

临床药师参与1例热带念珠菌血症患者抗感染治疗的实践

许夏燕^{1,2*},梁虹艺²,季波²,袁进^{2#}(1.深圳市罗湖区人民医院药剂科,广东深圳 518000;2.广州军区广州总医院药剂科,广州 510010)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4158-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.42

摘要 目的:探讨临床药师在重症感染患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例热带念珠菌血症患者的药物治疗过程,协助医师调整抗感染治疗方案:根据血培养结果,建议改用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠3.75 g,ivgtt,q8 h+注射用醋酸卡帕芬净50 mg(首剂量70 mg),ivgtt,qd对症治疗;考虑到患者行血浆置换术,建议将注射用醋酸卡帕芬净的日剂量增加至50 mg,ivgtt,bid;考虑到棘白菌素类药物可能存有“矛盾现象”,建议将抗感染方案调整为注射用醋酸卡帕芬净50 mg,ivgtt,qd+注射用两性霉素B 0.1 mg/kg,ivgtt,qd,并密切监护患者有无过敏、皮疹、肾功能损害等不良反应。结果:医师采纳临床药师建议,患者生命体征平稳,血培养未见热带念珠菌,转至普通病房继续治疗。结论:临床药师参与重症感染患者的治疗过程,结合患者血培养结果、临床症状和药物作用特点,检索相关疾病治疗指南,协助医师调整抗感染方案,密切监护可能出现的不良反应,保证了抗感染治疗的有效性和安全性。
关键词 临床药师;念珠菌血症;热带念珠菌;卡泊芬净;矛盾现象

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Anti-infective Treatment for A Patient with Tropical Candidemia

XU Xiayan^{1,2}, LIANG Hongyi², JI Bo², YUAN Jin²(1. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Luohu District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacists participating in drug therapy for patients with severe infections. METHODS: Clinical pharmacists participated in drug treatment for a patient with tropical candidemia and assisted physicians to adjust anti-infective treatment plan. According to the results of blood culture, clinical pharmacists suggested Piperacillin sodium and tazobactam sodium for injection 3.75 g, ivgtt, q8 h+Caspofungin acetate for injection 50 mg (initial dose of 70 mg), ivgtt, qd, for symptomatic treatment; increased the daily dose of Caspofungin acetate for injection to 50 mg, ivgtt, bid due to plasma exchange; Caspofungin acetate for injection 50 mg, ivgtt, qd+ Amphotericin B for injection 0.1 mg/kg, ivgtt, qd for anti-infective plan due to the possible “contradiction” of echinocandins; closely monitored ADR, such as allergy, erythra, renal function injury. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, vital sign of patient kept stable, and tropical candidemia was not detected in the blood culture; the patient was transferred to general ward for further treatment. CONCLUSIONS: Based on the results of blood culture, clinical symptoms and the characteristics of drug effects, clinical pharmacists participated in the treatment for the patient with severe infection, retrieved related treatment guideline, assisted physicians to adjust anti-infective plan and closely monitored possible ADR so as to guarantee the effectiveness and safety of anti-infective treatment.
KEYWORDS Clinical pharmacists; Candidemia; Candida tropicalis; Caspofungin; Contradiction

念珠菌血症是医院感染的重要类型,位居医院血流感染发病率的第4位,病死率高达39.2%[在重症监护室(ICU)可达47.1%]。发生侵袭性念珠菌血症的主要危险因素包括念珠菌定植、接受广谱抗菌药物治疗、使用中央静脉导管、全肠外营养、行胃肠道或心脏外科手术、入住ICU、住院时间延长、中性粒细胞减少、全身应用糖皮质激素和糖尿病等。既往念珠菌血症主要由白色念珠菌所致,约占致病菌的50%~70%。近年来,非白色念珠菌感染呈增多趋势,约占55%,主要包括光滑念珠菌(24.5%)、近平滑念珠菌(13.3%)和热带念珠菌(12.2%)等^[1]。本文通过临床药师参与1例热带念珠菌血症患

者抗感染的药物治疗过程,探讨临床药师在重症感染患者药物治疗中的作用。

1 病例资料

患者男性,38岁,2015年6月3日因“突发胸痛,高热”于当地医院就诊,诊断为“急性主动脉夹层,A型”,次日转入广州军区广州总医院心脏外科,于全身麻醉下行升主动脉术、主动脉弓置换术、降主动脉腔内隔绝术和心包剥脱术。入院第3天,患者高热,体温(T)39.7℃,尿量减少,心肌酶升高,行床旁血液滤过,但胆红素、转氨酶持续升高,血小板进行性下降;入院第10天,患者出现休克;入院第14天,患者病情未见好转,为进一步治疗转至内科ICU。

患者入科时清醒,较烦躁,皮肤、巩膜重度黄染。入科查体:T 39.2℃,心率(P)130次/min,呼吸(R)26次/min,血压(BP)113/76 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);实验室检查:酸碱

* 主管药师。研究方向:抗感染临床药学。电话:0755-82182992。E-mail: xuxiayan2001@163.com
通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:抗感染临床药学。电话:0755-82182992。E-mail: yuanjin-888@163.com

度(pH)7.557,二氧化碳分压(PaCO₂)21.9 mmol/L,氧分压(PaO₂)117 mmol/L,白细胞计数(WBC)12.12×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)93.0%,血红蛋白(Hb)105 g/L,血小板计数(PLT)89×10⁹ L⁻¹,总胆红素(TBIL)815.8 μmol/L,直接胆红素(DBIL)577.2 μmol/L,白蛋白(ALB)47.7 g/L,肌酐(Cr)150 μmol/L,天冬氨酸转氨酶(AST)194 U/L,丙氨酸转氨酶(ALT)96 U/L,肌酸激酶(CK)1 115 U/L,血氨(NH₃)31 μmol/L,B型钠尿肽前体(pro-BNP)3 349 pg/ml,降钙素原(PCT)23.52 ng/ml。急性生理与慢性健康评分(APACHE II)13分,序贯器官衰竭估计评分(SOFA)13分。入科诊断:(1)重症脓毒症,脓毒症休克,多器官功能障碍综合征(MODS,心、肺、肝、肾和肠道);(2)急性主动脉夹层术后。

2 治疗过程

患者于外院治疗时,曾使用头孢哌酮钠舒巴坦钠、亚胺培南西司他丁钠和美罗培南等广谱抗菌药物对症治疗,但疗效不佳。入科后,医师经验性地给予注射用盐酸头孢吡肟1 g,ivgtt,q8 h+注射用盐酸万古霉素1 g,ivgtt,q12 h抗感染治疗。入科第2天,患者浅昏迷,行气管切开,以呼吸机辅助呼吸,T 36.2℃,P 112次/min,R 14次/min,BP 120/79 mm Hg(每分钟予去甲肾上腺素0.4 μg/kg维持体征)。患者巩膜、全身皮肤深度黄染,行血浆置换术和高通量血液滤过肾替代术,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音,WBC 12.57×10⁹ L⁻¹,N% 93.1%,PLT 51×10⁹ L⁻¹,PCT 43.33 ng/ml,TBIL 851.5 μmol/L,DBIL 630.5 μmol/L,ALT 84 U/L,Cr 375 μmol/L,(1,3)-β-D-葡聚糖试验(G试验)阴性,病原菌未明。

入科第4天,患者全身应激反应明显,WBC 15.86×10⁹ L⁻¹,TBIL 829.6 μmol/L,DBIL 624.0 μmol/L,ALT 102 U/L,G试验>1 000 pg/ml,血培养示热带念珠菌(+),考虑患者存在侵袭性热带念珠菌感染。临床药师建议,将抗感染方案调整为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠3.75 g,ivgtt,q8 h+注射用醋酸卡泊芬净50 mg(首剂量70 mg),ivgtt,qd,医师予以采纳。

入科第9天,患者经多次血浆置换后皮肤黄染情况稍有好转,但感染仍较重,WBC 17.83×10⁹ L⁻¹,N% 95.0%,PLT 26×10⁹ L⁻¹,ALB 33.1 g/L,PCT 3.46 ng/ml。患者侵袭性热带念珠菌血流感染明确,血培养仍示热带念珠菌(+),卡泊芬净对其敏感,临床药师考虑血浆置换术后卡泊芬净血药浓度下降,建议增加注射用醋酸卡泊芬净剂量至50 mg,ivgtt,bid,医师予以采纳。

入科第12天,血培养仍提示热带念珠菌(+)。临床药师查阅文献后发现,棘白菌素类药物有自相矛盾的杀菌作用(即“矛盾现象”),其中卡泊芬净对热带念珠菌的矛盾现象出现率最高^[2]。因此,临床药师建议调整抗感染方案为:注射用醋酸卡泊芬净50 mg,ivgtt,qd+注射用两性霉素B 0.1 mg/kg,ivgtt,qd,使用两性霉素B前先静脉注射地塞米松磷酸钠注射液5 mg,以减轻两性霉素B的副作用,并密切监护患者有无出现过敏、皮疹、肾功能损害、血钾水平变化、心律失常等不良反应,医师予以采纳。

入科第18天,患者脱离呼吸机,全身皮肤黄染情况好转,T 37.2℃,P 98次/min,R 20次/min,BP 117/74 mm Hg,WBC 11.83×10⁹ L⁻¹,N% 78.0%,PCT 1.46 ng/ml,血培养未见热带念珠菌。

入科第23天,患者生命体征平稳,呼吸平顺,为减少ICU耐药菌感染,转至普通病房继续治疗。

3 药学监护与用药分析

3.1 患者初始抗真菌方案选择及治疗失败的原因分析

氟康唑是念珠菌血症患者的标准治疗药物,但近10年的监测数据显示热带念珠菌对唑类抗真菌药物的耐药率明显升高,并且明显高于白色念珠菌^[3]。棘白菌素类药物对所有念珠菌属均具显著杀菌活性,且疗效好、安全性高、药物相互作用少^[4]。因此,2009年《美国念珠菌病治疗临床实践指南》^[4]建议,对于中、重症患者(血流动力学不稳定)、近期曾使用唑类药物的患者、对唑类药物或两性霉素B过敏/不耐受或存在克柔念珠菌、光滑念珠菌感染等高危患者,推荐使用棘白菌素类药物。该患者为重症脓毒症,血流动力学不稳定,根据《念珠菌病诊断与治疗(专家共识)》^[1]的建议,对于非中性粒细胞减少的中、重度念珠菌血症成人患者,宜首选卡泊芬净。但该患者治疗数天后,仍反复高热,多次血培养均示热带念珠菌(+),提示治疗效果不佳,可能与以下几方面因素有关:①棘白菌素类抗真菌药物的作用靶位点是1,3-β-D-葡聚糖合成复合体的Fksp亚基,国外有热带念珠菌对棘白菌素类药物耐药的个案报道,并且证实由于FKS基因突变导致Fksp亚基氨基酸发生替换,从而使菌株的最低抑菌浓度(MIC)升高,对棘白菌素类药物产生耐药,最终导致临床治疗失败^[5]。②棘白菌素类药物有“矛盾现象”,即棘白菌素类药物质量浓度较低时,真菌对其表现为敏感,但随着质量浓度的升高,真菌对其敏感性反而下降,甚至产生耐药的现象。该现象很少在光滑念珠菌的药敏试验中发生,但在热带念珠菌对3种棘白菌素类药物(卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净)的药敏试验中均出现了“矛盾现象”^[2]。该患者增加卡泊芬净日剂量后,血培养热带念珠菌仍为阳性,可能与发生了“矛盾现象”有关。③念珠菌对环境有很强的适应能力,可在植入体内的人工器官或导管等生物材料表面形成生物被膜。生物被膜由基底芽生孢子层、菌丝成分和细胞外多聚基质等3部分构成,其形成的一个重要后果是对临床常用抗真菌药物产生耐药性,也是导致临床致病真菌反复感染、治疗效果不佳的重要原因^[6]。

3.2 患者抗真菌药物联用方案的选择

目前的研究资料不支持联合治疗作为侵袭性真菌感染的初始治疗方案。但对于使用单药治疗病情仍在进展的严重播散性真菌感染、中枢神经系统真菌感染和多重耐药菌株感染等,应考虑联合用药。该患者反复多次血培养示热带念珠菌(+),且使用卡泊芬净抗真菌治疗多日病情仍无改善,故考虑抗真菌药物联合治疗方案。联用具有协同作用的药物(如棘白菌素类+唑类或棘白菌素类+两性霉素B)均可有效治疗混合性感染、扩大抗菌谱、减轻毒副作用和减少耐药的产生^[7]。在体外试验中,卡泊芬净+伊曲康唑作用于曲霉,米卡芬净+伏立康唑作用于光滑念珠菌,卡泊芬净+两性霉素B作用于近平滑念珠菌,均显示出协同作用^[8-10]。Oz Y等^[11]研究证实,对于克柔念珠菌,卡泊芬净和两性霉素B联用效果优于单用抗真菌药物;Rieger CT等^[12]将多烯类和棘白菌素类药物联用于血液肿瘤患者侵入性真菌疾病的治疗,临床疗效表现为相加,且没有出现肝中毒或肾衰竭的情况。

综上,该患者可选用棘白菌素类+唑类或者棘白菌素类+

两性霉素B的药物方案,但该患者肝功能呈进行性损害,且伏立康唑具有肝毒性,可能会增加对患者肝脏的损害;同时,由于临床广泛使用氟康唑预防和治疗真菌感染,使得唑类药物的耐药性大大增加;再加之该患者已使用棘白菌素类药物治疗10余天,效果不佳,考虑可能与病原菌生物被膜的形成有关。生物被膜可使真菌对宿主防御机制抵抗性增强、对抗真菌药物的敏感性下降,从而引起反复感染和耐药。棘白菌素类药物可通过抑制真菌细胞与生物材料的黏附、改变被膜内细胞的形态及代谢状态、抑制菌丝的形成来发挥抑制生物被膜的作用^[13]。因此,最终选择棘白菌素类+两性霉素B的联用方案进行抗真菌治疗。

3.3 两性霉素B的药学监护

两性霉素B是目前治疗严重深部真菌感染的特效药,但是严重的肾毒性和输注相关全身反应限制了其临床使用。应用两性霉素B时需注意:①应以葡萄糖注射液作为溶剂(若以氯化钠注射液为溶剂,配伍后2 h内会出现沉淀,有效药物含量降至57%^[14])。②使用两性霉素B应从小剂量开始,每日0.1~0.25 mg/kg,逐渐增量至每日1 mg/kg,滴注时间不少于6~8 h或持续滴注12~24 h,滴注前10~30 min应给予糖皮质激素或抗组胺药物,以减少输液反应^[15]。③在滴注过程中,临床药师需密切观察患者发热、寒战、恶心等症状,并监测P、BP值,出现畏寒时应减慢输注速度或暂停,并监测患者肝、肾功能及耐受情况,逐日增加药品剂量。④两性霉素B可抑制肾小管对钾的重吸收,从而导致低血钾症,临床药师应每日密切监测患者的电解质水平,并行心电监护,且应在开始用药时就常规补钾4~6 g/d^[16]。⑤两性霉素B所致肾中毒发生率超过50%,其肾功能损害多数是暂时的,永久性肾功能损害和两性霉素B累积剂量相关(我国成人日剂量<7 mg/kg对肾功能影响小,总剂量<4 g基本不会发生不可逆的肾功能损害)^[17]。在使用两性霉素B的过程中,临床药师应密切监测患者的肾功能。该患者在整个住院过程中并未发生肾功能损害,加之已行持续性肾脏替代治疗,故两性霉素B对其肾功能的影响较小。

4 结语

通过药学实践,临床药师以积极的态度参与到该患者的抗感染药物治疗过程中,结合其血培养结果、临床症状和药物作用特点,检索相关疾病治疗指南等,协助医师调整抗感染治疗方案,积极推动药物治疗方案的实施,并制订了详细的药学监护计划,发现问题及时解决,保证了抗感染治疗的有效性和安全性。

参考文献

[1] 中华医学会念珠菌病诊治策略高峰论坛专家组. 念珠菌病诊断与治疗:专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011,11(2):81.

[2] 张明,施毅. 棘白菌素类抗真菌药物的“矛盾现象”[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):442.

[3] 吴金燕,易国辉,周利民,等. 热带念珠菌靶位酶基因变异与氟康唑耐药的关系[J]. 中国热带医学,2014,14

(12):1 426.

[4] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,48(5):503.

[5] 闵涛玲,胡海峰. 棘白菌素类抗真菌药物耐药机制研究[J]. 世界临床药物,2010,31(6):376.

[6] 赵兰雪,李德东,王彦,等. 抗白念珠菌生物被膜药物的研究进展[J]. 中国真菌学杂志,2013,8(2):124.

[7] 李爱民,王睿,刘又宁. 难治性真菌感染抗真菌药物联合治疗的研究进展[J]. 中国药物应用与监测,2008,5(1):52.

[8] Shalit I, Shadkchan Y, Samra Z, *et al.* In vitro synergy of caspofungin and itraconazole against *Aspergillus* spp.: MIC versus minimal effective concentration end points[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2003,47(4):1 416.

[9] Jancsó A, Selmecei K, Gizzi P, *et al.* In vitro antifungal combination effects of micafungin with fluconazole, voriconazole, amphotericin B, and flucytosine against clinical isolates of *Candida* species[J]. *J Infect Chemother*,2009,15(1):92.

[10] Barchiesi F, Spreghini E, Tomassetti S, *et al.* Caspofungin in combination with amphotericin B against *Candida parapsilosis*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(3):941.

[11] Oz Y, Dag I, Kiraz N. Broth microdilution and time-kill testing of caspofungin, voriconazole, amphotericin B and their combinations against clinical isolates of *Candida krusei*[J]. *Mycopathologia*,2012,173(1):27.

[12] Rieger CT, Ostermann H, Kolb HJ, *et al.* A clinical cohort trial of antifungal combination therapy: efficacy and toxicity in haematological cancer patients[J]. *Ann Hematol*, 2008,87(11):915.

[13] Sun F, Qu F, Ling Y, *et al.* Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies[J]. *Future Microbiol*,2013,8(7):877.

[14] 徐翔. 注射药物相容性手册:抗菌药物分册[M]. 杭州:西泠印社出版社,2005:34-42.

[15] 魏冰,刘锦燕,项明洁. 抗真菌药物的联合应用[J]. 中国真菌学杂志,2013,8(1):61.

[16] 吴晓燕,谈丽娜,杨静,等. 药源性低钾血症及临床处理[J]. 中国现代药物应用,2009,3(17):194.

[17] 王宇凡,刘树业. 念珠菌对两性霉素B耐药机制及其相应治疗策略的研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2014,39(9):706.

(收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-08-14)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅