

慢性淋巴细胞白血病合并肺部感染的药物治疗分析（1 例）

马庆阳 杨安涯 宁红

绵阳市中心医院临床药学士（四川绵阳 621000）

【摘要】目的：探索临床药师在抗感染药物治疗中的作用。**方法：**通过 1 例恶性血液肿瘤合并肺部感染例，分析抗感染治疗过程，探索临床药学服务的工作模式。**结果：**临床药师参与了抗感染药物治疗过程如用药建议和用药教育，协助医师安全、合理、有效用药。**结论：**临床药师参与医疗过程、协助制定药物治疗方案，可在一定程度上提高药物治疗的有效性、合理性。

【关键词】 恶性血液肿瘤；肺部感染；临床药师

【中图分类号】 R733.72

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.0014

A case analysis of drug use for blood malignancies complicated with pulmonary infections

Ma Qing-yang, Yang An-ya, Ning hong. Clinical Pharmacy Room, Mianyang Cental Hospital, Sichuan 621000, China

【Abstract】Objective: To discuss the effect of clinical pharmacist on anti-infection drug therapy. **Methods:** Through a case of chronic lymphocytic leukemia complicated with pulmonary infections, the resistance to infection was analyzed and the working mode of clinical pharmaceutical care were investigated. **Results:** Clinical pharmacists participate in the anti-infection therapy, such as medical advice and treatment education, assist the therapeutic process safe, reasonable and effective. **Conclusion:** Clinical pharmacists taking participation in the medical procedures could improve the safety, validity and rationality for the drug therapy.

【Key words】 Blood malignancies; Pulmonary infections; Clinical pharmacist

恶性血液肿瘤合并肺部感染一直是临床医师面临的难题，恶性血液肿瘤患者，特别是化疗低谷期患者，具有粒细胞缺乏、抵抗力低、抗感染疗效一般不佳等诸多特点。作为临床药师，如何提高血液病患者抗感染治疗的有效性、安全性、合理性，一直是临床药师实践的难点。为此，本文选取了 1 例恶性血液肿瘤合并肺部感染案例，通过分析整个抗感染治疗过程，探讨临床药师抗感染药学服务的工作模式。

1 病例简介

患者男性，67 岁，因“确诊慢性淋巴细胞白血病（CLL）2 余月，咳嗽、咳痰伴活动后心悸气急 10 天”于 2013 年 1 月 19 日入院。入院时体温 36.3℃，双肺呼吸音清，闻及少许湿性啰音；腋下及颌下可扪及多个黄豆大小浅表淋

巴结，大小不一，质韧，边界清，无红肿、溃疡。

患者既往有慢性支气管炎病史 5 余年，否认其他基础疾病，预防接种史不详，否认手术史及外伤史，无过敏史及疫区接触史，否认个人有药物、食物过敏及家族过敏史。

患者曾分别于 2012 年 11 月 17 日、2012 年 12 月 19 日住院，住院期间确诊 CLL，并于 2012 年 11 月 21 日胸、腹部及盆腔增强 CT 示：肺气肿征，伴双肺局部肺大泡；双肺散在少许间质性改变及慢性炎性结节。当时临床考虑肺部感染，经抗感染治疗后好转出院。其余用药史不详。入院诊断：慢性淋巴细胞白血病；慢性支气管炎急发加重伴肺部感染；胆囊结石。诊疗计划：完善相关检查，行胸部 CT、痰培养等明确病原菌；抗感染及对症处理。

2 临床诊治过程和药学服务

患者因“确诊慢性淋巴细胞白血病 2 余月，咳嗽、咳痰伴活动后心悸气急 10 天”入院，前次化疗结束后 12d 左右出现咳嗽、咳痰等症状，药师结合既往用药史，建议初始经验治疗选用覆盖铜绿假单胞菌抗生素，故选用哌拉西林钠/他唑巴坦钠。建议每周复查肝肾功能，并对患者进行用药教育。 $WBC 2.24 \times 10^9 L^{-1}$ $N 1.43 \times 10^9 L^{-1}$ 。肝肾功能基本正常。胸部 CT 示：双肺散在少许间质性改变及慢性炎性结节，较 2012-11-21 变化不明显。

治疗 2d 后(2013-01-21)，仍有咳嗽、咳痰，痰呈黄白色黏液状，但活动后心悸气急症状明显好转，1 月 19 日送痰培养 1 月 20 日回示正常菌群。

治疗 4d 后，其咳嗽、咯脓痰有所减轻，但痰液更加黏稠且呈牵丝状，肺部闻及少许湿性啰音，无发热、气急等症状。医师考虑患者系化疗低谷期出现的肺部感染，并慢性支气管炎病史 5 余年，且胸部 CT 出现靠壁生长病灶，应高度警惕真菌感染，经验性给予氟康唑抗真菌治疗，并建议行痰真菌涂片、培养。

抗真菌治疗 5d 后，仍诉咳嗽明显，无脓痰，但痰稠且呈牵丝状；肺部仍可闻及少许湿性啰音。1 月 26 日复查血常规示： $WBC 1.60 \times 10^9 L^{-1}$ $0.85 \times 10^9 L^{-1}$ 。1 月 25 日痰涂片 1 月 26 日回示查见霉菌。药师考虑目前抗感染效果不佳可能与粒细胞减少有关。与医师讨论后，加强支持治疗，并建议复查胸部 CT、痰培养。

经哌拉西林钠他唑巴坦钠 12d、氟康唑 8d 抗感染治疗后，患者仍诉咳嗽明显，无脓痰，痰少呈牵丝状白痰。复查 CT：与 1 月 19 日相比变化不明显。药师考虑感染控制不佳原因：粒细胞减少；自身免疫功能低下；未覆盖可能病原菌。由于支持治疗已加强 2d，建议观察治疗后效果，必要时调整抗生素。

2 月 2 日体温正常但咳嗽症状仍明显，痰少但仍有牵丝。2 月 1 日血常规示： $WBC 4.09 \times 10^9 L^{-1}$ $N 2.52 \times 10^9 L^{-1}$ 。1 月 31 日送痰培养 2 月 1 日回

示正常菌群。目前粒细胞数已恢复，但复查胸部 CT 示肺部病灶改善不明显。药师考虑氟康唑未覆盖可能的病原菌，建议调整为伏立康唑抗真菌治疗。根据患者体重(50kg)进行计算，前 24h 采用负荷剂量 0.3g，q12h；24h 后采用维持剂量 0.2g，q12h。建议复查肝肾功能，与患者及家属沟通并进行伏立康唑用药教育。

2 月 3 日查房时诉昨日输注伏立康唑后出现盗汗、胸闷、气急等症状，药师考虑不良反应出现时间与伏立康唑输注时间有一定关系，怀疑为伏立康唑引起，反复询问患者输注时速度及输注情况，患者及家属表示未曾注意，并表示不愿继续输注该药。药师与医师讨论后，换用伏立康唑胶囊(0.2g，每天 2 次，口服)，并上报不良反应。后患者未再出现上述症状。

2 月 9 日经 3 日调整方案后，咳嗽、咳痰症状明显减轻，双肺可闻及少量散在湿性啰音，本应继续治疗，但由于春节将至，患者及家属强烈要求出院。

3 病例诊治分析

3.1 初始抗感染药物选择问题

根据 2011 年欧洲呼吸学会(ERS)《成人下呼吸道感染诊治指南》^[1]、2007 年美国感染病学会和胸科学会(IDSA/ATS)《成人社区获得性肺炎治疗指南》^[2]及我国 2004 年《抗菌药物临床应用指导原则》，有慢性支气管炎病史、白细胞减少、近期住院并抗感染的患者抗生素初始经验性治疗应覆盖流感嗜血杆菌、革兰阴性肠杆菌以及铜绿假单胞菌。一项针对恶性血液病患者肺部感染的病原学研究表明，这类患者感染发生感染概率接近 100%，革兰阴性菌占 66.7%，其中铜绿假单胞菌占 16.9%；而革兰阳性菌仅占 18.5%^[3]。

我国 CAP 指南^[4]中推荐需入院但不需入住 ICU 治疗的 CAP 患者：①静脉注射第二代头孢菌素单用或联合大环内酯类；②静脉注射呼吸喹诺酮类；③静脉注射 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂单用或联合静脉注射大环内酯类；④头孢噻肟、头孢曲松单用或联合大环内酯类。

考虑到覆盖铜绿假单胞菌, 可选用第 3 种。我国及欧洲一些国家, 氟喹诺酮类由于耐药性等一些原因仅作为备选用药。

本例患者老年男性, 起病慢, 既往有慢性支气管炎病史; 前两次化疗中曾有肺部感染, 并使用抗菌药物治疗; 本次发病系化疗后院外引起的肺部感染, 白细胞显著降低。结合患者临床特点, 参考现有指南, 此次感染可能是革兰阴性菌引起, 不排除铜绿假单胞菌、多重耐药菌等, 推荐临床医师选用含 β -内酰胺酶抑制剂类, 经过与临床医师讨论分析, 结合患者情况, 最终确定使用哌拉西林钠/他唑巴坦钠治疗。考虑到哌拉西林钠/他唑巴坦钠可能会引起肝肾功异常, 建议医师一周左右复查患者肝肾功能。

3.2 抗真菌治疗问题

本例患者在经过氟康唑治疗 8d 后, 其咳嗽、咳痰症状明显好转, 白细胞已恢复至正常水平, 但痰仍呈牵丝状, 复查胸部 CT 回示病灶无明显改变, 可见少许靠壁生长病灶; 而 1 月 26 日所行痰涂片表明可疑真菌感染。结合患者化疗后较长时间粒细胞减少, 需高度警惕侵袭性真菌特别是曲霉菌感染。Portugal 等^[5]认为中性粒细胞缺乏时间与侵袭性真菌感染 (IFI) 的发生率相关; 宋阿霞等^[6]认为粒缺时间是 IFI 最主要的危险因素, 而白血病造成的免疫功能缺陷也是一项重要原因。2011 年西部某地区的一项肺部真菌感染调查结果显示, 白色念珠菌最为常见, 约占 66.79%, 曲霉菌约占 0.18%^[7]。而国外一项大型中性粒细胞缺乏伴侵袭性真菌感染调查中, 曲霉菌占比大幅度上升^[8]。唐晓文等^[9]对恶性血液病肺部并发症内科治疗无效的患者进行病理活检后发现, 17 例患者中有 9 例为肺部曲霉菌感染。我国 2010 年《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (第三次修订)》指出, 血液恶性肿瘤患者曲霉菌感染发生率明显增高, 氟康唑并不适用于此类患者经验性治疗, 应依据药物价值/效能比及患者具体情况选择药物, 推荐伏立康

唑、两性霉素 B、伊曲康唑或棘白菌素类^[10-11]。

传统治疗推荐两性霉素 B, 但两性霉素 B 输注时间长、不良反应大, 患者耐受性低、依从性差; 根据美国胸科学会 2011 年《成人呼吸与重症监护患者真菌感染治疗指南》^[12], 建议免疫力低下患者选用伏立康唑。Scott 等^[13]认为伏立康唑对临床常见的曲霉菌均有强大的抗菌活性, 可作为经验性用药。所以推荐选择伏立康唑抗真菌治疗。

患者在输注伏立康唑第 1 日时就出现盗汗、胸闷、气急等症状, 由于未监测到伏立康唑输注速度, 无法判断是否由伏立康唑输注过快引起。鉴于患者自诉尚可耐受, 而此类现象多由伏立康唑输注速度过快引起, 考虑伏立康唑胶囊口服生物利用度与注射剂相当, 依从性较注射液好, 推荐临床医师换用口服制剂, 后患者未再诉相同症状。随着治疗进行, 患者病情好转。

本例患者在治疗过程中, 药学服务还存在着许多不足之处。第一, 患者在治疗后多次拒绝行痰培养、血培养, 拒绝检查肝肾功能, 药师医师无从得知患者病原菌具体情况, 也无法得知这些药物是否对患者肝肾功能造成影响, 是否需要调整药物。第二, 由于治疗过程中临近春节, 患者及家属强烈要求出院, 药师只得采用院外口服药物治疗, 无法观察到患者的病情发展情况。在以后的工作中, 应积极与患者沟通, 积极与医师、护士沟通。

总之, 血液恶性疾病患者多、感染发生率高, 是临床药师监管的重点。一方面需要药师协助医师完成治疗方案的制定, 参与整个治疗过程, 确保用药安全、有效、合理; 另一方面药师应当成为医患沟通的桥梁, 积极对患者进行用药指导, 建立患者治疗信心。

【参考文献】

- [1] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version[J]. Clin Microbiol Infect. 2011, 17(6): E1-E59.
- [2] Lionel AM, Richard GW, Antonio A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J].

(下转 62 页)

不断积累社会经验,在关注患者身体健康的同时,还要重视患者的心理健康,要特别会细心的观察,耐心的倾听和敏锐的交谈,考虑患者的体验和意愿,满足不同患者的具体需要,要善于引导,以促进患者身心健康。

临床药师在药学服务中坚持“以患者为中心”,充分发挥自己的专业特长,保证患者安全、放心地使用药品,这既有利于药师深入开展工作,充分发挥药师职能,又有利于促进药物治疗的经济、合理、有效,同时减少不良反应的发生,也有利于提高患者的医疗素质。

综上所述,药学服务离不开医院药学的发展,而大多医院药学服务却还停留在简单劳动中,提供给患者的服务附加值很低,在技术层面上为医院提供的贡献也很小^[5]。全程化药学服务是一项新的工作模式,是一项长期持久的

艰巨任务,需要不断探索,不断完善,在实践中可能会遇到各种各样的问题,需要我们在摸索过程中不断学习、不断交流,及时总结经验,提高药学技术服务的能力,制定一套适合本院特点、适合本地区患者特点的服务模式,以适应我国医药卫生发展的需要。

【参考文献】

- [1] 戴倩丹.论药学服务模式与和谐医患关系构建[J].中国医药导报,2008,5(27):127-128.
- [2] 杨世亭.老年高血压患者降压药物的合理应用[J].中国医刊,2008,43(10):67-68.
- [3] 黄庆君.高血压患者的社区药学服务效果评价[J].中国药师,2011,14(2):260-261.
- [4] 张新平,郑明节,袁帅.患者用药依从性及其影响因素分析[J].中国药房,2006,17(10):791.
- [5] 沈健,陈友亮.为临床医护人员和患者提供药学服务的探讨[J].中国药房,2010,21(26):2488-2490.

(上接 29 页)

- [2] 梅全喜,曾聪彦.从糖脂宁胶囊事件看中西药复方制剂的使用[N].中国中医药报,(2009-03-19),(2013-03-13(4)).
- [3] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.药品不良反应信息通报(第53期)关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险(EB/OL).(2013-03-08)[2013-03-19].http://www.cdr.gov.cn/xxtb_255/yphbfyxtb/201303/t20130308_5357.html.
- [4] 曲毅,张力.消渴丸致严重低血糖反应36例文献分析[J].中国药物警戒,2009,2(6):99-100.
- [5] 国家食品药品监督管理局.国家食品药品监督管理局发布2012年药品不良反应监测年度报告(EB/OL)(2013-03-14),[2013-03-14].http://www.sfda.gov.cn/WS01/

CL0051/79058.html.

- [6] 李文华.中西药复方制剂抗感冒药的合理选用[J].临床合理用药,2012,5(8B):90-91.
- [7] 于江泳,余伯阳,钱忠直.关于我国中西药复方制剂科学监管的思考[J].中国中药杂志,2011,36(11):1542-1546.
- [8] 程鲁榕.浅谈中西药复方研究与开发中存在的问题[J].中草药,1999,30(3):附2-3.
- [9] 齐平.中西药复方制剂和植物提取物制剂归类问题的商榷[J].中国药品标准,2002,3(6):8-9.
- [10] 宋雪英.含化学成分的中成药与西药配伍应用引起不良反应情况分析[J].浙江中医药大学学报,2008,32(3):397-398.

(上接 58 页)

- Clin Infect Disease. 2007, 44(2): S27-S72.
- [3] 王晓娟,扈美芹,易有峰.恶性血液病患者肺部感染及药敏分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2010,3(1):39-41.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,10(29):651-655.
- [5] Porual RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23): 3849-3854.
- [6] 宋阿霞,黄勇,杨栋林,等.血液病患者并发侵袭性真菌感染的危险因素及预后分析[J].中华血液学杂志,2011,32(8):507-511.
- [7] 赵娜,陈虹,陶娟.侵袭性肺部真菌感染的耐药性分析及临床疗效评估[J].重庆医学,2011,40(6):576-578.
- [8] Martens J, Buve K, et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in

- neutropenic hematology patients[J]. Cancer, 2009, 115(2): 355-362.
- [9] 唐晓文,黄浩岳,詹升华,等.恶性血液病患者肺部并发症的手术治疗及病理结果[J].中华血液学杂志,2009,30(12):829-833.
- [10] 中国侵袭性真菌感染工作组.2010血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J].中华内科杂志,2010,49(5):451-454.
- [11] 蔡然;张杰根;刘晓蒙,等.42例伏立康唑治疗肺真菌感染患者的不良反应[J].临床药物治疗杂志,2013,11(02):48-51.
- [12] 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.
- [13] Scott LJ, Simpson D. Voriconazole a review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs, 2007, 67(2): 269-298.