

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^{1,2*}, 卢荣枝², 黄 民¹, 李运景²(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^{1,2}, LU Rong-zhi², HUANG Min¹, LI Yun-jing²(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^[8]。

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

80%的造血系统恶性肿瘤患者会在 ≥ 1 个化疗周期时发生与中性粒细胞减少有关的发热^[1]。因为长期或严重的中性粒细胞减少,其中有10%~25%的患者会发生菌血症^[2-3]。白血病患者发生院内感染严重影响了患儿病情的控制及预后转归,及时充分地治疗非常重要。本文系临床药师参与1例急性淋巴细胞白血病患者化疗后出现铜绿假单胞菌败血症的治疗实践。

1 病例资料

患儿,男性,5岁,体质量15.6 kg,于2013年10月4日转入我院治疗,入院诊断为急性淋巴细胞白血病, β 型地中海贫血以及急性支气管炎。予头孢曲松抗感染,炎症消失后于10月16日停药。患者于10月7日开始激素敏感性实验,于10月14日开始VTLP化疗方案:长春新碱1 mg、iv,门冬酰胺酶0.6万U、iv,吡柔比星20 mg、iv。患儿10月16日出现IV度骨髓抑制:白细胞(WBC) $1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞绝对值(NEUT) $0.43 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;10月22日骨髓抑制情况进一步加重:WBC $0.98 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $0.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;10月23日开始使用人粒细胞刺激因子纠正中性粒细胞缺乏($100 \mu\text{g}$ 、qd、iv)。患儿10月24日有水样便1次;25日出现发热、腹痛情况,最高体温 $39 \text{ }^\circ\text{C}$ 左右;血常规显示WBC $0.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,NEUT $0.03 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,C反应蛋白(CRP)7.8 mg/L,血红蛋白(HGB)57 g/L。重症感染两项:降钙素原(PCT)1.11 ng/ml,白细胞介素6(IL-6)1 053 pg/ml。临床医师予万古霉素(160 mg、q8h)、亚胺培南(0.5 g、q8h)联合抗感染,输红细胞纠正偏低的血红蛋白水平。10月27日血培养报告提示铜绿假单胞菌,药敏显示对亚胺培南敏感,未调整给药方案。10月30日血常规提示WBC $0.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%)2.04%,CRP $>200 \text{ mg/L}$,IL-6 451.6 pg/ml,PCT 2.17 ng/ml,感染未见明显控制,邀请外院儿科专家会诊。专家考虑铜绿假单胞菌产生耐药,并且不排除多种细菌性败血症的可能。调整用药为美罗培南(0.5 g、q8h、ivgtt)+阿米卡星(0.2 g、qd、ivgtt)+替考拉宁(160 mg、qd、ivgtt)联合抗感染治疗。10月31日医师加用伏立康唑(0.1 g、q12h、ivgtt)防治真菌感染。11月5日重症感染两项显示:IL-6 1 718 pg/ml,PCT 1.25 ng/ml。11月7日血常规:WBC $0.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,N% 7.74%,CRP $>200 \text{ mg/L}$,因病情未见明显控制邀请临床药师会诊。

2 临床药师会诊

患儿呼吸音清,无咳嗽咳痰,无肺炎症状;近期血和脑脊液细菌真菌培养结果阴性,无法明确新的感染源和致病菌。考虑到起始发热时培养出的铜绿假单胞菌非多重耐药,而且经过美罗培南和阿米卡星的联合治疗,预期已被有效控制。然而患儿反复发热,重症感染两项依然提示重度感染,后续治疗要考虑覆盖当前治疗方案未能覆盖的其他病原菌(如嗜麦芽寡养单胞菌)或者非典型病原体感染的可能。遂制订新的给药方案为头孢哌酮/舒巴坦钠0.75 g、q8h、ivgtt,左氧氟沙星0.09 g、q12h、ivgtt,米卡芬净50 mg、qd、ivgtt。该方案在兼顾铜绿假单胞菌的同时,覆盖了嗜麦芽和非典型病原体。因为左氧氟沙星在18岁以下青少年中的应用安全性尚未确定,需对用药风险向家属进行解释,家属表示理解,愿意使用,并签署

知情同意书。同时患儿严重粒细胞缺乏,免疫力极低,建议输注全血纠正贫血,补充白蛋白纠正低蛋白血症,输注免疫球蛋白辅助抗感染治疗。另外发现患儿有俯卧在床的习惯,这样的姿势可能会增加感染的风险,对其进行健康教育,并叮嘱加强手卫生。

3 结果

11月10日调整治疗方案后,患儿逐渐退热。11月13日体温恢复正常,并开始脱离IV度骨髓抑制:WBC $1.83 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT $0.51 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。11月14日血常规显示WBC $7.73 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT $3.06 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,CRP 36 mg/L。11月16日重症感染两项显示:IL-6 34.45 pg/ml,PCT 0.258 ng/ml,提示感染得到有效控制。11月18日患者家属要求出院,办理手续后出院,因此未能观察到后续血象的变化。

4 讨论

根据美国传染病协会(IDSA)2010年的用药指南^[4]推荐,以发热和中性粒细胞减少为表现的所有患者都应立刻接受针对革兰阳性和革兰阴性病原菌的抗菌治疗。然而万古霉素和替考拉宁的经验性用药值得商榷,根据指南,不推荐万古霉素(以及其他抗需氧革兰阳性球菌活性药物)作为发热和中性粒细胞减少时标准初始抗菌治疗方案的一部分。除非有特定临床指征,包括疑为导管相关感染、皮肤和软组织感染、肺炎或血液动力学不稳定。另外,该患儿亚胺培南和美罗培南的用量偏大,根据药品说明书,推荐美罗培南每次10~20 mg/kg、q8h,亚胺培南15 mg/kg、q6h,按成人剂量使用有增加药品不良反应的风险。

患儿血培养发现铜绿假单胞菌,铜绿假单胞菌在治疗过程中容易产生耐药,通常主张联合用药。2011年CHINET细菌耐药性检测结果显示,亚胺培南、美罗培南对铜绿假单胞菌敏感率分别为67.8%和71.5%,阿米卡星的敏感率为80.2%^[4],都是治疗铜绿感染的可选药物。值得注意的是,阿米卡星的应用通常不超过1周。指南指出,对于应用抗菌药物4~7 d后仍有持续性或反复发热的患者,以及中性粒细胞减少总时间预期 $>7 \text{ d}$ 者,应考虑经验性抗真菌治疗及进行侵袭性真菌感染的调查^[5]。然而真菌培养阳性率低,而G、GM试验都有假阴性的可能,较难获得病原学证据,确诊和临床诊断往往较为困难^[6]。患儿在应用伏立康唑后表现出发热间期的延长,并且患儿有真菌感染的高危因素,所以继续预防性应用抗真菌药物。但患儿肝大,化疗期间曾出现过转氨酶升高,后用护肝药转阴。伏立康唑不良反应发生率相对较高,根据药品说明书,在所有治疗研究中,伏立康唑组中具有临床意义的转氨酶异常的总发生率为12.4%。而米卡芬净是一种水溶性、半合成的棘白菌素类脂肽,为剂量依赖性1,3- β -D葡聚糖合成酶非竞争性抑制剂。哺乳动物细胞没有细胞壁,不表达1,3- β -D葡聚糖合成酶,因此米卡芬净对人体细胞影响较小,在儿童和老年患者中均表现出良好的耐受性^[7],能够有效预防高危患者的念珠菌病和侵袭性曲霉病^[8]。

嗜麦芽寡养单胞菌是一种条件致病菌,多发生于有基础疾病、使用免疫抑制剂、糖皮质激素等免疫力差的患者,广谱

抗菌药物的长期应用杀灭了敏感细菌,破坏了菌群平衡,容易使定植的嗜麦芽寡养单胞菌大量繁殖而致病。对嗜麦芽寡养单胞菌敏感率超过50%的抗菌药物有磺胺甲噁唑/甲氧苄啶、左氧氟沙星、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦钠^[9]。磺胺类药物属于抑菌剂;米诺环素应用于儿童风险较高。有文献报道头孢哌酮/舒巴坦钠和左氧氟沙星联合治疗嗜麦芽寡养单胞菌有很好的协同作用^[10],但在儿童中应用氟喹诺酮类药物也需慎重,因为临床前动物研究提示其有肌肉骨骼毒性。然而大型调查显示,与其他类别抗菌药物相比,非肿瘤儿童应用氟喹诺酮类药物没有发现严重问题^[11-12]。目前缺乏对儿童氟喹诺酮类药物应用的风险-效益比的评估,但在极高危情况下,例如异体移植或急性白血病诱导治疗,氟喹诺酮类药物的应用可能是合理的选择^[4]。综合考虑,使用头孢哌酮/舒巴坦钠联合左氧氟沙星有利于覆盖风险较高的菌种,且安全性相对较高。

针对中性粒细胞减少的白血病患者应注意感染的预防。指南提出,对预期中性粒细胞减少持续时间较长(超过7 d)并且属于严重的中性粒细胞减少[中性粒细胞绝对计数(ANC)≤100细胞/mm³]的高危患者,可以考虑预防性使用氟喹诺酮类药物^[4]。Bucaneve G等^[13]在仅对预期ANC计数<1 000细胞/mm³超过7 d的患者所进行的一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验中发现,左氧氟沙星预防性应用能明显减少发热次数和确诊感染数量。荟萃分析也支持氟喹诺酮的预防性用药,一项合并了17个安慰剂对照或者无治疗对照试验的荟萃分析表明,接受氟喹诺酮类预防者的全因死亡率和感染相关死亡率相对危险分别下降了48%和62%^[14]。另外,儿童的自控能力较差,可能会有一些不良的卫生习惯,对于儿童需要进行必要的健康教育,特别是手部卫生的教育。有证据表明,加强手部卫生是预防医院感染传染最为有效的措施^[15]。

临床药师参与临床会诊、和临床医师一起为患者提供最合适的药物治疗方案,是临床药师最重要的职责。制订合适的药物治疗方案,需要临床药师熟练掌握最新的权威用药指南,并具备循证用药的思维。另一方面,临床药师只有在临床实践中不断积累经验,才能真正地在临床用药中发挥自己应有的作用,做好服务临床的工作。

参考文献

[1] Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(Suppl 1):S32.

[2] Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy[J]. *Blood*, 2006, 107(12):4 628.

[3] Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(Suppl 1):S25.

[4] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical prac-

tice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4):427.

[5] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012(5):321.

[6] 章德峰.米卡芬净在儿童恶性血液病患者合并肺部真菌感染中的临床应用[J].临床医学,2012(9):21.

[7] 陈欢,刘开彦,陈育红,等.米卡芬净治疗异基因造血干细胞移植后侵袭性曲霉菌感染临床分析[J].中国实用内科杂志,2009(6):577.

[8] van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(10):1 407.

[9] 王宏伟,赵金霞,李慧,等.349例嗜麦芽寡养单胞菌感染情况及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010(14):2 158.

[10] 苗丽君,高增艳,王静,等.头孢哌酮/舒巴坦联合左氧氟沙星治疗嗜麦芽寡养单胞菌肺炎的临床观察[J].中华医院感染学杂志,2012(19):163.

[11] Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2 523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(10):879.

[12] Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use: safety report[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1):127.

[13] Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(10):977.

[14] Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(12 Pt 1):979.

[15] Boyce JM, Pittet D, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, et al. Society for healthcare epidemiology of america. association for professionals in infection control. infectious diseases society of america. hand hygiene task, guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002, 23(12 Suppl):S3.

(收稿日期:2014-01-07 修回日期:2014-02-19)