

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.016

临床药师参与1例哌拉西林他唑巴坦致药物热抗感染治疗方案调整临床分析*

李飞, 廖玉芳, 闫建华[△]

(重庆市黔江中心医院, 重庆 409099)

摘要:目的 探讨临床药师在药物热抗感染治疗方案制订中的作用。方法 临床药师参与1例哌拉西林他唑巴坦致药物热抗感染治疗过程,经分析二次发热为药物热,找出导致药物热的原因,并根据相关原则重新制订抗感染治疗方案。结果 医师采纳临床药师建议,重新制订抗感染治疗方案后,患者未再次发热,感染症状缓解。结论 临床药师参与哌拉西林他唑巴坦致药物热的抗感染治疗,保证了疗效,避免了抗菌药物的升级。

关键词:临床药师;哌拉西林他唑巴坦;药物热;抗感染治疗;药学服务

中图分类号:R95;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0048-04

Clinical Pharmacist Participating in the Anti-Infection Treatment of One Patient with Drug Fever Caused by Piperacillin-Tazobactam

Li Fei, LIAO Yufang, YAN Jianhua

(Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing, China 409099)

Abstract: Objective To investigate the role of clinical pharmacists in the anti-infection treatment of patients with drug fever caused by piperacillin-tazobactam. **Methods** The clinical pharmacist participated in 1 case of drug fever anti-infection treatment caused by piperacillin-tazobactam. After analyzing the secondary fever as drug fever, the cause of drug fever was found out, and the anti-infection treatment plan was re-formulated according to relevant principles. **Results** The physician adopted the clinical pharmacist's sugges-

*基金项目:重庆市黔江区科学技术委员会科技计划项目[黔科计2018005]。

第一作者:李飞,男,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)17563241@qq.com。

[△]通信作者:闫建华,女,大学本科,主管检验师,研究方向为医学检验,(电子信箱)501891531@qq.com。

表2 不同调配方式的出门差错率统计(/万)

不同调配方式	不同差错类型发生率			不同差错环节发生率		
	品种差错	数量差错	对象差错	整理摆药单环节	摆药环节	核发环节
纸质单据调配	0.58	0.34	0.10	0.04	0.94	0.04
iTouch 调配*	0.06	0.05	0		0.11	0

注:*iTouch 调配环节无整理摆药单环节。

5 结语

住院药房药品调剂管理系统的开发,不仅是设备及工具的更新,而且是一场药品调剂管理模式和药学服务方式的变革^[8]。新调剂系统的应用给药房增加了新的服务内涵和竞争力,提高了药师工作的技术含量^[9],且全程实现了数字化、信息化、无纸化,通过优化流程,降低差错,提高了药学服务保障水平。随着医疗体系对药学服务需求的逐步增加,开放的信息化平台使药师与临床的沟通更便捷、高效,临床可直接查看药品调剂过程及进度,间接提升药师工作的透明度和规范性。同时,数据统计功能使药房管理更加扁平化,减少传统烦琐的统计步骤,为药房管理者提供全面、直观的信息。住院药房药品调剂管理系统,加强了药房的现代化建设,建立了一种新型的药学服务体系,有助于为患者提供安全、合理

的药学服务。

参考文献:

- [1] TAN WS, CHUA SL, YONG KW, et al. Impact of pharmacy automation on patient waiting time: an application of computer simulation[J]. Ann Acad Med Singapore, 2009, 38(6):501-507.
- [2] 沈爱宗,胡世莲,许戈良,等. 我院基于整体设计的自动化药房建设[J]. 中国药房, 2014, 25(13):1183-1186.
- [3] 顾继红, 缪丽燕. 自动化药房系统在门诊药房的应用[J]. 医药导报, 2013, 32(2):273-275.
- [4] 郁静, 陶敏芳, 周晓辉, 等. 我院住院药房自动化和信息化建设实践[J]. 中国药房, 2015, 26(34):4824-4827.
- [5] 季佩影, 顾瑾. 医院实施自动化门诊药房存在的问题和对策[J]. 中国药业, 2014, 23(20):82-83.
- [6] 谢晨, 蔡周权, 罗军. 信息化管理系统在医院药品管理中的应用与发展[J]. 中国药业, 2012, 21(12):77-79.
- [7] 罗艳, 裴丽, 刘皈阳, 等. 门诊用药安全监测与智能化用药审核模式的应用评价[J]. 中国药业, 2014, 26(4):53-55.
- [8] 陆国红, 苏克剑, 陈彬, 等. 我院药房自动化设备的应用与智能化管理的探索[J]. 世界临床药物, 2015, 36(4):261-263.
- [9] 高维, 刘震, 侯幸赞, 等. 住院药房信息化建设及药学服务实践[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(3):380-381.

(收稿日期:2019-06-07)

tion. After redesigning the anti-infection treatment plan, the patient did not develop fever again and the infection symptoms eased. **Conclusion** Clinical pharmacists participating in the anti-infection treatment of patients with drug fever caused by piperacillin-tazobactam can ensure the efficacy of treatments and avoid the application upgrade of antibacterial drugs.

Key words: clinical pharmacists; piperacillin-tazobactam; drug fever; anti-infection treatment; pharmaceutical service

药物热是患者使用某种或多种药物直接或间接引起发热,待停药后体温降至正常的不良反应,为常见药源性疾病^[1],目前尚无特异性诊断标准,难确诊,易误诊。本研究中,1例颅脑术后继发颅内感染患者使用哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗后出现药物热,临床药师通过分析其发生机制及评估患者病情,调整了抗感染治疗方案,避免了抗菌药物的升级使用。现报道如下。

1 病例资料

患者,男,51岁,61 kg,因“右侧丘脑出血破入脑室”入院。入院前2 h,患者在家中昏倒,呼之不应、大小便失禁。既往有高血压史1年,血压最高190/117 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),长期服用非洛地平与罗布麻。入院体格检查示:生命体征平稳,但血压达184/116 mmHg;浅昏迷,体格检查不合作,眼球向右凝视,瞳孔正常,对光反射迟钝;双肺呼吸音粗,双下肺可闻及湿罗音。入院辅助检查示:头部CT显示右侧丘脑出血并破入脑室系统、脑积液;肺部CT显示左肺下叶感染,双肺底少许条索影,双侧胸膜局部增厚;血常规,白细胞计数(WBC) $12.28 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比(NEUT%) 85.4%。入院诊断:右侧丘脑出血破入脑室;高血压(3级,极高危组);肺部感染。

2 治疗经过

患者入院急诊行“双侧脑室外引流术”,术后予尼卡地平控制血压,呋塞米、甘露醇降颅内压及消除脑水肿,奥拉西坦营养脑神经,丙戊酸钠预防癫痫,雷贝拉唑抑酸护胃,头孢唑肟抗感染。入院第3天,意识渐好转,呈嗜睡状,能自主咳痰,双下肺可闻及明显湿罗音;血常规示 WBC $10.12 \times 10^9/L$, NEUT% 82.9%。入院第5天,出现发热,最高体温 $39.2^\circ C$,呈昏睡状,精神差,咳嗽咳痰明显,双下肺可闻及明显湿罗音;血常规示 WBC $18.7 \times 10^9/L$, NEUT% 88.3%;脑脊液常规示 WBC $1\ 215 \times 10^6/L$;脑脊液生化示糖 1.85 mmol/L,氯 118 mmol/L,蛋白 177.28 mg/dL。考虑继发颅内感染和肺部感染未得到有效控制,停用头孢唑肟,改为哌拉西林他唑巴坦 3.375 g 静脉滴注(每6 h 1次)加强抗感染。入院第7天,意识好转,仍有咳嗽咳痰,停用甘露醇、呋塞米、雷贝拉唑及丙戊酸钠,继续使用哌拉西林他唑巴坦抗感染。入院第8天,体温恢复正常,意识及颅内感染症状较前明显好转,复查血常规示 WBC $13.1 \times 10^9/L$, NEUT% 83.5%;脑脊液常规示 WBC $426 \times 10^6/L$;脑脊

液生化示糖 2.13 mmol/L,氯 121 mmol/L,蛋白 87.61 mg/dL;脑脊液培养见肺炎链球菌;药物敏感性试验对青霉素耐药,对头孢曲松、头孢噻肟、左氧氟沙星、莫西沙星、万古霉素等敏感。入院第11天,再次出现发热(最高体温 $39.2^\circ C$),发热出现在静脉滴注哌拉西林他唑巴坦 0.5 h 后,精神状态较前明显好转,偶有咳嗽,双下肺未闻及明显湿罗音;头部CT示右侧丘脑出血破入脑室,右侧脑室引流术后改变,与前片比较,脑室积血基本吸收;胸部CT示双肺下叶感染,与前片比较,明显吸收;血常规示 WBC $9.7 \times 10^9/L$, NEUT% 78.1%;脑脊液常规示 WBC $148 \times 10^6/L$;脑脊液生化示糖 2.39 mmol/L,氯 125 mmol/L,蛋白 60.42 mg/dL;血培养、尿常规、真菌G试验、相关抗体及肿瘤标志物检查均提示正常。临床药师参与会诊,考虑为药物热,建议停用哌拉西林他唑巴坦,改为口服莫西沙星片 400 mg(每日1次)抗感染。入院第12天未再次发热,入院第19天,患者血常规、脑脊液生化常规无明显异常,病情好转,出院。

3 讨论

3.1 考虑为药物热的依据

患者入院第11天再次出现发热,临床药师会诊,查看患者用药情况、临床症状,排除颅内和肺部感染的加重和扩散、二重感染,排除非感染性疾病引起的发热,考虑为哌拉西林他唑巴坦引起的药物热,关联性评价为“很可能”。依据有以下3点。

第一,患者入院时存在肺部感染和术后继发颅内感染,经哌拉西林他唑巴坦抗感染治疗7 d后,颅内感染症状、肺部感染症状及体征明显缓解,血常规、脑脊液生化与常规指标明显下降,头、胸部CT提示吸收明显,可排除颅内感染及肺部感染的扩散和加重导致的发热;患者血培养及尿常规阴性,基本可排除继发血流感染及泌尿系统感染等导致的发热;患者无腹泻,真菌G试验阴性,可排除二重感染导致的发热;同时完善相关抗体及肿瘤标志物检查,可排除结缔组织疾病及肿瘤等非感染性疾病引起的发热。

第二,易致药物热的药物类别较多,包括抗感染药物、中药制剂、神经系统与血液系统用药等,抗感染药物占比较高,其中又以 β -内酰胺类最高^[2-5]。查阅文献,在 β -内酰胺类抗菌药物导致的药物热中,有1/3~1/2是由哌拉西林及其复合制剂引起的,而最常见的是哌拉西林他唑巴坦^[6-7]。查看患者用药情况,再次发热

时仅使用了奥拉西坦和哌拉西林他唑巴坦 2 种药物。据国外报道,奥拉西坦的不良反应该少见,偶见皮肤瘙痒、恶心、精神兴奋、头晕、头痛、睡眠紊乱,但症状较轻,停药后可自行恢复。故考虑药物热由哌拉西林他唑巴坦导致。

第三,患者再次发热发生在静脉使用哌拉西林他唑巴坦 0.5 h 后,与使用药物存在时间相关性。国内外大量的文献报道,哌拉西林他唑巴坦钠致药物热与患者性别、年龄无关,也无特异性诊断标准,但与用药时间、累积天数(7~14 d)、单位累积用量(1.3~2.7 g/kg)存在一定相关性,其作用机制为药物作为抗原或半抗原进入体内后,与体内载体物质(白蛋白、变性 DNA 或细菌代谢产物)结合,形成抗体-抗原循环免疫复合物,复合物被吞噬细胞吞噬后,释放内源性热原,导致发热;患者使用哌拉西林他唑巴坦 7 d,单位累积用量 1.55 g/kg,用药时间及累积用量与文献报道一致^[8-9]。在原有感染未扩散及加重,且未明确新增感染时,该二次发热应首先考虑药物热。

故临床药师建议停用哌拉西林他唑巴坦,1 d 后患者体温恢复正常,印证前述推断正确。

3.2 抗感染治疗方案的确立

抗感染治疗是否继续:本例患者非单纯的药物热,本身合并感染,入院第 11 天脑脊液生化、常规仍提示感染,患者仍有咳嗽咳痰症状。根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》(以下简称《原则》),对于肺炎链球菌引起的颅内感染,应在体温恢复正常后继续用药 10~14 d,根据中华医学会神经外科学分会 2013 年发布的《神经外科重症管理专家共识》,中枢神经系统的感染一般建议使用长疗程治疗。因此,该患者抗感染治疗的疗程不足,需继续抗感染治疗。

药物调整:患者的发热考虑为哌拉西林他唑巴坦导致的药物热,首先应换用导致药物热可能性相对较小的抗菌药物,同时避免使用在分子结构上有相同或相似的基团,防止发生“抗菌药物交叉致热”,可换用不同类型的抗菌药物。该患者脑脊液培养出的肺炎链球菌,是神经外科术后继发颅内感染的常见病原菌,符合《原则》;药物敏感性试验结果显示,培养出的肺炎链球菌对莫西沙星敏感;该患者入院时存在肺部感染,病原菌可能为社区获得性,根据《原则》,该患者肺部感染可能的病原菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染(包括厌氧菌)、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体等,莫西沙星抗菌谱可覆盖可能的病原菌,为指南推荐用药。综上考虑,临床药师建议换用莫西沙星抗感染治疗。

给药剂量确定:颅内感染一般使用抗菌药物的最大治疗剂量,但大剂量的抗菌药物更易引起不良反应。结合该患者的感染情况,根据《桑福德抗微生物治疗指南》

(新译第 46 版),莫西沙星穿透能力强,脑脊液/血液浓度比超过 50%,在伴有中枢神经系统感染时单次予莫西沙星 400 mg,脑脊液中 $AUC_{0-24h} = 26.7 \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}^{[10]}$, $AUC_{0-24h}/\text{最低抑菌浓度}(MIC) = 106.8$,根据中国医药教育协会感染疾病专业委员会发布的《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》喹诺酮类 AUC_{0-24h}/MIC 达 30~200,可取得理想疗效,提示对脑脊液中的肺炎链球菌有良好的抗菌活性。同时,该患者存在肺部感染,莫西沙星在肺内上皮细胞衬液和肺泡巨噬细胞分布较好,单次予 400 mg 莫西沙星,痰液的 $AUC_{0-24h} = (138.04 \pm 78.29) \text{ mg} \cdot \text{h}/\text{L}^{[11]}$,上皮细胞衬液和肺泡巨噬细胞 AUC_{0-24h} 分别为 409.31 和 4687.75 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}^{[12]}$,莫西沙星对患者肺部感染可能的病原菌均较敏感,对肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌的 MIC 分别为 0.25, 0.25, 0.50, 0.50, 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$,根据中华医学会呼吸病学分会感染学组《合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识》,喹诺酮类药物对病原菌 $AUC_{0-24h}/MIC > 100$ 时可取得理想疗效。故临床药师建议莫西沙星日给药剂量为 400 mg。

给药方式选择:患者发生药物热时给药方式为静脉滴注,为最易引发药物热的给药方式(占 60%),而抗菌药物静脉滴注更易引发药物热^[13]。莫西沙星口服后可快速、几乎完全吸收,绝对生物利用度总计约为 91%,患者的颅内及肺部感染已得到有效控制,口服给药可在确保疗效的同时降低因给药方式导致药物热的发生率,故临床药师建议口服给予莫西沙星片。

3.3 药学监护

结合患者病情,有颅脑手术史,易诱发癫痫,因此对该患者的药学监护,除重点关注是否再次出现药物热外,还应严密监测中枢神经系统症状,同时监测电解质情况及心电图,关注 QT 间期是否延长,是否出现四肢疼痛,是否出现肌腱炎或肌腱断裂,以及监测大便,关注是否出现伪膜性肠炎。

在本病例中,临床药师通过评估患者颅内和肺部感染控制情况、用药情况、临床表现,排除继发其他系统感染、二重感染及结缔组织疾病和肿瘤等非感染性疾病引起的发热后,考虑为哌拉西林他唑巴坦导致的药物热,及时停用可疑药品,根据药敏报告及避免发生“抗菌药物交叉致热”的原则,同时结合抗菌药物药代学/药效学特点,重新制订抗感染治疗方案,保证了疗效,可使患者受益。

参考文献:

- [1] 陈育,冯晶. 1 例哌拉西林/他唑巴坦致药物热临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(51):167-168.