

# 临床药师参与1例替加环素超说明书用药治疗肺部感染的临床实践

刘春河\*, 赵 瑛(武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430064)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4408-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.31

**摘要** 目的:探讨替加环素超说明书用药的合理性。方法:根据患者的全程药物治疗监护,查阅相关文献,分析1例肺部感染患者使用超剂量替加环素的治疗情况。替加环素的正常给药剂量为首剂100 mg,然后50 mg, q12h,但在此例患者的治疗中,患者的肺部感染症状控制不佳。医师和药师结合患者的实际情况和药物特性,考虑抗菌药物浓度不足控制目前感染状态,为达到控制肺部感染的抗菌药物浓度,需超说明书剂量使用替加环素100 mg, q12h。结果:患者一般情况及症状较前好转。结论:药师参与患者的药物治疗过程,对替加环素超说明书用药有了进一步的认识,提高了药物的治疗水平。药师通过参与临床实践,可协助医师提高药物治疗的安全性和有效性,使患者获得优良的药学服务。

**关键词** 替加环素;超说明书用药;临床药师

## Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment for a Patient with Pulmonary Infection with Off-label Use of Tigecycline

LIU Chun-he, ZHAO Ying (The Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the rationality of off-label use of tigecycline. METHODS: According to whole course pharmaceutical care for patient, referring to the literatures, the treatment of off-label use of tigecycline for a patient with pulmonary infection was analyzed. Normally, initial dose of tigecycline was 100 mg, and then adjusted to 50 mg, q12h. In this research, the pulmonary infection hadn't been controlled; physicians and clinical pharmacists considered that the concentration of antibiotics was not enough to control the infection according to patient's situation and drug characteristics. In order to control pulmonary infection, the dose of tigecycline was adjusted to be higher than drug dose in package inserts, i.e. 100 mg, q12h. RESULTS: The general situation and symptoms of patient were better than before. CONCLUSIONS: Through participating in drug therapy, clinical pharmacists have a further understanding on off-label use of tigecycline to improve the level of drug therapy. Through participating in clinical practice, assisting physicians to improve safety and efficacy of drug therapy, pharmacists can provide patients good pharmaceutical care.

**KEYWORDS** Tigecycline; Off-label use; Clinical pharmacists

替加环素是第一个甘氨酸环素类抗菌药,主要是通过与核糖体30S亚单位结合,阻止乙酰化N分子进入核糖体A位而抑制细菌蛋白质合成,限制细菌的生长。替加环素抗菌谱广,除了铜绿假单胞菌和变形杆菌以外,几乎覆盖了所有的革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌,对多重耐药(Multidrug-resis-

tant, MDR)菌一直保持体外抗菌活性高度敏感,这些使得替加环素在如今细菌耐药、药物有限的情况下具有十分独特的地位<sup>[1]</sup>。然而,目前美国FDA及我国批准替加环素的适应证为复杂的腹腔内感染、皮肤和皮肤软组织感染和社区获得性细菌性肺炎;说明书中规定替加环素的用法为静脉滴注,推荐的给

- [10] 李峰.大肠埃希菌耐药性变迁及其分析[J].医学论坛杂志,2008,29(23):91.
- [11] Traub WH, Schwarze I, Bauer D. Nosocomial outbreak of cross-infection due to multiple-antibiotic-resistant klebsiella pneumoniae: characterization of the strain and antibiotic susceptibility studies[J]. *S Karger AG*, 2000, 46(1):1.
- [12] 何鸽飞,易爱纯,刘丽华,等.临床药师参与151例难治性感染性疾病会诊分析[J].中南药学,2012,10(2):145.
- [13] 修清玉.革兰阴性杆菌感染的现状及对策[J].解放军医学杂志,2010,35(7):769.
- [14] 施毅.肺部革兰阳性球菌感染的诊治进展[J].解放军医学杂志,2010,35(7):763.

- [15] Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(1):95.
- [16] 罗润齐,叶晓光,廖云珍,等.耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌耐药谱动态分析[J].医学信息,2009,22(4):512.
- [17] Chang S, Sievert DM, Hagemen JC. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the van A resistance gene[J]. *N Engl J Med*, 2003, 34(8):1342.
- [18] 杨青,俞云松,倪语星,等.2007年中国CHINET肠球菌属耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(3):175.
- [19] 温燕,杨玉芳,杨天燕,等.肠球菌属细菌的临床分布及药敏性分析[J].中国药师,2013,16(4):594.

(收稿日期:2014-07-03 修回日期:2014-09-05)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:027-51164797。E-mail:3067973597@qq.com

药方案为首剂 100 mg, 然后 50 mg、q12h。但是在实际的临床工作中却发现, 医师将其用于“无计可施”的感染, 如医院获得性肺炎或超剂量用药等, 而这样是否能充分发挥替加环素的临床价值, 尽可能使患者获益? 本文将通过药师参与的 1 例替加环素超说明书用药进行分析讨论。

## 1 病例资料

患者, 女性, 25 岁, 因“肝肠吻合术后 25 年, 身目黄染 1 月余”, 于 2014 年 7 月 11 日入院。患者自述 25 年前出生后在我院诊断为“先天性胆道闭锁”, 行肝肠吻合术, 术后恢复情况尚可, 生长发育尚可, 无身目黄染、腹胀、腹痛等不适。1 月前因外伤至左侧股骨骨折, 在当地医院行切开内固定术, 术后渐出现身目黄染, 无明显皮肤瘙痒, 无发热、腹痛、腹胀、陶土样便等不适。患者诊断明确, 为胆汁性肝硬化失代偿期; 胆管多发结石; 门脉海绵样变; 肝后下腔静脉狭窄; 脾大; 先天性胆道闭锁肝肠吻合术后; 左股骨骨折内固定术后。

患者 2014 年 7 月 12 日于全身麻醉下行同种异体原位肝移植术, 术毕带气管插管转入外科重症监护室 (SICU) 监护治疗。SICU 治疗期间, 患者的主要问题是: 持续低热; 肺动脉高压, 放置漂浮导管监测肺动脉 (PA) 60~70/20~30 mm Hg (1 mm Hg = 133.322 Pa); 血液系统异常, 主要为白细胞偏低、血小板降低。通过使用亚胺培南/西司他丁 1 g、q8h + 卡泊芬净 50 mg、qd + 更昔洛韦 0.25 g、q12h 加强抗感染, 前列腺素降低肺动脉压力, 成分输血等治疗, 患者顺利脱机拔管, 血流动力学稳定, 氧合好。于 2014 年 7 月 15 日转回器官移植一区, 转回后患者感心悸、气促, 心电图提示窦性心动过速, 反复发热, 最高体温 39 °C。先后予以美罗培南 1 g、q8h, 氟康唑 100 ml、qd, 替考拉宁 0.2 g、q12h, 伏立康唑 200 mg、qd 抗感染治疗, 前列腺素、枸橼酸西地那非降低肺动脉压力处理, 患者体温维持 37 °C, 心率仍反复波动在 110~145 次/min。

2014 年 7 月 14 日患者开始出现尿少, 20~30 ml/h, 予以持续利尿合药泵注及托拉塞米推注, 患者尿量无明显增加, 复查 B 型尿钠肽 (BNP) 12 342.0 pg/ml, 患者存在心功能不全、肺动脉高压、肾功能不全等问题。于 2014 年 7 月 18 日再次转入重症监护治疗, 转入后控制心率、血压; 行床旁持续血透 (CVVH 治疗, 血流速度 200 ml/min, 置换量 2 L/h, 脱水速度 150 ml/h); 患者白细胞高, 并较前明显升高, 原抗感染效果欠佳。改为美罗培南 1 g、q8h + 伏立康唑 200 mg、qd + 万古霉素 0.5 g、q12h 抗感染治疗方案 (2014 年 7 月 18—21 日), 术后患者出现脓毒症, 感染情况控制不佳, 停用连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 后全身炎症反应综合征 (SIRS) 反应明显 (心率快、血压高、呼吸促), 万古霉素血药浓度 6.76 μg/ml。医师与药师讨论考虑抗菌药物浓度不足以控制目前感染状态, 为达到控制肺部感染的抗菌药物浓度, 需超说明书剂量使用替加环素 100 mg、q12h; 停用美罗培南、万古霉素, 加用头孢哌酮/舒巴坦 3 g、q12h 抗细菌及卡泊芬净 50 mg、qd 抗真菌治疗 (7 月 21—23 日)。2014 年 7 月 22 日患者感染控制不佳, 降钙素原 (PCT) 不高, 需考虑加强革兰阳性菌的防治, 予再次加用万古霉素并加量 (0.5 g、q8h) 维持其有效血药浓度。2014 年 7 月 23 日患者白细胞较前明显下降, PCT 不高, SIRS 反应较前缓解, 感染有控制。考虑患者体质量低, 予头孢哌酮/舒巴坦 3 g、q12h, 替加环素 50 mg、q12h, 万古霉素 0.5 g、q12h 减量抗感染治疗。患者一般情况及症状较前好转。

## 2 分析

替加环素的正常给药剂量为首剂 100 mg, 然后 50 mg、q12h。在此例患者的治疗中, 患者的肺部感染症状控制不佳, 医师和药师结合患者的实际情况和药物特性讨论后考虑抗菌药物浓度不足控制目前感染状态, 为达到控制肺部感染的抗菌药物浓度, 需超说明书剂量使用替加环素 100 mg、q12h。针对此超剂量用药, 收集文献资料, 分析讨论如下。

De Pascale G 等<sup>[2]</sup>收集 2009 年 6 月—2012 年 5 月主要为多重耐药鲍曼不动杆菌 (MRAB) 和肺炎克雷伯菌感染的患者, 其中 54 例使用常规剂量与 46 例使用高剂量 (100 mg、q12h), 高剂量组患者在呼吸机相关肺炎 (VAP) 临床治愈率和病原学清除率两方面均比常规剂量组更高 (57.6% vs. 33.3%,  $P=0.08$ ; 57.1% vs. 30.4%,  $P=0.1$ ), 两组间死亡率无统计学差异。2013 年西班牙学者 Gandjini H 等<sup>[3]</sup>在 ICU 进行的 2 个临床试验使用替加环素挽救性治疗, 有 63.8% 的微生物清除率, 且高剂量组患者 (100 mg、q12h) 比中剂量组 (75 mg、q12h) 治愈率高。

Ramirez J 等<sup>[4]</sup>进行随机 II 期临床试验比较高剂量 (首剂 150 mg, 后 75 mg、q12h, 或首剂 200 mg, 后 100 mg、q12h) 替加环素与亚胺培南 (1 g、q8h) 对医院获得性肺炎的疗效, 同时根据随机方案在初始治疗方案中经验性给予覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌的辅助治疗, 治疗后 10~21 d 评价临床疗效。结果显示替加环素 100 mg 组患者 (17/20, 85.0%) 的治愈率比替加环素 75 mg 组 (16/23, 69.6%)、亚胺培南组 (18/24, 75.0%) 均高, 且高剂量替加环素的安全性与其他两组比较也无差异。故该研究指出需要高剂量替加环素才能超过药-时曲线下面积 (AUC)/最低抑菌浓度 (MIC) 比值达到临床治愈医院获得性肺炎; 而同时数据有限也仍需进一步的研究。

Falagas ME 等<sup>[5]</sup>研究大剂量替加环素治疗重症感染的疗效和安全性, 通过搜索 PubMed 和 Scopus 数据库, 纳入 263 例患者 (1 个随机对照研究、4 个非随机队列研究和 3 个病例报道) 4 个给药方案 (200 mg、qd; 150 mg、qd; 100 mg、q12h; 50 mg、q12h)。得到的结论为关于大剂量替加环素的安全性和有效性的数据依然是有限的, 大部分数据来源于危重患者的难以治疗的感染; 而替加环素的药动学特性表明替加环素大剂量给药方案比低剂量给药方案更有效, 具体为哪个大剂量给药方案尚需进一步研究。

Humphries RM 等<sup>[6]</sup>则报道了使用大剂量替加环素 (200 mg、ivgtt、qd) 联合多粘菌素成功治疗 1 例泛耐药肺炎克雷伯菌肺炎和菌血症患者, 这为临床治疗泛耐药肺炎克雷伯菌肺炎提供了多一种选择。Sevillano D 等<sup>[7]</sup>通过研究在不同给药剂量 (50、100、150 mg) 下替加环素对目标细菌清除的药动学情况, 结果表明由于替加环素的线性药动学和药效学特性, 增大替加环素的剂量可以最大限度地提高抗菌活性, 尤其是在发生严重感染和怀疑有高负荷细菌的情况下。

综上所述, 对于多药耐药菌引起的严重肺炎, 替加环素可能有必要增加剂量; 从文献的资料来看是支持增加替加环素剂量的, 可以使临床更加获益。

## 3 讨论

替加环素的出现使我们在治疗多药耐药细菌感染时有了新的有效选择, 同时也可以部分缓解我国不动杆菌所致医院获得性肺炎无药可治的“燃眉之急”。但由于替加环素在我国上市的时间尚短, 还需要进一步积累临床经验。即使再好的药物如果不加节制地滥用, 其后果肯定也是导致迅速耐药。

在实际临床工作中, 已觉察到说明书推荐用量对耐药细菌引起的重症感染可能剂量偏低, 增大剂量可能是必要的; 但

# 临床药师参与白血病患者化疗后铜绿假单胞菌败血症的治疗实践

张文渊<sup>1,2\*</sup>, 卢荣枝<sup>2</sup>, 黄 民<sup>1</sup>, 李运景<sup>2</sup>(1. 中山大学药学院, 广州 510006; 2. 中山市人民医院, 广东 中山 528403)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4410-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.32

**摘要** 目的: 为临床药师参与白血病患者败血症治疗提供参考。方法: 临床药师参与 1 例白血病患者化疗后出现铜绿假单胞菌败血症的治疗实践, 初始治疗应用美罗培南、替考拉宁、阿米卡星治疗, 治疗 1 周后应用伏立康唑预防真菌感染, 症状未见明显好转。临床药师参加会诊后调整给药方案为: 头孢哌酮/舒巴坦钠、左氧氟沙星和米卡芬净。结果: 给药方案调整 4 d 后患者体温恢复正常, 感染指标明显好转。结论: 临床药师参与可为白血病患者败血症的治疗提供更加有效的治疗方案。

**关键词** 临床药师; 白血病; 败血症; 铜绿假单胞菌

## Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment for a Child with *Pseudomonas aeruginosa* Septicemia after Leukemia Chemotherapy

ZHANG Wen-yuan<sup>1,2</sup>, LU Rong-zhi<sup>2</sup>, HUANG Min<sup>1</sup>, LI Yun-jing<sup>2</sup>(1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China; 2. Zhongshan Municipal People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To summarize the experience of clinical pharmacists participating in the treatment for septicemia in a child with leukemia. METHODS: Clinicians participated in the treatment for a child with *P. aeruginosa* septicemia after leukemia chemotherapy. The initial treatment regimen was meropenem, teicoplanin and amikacin; one week later, voriconazole was applied to prevent fungal infections; however, symptoms showed no significant improvement. After consultation, clinical pharmacists adjusted the regimen as: cefoperazone/sulbactam, levofloxacin and micafungin. RESULTS: 4 days after regimen adjustment, the body temperature returned to normal, and infection was well controlled. CONCLUSIONS: The participation of clinical pharmacists can provide more effective treatment regimen for septicemia in child with leukemia.

**KEYWORDS** Clinical pharmacist; Leukemia; Septicemia; *Pseudomonas aeruginosa*

剂量增大后患者是否能较好地耐受尚不清楚, 这些疑问都缺乏足够的循证医学证据来回答, 尚有待进一步研究<sup>[8]</sup>。

在患者的整个治疗过程中, 临床药师根据患者病情变化、感染控制情况, 调整抗菌药物超说明书使用是合理的、是有依据的; 之后根据患者病情好转又及时更换回常规剂量也是有必要的。药师在此过程中通过查阅文献以及自身的药动学知识给予专业建议, 更好地为临床服务; 运用药物治疗学知识与观点提出问题、分析问题及解决问题, 才能保障临床的合理安全用药, 提高药物的治疗水平。

### 参考文献

- [1] 黄娜, 司徒冰, 严鹏科, 等. 替加环素的超说明书用药现状[J]. 今日药学, 2014, 24(3): 218.
- [2] De Pascale G, Moutini I, Spanu T, et al. High-dose tigecycline use in severe infections. 33rd international symposium or intersire care and emergency medicine[J]. *Crit Care*, 2013, 17(Suppl 2): S136.
- [3] Gandjini H, McGovern PC, Yan JL, et al. Clinical efficacy of two high tigecycline dosage regimens versus imipenem/cilastatin in hospital-acquired pneumonia: results of a randomized phase II clinical trial[R]. New approaches to

antibiotic use in serious infections, Paris, FR; Colledgeville, US, 2012.

- [4] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1756.
- [5] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 1.
- [6] Humphries RM, Kelesidis T, Dien Bard J, et al. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin[J]. *J Med Microbiol*, 2010, 59(Pt 11): 1383.
- [7] Sevillano D, Aguilar L, Alou L, et al. Exposure-response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(2): 137.
- [8] 刘又宁. 替加环素带来的希望与困惑[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(1): 2.

(收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-27)

\* 博士后。研究方向: 临床药学。电话: 0760-89880369。E-mail: zsyyleyx@163.com