合征。IS 是婴幼儿期特有的一种癫痫综合征, 约占婴幼儿期严重癫痫的一半, 在活产婴儿发病率为 1/2 000~1/3 000, 90% 以上患儿 1 岁以内发病, 起病高峰年龄为 4~6 个月。80% 以上 IS 有病因可寻, 常见病因包括: 围生期脑损伤、脑发育畸形、神经皮肤综合征 (如结节性硬化) 和遗传代谢病 (如苯丙酮尿症) 等。少数为隐源性或为特发性^[1]。主要临床表现为临床痉挛发作, 通常成簇 (成串) 发作。最具特征性的脑电图表现为高峰节律紊乱, 高峰节律紊乱通常在临床发作时终止, 发作停止后又出现。但并不是所有患者脑电图均表现出高峰节律紊乱, 也不是整个病程均表现有高峰节律紊乱。痉挛发作时常伴发育停

止或倒退^[2]。

目前, 除了硝西洋、丙戊酸、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、激素等少数药物可能对 IS 有效, 大部分抗癫痫药对其无效。药物治疗无效的癫痫患儿家长通常选择手术治疗, 而开颅术后的颅内感染是这部分患儿的常见并发症, 发生率为 2%~18%^[3]。IS 并经开颅手术治疗的患儿预后与抗菌药物的正常、有效应用密切相关, 否则, 患儿将有高风险发生颅内感染后的致残甚至病死。因此, 对这一特殊人群的抗感染用药安全性、有效性的关注非常必要。

1 病例资料

1.1 基本情况

版社, 2008.

[5] 张志清. 护士必知的 100 个用药问题 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 140.

* 药师。研究方向: 临床药学。电话: 024-28851126。E-mail: linan0611@live.cn

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 024-28851126

[6] 涂柳, 向平, 李芳, 等. 黄芪对病毒性心肌炎小鼠热休克蛋白 70 及 Bcl-2、Bax 基因表达的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(2): 105.

[7] 姜宏磊, 韩秀珍, 马沛然, 等. 利巴韦林对病毒性心肌炎的疗效及机制的实验研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(11): 1 117.

(收稿日期: 2014-05-14 修回日期: 2014-06-18)

患儿,男性,5岁3个月,身高1.0 m,体质量17.5 kg,体质量指数(BMI)17.5 kg/m²,体表面积0.74 m²,因“间断性抽搐5年”入院。患儿体格生长基本正常。

1.2 现病史

出生后3个月时,家长发现患儿出现不自主抽搐,呈点头拥抱样,每天发作5~6次,每次数秒,就诊于盛京医院诊断为IS,给予丙戊酸钠口服液2.5 ml、bid,氯硝西洋1/6片、bid,因四肢发软3个月后停用氯硝西洋;药物治疗后患儿抽搐未缓解,2岁时停服丙戊酸钠。患儿5个月龄时,就诊于北京儿童医院诊断无异议,给予ATCH治疗(具体用法不详)。住院期间患儿发生肺炎,给予抗炎治疗,并分别于2007年11月26日、2008年1月3日接受视频脑电检查:前一次全区可见较多频繁阵发及爆发中-高幅尖-棘波,多棘波,不规程慢波,全区显示中度节律失调,明显阵发及爆发1 017次,无高峰失律;后一次全区可见阵发、少数爆发中幅、少数高幅不规程慢波、棘波、多棘波,全区显示中度节律失调,可见明显阵发及爆发44次,无高峰失律。2008年2月患儿前往北京儿童医院接受第二次疗程,再次发生肺炎,在给予ACTH时患儿出现心动过速,因无法耐受,而终止治疗。出院后就诊于辽宁省人民医院,诊断为肺炎、心力衰竭,经药物治疗患儿康复。此后患儿未再就诊,平均每天发作7~8次,每次持续约1 min左右。患儿近期睡眠、饮食及二便如常。2012年7月31日收入我院神经外科。

1.3 既往史

既往体质一般,无过敏史,无代谢性疾患,3月后患儿未完成疫苗注射。

2 治疗过程及药学监护

患儿入院后行幕上开颅左侧颞前叶及内侧结构切除术,清除癫痫灶,术后使用头孢曲松1 g、qd,抗感染治疗。但患儿高热不退,体温最高可达40.2℃,手术切口处有皮下积液。多次抽取穿刺液及脑脊液做细菌培养,根据病原学回报,先后使用美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦钠、万古霉素抗感染治疗。经过有效的抗感染治疗,患儿颅内感染得到治愈,且用药期间未发生药品不良反应。临床药师对该患儿的治疗全程参与,进行了有效的药学监护。

2.1 药学监护要点1:美罗培南在患儿中应用的安全性及用药剂量的计算

该患儿手术部位有皮下积液,引流量较大,考虑为发热主要原因,同时不能排除下呼吸道感染及颅内感染。切口感染的常见致病菌包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌和肺炎克雷伯菌,碳青霉烯类抗菌药有较好的效果^[3]。医师考虑用药安全性及兼顾颅内感染可能,选择美罗培南抗感染^[4]。美罗培南治疗新生儿及婴幼儿重症感染疗效显著、安全性好,可适用于3~12岁儿童,说明书推荐用量为10~20 mg/kg、tid。该患儿体质量17.5 kg,术后体温最高达40℃,白细胞(WBC)13.7×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比89.2%,伤口局部红肿,伤口周围皮温较高。根据体质量计算及患儿临床情况评估,药师建议:给予美罗培南300 mg、tid,同时建议对患者体温及血常规监测,关注穿刺液细菌培养结果。

2.2 药学监护要点2:根据临床表现判断是否为颅内感染,并调整抗菌药物

局部穿刺液回报为肺炎克雷伯菌,对美罗培南耐药,对哌拉西林敏感。有个案曾报道肺炎克雷伯菌对美罗培南耐药^[5-6],但有分析指出,产ESBLs肺炎克雷伯杆菌对不加酶抑制剂的β-内酰胺类抗菌药物(除头孢西丁)耐药率在90%以上,对加酶抑制剂类耐药率大多在10%以下,对碳青霉烯类高度敏感^[7]。我院细菌耐药性报告中显示美罗培南对肺炎克雷伯菌的耐药率仅为1.2%,所以药师建议复查穿刺液细菌培养及药敏结果,回报后再据两次结果考虑调整抗菌药。

术后第13天,患儿状态一般,体温波动于37~38.5℃,意识清醒。耳后有积脓,在积脓处留置引流管,穿刺抽出淡血性混浊液体,复查细菌培养。医师考虑脑脊液外漏至皮下,导致皮下一直存在较多积液。复查脑脊液见WBC 290 mm⁻³,呈淡黄色微浊,潘氏试验阳性,脑脊液蛋白测定1.45 g/L。确诊为颅内感染,且为脑脊液外漏至皮下所致,因而同时留取脑脊液培养。

为治疗脑脊液外漏,该患儿于术后第15日再次手术,行幕上开颅去骨瓣+硬膜修补术。同时穿刺液培养仍见肺炎克雷伯菌,药敏结果显示对哌拉西林、美罗培南等敏感。

综合两次培养结果、患儿既往用药史及本次入院治疗用药,药师建议选用哌拉西林/他唑巴坦抗感染。该药对儿童的中重度细菌感染临床疗效值得肯定,且可穿透血脑屏障^[8],对颅内感染的治疗疗效较理想;同时该药安全性好^[9-10]。哌拉西林/他唑巴坦钠可以用于9月龄以上的儿童,用量为112.5 mg/kg、q8h。根据该患儿体质量计算给予1.8 g、q8h。因儿童每天需液量较小,根据《儿科学》(第7版),11~20 kg的儿童,每天的液体量为1 000 ml+超过10 kg体质量数×50 ml/kg,计算得到该患儿每日液体量为1 375 ml,故哌拉西林/他唑巴坦钠的溶媒给予适当减量至50 ml。从而保证患儿每日的液体摄入量在1 300~1 400 ml。

2.3 药学监护要点3:小儿感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)后抗感染治疗的药物安全性、有效性、经济性评估

术后2天,患儿脑脊液培养回报为肺炎克雷伯菌和MRSA感染,药敏结果显示对克林霉素、万古霉素、利奈唑胺等敏感。根据患者病情不建议使用克林霉素,因其抗菌谱窄、作用弱,不能很好控制该患者目前的感染症状。建议选用万古霉素或利奈唑胺。在治疗儿童MRSA感染中,利奈唑胺疗效与万古霉素的疗效相当,安全性优于万古霉素^[11]。

利奈唑胺可以用于0~11岁的儿童,推荐剂量为10 mg/kg、q8h,经计算该患儿理想使用剂量为175 mg,相当于1/4~1/3袋。该药品价格昂贵,如此用药,每袋药品使用量少、丢弃量多,约有3/4~2/3袋药量需丢弃,患儿家属经济负担过重,将难以承受。万古霉素虽然有一定的肾毒性,但若严格把握剂量,也可用于儿童,推荐剂量为每日40 mg/kg,分2~4次给药,从用药的安全有效经济等方面考虑较为合理。临床药师建议选择加用万古霉素200 mg、tid抗感染治疗。

用药第3天,患儿间断发热,但体温峰值明显下降,达

37.6℃,平时体温维持在左右;同时精神、活动和食欲等方面状态良好,脑脊液白细胞下降到 $5/\text{mm}^3$ 。用药第8天开始患儿体温正常,无发热,各项检查均恢复正常,抗感染治疗有效,转归良好出院。出院医嘱建议继续服用抗癫痫药物丙戊酸钠。

3 讨论

抗感染治疗前应积极寻找感染部位,明确病原菌,合理分析其药敏情况,正确选用抗菌药物。该患儿在第一次手术后术区皮下引出大量黄色甚至血性液体,需留置引流管持续引流,认为是皮下感染严重。结合药敏结果,抗感染治疗选择偏向于对皮下感染效果好的抗菌药,如美罗培南、氨曲南。但即使加强引流配合抗菌药物治疗仍未控制感染的进展,患者仍持续发热,体温一度上升至 $38\sim 39\text{℃}$,直到医师发现皮下积液与脑脊液的性状相似,结合临床判断其为脑脊液瘘而进行二次手术后,根据药敏结果选择针对颅内感染的抗菌药,如哌拉西林/他唑巴坦钠、万古霉素等,患者体温才逐渐恢复到 37℃ 左右,脑脊液逐渐恢复无色透明,病情趋于好转。因此针对患者的病情,选择适当的抗菌药很关键,但更关键的是针对病因作出对症外科治疗。

特殊群体用药应谨慎。该患儿5岁,营养状况一般,其肝、肾等器官尚未发育完全,常年服用抗癫痫药,肝功能检查见天冬氨酸氨基转移酶偏高,所以抗菌药物的选择和剂量应谨慎。该患儿入院期间使用的几种抗菌药物都是可以用于儿童,而用量上均根据患儿的体质量个体化调整,同时监测患者的肝肾功能,防止肝功能进一步恶化。临床药师应做到结合患者情况,为患者计算出每种药物的用药剂量,协助医师制订用药方案,保证用药的安全性。

万古霉素属于糖肽类抗菌药物的一种,它的作用主要是防止细菌细胞壁的生长。万古霉素对葡萄球菌、肺炎链球菌等革兰阳性菌有显著效果^[12-13]。其口服吸收不良,静脉给药分布广,分布容积为 $0.43\sim 1.25\text{L/kg}$,在血清、心包、胸膜、腹膜、滑膜液中均可达到有效浓度,可透过胎盘及有炎症的血脑屏障。该药经肝脏代谢,24h内 $80\%\sim 90\%$ 以原型经肾脏排泄,故其肾毒性较明确。随着多重耐药的革兰阳性菌不断增多,应用万古霉素治疗中枢神经系统感染在临床较为多见^[14]。我院万古霉素对MRSA的敏感率达到100%,所以该患者选用万古霉素抗感染有明确适应证。有研究表明利奈唑胺和万古霉素在治疗儿童MRSA感染的疗效上无统计学差异^[15-17],但选用万古霉素有效、经济。使用过程中,严格把握用药剂量,实施药物个体化用量,实时监测肝肾功能变化,是实现万古霉素安全治疗的关键与重点。

参考文献

[1] 陈莹,张月华.婴儿痉挛症的治疗和预后研究进展[J].中国循证儿科杂志,2011,6(1):65.
[2] 廖建湘.婴儿痉挛症的诊断与治疗[J].实用儿科临床杂

志,2008(24):1934.

[3] 岳喜龙.神经外科术后颅内感染的临床研究[J].吉林医学,2013,34(36):7700.
[4] 刘宇,米弘英,杨芬.美罗培南治疗新生儿及婴幼儿重症感染的疗效评价[J].中国药房,2011,22(26):72.
[5] 薛文成,褚美玲,马均,等.美罗培南非敏感多重耐药肺炎克雷伯菌败血症临床治疗结果分析[J].西南国防医药,2012(11):1193.
[6] 姜梅杰,赵书平.颅脑外伤患者痰标本中检出耐美罗培南肺炎克雷伯菌1株[J].中华医院感染学杂志,2010,20(4):145.
[7] 崔琳,崔振泽,李悦.肺炎克雷伯菌耐药性分析[J].中国误诊学杂志,2012,12(8):105.
[8] 闫光.开颅术后颅内感染的药物治疗[J].中国现代药物应用,2011,5(16):54.
[9] 谢志伟,黄建军,黄旭强,等.哌拉西林/他唑巴坦与头孢哌酮/舒巴坦治疗儿童中重度细菌性肺炎的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2012,22(4):159.
[10] 袁艳华,张艳秋,于靖波,等.哌拉西林/他唑巴坦治疗儿童肺炎临床疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2011,21(22):4799.
[11] 杨南竹,吴玉秋.利奈唑胺与万古霉素治疗儿童耐甲氧西林金葡菌感染疗效的Meta分析[J].天津医药,2012,40(5):507.
[12] 田怀平,张健.万古霉素类药物用于新生儿败血症的回顾性分析[J].医药导报,2009,28(1):121.
[13] 刘小军.万古霉素的临床药理学研究[J].按摩与康复医学:下旬刊,2012,3(9):57.
[14] 罗绍杰.脑室内注射万古霉素治疗5例中枢神经系统感染的体会[J].河南外科学杂志,2012,18(6):76.
[15] Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10):4069.
[16] Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56(5):923.
[17] Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chest*, 2011, 139(5):1148.

(收稿日期:2013-11-27 修回日期:2014-06-15)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅