

· 药物与临床 ·

1 例粒细胞缺乏伴发热患者抗感染治疗的药学监护

沈绍清,任浩洋(解放军总医院海南分院药剂科,海南 三亚 572013)

[摘要] 目的 交流临床药师对粒细胞缺乏伴发热患者抗感染治疗的药学监护体会。方法 临床药师根据患者各项指标和生命体征变化,协助临床医师制订抗感染方案,提出合理用药建议,对患者进行用药宣教,并追踪药物疗效和不良反应。结果 患者的感染得到很好控制,并有效地避免了 ADR 的发生。结论 通过临床药师的药学监护,粒细胞缺乏伴发热患者的感染得到控制,患者生活质量得以提高。

[关键词] 粒细胞缺乏伴发热;合理用药;药学监护

[中图分类号] R446.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)04-0363-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.021

Pharmaceutical care for anti-infectious treatment of febrile neutropenia : a case report

SHEN Shaoqing, REN Haoyang (Department of Pharmacy, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572013, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the pharmaceutical care experience of the clinical pharmacist in anti-infectious treatment of one patient with febrile neutropenia. **Methods** The clinical pharmacists participated in the treatment of the patient with febrile neutropenia. According to the patient's laboratory indices and vital signs, the pharmacist assisted clinicians to formulate the anti-infection regimen, recommend for rational use of drugs, carried out drug education to the patient, and track drug efficacy and adverse drug reactions (ADR). **Results** The patient's infection was well controlled and effectively avoid the occurrence of ADR. **Conclusion** With pharmaceutical care through clinical pharmacists, infection in the patient with febrile neutropenia would be controlled, the patient's life quality could be improved.

[Key words] febrile neutropenia; rational use of medicines; pharmaceutical care

粒细胞缺乏泛指外周血中性粒细胞绝对数(ANC)低于 $0.5 \times 10^9/L$,或预计48 d后ANC低于 $0.5 \times 10^9/L$ 。粒细胞缺乏伴发热患者是一类特殊人群,由于患者免疫功能低下,炎症的症状和体征常不明显,病原菌及感染灶也不明确,发热可能是严重潜在感染的唯一征象,感染相关病死率高。80%以上的造血系统恶性肿瘤患者在1个以上疗程化疗后,会发生与粒细胞缺乏有关的发热,粒细胞缺乏伴感染相关病死率高达11.0%^[1]。通过介绍1例粒细胞缺乏伴发热患者抗感染治疗的药学监护过程,为临床药师参与药物治疗实践和开展药学服务提供参考。

1 病例摘要

患者,女,71岁,汉族。自1973年使用庆大霉

素后,出现耳鸣、听力下降。高血压病病史7年,曾口服氯沙坦钾片、美托洛尔片、硝苯地平控释片、阿托伐他汀钙片治疗,血压控制平稳。胃镜检查提示:慢性胃炎,偶有上腹隐痛不适,未做治疗。头颅MRI提示:脑内散在腔隙性脑梗死(非急性期),脑内多发小缺血灶,曾口服阿司匹林肠溶片治疗。患者因“确诊急性髓系白血病1月余”于2015年1月10日开始行DCAG(地西他滨+阿柔比星+阿糖胞苷+重组人粒细胞刺激因子)方案化疗,首程疗效评价为部分缓解(PR)。为进一步治疗,于2月21日入院。查体:体温(T)36.6℃,血压(BP)130/82 mmHg,血红蛋白(HGB)75 g/L,白细胞计数(WBC) $1.89 \times 10^9/L$,血小板计数(PLT) $82 \times 10^9/L$,凝血功能正常,肝、肾功能正常,无咳嗽、咳痰,无发热、畏寒。初步诊断:急性髓系白血病(M2a);高血压病2级(极高危);左肺下叶肺大疱;慢性胃炎;腔隙性脑梗死。

患者于3月1日结束第2疗程(具体方案同第1疗程)化疗,此后PLT最低降至 $22 \times 10^9/L$,给予

[作者简介] 沈绍清,药师,硕士研究生.Tel:15692538286,E-mail:shenshaoqing0521@126.com

[通讯作者] 任浩洋,副主任药师.E-mail:renhy301@126.com

间断输注血小板治疗2次。予重组人血小板生成素(TPO)升血小板、重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)升白细胞治疗,予头孢他啶、伊曲康唑预防感染。患者于3月11日晨起,无明显诱因发热,体温最高 39.5°C ,伴畏寒、寒颤,WBC $0.85 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞未分离出。予急查血培养和G试验,炎症指标示:C-反应蛋白(CRP)为 0.0324 mg/ml ,白细胞介素-6为 272.20 pg/ml 。

2 药学监护过程

2.1 抗菌药物使用及调整 患者粒细胞缺乏伴发热,结合各项指标和临床表现,细菌性感染可能性大,因病原学检查结果未出,加之患者病情危重,医师经验性加强抗菌治疗。将头孢他啶换为亚胺培南西司他丁钠(0.5 g, iv, q6 h)、依替米星(0.3 g, iv, qd)、替考拉宁(0.4 g, iv, qd)联合抗感染治疗。临床药师提出,替考拉宁同为糖肽类抗 G^+ 药物,较万古霉素的耐受性好,但其血浆蛋白结合率高,起效相对缓慢,建议头3剂 $q12\text{ h}$,此后 qd 维持。医师采纳给药建议。

3月12日,患者持续高热,最高体温 39.5°C ,诉恶心,呕吐胃内容物1次。WBC $0.70 \times 10^9/\text{L}$; PLT $17 \times 10^9/\text{L}$; CRP 0.1414 mg/ml ,降钙素原 9.35 ng/ml ,炎症指标继续升高。因患者长期带有PICC置管,粒细胞缺乏期导管引起血流感染的可能性大,拟用万古霉素替代替考拉宁治疗。临床药师出于3个方面考虑,提出:①血流感染的常见致病菌为葡萄球菌,如金黄色葡萄球菌(MRSA)和表皮葡萄球菌等,万古霉素为速效杀菌剂,对此类细菌的杀菌效果略强于替考拉宁^[2];②万古霉素的血浆蛋白结合率约为55%,给药后可迅速到达峰浓度,起效快于替考拉宁;③万古霉素在血液中的分布相对集中,是血流感染尤其是耐甲氧西林的MRSA感染的首选药物。但为避免万古霉素的毒副作用,应保证正确的输液浓度和速度,根据患者目前的肾功能,建议 1 g 万古霉素加 250 ml 生理盐水, $q12\text{ h}$,每次输注时间不少于 60 min ,必要时监测血药浓度,并密切监测肾功能。分析患者目前恶心、呕吐症状可能与亚胺培南西司他丁钠有关^[3],建议换用美罗培南(1 g, iv, q8 h);临床药师考虑该患者有氨基糖苷类耳毒性不良反应史,如将万古霉素与依替米星合用,可使两者肾毒性和耳毒性叠加,依替米星的抗菌谱也将被美罗培南覆盖,建议停用依米替星。医师依此调整用药方案。

3月13—16日,患者胃肠道反应明显减轻,未

再诉恶心、呕吐。3月13、14日体温有所下降,在 $36.8\sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 之间,无咳嗽、咳痰。血培养结果: G^+ 菌分离鉴定和药敏结果未得出,G试验报真菌D-葡聚糖 836.5 pg/ml 。3月15日患者再次高热,体温最高 40.3°C 。3月16日CT示左肺上叶尖后段及下叶背段新发斑片影,炎性病变可能性大。当日晨,患者诉右上腹疼痛,饮食、睡眠欠佳。查体:右上腹压痛,无反跳痛,肝区叩痛,墨菲征阳性。T 39.9°C ,WBC $0.98 \times 10^9/\text{L}$,PLT $52 \times 10^9/\text{L}$,总胆红素 $28.8\text{ }\mu\text{mol/L}$,直接胆红素 $16.67\text{ }\mu\text{mol/L}$,临床考虑胆囊炎可能。药师建议:①从患者体温变化情况考虑,不排除病原菌对万古霉素不够敏感或细菌经血行迁移至肺部等组织,建议将万古霉素改为利奈唑胺注射液(0.6 g, iv, q12 h)。因为利奈唑胺对耐万古霉素的粪肠球菌、屎肠球菌、鹌鸡肠球菌仍有较好活性^[4],其绝对生物利用度高,血浆蛋白结合率低,组织穿透力强,药物吸收后可迅速分布于感染部位,且其肝、肾毒性低于万古霉素,耐受性好,可为抗真菌药的使用留有空间。②患者体温反弹,结合影像学检查,不排除有碳青霉烯难以覆盖的细菌出现,再结合胆囊炎考虑,因头孢哌酮钠舒巴坦钠对某些碳青霉烯不敏感的肠杆菌科细菌(如鲍曼不动杆菌)有较好的活性^[5],且主要经胆道排泄,胆汁中药物浓度相对较高,故建议加用头孢哌酮钠舒巴坦钠(3 g, iv, q8 h)。③患者3月15日G试验示真菌感染未能有效控制,需加强抗真菌治疗,建议将伊曲康唑改为两性霉素B(加 500 ml 5%葡萄糖注射液, qd),初始用量 5 mg/d ,如能耐受,可维持在 $15\sim 20\text{ mg/d}$ 。医师采纳了上述方案。

2.2 关注 ADR 和药物相互作用

2.2.1 预防出血 ①患者处于骨髓抑制期,血小板值较低,使用利奈唑胺可能进一步降低血小板^[6]而加重出血倾向,建议密切关注患者临床表现及血小板变化,必要时输血小板治疗。②使用头孢哌酮钠舒巴坦钠期间,应关注患者凝血酶活性和有无出血倾向,必要时补充维生素K。③嘱患者下床活动或如厕时避免摔倒,避免吃生冷、硬食,尽量用软毛牙刷刷牙,多喝水,若排便困难勿过度用力,发现牙龈出血或便血应立即告知医生。

2.2.2 防止药物/食物相互作用 ①患者既往有高血压病史多年,目前靠降压药物维持血压基本平稳,嘱患者避免食用酱油、泡菜、腌肉、牛奶、奶酪、啤酒等含酪胺高的食物,因酪胺可与利奈唑胺发生相互作用而使血压升高^[7]。②嘱患者勿擅自服用“白加黑”、“感冒灵”和“康泰克”等感冒药,因为这些药物

中所含伪麻黄碱(PSE)和苯丙醇胺(PPA)等成分,可与利奈唑胺发生药物相互作用^[8],使血压升高。③嘱患者用药期间及停药后1周内,禁止饮酒或含酒精的饮料,因头孢哌酮与酒精合用可引起面部潮红、出汗、头痛、心动过速和濒死感等不适^[9]。

2.2.3 特殊药物给药过程监护 ①在输注两性霉素B期间,应重点关注患者肝、肾功能变化和血钾水平。②用药期间应全程避光,慢滴6h以上,发生寒颤、发冷、发抖等症状时,应及时停药处理。③嘱患者用药期间多喝水,以免出现高热和消耗造成的脱水,促进排尿,减少两性霉素B对肾脏的毒副作用。

2.3 抗感染治疗的有效性和安全性评价 3月17日,患者发热当天送检血培养结果为人葡萄球菌亚种,体外对万古霉素、利奈唑胺均敏感,进一步证实了获得微生物证据前经验用药的选择是恰当的。自3月17日晨起,患者临床症状改善,说明抗菌药物的调整及时、有效地控制了急性严重感染,使患者生命体征趋于平稳。3月18日,药师建议停用美罗培南;利奈唑胺静脉给药已有4~5剂,基本冲击到稳态浓度,可适度降阶梯,改为口服给药。3月18—23日,患者一般情况好,无发热,无咳嗽、咳痰,无腹痛;WBC $11.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞比例73%,PLT $169 \times 10^9/L$;CRP 0.0263 mg/ml,降钙素原0.116 ng/ml,炎症指标基本正常;血培养结果均为阴性。3月22日,肺CT示炎症基本吸收,未见新发感染灶。考虑感染基本治愈,抗菌药物已使用近2周,为避免药物滥用,经与临床医师沟通,予停用头孢哌酮钠舒巴坦钠、利奈唑胺、两性霉素B等抗菌药物,并停止升白细胞、升血小板治疗。

患者在使用大量抗菌药物期间,病情得到平稳控制。未出现血小板降低、出血、肝肾功能异常等ADR;通过补钾治疗,血钾基本维持在正常水平;血压控制平稳。3月27日予患者出院。

3 总结和体会

粒细胞缺乏是血液系统肿瘤化疗后最常见的ADR之一,此类患者免疫系统受到严重抑制,比普通患者更容易发生感染^[10,11],且往往无明显诱因,病灶、体征不明显,发热可能是最直接的信号。而一旦发生感染,病情通常较为危急,严重者可发生菌血症或败血症,导致感染性休克,甚至危及生命。因此,积极的、有针对性的预防和及时有效的抗感染治疗,对降低此类患者的病死率有重要意义^[12]。

临床药师在药学监护的过程中,应重视以下几点:①充分认识到粒细胞缺乏患者的特殊性和该类并发症的危害性。②关注粒细胞缺乏伴发热感染治疗相关的指南和文献报道,了解疾病的病原学特点和抗菌药物用药选择。③在具体的用药方案中,既要考虑药物的药动/药效学特点,又要考虑患者病理、生理状况,如对药物过敏史、肝肾等重要器官功能的评估,才能提出个体化治疗建议。④关注药物/食物间的相互作用,对必要的预防措施和特殊药物的给药方法进行宣教,以尽可能提高治疗效果,降低ADR。

【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 2012年中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8):693-696.
- [2] 王舒莉,崔渤莉,孟月生,等. 恶性血液病患者血流感染病原菌特点及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13):3182-3184.
- [3] 石业队. 泰能的不良反应概述[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(7):1105-1106.
- [4] 伍万,江荣林,马伟斌,等. ICU肠球菌属血流感染危险因素及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(6):1367-1369.
- [5] 朱任媛,张小江,徐英春,等. 2012年中国CHINET无菌体液中分离的细菌构成和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6):482-487.
- [6] 陈超,郭代红,王东晓,等. 利奈唑胺相关性血小板减少的主动监测研究[M]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(1):22-25.
- [7] French G. Safety and tolerability of linezolid [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(2):45-53.
- [8] Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach [J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(4):543-560.
- [9] 韩孟锋,于海杰. 静脉滴注头孢哌酮钠舒巴坦钠后饮酒致双硫仑样反应1例[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 23(23):55.
- [10] 王书会,王静娜,王海燕,等. 急性白血病患者医院感染影响因素调查研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(21):5333-5335.
- [11] 刘彤华. 粒细胞缺乏患者发热原因及治疗分析[J]. 山东医药, 2014, 54(32):90-91.
- [12] 罗洪强,傅佳萍,蒋景华. 恶性血液病患者医院感染危险因素及预防控制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(5):1171-1173.

[收稿日期] 2015-04-09 [修回日期] 2015-09-18

[本文编辑] 李睿晔