

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)18-0125-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.18.026



## 临床药师参与1例耶氏肺孢子菌肺炎伴磺胺脱敏治疗药学监护实践\*

钟丹<sup>1</sup>, 刘家怡<sup>2</sup>, 刘耀<sup>1△</sup>

(1. 中国人民解放军陆军特色医学中心, 重庆 400042; 2. 重庆市巴南区第二人民医院, 重庆 400054)

**摘要:**目的 探讨临床药师在耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)伴磺胺过敏治疗过程中发挥的药学价值。方法 回顾性分析陆军特色医学中心收治的1例多发性骨髓瘤化学药物治疗后合并PJP患者的治疗经过,予复方磺胺甲噁唑(TMP-SMX)治疗后出现皮疹、恶心、呕吐等不良反应,考虑为磺胺过敏。曾转入外院调整治疗方案为卡泊芬净,治疗2周后无明显好转,返回该院继续治疗。临床药师综合评估患者病情后,建议行磺胺脱敏治疗,并为患者制订快速脱敏方案(脱敏时间 $\leq 1$  d)。后续治疗中,临床药师建议予低剂量TMP-SMX(0.96 g,每日3次、口服)。结果 医师采纳药师建议,患者成功脱敏,出院后继续口服TMP-SMX片至完成疗程(21 d),期间未出现明显不良反应,复查胸部CT,肺内病灶吸收明显,肺部感染治愈。结论 临床药师通过实施个体化药学监护,保证治疗有效性的同时还可减少不良反应,降低治疗费用,促进合理用药。

**关键词:**耶氏肺孢子菌肺炎;磺胺过敏;脱敏;药学监护;临床药师

### Clinical Pharmacists' Practice in Pharmaceutical Care of Sulfonamide Desensitization Treatment for a Case of *Pneumocystis Jiroveci* Pneumonia

ZHONG Dan<sup>1</sup>, LIU Jiayi<sup>2</sup>, LIU Yao<sup>1</sup>

(1. Army Medical Center, Army Medical University, Chongqing, China 400042; 2. The Second Peoples' Hospital of Banan District, Chongqing, China 400054)

**Abstract: Objective** To investigate the pharmaceutical role of clinical pharmacists in the treatment of patients with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) and sulfonamide allergy. **Methods** The treatment process of a patient with multiple myeloma suffering from PJP after chemotherapy at the Army Medical Center, Army Medical University was retrospectively analyzed. After receiving compound sulfamethoxazole (TMP-SMX) treatment, the patient experienced adverse reactions such as rash, nausea and vomiting, which was considered as sulfonamide allergy. The patient was transferred to other hospital, and received caspofungin instead of TMP-SMX, but there was no obvious improvement in symptoms after two weeks. Thus, she returned to our hospital for further treatment. After comprehensive assessment for the patient's condition, the clinical pharmacists suggested sulfonamide desensitization treatment, and formulated a rapid desensitization scheme (desensitization time  $\leq 1$  d). In the subsequent treatment, the clinical pharmacists suggested taking a low-dose of TMP-SMX orally (0.96 g, three times everyday). **Results** The physicians adopted the pharmacists' suggestions, and the patient successfully desensitized. After discharge, the patient continued to take TMP-SMX Tablets orally until the end of the treatment course (21 d), during which no obvious adverse reaction occurred. A chest CT performed after treatment revealed that the pulmonary lesions had obviously disappeared, and the pulmonary infection had been cured. **Conclusion** By implementing individualized pharmaceutical care, clinical pharmacists can improve the effectiveness of treatment, reduce the occurrence of adverse reactions, save on treatment costs, and promote the rational use of drugs.

**Key words:** *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; sulfonamide allergy; desensitization; pharmaceutical care; clinical pharmacist

耶氏肺孢子菌肺炎(PJP)是免疫功能受损患者常见的机会性感染之一,其病程进展迅速,严重时可危及生命,且可供选择的治疗药物有限。复方磺胺甲噁唑(TMP-SMX)是治疗PJP的一线药物,但磺胺过敏PJP患者的治疗困难巨大。相关指南推荐肾功能正常患者TMP-SMX治疗PJP的标准剂量(以TMP计,下文同)为15~20 mg/(kg·d),但30%~50%的患者会因标准剂量磺胺所致不良反应而停药,且磺胺不良反应与剂量相关<sup>[1]</sup>,因此,低剂量磺胺的有效性亦值得探讨。本研究

中就临床药师参与的1例低剂量磺胺治疗PJP伴磺胺过敏的案例进行分析,为磺胺过敏PJP的治疗及低剂量磺胺的临床应用提供更多参考。现报道如下。

#### 1 临床资料

患者,女,56岁,体质量50 kg,入院前半月无明显诱因出现气促、咳嗽、咳痰,无发热、寒战、咯血,夜间可平卧入睡。因气促症状加重1周,伴全身乏力,于2021年12月28日收入陆军特色医学中心治疗。患者2018年6月因乏力、牙龈出血于外院确诊为多发性骨髓瘤,于当年

\*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2020]68号]。

第一作者:钟丹,女,硕士,主管药师,研究方向为抗感染药物临床应用,(电子信箱)zdsseven@126.com。

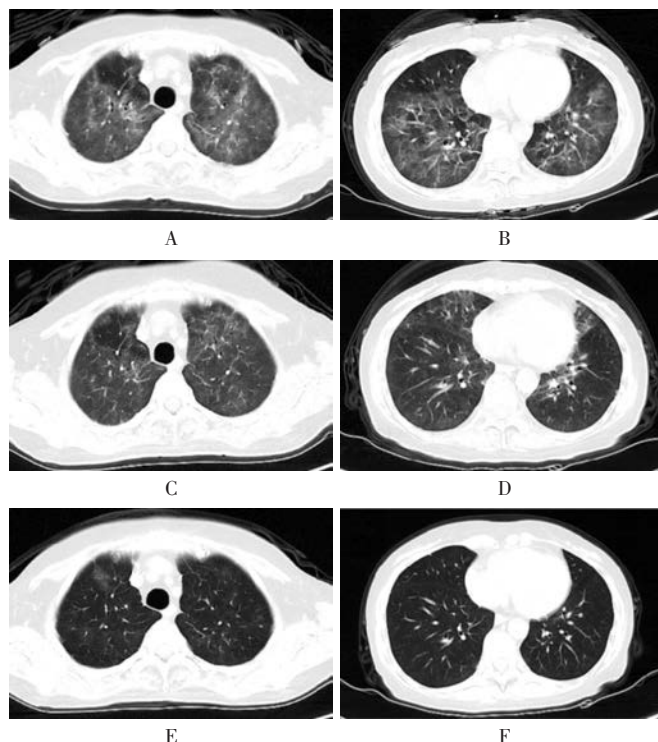
△通信作者:刘耀,男,博士,副主任药师,研究方向为药源性疾病及合理用药,(电子信箱)swhliuyao@163.com。

7月起予化学药物治疗(简称化疗),后多次调整化疗方案,至入院时规律服用环磷酰胺+来那度胺及随访中。2021年9月24日外院胸部CT示,双肺少许散在小结节,炎性结节可能;10月5日G试验结果251.78 pg/mL,GM试验结果0.12(阴性),痰液真菌免疫荧光染色可找见真菌菌丝;10月8日起予氟康唑[每次0.2g、每日1次(qd)]+头孢他啶[每次2g、每12h 1次(q12h,q6h,q8h等的意思以此类推)]治疗1周后出院;11月初因G试验结果继续升高,外院门诊予口服(po)伏立康唑(每次200mg、q12h)治疗,至入我院时已服用2月余;11月16日GM试验结果0.17(阴性);12月24日外院胸部X线摄片见肺纹理稍增多。

入院体格检查示,体温36.6℃,心率111次/分,呼吸频率21次/分,血压102/62 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。当日完善相关检查,白细胞计数(WBC) $4.58 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比(NEUT%)86.9%,血红蛋白(Hb)96 g/L,血小板计数(PLT) $145 \times 10^9/L$ ,C反应蛋白(CRP)35.88 mg/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)22 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)15 U/L,肌酐(Cr)61  $\mu\text{mol/L}$ 。动脉血气分析示,pH 7.45,血氧分压83 mmHg,二氧化碳分压28.7 mmHg。胸部CT示,双肺散在磨玻璃影,双肺下叶散在斑片、条索影(见图1 A、图1 B),考虑炎性病变,特殊类型感染(可能)。患者系多发性骨髓瘤放射治疗和化学药物治疗(简称放化疗)后免疫抑制状态,结合其胸部CT、低氧血症及活动后气促等症状,临床考虑PJP,但仍需进一步排除EB病毒、巨细胞病毒等感染。

## 2 治疗经过

入院第1天,予头孢唑肟[2g、q12h、静脉滴注(ivgtt)]+更昔洛韦(0.25g、q12h、ivgtt)及TMP-SMX片(0.96g、每日3次(tid)、po)治疗,并予甲泼尼龙(40mg、qd、ivgtt)。同时完善呼吸道九联检、EB病毒及巨细胞病毒检测。第2天患者服用TMP-SMX后出现恶心、呕吐,且双上肢及胸前出现少量散在红色皮疹,伴瘙痒。临床药师查看并仔细询问患者后考虑为TMP-SMX不良反应,暂停使用该药。第3天患者皮疹消退,恶心、呕吐症状好转。第4天患者3种检测结果阴性,停用更昔洛韦。临床拟针对PJP进行治疗,临床药师参与治疗方案讨论。针对患者使用TMP-SMX磺胺过敏或治疗失败时,指南推荐以下药物:①氨苯砜(100mg、qd、po)+甲氧苄啶[15mg/(kg·d)、tid、po];②克林霉素[600mg、q6h、静脉注射(iv),800mg、q8h、iv或600mg、q8h、po]+伯氨喹(30mg、qd、po);③羟乙磺酸喷他脒(4mg/kg、qd、iv);④阿托伐醌(750mg、bid、po);⑤卡泊芬净(50mg、qd、iv)<sup>[2]</sup>。患者服用磺胺后出现恶心、呕吐、皮疹等过敏



A,B. 2021年12月28日 C,D. 2022年1月25日 E,F. 2022年2月16日

图1 患者肺部CT检查结果

A,B. December 28, 2021 C,D. January 25, 2022 E,F. February 16, 2022

Fig. 1 Results of pulmonary CT scan in the patient

反应,但喷他脒、氨苯砜、阿托伐醌、伯氨喹等药物已无法在市场上获得;卡泊芬净治疗PJP疗效存在争议,价格昂贵,且该用法不在医保报销范围内。患者此次过敏未出现喉头水肿、血压下降、剥脱性皮炎等症状,综合考虑,临床药师建议行磺胺脱敏治疗,医师采纳。但与患者充分沟通后,患者因个人原因决定转院治疗。外院就诊时,由于患者对磺胺过敏,予卡泊芬净50mg(首剂70mg、qd、ivgtt)+克林霉素(0.6g、q8h、ivgtt)治疗,半月后仍感气促明显,患者拒绝继续使用,遂出院,并于2022年1月24日再次入我院治疗,入院时体温37.0℃,心率108次/分,呼吸频率20次/分,血压110/75 mmHg。入院完善相关检查,WBC  $4.05 \times 10^9/L$ ,NEUT% 75.5%,Hb 95 g/L,PLT  $166 \times 10^9/L$ ,CRP 33.57 mg/L,ALT 26 U/L,AST 25 U/L,Cr 58  $\mu\text{mol/L}$ 。动脉血气分析(鼻导管吸氧3L/min条件下检测)示,pH 7.42,氧分压100.2 mmHg,二氧化碳分压22.1 mmHg。考虑卡泊芬净疗效欠佳,临床药师仍建议行磺胺脱敏治疗,医师采纳。与患者充分沟通后,在予心电监护、做好速发型过敏反应的抢救预案下,入院当天由临床药师和主治医师共同为患者行快速脱敏治疗<sup>[3]</sup>:取TMP-SMX片(每片480mg,含TMP 80mg及SMX 400mg)1片研磨成粉末,加灭菌注射用水20mL溶解,作为母液(质量浓度以TMP计为4mg/mL)。10:10予首剂,将母液等度稀释

1 000倍(TMP质量浓度为0.004 mg/mL),予1 mL po。11:10予第2剂,将母液等度稀释100倍(TMP质量浓度为0.04 mg/mL),予1 mL po。12:10予第3剂,将母液稀释10倍(TMP质量浓度为0.4 mg/mL),予1 mL po。13:10予第4剂,予母液1 mL po。14:10予第5剂,TMP-SMX片半片口服。15:10予第6剂,TMP-SMX片2片口服。每剂药物服用后均饮水180 mL。脱敏治疗过程中,患者意识清楚,应答切题,未出现恶心、呕吐、皮疹瘙痒等反应。脱敏结束时监测血压112/61 mmHg,心率91次/分。此后继续予TMP-SMX片(0.96 g,tid,po)治疗。患者于外院治疗时使用甲泼尼龙(40 mg,qd,ivgtt)治疗,入我院时已换药并减量至泼尼松20 mg,qd,po,续用。第2天查胸部CT示,病灶较首次入院当天有吸收(见图1 C、图1 D)。第4天患者气促较前缓解,查血钾3.2 mmol/L,予氯化钾缓释片(1 g,tid,po)对症治疗,余未见明显不良反应,泼尼松减量至10 mg,qd,po治疗。第8天患者气促明显缓解,生命体征平稳,予出院。患者出院继续口服TMP-SMX片至完成1个疗程(21 d),期间未出现过敏反应,门诊复查肝肾功能正常。2022年2月16日复查胸部CT,较1月25日病灶吸收明显(见图1 E、图1 F),肺部感染治愈。

### 3 讨论

#### 3.1 磺胺脱敏的药学监护

脱敏指征:对于机体无法耐受的药物,可通过药物脱敏诱导机体对引起超敏反应的药物建立短暂耐受<sup>[4]</sup>。药物(如 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物)<sup>[5]</sup>脱敏通常被用于由免疫球蛋白E(IgE)介导机制引起的过敏反应,但也可用于非IgE介导的过敏反应,如利福平、异烟肼及TMP-SMX的脱敏<sup>[6-7]</sup>。药物脱敏风险较高,需充分了解患者情况、权衡利弊,仅适用于经过风险/效益评估后,由于替代治疗药物缺乏或考虑经济学因素的情况,药物脱敏有如下禁忌证:严重哮喘或慢性阻塞性肺疾病;血流动力学不稳定;未控制的心血管疾病、慢性肝肾疾病;伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹(DRESS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、Stevens-Johnson综合征(SJS)、急性发疹性脓疱病(AGEP);皮肤/全身性血管炎、广泛的黏膜溃疡、内脏器官受累、未控制的自身免疫性疾病<sup>[4-5]</sup>。脱敏过程须在重症监护室(ICU)或具有抢救设施的病房中进行,医务人员应熟悉药物过敏的症状和体征,同时掌握药物过敏的处理及救治方案。

脱敏方法选择:磺胺脱敏治疗的成功率为54%~100%<sup>[8]</sup>。脱敏方法根据脱敏的时长可分为快速脱敏方案<sup>[9]</sup>(脱敏时间 $\leq$ 1 d)和缓慢脱敏方案<sup>[10]</sup>(脱敏时间 $>$ 1 d)。1篇回顾性研究显示,非人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者使用快速、缓慢脱敏方案成功率分别为98%

和76%<sup>[8]</sup>。DEMOLY等<sup>[11]</sup>在HIV感染患者中使用快速脱敏方案进行磺胺脱敏治疗,成功率为95%。KALANADHABHATTA等<sup>[12]</sup>的研究显示,使用快速脱敏方案的13例HIV感染患者成功率可达100%<sup>[12]</sup>。综合上述研究,快速脱敏方案与缓慢脱敏方案相比成功率相仿或略高。本案例患者无脱敏禁忌证,经二线药物卡泊芬净治疗后症状好转不明显,存在替代药物缺乏的问题。临床药师综合评估后,建议行快速脱敏治疗,医师采纳。值得注意的是,药物脱敏建立的耐受性是暂时的,停药几小时即可能失去耐受性。若需继续使用,则须重复脱敏过程<sup>[13]</sup>。

低剂量磺胺治疗方案的制订:对于PJP的治疗,指南推荐肾功能正常患者TMP剂量为15~20 mg/(kg·d),但此剂量可能引起不良反应致使被迫停药或更换治疗方案。有研究表明,TMP-SMX不良反应与剂量相关,且T淋巴细胞CD<sub>4</sub><sup>+</sup>计数 $<$ 100个/ $\mu$ L、年龄 $>$ 34岁是发生不良反应的危险因素<sup>[14-15]</sup>。本例患者56岁,轻度贫血,予15~20 mg/(kg·d)的TMP-SMX,不良反应发生风险高,而患者经卡泊芬净治疗后效果欠佳,若因不良反应导致无法继续使用TMP-SMX,已无其他可供选择的治疗方案。临床药师查阅文献发现,与10~15 mg/(kg·d)或15~20 mg/(kg·d)相比,TMP-SMX剂量 $<$ 10 mg/(kg·d)治疗PJP 30 d的有效率相当或更高,且严重不良反应发生率显著降低,患者磺胺耐受性升高<sup>[1,16-17]</sup>。因此,临床药师建议可给予患者10 mg/(kg·d),医师采纳,患者体质量50 kg,予0.96 g,tid,po的治疗方案,治愈,且除低血钾外未出现其他不良反应。

不良反应特征及应对:TMP-SMX相关不良反应除皮疹、胃肠道反应外,还包括骨髓抑制、肝功能异常、电解质紊乱、发热等,常在用药1~2周后出现<sup>[18]</sup>。在后续治疗过程中需注意监测相关不良反应的发生。TMP-SMX亦可引起肾脏损害,发生结晶尿、血尿和管型尿,严重时可发生肾炎或肾小管坏死,因此需嘱患者多饮水,维持每日尿量 $>$ 2 000 mL。同时,患者系脱敏治疗后使用TMP-SMX,告知患者需规律服用,不可擅自停药或改变剂量,避免失去药物脱敏所建立的短暂耐受性。服用TMP-SMX 4 d后,患者出现低血钾,予氯化钾缓释片(1 g,tid,po)对症治疗后,血钾恢复正常。

糖皮质激素的使用:糖皮质激素可减轻肺间质炎症渗出、改善肺换气功能。因此,在HIV感染患者PJP的治疗中,指南及临床研究均推荐,当动脉血氧分压 $<$ 70 mmHg或肺泡-动脉氧梯度 $>$ 35 mmHg时,若无相关禁忌证,建议在发病后尽早使用糖皮质激素,并与病原学治疗同时进行<sup>[2,19-20]</sup>。对于非HIV感染患者的PJP治疗,亦有研究证明,予剂量 $\geq$ 60 mg/d强的松能显著缩短患者

机械通气时间及入住ICU的时间<sup>[21]</sup>。因此,仍推荐非HIV感染患者在发生中重度PJP时使用糖皮质激素进行辅助治疗<sup>[19]</sup>。故本例患者在磺胺治疗的同时予泼尼松口服,并逐渐减量至停药。同时,治疗过程中需关注患者大便隐血情况及胃肠道反应发生情况。

### 3.2 临床药师的价值

PJP患者面临磺胺过敏或二线药物治疗效果欠佳时,在综合评估患者病情及过敏反应的情况下,可行磺胺脱敏治疗,且低剂量磺胺治疗PJP的效果亦值得参考。本案例中,临床药师全程参与患者治疗方案的制订,通过药学监护提高了药物治疗的有效性、安全性与经济性,促进了临床合理用药。

### 参考文献

- [1] NAKASHIMA K, AOSHIMA M, NAKASHITA T, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for pneumocystis pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected immunocompromised patients: A single-center retrospective observational cohort study [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(6): 810-820.
- [2] SALZER HJF, SCHÄFER G, HOENIGL M, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia [J]. *Respiration*, 2018, 96(1): 52-65.
- [3] 刘蕾, 张会娟, 钱效森, 等. 磺胺脱敏方案治疗干燥综合征合并卡氏肺孢子菌肺炎的实施与药学监护 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(6): 680-683.
- [4] SCHERER K, BROCKOW K, ABERER W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions — an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group [J]. *Allergy*, 2013, 68(7): 844-852.
- [5] CHASTAIN DB, HUTZLEY VJ, PAREKH J, et al. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols [J]. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7(3): 112.
- [6] SIRIPASSORN K, RUXRUNGTHAM K, MANOSUTHI W. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs [J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 68: 61-68.
- [7] BONFANTI P, PUSTERLA L, PARAZZINI F, et al. The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study. C. I. S. A. I. Group [J]. *Biomed Pharmacother*, 2000, 54(1): 45-49.
- [8] PYLE RC, BUTTERFIELD JH, VOLCHECK GW, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(1): 52-58.
- [9] GLUCKSTEIN D, RUSKIN J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ [J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(4): 849-853.
- [10] ABSAR N, DANESHVAR H, BEALL G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1994, 93(6): 1001-1005.
- [11] DEMOLY P, MESSAAD D, SAHLA H, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 102(6 Pt 1): 1033-1036.
- [12] KALANADHABHATTA V, MUPPIDI D, SAHNI H, et al. Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in acquired immune deficiency syndrome [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1996, 77(5): 394-400.
- [13] CERNADAS JR, BROCKOW K, ROMANO A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity — a consensus statement [J]. *Allergy*, 2010, 65(11): 1357-1366.
- [14] MARTÍNEZ-MARTÍNEZ MC, HERNÁNDEZ-MORALES MR, MANCILLA-HERNÁNDEZ E. The frequency of adverse reactions to sulfamethoxazole with trimethoprim and risk factors in HIV patients [J]. *Rev Alerg Mex*, 2020, 67(2): 96-101.
- [15] CHANG HM, TSAI HC, LEE SS, et al. High daily doses of trimethoprim/sulfamethoxazole are an independent risk factor for adverse reactions in patients with pneumocystis pneumonia and AIDS [J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(6): 314-319.
- [16] OHMURA SI, NANIWA T, TAMECHIKA SY, et al. Effectiveness and safety of lower dose sulfamethoxazole/trimethoprim therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: A retrospective multicenter study [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(4): 253-261.
- [17] BUTLER-LAPORTE G, SMYTH E, AMAR-ZIFKIN A, et al. Low-Dose TMP-SMX in the Treatment of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(5): ofaa112.
- [18] PRASAD GVR, BECKLEY J, MATHUR M, et al. Safety and efficacy of prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 311.
- [19] LIMPER AH, KNOX KS, SAROSI GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(1): 96-128.
- [20] MASCHMEYER G, HELWEG-LARSEN J, PAGANO L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(9): 2405-2413.
- [21] PAREJA JG, GARLAND R, KOZIEL H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia [J]. *Chest*, 1998, 113(5): 1215-1224.

(收稿日期: 2022-12-26; 修回日期: 2023-03-10)