

综上所述,儿童处于生长发育阶段,且重症监护室患儿病情具有一定特殊性,鼻饲给药途径在重症监护室的药物治疗中已成为重要的治疗手段。该院鼻饲给药存在一些不合理现象,如医师对药物用法认知不足、护理人员对鼻饲操作不当等^[11]。此外,鼻饲给药是临床用药的盲点,也是药学服务的不足之处^[12]。考虑到我国鼻饲给药规范的缺失,药师可与医护人员合作,依据相关指南、药品说明书、国内外相关文献,结合院内实际情况制订鼻饲给药标准规范,通过对医护人员进行宣教、合理应用用药软件、完善药品数据库补充药物鼻饲给药信息等措施,更多地药物使用前进行干预,在使用过程中应注意合理选择鼻饲给药剂型,关注可能发生的药物相互作用,系统地促进鼻饲药物合理应用。

参考文献:

- [1] 何淑莹,邵考珍,梁文汉,等. 我院经鼻胃管饲给药的调查分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8(2): 183-186.
- [2] 高翔,吴海燕,元刚,等. 某综合医院重症医学科住院患者经管饲给药的合理性分析[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 124-127.
- [3] 周雪,陈杰,陈孝. 肠内饲管给药时药物吸收的影响因素及对策[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(23): 2066-2069.
- [4] 费燕,陈尚瑜,林秀丽. 肠内营养支持期间经饲管给药的注意事项[J]. 肠外与肠内营养, 2016, 23(3): 189-190.
- [5] 刘煜,任少琳,张秋萍,等. 饲管给药现状调查以及合理性分析[J]. 中南药学, 2017, 15(2): 242-245.
- [6] WILLIAMS N T. Medication administration through enteral feeding tubes [J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(24): 2347-2357.
- [7] 甄晓慧,甄荣荣,单梯超,等. 管饲给药的临床评估与操作建议[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(2): 114-120.
- [8] 王媛媛,鲁超,雷婷,等. 神经内科 95 例患者鼻饲给药的合理性分析及应对措施[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(7): 750-753.
- [9] JOOS E, MEHUY E, VAN BOCKLAER J, et al. Drug administration via enteral feeding tubes in residential care facilities for individuals with intellectual disability: an observational study [J]. J Intellect Disabil Res, 2015, 59(3): 215-225.
- [10] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 2.
- [11] 赵娟,陈岩,张标,等. 临床药师在提高护理人员鼻饲给药合理性中的作用[J]. 医药导报, 2019, 38(1): 107-110.
- [12] 林沛亮,黄惠燕,张晓娟,等. 某三甲医院鼻饲给药的情况分析[J]. 江西医药, 2016, 51(11): 1157-1161.
- [13] HOSSAINI A S, GHORBANI R, VAZIN A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study [J]. Advances in medical education and practice, 2019, 10: 490-500. doi: 10.2147/AMEP.S203680.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-01-31 修回日期:2020-04-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.03.005

• 论著 •

临床药师参与 1 例新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的治疗实践

聂彩霞,廖正辉,李合春,林意菊,尹思敏,邹治木,杨磊 (大理市第一人民医院,云南大理 671000)

[摘要]目的:探讨新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的抗感染治疗的药学实践。方法:回顾性分析 1 例临床药师参与的新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的抗感染治疗的案例。结果:临床药师结合药敏试验报告和患儿病情,参与抗感染治疗方案的制定并进行药学监护,最终使患儿感染得到控制并顺利出院。结论:在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的治疗中,临床药师应发挥专业优势,参与临床治疗,提高药物治疗的安全性和有效性。

[关键词]临床药师;新生儿;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;抗感染治疗

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)03-0017-04

Anti-Infective Treatment for a Case of Neonatal Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Participated by Clinical Pharmacists

Nie Caixia, Liao Zhenghui, Li Hechun, Lin Yiju, Yin Simin, Zou Zhimu, Yang Lei (The First People's Hospital of Dali, Yunnan Dali 671000, China)

[Abstract]Objective: To probe into the pharmaceutical practice of anti-infective treatment for neonatal carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Methods: Retrospective analysis was performed on anti-infective treatment for a case of neonatal carbapenem-resistant *K. pneumoniae* participated by clinical pharmacists. Results: In combination with the drug sensitivity test report and the disease condition of

作者简介:聂彩霞(1989.07-),女,大学本科,主管药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: 504791990@qq.com。

通讯作者:廖正辉(1968.05-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 18087200061@163.com。

the child, the clinical pharmacists participated into the formulation of the anti-infective treatment regimen and provided pharmaceutical care for the child, the infection was controlled and the child successfully discharged from the hospital. **Conclusion:** In the treatment of carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, clinical pharmacists should take advantages of the expertise and participate into the clinical treatment to improve the safety and effectiveness of drug therapy.

[**Keywords**] clinical pharmacists; neonate; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; anti-infective treatment

碳青霉烯类抗菌药物具有较强的抗菌活性,是耐药肠杆菌科细菌重症感染的一线治疗药物。近年来随着碳青霉烯类药物的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenems resistant to *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染日益增多,已成为严重的公共卫生问题^[1]。新生儿因特殊的生理特点,可供选择的药物有限,临床治疗面临严峻挑战,现将临床药师参与的 1 例新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的抗感染治疗病例分析如下。

1 病例资料

患儿,男, G₃P₂, 胎龄 28⁺周, 2019 年 5 月 16 日因胎盘早剥于我院产科顺产娩出, 母亲孕期无特殊, 患儿出生体质量 1 200 g, 出生时羊水清亮, 脐带无异常。生后患儿出现吐沫伴呻吟, 生后 20 min 以“新生儿肺炎、早产儿、极低体质量儿”入院。

入院后血常规白细胞计数(WBC) 24.67×10⁹/L, 中性粒细胞(NEU) 72.1%, 降钙素原(PCT) 0.53 mg/L, 胸片提示双肺纹理增多, 给予呼吸支持、肠外营养支持、维持内环境稳定、注射用阿莫西林/克拉维酸钾(30 mg/kg, q12h)联合注射用头孢他啶(30 mg/kg, q12h)抗感染等治疗。治疗期间感染指标水平有所下降, X 线胸片变化不明显。

6 月 2 日(治疗第 18 天), 痰培养回报肺炎克雷伯菌肺炎亚种, 超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs) 阴性, 对头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦耐药, 对碳青霉烯类耐药[美罗培南最低抑菌浓度(MIC) = 8 μg/mL]、左氧氟沙星中介, 对阿米卡星敏感、氨曲南敏感。再次送检痰培养, 停用阿莫西林/克拉维酸钾和头孢他啶, 改用注射用美罗培南(20 mg/kg,

q12h)。6 月 4 日(治疗第 20 天)痰培养再次回报肺炎克雷伯菌肺炎亚种, 药敏试验报告同前, 再次送检。

6 月 7 日(治疗第 23 天)患儿仍有呼吸道分泌物, 伴有血氧饱和度下降, 考虑感染控制不佳, 停用美罗培南, 药师建议加用硫酸阿米卡星注射液(7.5 mg/kg, q18h)。6 月 9 日(治疗第 25 天)痰培养再次回报肺炎克雷伯菌肺炎亚种, 药敏试验报告同前, 继续使用阿米卡星抗感染治疗。治疗期间, 患儿呼吸道分泌物逐渐减少, 偶有血氧饱和度下降, 但能自行上升至正常, 感染指标大致正常后无明显变化, 6 月 17 日(治疗第 33 天), CT 提示双肺炎症较前明显吸收、好转。

6 月 20 日(治疗第 36 天)患儿再次出现频繁的呼吸暂停, 伴有血氧饱和度和心率的下降, 不排除阿米卡星所致的神经肌肉阻滞, 药师建议停用阿米卡星, 给予钙剂处理, 改用氨曲南抗感染治疗。6 月 21 日(治疗第 37 天)加用注射用氨曲南(30 mg/kg, q8h), 治疗期间患儿逐渐好转, 炎症指标大致正常, 于 7 月 3 日(治疗第 50 天)停用氨曲南, 共使用氨曲南 13 天。7 月 7 日、7 月 13 日、7 月 14 日痰培养均为阴性, 治疗期间患儿渐离氧、体质量增长平稳, 于 7 月 30 日(治疗第 76 天)顺利出院。患儿抗感染用药情况见表 1。感染指标变化见表 2。

表 1 抗感染用药情况

时间	药物	用法用量
5 月 16 日至 6 月 2 日	注射用阿莫西林/克拉维酸钾	30.0 mg/kg, q12h
	注射用头孢他啶	30.0 mg/kg, q12h
6 月 2 日至 6 月 7 日	注射用美罗培南	20.0 mg/kg, q12h
6 月 7 日至 6 月 19 日	硫酸阿米卡星注射液	7.5 mg/kg, q18h
6 月 21 日至 7 月 3 日	注射用氨曲南	30.0 mg/kg, q8h

表 2 主要感染指标变化情况

项目	5 月 16 日	5 月 21 日	5 月 30 日	6 月 7 日	6 月 9 日	6 月 17 日	6 月 19 日	6 月 28 日	7 月 5 日	7 月 7 日	7 月 17 日
检测时间	D1	D6	D15	D23	D25	D33	D35	D44	D51	D53	D63
WBC(×10 ⁹ /L)	24.67	16.60	10.83	5.40	7.35	7.42	7.42	8.10	5.61	6.24	6.51
NEU/%	72.1	48.8	38.0	18.4	16.1	23.4	23.4	42.0	24.6	24.7	25.8
CRP/(mg/L)	0.08	0.27	0.06	0.02	-	0	-	0.02	0.01	-	0.01
PCT/(mg/L)	0.530	0.502	0.392	0.250	-	0.269	-	0.163	0.214	-	0.231

2 讨论

2.1 CRKP 耐药现状及机制

耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)的检出率在全球范围内呈逐年增高趋势, 给社会带来严重威胁^[2]。有研究报道, 肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率呈快速上升趋势^[3]。CRKP 的耐药机制主要是产碳青霉烯酶、外膜蛋白的改变及外排泵的高表达等, 其中产碳青霉烯酶是主要的耐

药机制^[4-5]。该患儿多次痰培养结果为 CRKP, 碳青霉烯类耐药, 阿米卡星、氨曲南敏感, 药师根据药敏试验报告推测该病例检出的 CRKP 为产新德里金属 β-内酰胺酶(New Delhi metallo-β-lactamase, NDM)的菌株。但由于条件限制, 具体耐药基因型未测定, 具体耐药机制还有待进一步的研究。

2.2 新生儿感染 CRKP 的危险因素

婴幼儿及早产儿免疫功能低下, 对肺炎克雷伯菌普遍易感。儿科患者感染 CRE 的危险因素包括入住儿科

重症监护病房 (PICU) 或新生儿重症监护病房 (NICU)、住院时间、早产儿、极低出生体质量儿、免疫系统功能不成熟、侵入性操作、抗菌药物暴露、静脉营养及肠道优势菌的延迟建立或数量减少等^[6]。该患儿为早产极低体质量儿,超过 2 周的抗菌药物使用史,治疗过程中使用持续气道正压通气 (CPAP)、肠外营养等均为患儿感染 CRKP 的高危因素。采取有效的医院感染控制措施遏制 CRE 菌株在不同患者和不同区域间的流行播散是重中之重^[7]。感染控制策略包括加强监测、注意手卫生、接触预防、清洁环境、隔离患者、抗菌药物临床应用管理等方面^[8]。

2.3 新生儿 CRKP 的抗感染治疗方案

目前抗 CRE 的药物主要有替加环素、多黏菌素、新型头孢菌素如头孢地尔、头孢他啶/阿维巴坦,常用于联合治疗的药物有磷霉素、氨基糖苷类、碳青霉烯类等^[2,9]。

有资料显示,对于碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌 MIC>8 $\mu\text{g/mL}$ 时,美罗培南可能无效,MIC 为 2~8 $\mu\text{g/mL}$ 时可以使用延长输注给药方案^[9]。根据药物代谢动力学/药效动力学 (PK/PD) 理论,碳青霉烯类药物为时间依赖型抗菌药物,增加给药次数和延长输注时间可提高 MIC,达到优化治疗的目的^[10]。对于 CRE,美罗培南可使用化脓性脑膜炎剂量,根据《中国国家处方集 (化学药品与生物制品卷·儿童版)》,7~28 d 新生儿的给药剂量为 40 mg/kg, q8h^[11],可延长 3~4 h 输注。对于该患儿,美罗培南 MIC=8 $\mu\text{g/mL}$,痰培养提示 CRKP 时,医师采用 20 mg/kg, q12h 的给药方案,6 d 后疗效不佳,可能原因为给药剂量及频次不足。药师未及时发现并干预,也是今后工作需改进的地方,药师应对科室重点患儿进行用药监护。

美罗培南疗效不佳,医师请药师会诊,由于条件限制,替加环素、多黏菌素、磷霉素等药物无法获得,考虑到我国分离的 CRE 对阿米卡星敏感性较高,且研究显示,在联合治疗 CRE 的方案中,含有碳青霉烯类抗菌药物的方案效果较好,王俊芳等^[1]报道的 27 例新生儿 CRKP 败血症,美罗培南单药治疗无效时,联合阿米卡星治疗有效率由 48.1% 上升至 74.1%。药师建议使用美罗培南优化给药方案联合阿米卡星抗感染治疗并严密监测药物不良反应,由于经济条件限制,患儿家属要求停用美罗培南,故单用阿米卡星抗感染治疗。《新生儿临床用药》中对于年龄>7 d,体质量<1.20 kg 的患儿推荐的阿米卡星剂量为 7.5 mg/kg, q18h,体质量≤2.00 kg 的推荐剂量为 7.5 mg/kg, q12h^[11],该患儿体质量为 1.45 kg,且为早产极低出生体质量儿,考虑到药物半衰期的延长及可能带来的不良反应,药师建议使用 7.5 mg/kg, q18h 的剂量,并严密监测肾功能、听力。使用阿米卡星治疗过程中,患儿临床症状逐渐好转,感染指标下降,治疗有效,肾功能及听力无明显异常,因条件限制,未进行血药浓度监测。

但在使用阿米卡星第 13 天时,患儿再次出现频繁的呼吸暂停,伴有血氧饱和度和心率的下降,不排除阿米卡星所致的神经肌肉阻滞,药师建议停用阿米卡星。

结合药敏试验报告,ESBLs 阴性,碳青霉烯类耐药,敏感药物除了阿米卡星还有氨曲南,氨曲南用于治疗 CRKP 的报道极少,陈鸿羽等^[13]对 53 例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的报道中有单用氨曲南的病例,考虑该菌株可能为产 NDM 的菌株,氨曲南对产金属酶且不产 ESBLs 及头孢菌素酶的菌株有效^[9],药师建议尝试使用氨曲南抗感染治疗,按照《中国国家处方集 (化学药品与生物制品卷·儿童版)》中推荐的剂量 30 mg/kg, q8h 使用^[11]。使用氨曲南治疗期间患儿逐渐好转,炎症指标恢复正常,共使用氨曲南 13 天后停用。再次送检的 3 次痰培养均为阴性,治疗期间患儿渐离氧、体质量增长平稳,顺利出院。

3 小结

CRKP 最佳治疗方案、疗程等尚不明确。具体病例应具体评估、权衡利弊,可酌情选择碳青霉烯类优化给药方案,给予氨曲南等药物治疗,通常需联合磷霉素、氨基糖苷类,甚至替加环素、多黏菌素等。该患儿的治疗过程相对曲折,但也为临床治疗积累了经验,药师与医师共同制定药物治疗方案,最终使患儿感染得到控制,顺利出院。对于 CRE 的治疗,需要多学科协作,该患儿仅为个案报道,今后仍需更多研究来确定抗感染的最佳治疗方法。

参考文献:

- [1] 王俊芳, 龚小慧, 裴刚, 等. 美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌败血症 27 例分析[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(7): 812-815.
- [2] 肖婷婷, 肖永红. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗策略研究进展[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 1-5.
- [3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [4] 王薇, 张薇, 刘磊. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌的耐药机制[J]. 医学综述, 2018, 24(6): 1195-1199.
- [5] BARNES M D, WINKLER M L, TARACILA M A, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2 (KPC-2), substitutions at ambler position asp179, and resistance to ceftazidime-avibactam: unique antibiotic-resistant phenotypes emerge from β -lactamase protein engineering [J]. mBio, 2017, 8(5): e00528-17.
- [6] CAI B C H, GU Q, SHEN R H, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in ICU patients [J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25(21): 4847-4849.
- [7] 胡付品, 朱德妹. 医疗机构碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染防控指南简介[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 331-335.
- [8] 王法琴, 倪倩, 周素琴. 1 例左氧氟沙星治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎的病例分析及文献回顾[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(9): 1375-1378.
- [9] SHEU C C, CHANG Y T, LIN S Y, et al. Infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an update on therapeutic options [J]. Frontiers in Microbiol, 2019, 10(80): 1-9.
- [10] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物 PK/PD 临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.

- [11] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集(化学药品与生物制品卷·儿童版)[M]. 北京:人民军医出版社, 2013: 394-396.
- [12] 陈自励, 李凤英. 新生儿临床用药[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 68.
- [13] 陈鸿羽, 李媛媛, 邓春, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌新生儿肺炎 53 例临床分析[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(12): 19-22.
- (编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-01-09 修回日期:2020-02-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.03.006

· 论 著 ·

某儿童医院 132 例严重药品不良反应分析

王凤娇, 姚华, 颜颖慧 (苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215025)

[摘要]目的:探讨某儿童医院严重药品不良反应(ADR)发生特点和规律,为临床合理用药提供参考。方法:收集该院 2017-2019 年上报的严重 ADR 报告,对患儿年龄、性别、给药途径、药品种类等相关因素进行统计分析。结果:132 例严重 ADR 中,男 85 例(64.39%),女 47 例(35.61%)。121 例严重 ADR 给药途径为静脉用药,10 例为口服给药,1 例为喷雾剂。132 例严重 ADR 中抗感染药物占比(47.73%)最高,其次为糖皮质激素(9.09%)、维生素类及营养支持类药物(6.06%)和中药注射剂(6.06%)。132 例严重 ADR 主要累及皮肤及其附件损害,其次为全身性损害。结论:临床应重视儿童严重 ADR 的监测和报告,尤其是抗感染药物、糖皮质激素、维生素及营养支持类药物和中药注射剂,进一步规范儿童安全合理用药。

[关键词]不良反应;儿童;合理用药

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)03-0020-04

Analysis on 132 Cases of Severe Adverse Drug Reactions in a Children's Hospital

Wang Fengjiao, Yao Hua, Yan Yinghui (Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215025, China)

[Abstract]Objective: To investigate the characteristics and rules of severe adverse drug reactions (ADR) in a children's hospital, so as to promote the rational drug use in the clinic. Methods: Severe ADR reported in the hospital from 2017 to 2019 were collected, and related factors such as age, gender, route of administration and drug categories were statistically analyzed. Results: Of the 132 cases of severe ADR, 85 cases were males (64.39%) and 47 cases were females (35.61%). The route of administration in 121 cases of severe ADR was intravenous administration, 10 cases were oral administration, and 1 case was spray. Among the 132 cases of severe ADR, anti-infective drugs accounted for the highest proportion (47.73%), followed by glucocorticoids (9.09%), vitamins and nutritional support drugs (6.06%), and traditional Chinese medicine injections (6.06%). One hundred and thirty-two cases of severe ADR mainly involved skin and its accessory damage, followed by systemic damage. Conclusion: Clinical attention should be paid to the monitoring and reporting of severe ADR in children, especially anti-infective drugs, glucocorticoids, vitamins and nutritional support drugs and traditional Chinese medicine injections, so as to further standardize the safe and rational drug use in children.

[Keywords]adverse drug reactions; children; rational drug use

药品是一把双刃剑,既可治病,又可引起药品不良反应(ADR),特别是严重的 ADR 也给临床带来了严峻考验。药品在体内的吸收、分布、代谢等药物代谢动力学过程与患者器官成熟程度有关。儿童作为一个特殊群体,各器官尚未发育成熟,一旦发生严重 ADR,不仅加大了临床诊治难度,也给患儿家庭带来沉重负担。本研究对某儿童医院 2017-2019 年 132 例严重 ADR 进行总结分析,以期儿童安全合理用药提供参考。

1 资料和方法

收集 2017-2019 年某儿童医院上报至国家药品不良反应监测中心的 132 例严重 ADR,均符合《ADR

报告和监测管理办法》规定的严重 ADR 判定标准。回顾性分析该院 132 例严重 ADR 报告临床资料,对患儿年龄、性别、给药途径及药品种类等相关因素进行统计。

2 结果

2.1 严重 ADR 患儿性别、年龄分布

132 例严重 ADR 中,男 85 例(64.39%),女 47 例(35.61%),年龄 2 d ~ 14 岁,其中 >2 ~ 5 岁患儿严重 ADR 发生率最高,共 47 例(35.61%),其次为 0 ~ 2 岁 45 例(34.09%),>5 ~ 10 岁 35 例(26.52%),>10 ~ 14 岁 5 例(3.79%)。

作者简介:王凤娇(1988.12-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 1009297353@qq.com。

通讯作者:颜颖慧(1988.07-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: yanyinghui@163.com。