

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.029

1 例重症肺炎伴肝功能损害早产儿超药品说明书用药监护实践

张丹,高羽,谭婕,杨佳,王涵,蔡江晖,周晓玲,吴波

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·四川省成都市妇女儿童中心医院,四川 成都 610091)

摘要:目的 为重症肺炎伴肝功能损害早产儿超药品说明书用药提供参考。方法 某院1例血培养嗜麦芽窄食单胞菌重症肺炎伴肝功能损害早产儿药物敏感性试验结果显示,其仅对3种抗感染药物敏感,但均存在使用禁忌。临床药师对3种药物进行综合评估、分级,提出用药建议,并对用药全程进行个体化药学监护。结果 调整抗感染治疗方案后,患儿病情好转,感染症状缓解。结论 临床药师参与重症肺炎伴肝功能损害早产儿超药品说明书用药监护,在保证临床最佳治疗效果的同时,可将风险控制在最低限度,促进合理用药。

关键词:嗜麦芽窄食单胞菌;早产儿;肝功能损害;超药品说明书用药;药学监护;合理用药

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0097-03

Pharmaceutical Care Practice of Off-Label Drug Use in One Case of Severe Pneumonia of Preterm Infant with Liver Damage

ZHANG Dan, GAO Yu, TAN Jie, YANG Jia, WANG Han, CAI Jianghui, ZHOU Xiaoling, WU Bo

(Women and Children's Hospital Affiliated to the School of Medicine, University of Electronic Science and Technology · Chengdu Women's & Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611731)

Abstract: Objective To provide reference for severe pneumonia with liver function damage in preterm infant with super drug instructions. **Methods** One case of a blood-cultured *Stenotrophomonas maltophilia* severe pneumonia with liver function damage in preterm infant showed that it was only sensitive to 3 anti-infective drugs, but all of them were contraindicated. Clinical pharmacist conducted comprehensive evaluation and grading, put forward medication recommendations, and implemented individualized pharmaceutical monitoring throughout the medication. **Results** After adjusting the anti-infective treatment plan, the patient's condition was stable and anti-cryptococcus treatment were effective. **Conclusion** By participating treatment of off-label drug use in a severe pneumonia of preterm infant with liver damage caused by *Stenotrophomonas maltophilia*, clinical pharmacists can ensure the best clinical treatment and minimize risks and promote rational medication.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*; preterm infants; liver damage; off-label drug use; pharmaceutical monitoring; rational drug use

嗜麦芽窄食单胞菌为广泛存在于土壤、植物、人和动物体表及医院环境的革兰阴性杆菌^[1],属条件致病菌。中国细菌耐药监测网2012年至2016年的资料显示,该菌分离率居非发酵菌第3位,2016年在革兰阴性菌中占3.12%^[2-6]。每1万出院人群中7.1~37.7例受嗜麦芽窄食单胞菌感染,早产儿由于免疫力低下,各种侵入性操作等易引起嗜麦芽窄食单胞菌在内的医院感染^[7-8]。由于嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗生素天然耐药,早产儿一旦感染,临床症状常较重,较难控制,早产儿本身可选择的抗感染药物品种局限,若同时伴有其他器官损伤就更给儿科临床医师带来困扰。我院临床药师充分发挥药学专业优势,参与1例合并肝功能损害早产儿

嗜麦芽窄食单胞菌重症肺炎超药品说明书用药监护,治疗全程对患儿用药开展个体化药学监护,并根据监测指标及时调整用药,达到最佳治疗效果的同时,最大限度地降低药物毒副作用,保障患儿用药安全。现报道如下。

1 一般资料

患儿,36⁺孕周早产儿,体质量3 kg,出生后Apgar评分1 min 3分(呼吸、肌张力0分,心率、喉反射、肤色各扣1分),5 min 8分(呼吸、肌张力各扣1分),10 min 8分(呼吸、肌张力各扣1分),出生后因自主呼吸弱、全身青紫、四肢瘫软、心率快、心音低钝、胸壁无起伏,予以窒息复苏后入院。实验室检查指标见表1。入院胸部X线摄片示双侧肺炎,合并新生儿呼吸窘迫综合征

第一作者:张丹,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)57196523@qq.com。

885-890。

[23] 高继宁,钱雅玉,李宜放,等. 血液透析抢救儿童服苍耳子致急性肝肾功能衰竭一例[J]. 山西医药杂志,1999,28(6):467.

[24] 孙晨. 十八种中药对小鼠肾脏三种主要有机阴离子转运体及部分Cyps的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[25] 徐晓琳,王春梅,张丽,等. 蜈蚣提取物对S180及H22荷

瘤小鼠的影响及其毒性的实验研究[J]. 中药材,2010,33(4):499-502.

[26] 李涛,江振洲,王涛,等. 柴胡皂苷d对人肝细胞L-02体外毒性机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(4):396-400.

(收稿日期:2019-11-29)

表1 患儿实验室指标检测结果

入院天数	WBC($\times 10^9/L$)	N%(%)	L%(%)	CRP(mg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	DBil($\mu\text{mol/L}$)	IBil($\mu\text{mol/L}$)
1 d	17.02	84.20	9.90	5	6.60	68.10	45.50	12.30	33.20
5 d	20.88	76.70	15.80	13	80.10	69.10	40.10	21.50	18.60
6 d	34.75	72.80	19.40	8					
7 d	19.58	66.30	22.30	9	79.60	39.40	58.20	32.70	25.50
14 d	12.49	53.80	29.60	6	48.10	57.10	45.10	28.30	16.80
18 d	17.95	57.50	35.30	5	49.80	67.60	61.20	28.50	32.70
21 d	10.31	24.30	64.50	5	111.40	135.10	63.30	29.10	34.20
25 d	7.02	22.90	68.30	4	73.10	120.70	194.40	142.70	51.70
33 d	5.94	23.50	68.40	3	72.20	120.90	120.30	74.70	45.60
37 d	8.12	29.20	58.00	5	67.10	102.70	116.70	88.80	27.90
44 d	9.10	23.70	53.50	1	62.70	91.30	80.70	65.80	14.90
51 d	8.35	21.80	55.30	1	56.30	65.50	50.10	39.50	10.60

注:WBC为白细胞计数;N%为中性粒细胞在白细胞中的占比;L%为淋巴细胞在白细胞中的占比;CRP为C反应蛋白;ALT为丙氨酸氨基转氨酶;AST为天冬氨酸氨基转氨酶;TBil为总胆红素;DBil为直接胆红素;IBil为间接胆红素。

(NRDS)可能。入院诊断:1. 肺出血;2. 新生儿肺炎(重症);3. 呼吸衰竭;4. 新生儿缺氧缺血性脑病;5. 早产儿(适于胎龄儿);6. 代谢性酸中毒;7. 重度窒息;8. 败血症(可疑);9. 心肌损害(可疑);10. 应激性高血糖;11. 凝血功能障碍。

2 抗感染用药情况

患儿入院后予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,国药准字H10960113,规格为每支1.0 g)0.15 g 静脉滴注,每12 h 1次,连续给药5 d,病情控制欠佳;调整为注射用美罗培南(住友制药<苏州>有限公司,国药准字J20140169,规格为每支0.5 g)0.13 g,每8 h 1次,连续给药11 d,复查胸部X线摄片仍提示病情进展;入院第16天血培养示嗜麦芽窄食单胞菌(药物敏感性试验结果提示仅对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素敏感)。

药敏试验结果提示,敏感的3种药物均涉及超药品说明书用药,临床药师评估患儿情况和用药后,建议口服复方磺胺甲噁唑片[华中药业股份有限公司,国药准字H42022487,规格为每片0.48 g(含磺胺甲噁唑0.40 g,甲氧苄啶0.08 g)]12 mg(以甲氧苄啶计)、每12 h 1次,联合头孢哌酮舒巴坦0.15 g 静脉滴注、每8 h 1次,连续给药8 d,行抗感染治疗的同时补充维生素K;治疗8 d后,临床监测指标升高,提示风险上升,调整为乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字H20053161,规格为每支0.5 g)24 mg 静脉滴注,每12 h 1次,连续给药8 d,治疗后患儿体征、实验室指标逐渐好转,血培养结果转阴,胸部X线摄片示感染较前明显好转,遂停用左氧氟沙星,继续降阶治疗,患儿好转出院。

3 超药品说明书用药建议及监护

3.1 超药品说明书抗感染用药

患儿为早产儿,血培养示嗜麦芽窄食单胞菌感染,药物敏感性试验结果示仅对复方磺胺甲噁唑、左氧氟沙星和米诺环素敏感,但上述3药均存在早产儿使用禁忌。复方磺胺甲噁唑易导致高胆红素血症和新生儿黄疸,2月龄以下婴儿不推荐使用;左氧氟沙星可引起关节、软骨损伤,禁用于儿童^[9-10];米诺环素可引起牙齿永久性变色,牙釉质发育不良,抑制婴幼儿骨骼发育生长,禁用于8岁以下儿童。临床药师建议首选复方磺胺甲噁唑,次选左氧氟沙星,不建议选择米诺环素。考虑原因如下:复方磺胺甲噁唑用药风险主要为与胆红素竞争蛋白结合部位,致游离胆红素水平增高,易出现高胆红素血症和新生儿黄疸。患儿肾功能指标正常,肝酶指标、胆红素水平轻度升高,使用该药后可动态监测胆红素水平,在药物发挥治疗作用的同时又可监控药物风险,属可监控风险,可在严密监控下使用该药。喹诺酮类药物通过阻碍细菌DNA复制发挥抗菌作用^[11-13],在幼年动物试验中发现可引起关节和软骨损伤^[14-15];左氧氟沙星还可能影响中枢神经系统,导致颅内压升高和中枢神经系统刺激症状,合并其他危险因素时风险更高。患儿合并缺血缺氧性脑病,存在中枢神经系统损伤高危因素,选择该药可能产生中枢神经系统不良后果,风险难以监控,目前有地区共识用于儿童其他疾病治疗^[13-14],可作为次要选择。米诺环素可引起牙齿永久性变色,牙釉质发育不良,抑制婴幼儿骨骼发育生长,同时由于其在体内排泄缓慢,消除半衰期长,易蓄积于甲状腺内,若发生用药过量则无特定解毒剂,用药风险无法监控,因此不推荐选用。

临床首先采用复方磺胺甲噁唑治疗。该药无2月龄以下儿童剂量,临床药师结合患儿肾功能指标正常、肝功能指标略升高,参考SUMARMO等^[15]的研究结果和说明书用量,推荐口服4 mg/kg(以甲氧苄啶计),每12 h 1次,在治疗过程中严密监测患儿肝酶和胆红素指标。用药后第4天(入院第21天),患儿肝酶指标和胆红素水平略高于正常值,较用药前基本无变化,患儿精神反应好转,喂养情况改善,呼吸道分泌物较用药前减少,血常规炎症指标基本恢复正常,予以停氧后呼吸平稳;用药后第8天(入院第25天)总胆红素水平较用药前大幅上升(194.40%),立即停用复方磺胺甲噁唑,参考文献[9]调整为乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液8 mg/kg,每12 h 1次,继续治疗,调整后第8天(入院第33天),患儿肝酶指标未进一步升高,胆红素水平逐渐下降,期间连续2次血培养阴性,停用左氧氟沙星,并继续降阶治疗,患儿病情明显好转,出院前(第51天)复查提示肝酶指标和胆红素水平明显下降。

3.2 其他辅助用药

早产儿胆酸分泌少,脂肪消化吸收差,在缺氧缺血、炎症损伤情况下更易发生坏死性小肠结肠炎。当发生严重感染时单纯母乳喂养不能完全补充维生素和微量元素,而抗菌药物大剂量和/或长期使用更会破坏肠道微生态环境,轻者引起腹泻,营养不良,重者导致肠道维生素合成受抑制。因此,在炎症未得到控制的情况下应补充维生素和微量元素,防止因维生素和微量元素缺乏造成器官损害或延长病程。患儿入院后使用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗,该药可能导致凝血障碍和影响肠道维生素合成,因此建议短期补充维生素K₁和微量元素。

3.3 转归

经抗感染和支持治疗,患儿出院前复查ALT 56.3 U/L, AST 65.5 U/L, TBiL 50.1 μmol/L, DBiL 39.5 μmol/L, IBiL 10.6 μmol/L;炎症指标正常,肺部X线摄片显示炎症明显减缓,好转出院。

3 结语

儿童作为特殊群体用药选择常受限制^[10],很多药物无儿童临床试验资料或存在对儿童生长发育或器官组织影响,也有很多药物缺乏儿童参考剂量,对早产儿若合并有器官损伤,用药选择范围更窄,超药品说明书用药成为普遍现象,这些都给临床治疗和合理用药带来风险^[11]。在该患儿血培养提示所有敏感药物均有使用禁忌情况下,通过对药物作用机理、临床药理、用法用量、药物代谢及危害风险可控性等进行综合风险评估,对敏感药物选择分级,选择相对低风险或可监控风险药物,用药后监测实验室指标及临床体征,并根据变化及时调整治疗药物,对药物治疗风险和疗效给予全程个体

化药学监护,保证药效的同时降低患儿用药风险。儿童具有生理特殊性,临床药师在参与药物选择时,应充分评估药物风险,尤其涉及超药品说明书用药时,更要综合评估治疗风险和收益,尽量选择低风险或可控风险治疗药物,在提高疗效的同时降低药物使用风险,保障儿童安全用药。

参考文献:

- [1] BROOKE JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25: 2–41.
- [2] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012年中国CHINET新耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321–330.
- [3] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013年中国CHINET新耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365–374.
- [4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014年中国CHINET新耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401–410.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015年中国CHINET新耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685–694.
- [6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016年中国CHINET新耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481–491.
- [7] NICODEMO AC, PAEZ JL. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007, 26: 229–237.
- [8] 陈波,白波,李广洪,等. 新生儿重症监护室嗜麦芽窄食单胞菌肺部感染的临床特点和耐药性分析[J]. 广东医学, 2017, 38(17): 2653–2655.
- [9] MACHIDA M, KUSAJIMA H, MAEDA A, et al. A toxicokinetic study of norfloxacin – induced arthropathy in juvenile animals[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1990, 105(3): 403–412.
- [10] US Food and Drug Administration, Division of Special Pathogen and Immunologic Drug Products. Summary of clinical review of studies submitted in a response to a pediatric written request: ciprofloxacin [EB/OL]. (2016–01–13) [2019–07–11]. www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm447421.pdf.
- [11] CHIEN S, WELLS TG, BLUMER JL, et al. Levo oxacin pharmacokinetics in children[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(2): 153–160.
- [12] LI F, NANDY P, CHIEN S, et al. Pharmacometrics – based dose selection of levo oxacin as a treatment for postexposure inhalational anthrax in children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 375–379.
- [13] 伍俊妍,孙树梅. 氟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.
- [14] 张伶俐,李幼平,胡蝶,等. 我国儿童药物短缺的现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(10): 1159–1164.
- [15] SUMARMO S, MUGIYO K, PRIUTOMO AS, et al. Treatment of neonatal purulent meningitis with a sulphamethoxazole(SMZ)/trimethoprim(TMP) combination[J]. Paediatrica Indonesiana, 1982, 22(7–8): 119–125.

(收稿日期:2019–10–14)