

1 例小儿急性骨髓炎的药学监护

刘冬¹, 姜凤丽², 刘子昀¹, 张晓钰¹, 张晋¹, 乌伊萍¹ (1. 宝鸡市中心医院临床药学室, 陕西 宝鸡 721008; 2. 西安交通大学医学院, 西安 710061)

摘要: 目的 探索小儿急性骨髓炎抗感染治疗的方案和药学监护方法。方法 介绍临床药师参与 1 例小儿急性血源性骨髓炎的抗感染治疗过程。临床药师从抗感染药物的选择、给药剂量和方法、给药疗程、不良反应监测等方面制定个体化给药方案, 同时进行药学监护。结果与结论 临床药师利用专业知识, 及时发现和解决患者用药期间出现的问题, 由临床药师与医师、护士团队协作, 能促进合理用药, 提高药物治疗水平, 保证患者用药的安全有效。

关键词: 药学监护; 急性骨髓炎; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

中图分类号: R969.3; R978.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)08-1014-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.027

Pharmaceutical Care of a Paediatric Patient with MRSA Infection in Acute Osteomyelitis Provided by Clinical Pharmacists

LIU Dong¹, JIANG Fengli², LIU Ziyun¹, ZHANG Xiaoyu¹, ZHANG Jin¹, WU Yiping¹ (1. Clinical Pharmacy Office, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China; 2. Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the way to select drug for anti-infective treatment of paediatric patient with methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA) infection in acute osteomyelitis and the pharmaceutical care provided by clinical pharmacists. **METHODS** The process of clinical pharmacist participating in anti-infective treatment for a paediatric patient with acute osteomyelitis was introduced. Clinical pharmacist designed individual medication scheme by considering about selection of anti-infective drug, drug dosage, route of administration and adverse drug reaction, and pharmaceutical care was conducted. **RESULTS & CONCLUSION** Cooperation of clinical pharmacist, physicians and nurse can improve rational drug use and drug therapy, and ensure the medication safety.

KEY WORDS: pharmaceutical care; acute osteomyelitis; methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA)

急性骨髓炎常发生于小儿长管骨的干骺端, >80%的患者为<12 岁的小儿。主要治疗手段是通过手术局部引流和抗菌药物的合理使用尽快控制炎症, 避免感染扩散, 防治死骨形成和发展成为慢性骨髓炎^[1]。

小儿时期全身组织和器官尚未发育成熟, 特别是肝、肾功能发育皆不完善^[2], 造成小儿药动学与成人存在差异, 用药不当常会导致不良反应或中毒, 因此需要临床药师针对小儿用药情况给予重点关注, 制定个体化给药方案, 加强小儿的药学监护。

1 病例资料

患儿, 女性, 7 岁, 身高 110 cm, 体质量 18 kg。2013 年 11 月 22 日, 无诱因感左小腿持续性疼痛,

伴发热, 左小腿肿胀, 皮温高, 左下肢负重时疼痛较明显, 患儿家人未在意, 未治疗。4 d 来患者左小腿疼痛日渐加重, 疼痛剧烈, 行走时明显跛行, 11 月 25 日患儿左小腿疼痛伴肿胀加剧, 体温最高达 39 °C, 于 11 月 26 日收住宝鸡市中心医院骨科。

患儿入院时生命体征平稳, 体温 39.6 °C。左小腿局部肿胀明显, 皮肤温度稍高, 发红, 压痛剧烈, 未触及包块及波动感。实验室检查: 血常规化验结果显示: 白细胞总数 $12.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞比率 85%, 中性粒细胞计数 $10.36 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 血沉 $48 \text{ mm} \cdot h^{-1}$; C 反应蛋白 $92.15 \text{ mg} \cdot L^{-1}$; 肝肾功能实验室检查结果均在正常范围内。下肢 MRI 平扫示左胫骨干骨髓腔异常信号影, 结合股骨干

基金项目: 陕西省卫生厅卫生科研基金项目(2010H42)

作者简介: 刘冬, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: 13892419019

E-mail: liudong691122@126.com

周围及软组织水肿,多考虑急性骨髓炎可能性较大。入院诊断为“左胫骨急性骨髓炎”。

2 临床治疗

2.1 手术治疗

11月27日在全麻下行左胫骨急性骨髓炎开窗清理、置管冲洗引流术,术中见胫骨结节以下至胫骨中远段骨膜下积脓,骨膜已完全剥离,切开后引流出脓液约150 mL,于胫骨外侧面开窗,胫骨内感染,清理感染病灶,以双氧水、生理盐水反复冲洗,修剪感染筋膜组织,胫骨内放置冲洗、引流管3根,标本送病检。

2.2 抗感染治疗

入院当天(11月26日)首先经验性给予0.9%氯化钠注射液100 mL+头孢唑林0.5 g, q12h, 静脉滴注3 d。11月28日患儿局部引流术后第2天体温下降至37℃,11月29日患儿再次出现高热(39.2℃),此时穿刺液细菌培养结果为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA),调整抗菌药物给药方案,换用0.9%氯化钠注射液50 mL+万古霉素0.2 g, q8h, 静脉滴注。使用万古霉素3 d后,患儿体温降至36.8℃,白细胞总数 $5.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,中性粒细胞比率56.8%,中性粒细胞计数 $3.31 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,血沉 $25 \text{ mm} \cdot h^{-1}$,C反应蛋白 $7.81 \text{ mg} \cdot L^{-1}$,提示抗感染治疗有效。继续使用万古霉素19 d,期间监测患儿血药浓度,谷浓度保持在 $11.99 \sim 13.21 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,故未进行剂量调整。由于12月20日患儿白细胞总数减少至 $3.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,考虑为万古霉素不良反应,加之患儿X线片提示局部骨质破坏未完全恢复。12月21日换用口服利奈唑胺片0.2 g, q8h, 经治疗患儿伤口愈合良好,无红肿,干燥无外渗,X线片提示未见异常。1月1日患儿出院。

3 药学监护

3.1 抗菌药物的选择及疗程

急性骨髓炎最常见的致病菌是金黄色葡萄球菌,约75%;其次是溶血性链球菌,约10%。因此临床药师建议医师在经验性治疗时,首先考虑能够覆盖金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌的抗菌药物,且考虑选择对于小儿安全性高、不良反应小的药物,根据《抗菌药物临床应用指导原则》建议选择头孢唑林进行经验性抗感染治疗。同时提醒医师及时送检穿刺液样本,等待病原学结果指导抗感染治疗。

经验治疗3 d后,抗感染治疗效果不佳,患儿仍然高热。结合患儿情况临床药师建议更改抗感染治疗方案。此时患者入院时的穿刺脓液培养结果为MRSA,药敏报告提示该菌株对于呋喃妥因、万古霉素、替考拉宁、替加环素、四环素、利奈唑胺、利福平、复方新诺明、丁胺卡那和喹奴普汀/达福普汀敏感。临床药师从药动学角度考虑,呋喃妥因在肾脏浓度较高,仅用于尿路感染;四环素禁用于<8岁儿童;利福平在治疗MRSA感染中并不单独使用^[3]。根据美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)2012年发布的《成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗的临床实践指南》和我国的《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》,建议在骨、关节感染时静脉应用糖肽类单独治疗作为首选方案^[4-5],推荐患儿选用万古霉素,每次剂量 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (据实际体重),q8h, 静脉滴注,进行抗感染治疗。

《儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗的临床实践指南》中指出,对于急性骨髓炎的抗菌药物治疗疗程,应在体温下降后继续维持治疗4周。而对于MRSA骨髓炎的疗程则至少4~6周^[6]。因此建议医师,即便应用万古霉素3 d后患儿体温和血象均恢复正常,仍继续给予万古霉素治疗。在12月20日患儿白细胞总数减少至 $3.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$,临床药师评估可能是万古霉素的不良反应,建议停用万古霉素。虽然患儿情况平稳,伤口逐渐愈合,各项实验室指标均恢复正常值,但抗感染疗程不足,易引起感染复发,因此临床药师考虑更改抗感染治疗方案,IDSA指南中提到克林霉素可达到较高的骨浓度,对于小儿非重症MRSA骨髓炎疗效较好,但2011年Mohnarin报告^[7]0~14岁儿童MRSA对克林霉素的耐药率高达78.9%,且笔者所在医院2013年细菌耐药报告也显示其耐药率已达80%,加之本例患儿药敏报告提示对克林霉素耐药,因此推荐医师换用口服利奈唑胺 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,q8h^[4],序贯治疗10 d。

3.2 万古霉素血药浓度监测

由于万古霉素治疗窗窄、个体差异大、影响因素多,且其药理效应与血药浓度关系密切,特别是小儿肾脏处于生长发育阶段,药物消除半衰期可能延长,血药高浓度持续时间长,故监测患儿万古霉素血药浓度十分必要。有证据表明,金

黄色葡萄球菌暴露在 $<10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的万古霉素谷浓度时,可以产生万古霉素中介金黄色葡萄球菌和异质性万古霉素中介金黄色葡萄球菌菌株。但国内临床治疗常以 $5\sim10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为推荐治疗谷浓度^[8],这样不但使得万古霉素达不到应有的抗菌效果,而且增加了细菌耐药产生的风险。根据 IDSA 指南推荐治疗 MRSA 骨髓炎时万古霉素谷浓度应维持在 $15\sim20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但此浓度对于儿童的有效性和安全性并不明确^[9]。本例患儿应用万古霉素期间,血药谷浓度保持 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上,虽未达到 $15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但患儿临床感染症状明显好转,血象和体温等指标均恢复正常,伤口愈合良好,抗感染效果良好。

3.3 药物不良反应监测

临床药师提示护士使用万古霉素时宜缓慢滴注,每次静滴时间应 $>60\text{ min}$,因为万古霉素在快速大剂量给药时,可使组胺释放引起红人综合征、低血压等不良反应。另外,万古霉素最常见的不良反应为耳、肾毒性,特别是在血药浓度过高($>60\sim100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)时发生率显著上升,因此建议医师在用药期间应密切监测患儿肾功能和听力状况。

本例患儿在用万古霉素第20天左右时,出现白细胞减少症状,临床药师经过综合分析,认为不良事件的发生与万古霉素的使用存在时间相关性;其次,发生白细胞减少症符合万古霉素已知不良反应;查阅文献已有多篇关于万古霉素引起白细胞减少症的报道^[10],因此可判断患儿发生白细胞减少是万古霉素所引起的不良反应。由于患儿白细胞下降未低于 $2.0\times10^9\cdot\text{L}^{-1}$,无使用升白细胞药物指征,且白细胞减少症是可逆的不良反应,因此临床药师建议医师停用万古霉素,换用利奈唑胺继续抗感染治疗,3 d后患儿白细胞计数逐渐恢复正常值。

该患儿在使用万古霉素期间出现白细胞减少的不良反应,而利奈唑胺能够引起血液系统不良反应,包括血小板减少、贫血、白细胞减少等,其中以血小板减少最为显著。有研究表明,利奈唑胺大剂量长期治疗与血小板减少发生率呈高度正相关,其机制可能与免疫介导有关,也有学者

认为与骨髓抑制有关^[11]。因此临床药师建议医师在患儿使用利奈唑胺期间应严密监测血常规和凝血功能。

4 讨论

通过本例小儿急性骨髓炎的药学监护,体现临床药师在药物治疗中的重要作用,不仅从自身专业角度出发,给出合理化建议,为个体化治疗方案的制定提供参考依据;而且对患者用药全程进行药学监护,加强药物不良反应的防治,提高药物治疗水平,也保障患者用药的安全、有效、经济。在临床实践中,临床药师与医师、护士团队协作,能够有效提升现代医疗服务水平。

REFERENCES

- [1] YANG B G. The treatment of Pediatric Acute Osteomyelitis [J]. China Health Industry(中国卫生产业), 2012(14): 2080-2084.
- [2] YAN P. The frequently questions and rational drug in pediatrics [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2013, 25(5): 261-262.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-First Informational Supplement M100-S21 [S]. National committee for clinical laboratory standards, Wayne, PA. 2011.
- [4] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, 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: Executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.
- [5] Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Infections Committee of experts. Consensus on treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (中华实验和临床感染病杂志), 2010, 4(2): 55-59.
- [6] GUO S, SHU S N. Clinical practice guidelines for treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in children [J]. J Appl Clin Pediat(实用儿科临床杂志), 2012, 27(10): 803-806.
- [7] XIAO Y H, LI L J. 2011 Annual report of MOH national antimicrobial resistant investigation net(Mohnarin) [R]. 231-233.
- [8] YE Z K, LI X G, ZHAI S D. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in China: current status and evaluation [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2013, 29(7): 545-548.
- [9] WENG X H, HUANG Z Y, CHEN B Y, et al. Chinese consensus on the clinical use of vancomycin (2011) [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2011, 30(8): 561-573.
- [10] LU Z C, ZHANG B, YUAN Y M. Vancomycin-induced neutropenia-one case report [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(4): 438-439.
- [11] AN R F, WANG L L. Linezolid-induced thrombocytopenia [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2013, 22(12): 1469-1472.

收稿日期: 2014-01-26