

- data/assets/pdf\_file/0030/143697/g-seizures. pdf. (2017-05-23).
- [3] EL-DIB M, SOUL J S. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(5): 321-327.
- [4] SHELLHAAS R A, NG C M, DILLON C H, et al. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(2): 194-202.
- [5] SOUL J S. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(3): 183-190.
- [6] PACIFICI G M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: Effects, metabolism and pharmacokinetics [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2016, 12(1): 48-54.
- [7] THORESEN M, SABIR H. Epilepsy: Neonatal seizures still lack safe and effective treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(6): 311-312.
- [8] TOROLIRA D, SUCHOMELOVA L, WASTERLAIN C G, et al. Phenobarbital and midazolam increase neonatal seizure-associated neuronal injury [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1): 115-120.
- [9] SHANY E, BENZAQEN O, WATEMBERG N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures [J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(3): 255-259.
- [10] SLAUGHTER L A, PATEL A D, SLAUGHTER J L. Pharmacological treatment of neonatal seizures: A systematic review [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(3): 351-364.
- [11] AHMAD K A, DESAI S J, BENNETT M M, et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014 [J]. *J Perinatol*, 2017, 37(3): 296-300.
- [12] MCHUGH D C, LANCASTER S, MANGANAS L N. A systematic review of the efficacy of levetiracetam in neonatal seizures [J]. *Neuropediatrics*, 2018, 49(1): 12-17.
- [13] SILVERSTEIN F S, FERRIERO D M. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures [J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 39(2): 77-79.
- [14] 中华医学会儿科学分会临床药理学组. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(2): 101-103.
- (编辑:邓境)  
(收稿日期:2018-10-15 修回日期:2019-02-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.11.011

• 论著 •

## 1 例脑膜炎合并川崎病患儿的抗感染药学监护

黄建权, 孙华君 (上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院, 上海 200062)

**[摘要]**目的:探讨儿科临床药师在抗感染治疗过程的药学监护作用。方法:临床药师对 1 例脑膜炎合并川崎病患儿进行抗菌药物治疗监护,为临床制定抗感染治疗方案提供建议。结果:临床药师协助临床医师正确合理地使用抗菌药物,辨别药物不良反应,患儿病情好转出院。结论:临床药师参与抗感染治疗方案的制定,提供药学监护,可提高抗菌药物临床应用的安全性和合理性。

**[关键词]**脑膜炎;川崎病;抗菌药物;药学监护

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)11-0035-04

### Pharmaceutical Care for Antiinfection Treatment of One Child with Meningitis Combined with Kawasaki Disease

Huang Jianquan, Sun Huajun (*Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care for antiinfection treatment. **Methods:** The clinical pharmacist provided antibacterial therapy for one case of meningitis complicated with Kawasaki disease, and provided suggestions for clinical antiinfection treatment. **Results:** The clinical pharmacists assisted the clinicians to correctly and reasonably use antibiotics, identify adverse drug reactions, and the children recovered and discharged from the hospital. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists in the formulation of antiinfection treatment program and development of pharmaceutical care can improve the safety and rationality of clinical application of antibacterial drugs.

**[Keywords]** meningitis; Kawasaki disease; antibacterial drugs; pharmaceutical care

基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划,编号 2016ZB0305-01;上海交通大学医学院药学院科研基金,编号 JDYX2017QN015。

作者简介:黄建权(1981.11-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: jianquanhuang@126.com。

通讯作者:孙华君(1966.05-),男,博士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: sunhj1@shchildren.com.cn。

化脓性脑膜炎是各种化脓性细菌引起的脑膜炎症,部分患儿病变累及脑实质,是小儿尤其是婴幼儿时期常见的中枢神经系统感染性疾病,临床以急性发热、惊厥、意识障碍、颅内压增高和脑膜刺激征以及脑脊液脓性改变为特征。随着脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌、肺炎球菌疫苗的接种及诊断治疗水平不断提高,化脓性脑膜炎预后已有明显改善,但病死率仍在 5%~15% 之间,约 1/3 幸存者遗留各种神经系统后遗症,6 个月以下婴幼儿预后更为严重<sup>[1-4]</sup>。如果患儿病程中合并发生其他疾病,就会使病情复杂化,治疗难度增加。现就临床药师参与的 1 例脑膜炎合并川崎病患儿诊疗过程中的治疗方案、不良反应和合并疾病对治疗的影响等方面进行分析 and 讨论。

## 1 病例资料

患儿,女,3 岁 6 个月,体质量 15 kg,因主诉“耳痛 10 d,发热伴头痛、呕吐 1 d”入院。入院前 10 d 因“鼻腔异物(自行塞入毛球玩具)、耳痛”于我院耳鼻喉科就诊,血常规:WBC  $7.35 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比(N%)67%,C 反应蛋白(CRP)46 mg/L。予取出鼻腔异物后,考虑诊断中耳炎,予头孢地尼口服,林可霉素滴耳 5 d;耳鼻喉科复诊中耳炎较前好转,复查血常规:WBC  $14.07 \times 10^9/L$ ,N% 47%,CRP 5 mg/L,嘱继续口服头孢地尼 3 d 后复诊。入院前 1 天,患儿无明显诱因出现发热,热峰 38.8℃,伴头痛、呕吐,呕吐次数为 4~6 次,呕吐呈非喷射性,呕吐物为胃内容物,呕吐后头痛可稍缓解,遂至我院门诊就诊。查血常规:WBC  $35.6 \times 10^9/L$ ,N% 90%,CRP 7 mg/L;大便常规+轮状病毒检测:未见异常;头颅 CT 提示:脑内未见明显异常,副鼻窦炎,右侧乳突炎。门诊以“菌血症? 头晕呕吐待查:中枢感染待排查”收治入院。病程中患儿无皮疹、惊厥、烦躁不安、视物模糊、腹痛、腹泻、咳嗽、流涕等不适。发病以来患儿精神胃纳可,大小便正常。

## 2 治疗及药学监护过程

患儿入院后完善相关检查,静脉滴注头孢曲松“1.2 g, qd”,同时予以补液,必要时给予布洛芬混悬液 4 mL 退热。药师建议头孢曲松以 100 mg/kg 的日剂量给药抗中枢感染,即“1.5 g, qd”。

入院第 2 天,患儿继续发热、乳突压痛,诉头痛、鼻塞。血常规:WBC  $30.25 \times 10^9/L$ ,N% 78%,淋巴细胞百分比(L%)15%,中性粒细胞绝对值(N)  $23.60 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞绝对值(L)  $4.54 \times 10^9/L$ ,CRP 30 mg/L。临床调整头孢曲松为“0.75 g, q12h”,同时加用甘露醇“35 mL, q12h”,行腰椎穿刺术明确中枢感染情况。

入院第 3 天,患儿未发热,头痛缓解,血常规回报:WBC  $12.14 \times 10^9/L$ ,N  $5.95 \times 10^9/L$ ,CRP 30 mg/L,降钙素原 1.49 ng/mL;脑脊液糖 2.9 mmol/L,脑脊液蛋白 200

mg/L(脑脊液糖及蛋白在正常范围),脑脊液 WBC  $341 \times 10^6/L$ ,N% 90%,提示细菌性脑膜炎。

入院第 5 天,患儿体温仍有波动,最高 38.6℃,其他生化、免疫、病毒等检查结果均回报无明显异常,微生物培养阴性。予以加用美罗培南“0.6 g, q8h”覆盖厌氧菌。药师建议停用头孢曲松。

入院第 6 天,患儿体温波动最高 38.5℃,乳突压痛消失,血常规回报基本正常,CRP 6 mg/L,血培养和脑脊液培养回报阴性。临床予以停用头孢曲松和甘露醇,加用复方磺胺甲噁唑片“0.16 g, q12h”抗球菌治疗。药师认为意义不大。

入院第 9 天,患儿腰椎穿刺回报脑脊液 WBC  $30 \times 10^6/L$ ,N% 10%,提示明显好转;第 10 天复查血常规回报无明显异常,脑脊液培养回报也无菌生长;第 15 天发现患儿颜面部、躯干及四肢多发散在皮疹伴瘙痒,临床认为可能与进食鱼虾有关,予以西替利嗪滴剂对症处理。药师认为不能除外与复方磺胺甲噁唑或美罗培南相关,且复方磺胺甲噁唑与美罗培南联用意义不大,建议先停用复方磺胺甲噁唑观察,临床医师采纳。

入院第 17~18 天,患儿连续 2 d 体温有波动,最高 38.7℃,予以布洛芬混悬液对症处理后可好转,皮疹基本消退,予以停用西替利嗪滴剂,复查血常规无明显异常。第 19 天,患儿体温持续波动,最高 38.7℃,予以布洛芬混悬液对症处理后可好转,复查血常规、肝肾功能等均无明显异常,PCT 0.15 ng/L,ESR 9 mm/h,CRP 31 mg/L;予以腰椎穿刺检查回报:脑脊液 WBC  $9 \times 10^6/L$ 。临床医师考虑再次加用复方磺胺甲噁唑。

入院第 20 天,患儿颜面部、躯干及四肢再发散在皮疹伴瘙痒,临床医师再次停用复方磺胺甲噁唑。临床查体示眼红、口唇红、杨梅舌弱阳性、颈部淋巴结肿大、肛周潮红,手指末梢肿胀,结合发热病程,考虑合并川崎病。心内科会诊后予以丙种球蛋白 2 g/kg,阿司匹林 30~50 mg/(kg·d),继续美罗培南抗感染治疗。查血常规:WBC  $8.60 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 120 g/L,PLT  $153 \times 10^9/L$ ,N% 78%,L% 8%,CRP 72 mg/L,考虑与川崎病相关。

入院第 22 天,患儿体温正常,双侧血培养回报阴性,皮疹逐渐消退,复查血常规:WBC  $6.38 \times 10^9/L$ ,红细胞  $4.11 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 105 g/L,PLT  $209 \times 10^9/L$ ,N% 21%,L% 53%,单核细胞百分比 7%,N  $1.34 \times 10^9/L$ ,L  $3.38 \times 10^9/L$ ,CRP 24 mg/L,较前次明显好转。阿司匹林调整为“25 mg, bid”。

入院第 25 天,复查血常规正常;第 27 天复查腰椎穿刺脑脊液正常;第 29 天,患儿体温平稳连续 7 d,考虑脑膜炎抗感染治疗已满疗程,且复查脑脊液、血常规均正常;第 30 天,予以出院,出院带药为阿司匹林“25 mg, qd”。

患儿治疗期间主要用药情况与实验室检查指标情况见表 1、表 2。

表 1 患儿治疗期间主要用药情况

日期	药品名称	规格	给药途径	用法用量
3 月 9-10 日	注射用头孢曲松钠(罗氏芬)	每瓶 0.5 g	静脉滴注	1.2 g, qd
3 月 10-14 日	注射用头孢曲松钠(罗氏芬)	每瓶 0.5 g	静脉滴注	0.75 g, q12h
3 月 10-13 日	甘露醇注射液	250 mL : 50 g	静脉滴注	35 mL, q12h
3 月 13 日-4 月 6 日	注射用美罗培南(美平)	每瓶 0.5 g	静脉滴注	0.6 g, q8h
3 月 14-23 日	复方磺胺甲噁唑片	每片 0.48 g	口服	0.16 g, q12h
3 月 23-24 日	盐酸西替利嗪滴剂(仙特明)	每瓶 5 mL	口服	0.15 mL, bid
3 月 24-25 日	盐酸西替利嗪滴剂(仙特明)	每瓶 5 mL	口服	0.25 mL, bid
3 月 27-28 日	复方磺胺甲噁唑片	每片 0.48 g	口服	0.36 g, q12h
3 月 28-29 日	静注人免疫球蛋白(ρH4)	50 mL : 2.5 g	静脉滴注	15 g, qd
3 月 28-30 日	阿司匹林肠溶片	每片 25 mg	口服	150 mg, tid
3 月 30 日-4 月 6 日	阿司匹林肠溶片	每片 25 mg	口服	25 mg, bid

表 2 患儿治疗期间主要实验室指标情况

指标	3 月 9 日	3 月 11 日	3 月 13 日	3 月 18 日	3 月 21 日	3 月 24 日	3 月 26 日	3 月 28 日	3 月 30 日	4 月 2 日	4 月 6 日
WBC/( $\times 10^9/L$ )	30.25	12.14	8.22	7.22	6.85	7.51	5.79	8.6	6.38	9.34	8.12
PLT/( $\times 10^9/L$ )	505	439	348	303	287	274	200	153	209	346	392
N%/%	78	49	58	29	54	39	39	78	21	22	31
L%/%	15	44	32	57	35	41	44	8	53	44	38
N/( $\times 10^9/L$ )	23.60	5.95	4.77	2.09	3.70	2.93	2.26	6.71	1.34	2.05	2.52
L/( $\times 10^9/L$ )	4.54	5.34	2.63	4.12	2.40	3.08	2.55	0.69	3.38	4.11	3.09
CRP/(mg/L)	30	30	6	1	1	5	37	72	24	2	5

### 3 讨论

细菌和其他感染原可通过多种途径感染中枢神经系统(CNS),如血行感染或直接穿通性外伤、手术或邻近组织感染(中耳炎、乳突炎)蔓延入颅,CNS 感染以急性发热、惊厥、意识障碍、颅内压增高和脑膜刺激征以及脑脊液脓性改变为特征。儿童中 2/3 以上的化脓性脑膜炎是由脑膜炎球菌、肺炎链球菌和流感嗜血杆菌三种细菌引起。化脓性脑膜炎应力求用药 24 h 内杀灭脑脊液中致病菌,故应选择对病原菌敏感,且能较高浓度透过血脑屏障的药物;急性期要做到用药早、剂量足和疗程够<sup>[1-5]</sup>。本例患儿病程中伴发热、呕吐和头痛等症状明显,CT 提示副鼻窦炎,右侧乳突炎,实验室检查提示细菌感染,且口服头孢地尼治疗效果差,因此诊断中枢感染待排查时,应予以积极的经验性抗中枢感染治疗。

化脓性脑膜炎抗感染的经验性治疗建议选用对肺炎链球菌、脑膜炎球菌和流感嗜血杆菌三种常见致病菌皆有效的抗生素,目前主要选择能快速在患者脑脊液中达到有效杀菌浓度的第三代头孢菌素,如头孢噻肟 200 mg/(kg·d)或头孢曲松 100 mg/(kg·d),疗效不佳时可联用万古霉素 60 mg/(kg·d)。因此,本病例在给予 80 mg/(kg·d)头孢曲松治疗病情无好转的情况下,药师建议将剂量增加到 100 mg/(kg·d),临床医师采纳建议,还同时积极予以甘露醇降颅压缓解头痛症状。

当前 50% 以上的肺炎球菌对青霉素耐药,因此仅当药敏试验提示致病菌对青霉素敏感时,可改用青霉素;脑膜炎球菌与肺炎链球菌不同,大多数对青霉素依然敏感,少数耐青霉素者需选用第三代头孢菌素;流感嗜血杆菌的敏感菌株可使用氨苄西林,耐药者使用第三代头孢菌素或联用美罗培南。因此,经验性予以头孢曲松符

合本病例特点,可根据后续药敏试验和临床反应调整给药方案。

由于患儿入院后经抗感染治疗后血常规有好转,腰穿提示细菌性脑膜炎,体温仍偶有反跳(热峰 38.5℃),入院第 5 天临床考虑脑膜炎可能源自鼻窦和中耳炎,予以加用美罗培南覆盖厌氧菌。药师认为美罗培南可覆盖头孢曲松的抗菌谱,无联用必要,建议停用头孢曲松。入院第 6 天虽体温仍有 38.5℃,但实验室回报感染指标得到控制,血培养和脑脊液培养均阴性,临床予以停用头孢曲松,加用复方磺胺甲噁唑抗球菌治疗。药师认为美罗培南对球菌有较好的覆盖作用,除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)外无需再加用专门针对球菌的药物,因此加用复方磺胺甲噁唑并无实际意义,不必要的联用抗菌药物可能会增加不良反应的发生率与发生的严重程度。另外需要提醒临床医师化脓性脑膜炎抗感染治疗疗程长,用药量大,需注意可能引起菌群失调的问题,密切监测大便情况和口腔真菌感染等问题。

入院第 15 天患儿颜面部、躯干及四肢多发散在皮疹伴痒,临床认为可能与近日进食鱼虾导致过敏有关,予以西替利嗪滴剂对症处理。药师认为不能除外与复方磺胺甲噁唑或美罗培南相关的药物性皮炎,且复方磺胺甲噁唑与美罗培南联用意义不大,建议先停用复方磺胺甲噁唑继续观察,临床医师采纳该建议。2 d 后皮疹基本消退,但患儿自停用复方磺胺甲噁唑起连续 4 d 体温波动,最高 38.7℃,而复查血常规、肝肾功能等均无明显异常;PCT 0.15 ng/L,ESR 9 mm/h,CRP 31 mg/L;腰椎穿刺检查回报明显好转。临床考虑体温波动可能与停用复方磺胺甲噁唑有关,再次加用;次日,患儿颜面部、躯干及四肢再散发在皮疹伴痒,考虑复方磺胺甲噁唑相关性皮炎,再次停用。此次怀疑由复方磺胺甲噁

啞引起的多发散在皮疹在停用复方磺胺甲噁唑后予以对症处理即有所好转,再次用药后再发皮疹可以提示此次 ADR 肯定与复方磺胺甲噁唑相关,同时亦排除美罗培南导致此次 ADR 的可能性,但在随后的病情变化中,出现了类似川崎病的体征,而皮疹作为川崎病的 1 项典型临床表现在一定程度上对本次 ADR 评价中关于复用复方磺胺甲噁唑与皮疹的相关性判断准确性产生影响。

本例患儿体温波动最高 39.8℃,临床予以留双侧血培养。查体后考虑川崎病体征,心内科会诊后考虑脑膜炎合并川崎病,按照川崎病治疗方案处置后患儿体温正常,双侧血培养回报亦为阴性,皮疹逐渐消退,复查血常规较前次明显好转。虽有文献报道无菌性脑膜炎作为川崎病的并发症经常发生于疾病的早期<sup>[6-7]</sup>,但本病例从脑膜炎的发病到川崎病诊断之间跨度超过 20 d,且脑膜炎从起病到确诊均有明确的病因和影像学与实验室检查支持,因此认为本病例的川崎病为脑膜炎后患儿病程中伴随发生的疾病。

中枢神经系统感染是临床抗感染的难点,临床药师作为抗感染治疗团队中的一员,从药物疗效、药品不良反应和机体对药品反应角度对患者进行药学监护。本次药学监护提示,正确评估病情和采用推荐的治疗方案后,如果实验室检查提示好转,但病情却出现反复时,切勿轻易推翻先前治疗方案,药师应充分利用在药物的选

择与使用方面的经验,分析病情反复是否与药物不良反应相关,是否可以用其他病情进展解释,积极协助医师制订安全、有效的抗感染方案,及时应对药品不良反应,以有效促进临床合理用药。

参考文献:

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] LAMBERT M, DELVIN E E, LEVY E, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: A population-based observational study [J]. Lancet infectious diseases, 2014, 14(9): 813-819.
- [3] 田领. 小儿化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(17): 98-99.
- [4] 杨慧,魏雪梅,林素芳,等. 新生儿化脓性脑膜炎预后不良危险因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(5): 13-16.
- [5] 周佳,李方,张健. 儿童细菌性脑膜炎 1 例的药学监护实践[J]. 儿科药学杂志, 2014, 20(5): 42-45.
- [6] 张梅,雷伟,董栋,等. 1 例疑似化脓性脑膜炎川崎病患儿的药学监护[J]. 中国药师, 2017, 20(6): 1089-1091.
- [7] 李燕. 川崎病合并化脓性脑膜炎 1 例[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(2): 50-51.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-10-11 修回日期:2018-11-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.11.012

· 论 著 ·

## 哌拉西林/他唑巴坦致血细胞减少的回顾性研究

朱亚宁,赵颖,左小龙,左燕,张鹏 (陕西省人民医院,陕西西安 710068)

**[摘要]目的:**比较儿童及成人使用哌拉西林/他唑巴坦致血液系统不良反应(ADR)的发生情况及其影响因素,为儿童安全用药提供参考。**方法:**回顾性分析某三甲医院 2017 年 4 月至 2018 年 3 月使用哌拉西林/他唑巴坦的 5 176 例患者的病例资料,根据年龄分为 0~28 d,1~12 月,>1~12 岁,>12~18 岁,>18~65 岁,>65 岁 6 组,分析不同年龄组患者血细胞减少的发生率、发生时间、严重程度及转归等,并对患者血细胞减少相关危险因素进行 Logistic 回归分析,探讨儿童与成人使用该药的安全性差异。**结果:**血液系统 ADR 总发生率为 2.99%,1~12 月龄婴幼儿 ADR 发生率最高,达 14.48%,>65 岁的老年人最低,仅 1.38%。898 例儿童中有 88 例(9.80%)血细胞(NEU、WBC、PLT)减少,15 例(1.67%)3~4 级严重中性粒细胞减少。Logistic 多因素分析结果显示,年龄<1 岁(OR=5.399)是用药后血细胞(NEU、WBC、PLT)严重减少的独立危险因素。**结论:**哌拉西林/他唑巴坦在各年龄段儿童患者中血液系统 ADR 发生率均明显高于成人和药品说明书的报道,尤其是新生儿及 1~12 月龄的婴幼儿,应高度关注其血液系统 ADR,加强监测血常规。

**[关键词]**哌拉西林/他唑巴坦;血细胞减少;不良反应

**[中图分类号]**R969.3

**[文献标识码]**A

**[文章编号]**1672-108X(2019)11-0038-05

### Retrospective Study of Hematocytopenia Induced by Piperacillin/Tazobactam

Zhu Yaning, Zhao Ying, Zuo Xiaolong, Zuo Yan, Zhang Peng (Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi Xi'an 710068, China)

作者简介:朱亚宁(1977.06-),女,大学本科,副教授,主要从事临床药学工作,E-mail: zhuyun2235@163.com。

通讯作者:张鹏(1973.10-),男,硕士,教授,主要从事临床药学工作,E-mail: 13335383051@163.com。