

伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠致药物热伴白细胞减少一例

林丹, 廖琳丹

内江市第一人民医院 药剂科, 四川 内江 641000

【摘要】 本文报道1例颈脊髓损伤伴四肢瘫患者术后出现肺部感染, 给予伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠治疗后, 出现发热伴白细胞减少, 临床药师查阅资料, 对患者临床症状与药物关联性进行分析, 建议医师停药后, 患者体温和白细胞水平恢复正常。本文结合文献资料对该病例发热伴白细胞减少的发生和治疗过程进行梳理, 以为医师和药师对伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴白细胞减少的鉴别、诊断、治疗及药学监护提供参考。

【关键词】 伏立康唑; 亚胺培南西司他丁钠; 药物热; 白细胞减少; 药品不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2024)01-0088-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.019

Drug fever with WBC decrease caused by voriconazole combined with imipenem and cilastatin: a case report

LIN Dan, LIAO Lin-dan

Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Neijiang, Sichuan Neijiang 641000, China

【Abstract】 This article reported a case of a patient with cervical spinal cord injury and quadriplegia who developed a pulmonary infection after surgery. Fever with WBC decrease occurred after voriconazole combined with imipenem and cilastatin was administered. Clinical pharmacists consulted the literature, analyzed the relationship between the clinical symptoms and drugs, and suggested the physician stop the drugs, and then the patient's temperature and leukocytes returned to normal. This article reviewed the occurrence and treatment process of fever with WBC decrease in this case based on literature, to provide reference for physicians and pharmacists in the identification, diagnosis, treatment, and pharmaceutical care of fever with WBC decrease caused by voriconazole combined with imipenem and cilastatin.

【Key words】 voriconazole; imipenem and cilastatin; drug fever; WBC decrease; adverse drug reaction

伏立康唑是第二代三唑类抗真菌药物, 亚胺培南西司他丁钠属碳青霉烯类抗菌药物, 临床使用亚胺培南西司他丁钠和伏立康唑进行抗感染治疗时, 常引起发热, 医师易误诊为其抗感染治疗效果不良, 遂加用其他抗菌药物及对症支持治疗^[1]。本文通过1例由伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起的药物热伴白细胞减少的病例, 结合文献总结临床特点, 探讨不良反应的正确识别及规范处理, 旨在为临床对伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴白细胞减少的鉴别、诊断、治疗及药学监护提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 70岁, 因不慎从约2 m高树上跌落, 当地县级医院行CT检查后于2022年12月14至内江市第一人民医院住院治疗。入院查体: 体温36.6℃, 脉搏94次, 呼吸20次, 血压93/54 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。患者神志清, 皮肤巩膜无黄染, 睑结膜无苍白, 浅表淋巴结未触及肿大, 颈阻阴性, 双肺呼吸音清晰, 未闻及干湿性啰音, 心律齐, 未闻及病理性杂音, 双下肢无水肿。颈椎检查提示: 颈5椎体爆裂骨折,

累及附件,部分骨碎片略向椎管内移位。心电图、血常规、尿常规、肝肾功能、凝血功能检查结果均未见异常。入院诊断:颈脊髓损伤伴四肢瘫、颈5椎体爆裂性骨折。

2 治疗经过

入院后,嘱患者绝对卧床休息,轴向翻身;治疗予止痛、止血、抑酸、脱水、抗炎、营养神经等对症支持治疗。2022年12月18日,患者呼吸急促,喉间可闻及痰鸣,双肺呼吸音粗,闻及湿性啰音,考虑存在肺部感染,给予氨苄西林钠舒巴坦钠(3 g/次,每8 h 1次,静脉滴注)。12月19日,患者行经前路颈5椎体次全切除+人工椎体置入术+钢板螺钉内固定术+后入路颈椎管减压术+侧块螺钉内固定术。12月24日,患者中性粒细胞比例89.30%,降钙素原0.222 ng/mL,更换抗菌药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠(4.5 g/次,每8 h 1次,静脉滴注)。2023年1月4日,患者仍咳嗽咳痰,中性粒细胞比例85.30%,降钙素原0.286 ng/mL,痰培养示肺炎克雷伯杆菌。更换抗菌药物为亚胺培南西司他丁钠(1 g/次,每8 h 1次,静脉滴注)抗感染治疗。1月10日,患者双肺呼吸音粗,可闻及湿性啰音,中性粒细胞比例85.30%,降钙素原0.290 ng/mL;胸部CT示双肺多发感染,较前稍增加;痰培养:白色念珠菌(G试验)113.50 pg/mL。考虑患者免疫功能低,住院时间长,结合实验室检查结果不排除合并肺真菌感染,加用伏立康唑(1月10日为0.3 g/次,每12 h 1次,静脉滴注;1月11日至2月4日为0.2 g/次,每12 h 1次,静脉滴注)。1月19日,患者出现发热,最高体温38.8℃,中性粒细胞比例84.50%,降钙素原0.20 ng/mL;胸部CT示:双肺多发感染,较前减少。1月22日,患者仍有发热,最高体温39.0℃,给予布洛芬+赖氨匹林仍不能控制,中性粒细胞比例70.8%,恢复正常;降钙素原0.078 ng/mL,较前降低。1月27日,最高体温39.0℃,WBC及中性粒细胞比例恢复正常,降钙素原0.069 ng/mL,考虑患者仍有发热,加用万古霉素(1 g/次,每12 h 1次,静脉滴注)加强抗感染治疗。1月29日,患者仍发热,WBC $3.15 \times 10^9/L$,略偏低。2月4日,患者反复发热,最高体温39.1℃。临床药师考虑患者除发热外,临床症状均可,可能为药物引起的发热,根据用药时间关系,考虑伏立康唑联合亚胺培南西司

他丁钠导致发热的可能性较大,故建议停用亚胺培南西司他丁钠、伏立康唑、万古霉素等抗菌药物,监测患者体温、WBC水平。2月5日,患者仍发热,WBC继续下降至 $2.54 \times 10^9/L$,临床药师建议给予地榆升白片(0.2 g/次,每日3次,口服)升高WBC。2月7日,患者体温恢复正常。2月9日,WBC持续降至 $1.81 \times 10^9/L$,加用人粒细胞刺激因子注射液(150 μg,皮下注射)。2月11日,白细胞恢复至 $2.54 \times 10^9/L$ 。应患者要求,自主出院。2月14日,随访患者体温、WBC均恢复正常。

3 讨论

3.1 伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠致药物热伴白细胞减少的关联性评价

本例患者使用伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠前未发热,WBC正常,伏立康唑与亚胺培南西司他丁钠联合用药9 d后,患者开始出现发热,18 d后出现WBC下降,停用伏立康唑及亚胺培南西司他丁钠,给予对症处理后患者体温及WBC恢复正常。结合诺氏不良反应因果关系评估量表^[2],评分为6分。伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠与患者发热及WBC下降的关联性评价为很可能。根据药物热时间规律和既往报道病例的特点^[3-4],认为与伏立康唑可能的关联性更强。

3.2 伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起药物热的机制及特点

药物热是在药物治疗过程中出现、停药后消失、通过临床评估和实验室检查后仍无法明确原因的一种罕见而又易忽略的ADR^[5-6]。常发生在使用药物的几天到几周内,停药几天后即可消失^[7]。其发生机制尚不清楚,可能有以下原因:①药物破坏人体的体温调节机制;②给药过程引起的发热反应,常发生在给药期间或给药后不久;③药物反应;④特异质反应;⑤过敏反应,是导致药物热最常见的原因^[8]。过敏反应型药物热具有以下特点:①有一定的潜伏期;②停用致敏药物后,发热可消退;③再次使用致敏药物,体温可迅速升高。过敏反应型药物热有时仅表现为单纯发热,其发热往往与患者的其他临床症状不相符;有时发热的同时伴随皮疹和关节肿痛等临床症状,有些药物热在发热后继发皮疹、皮肤剥脱和内脏损害等严

重不良反应。临床上引起药物热的药物种类较多^[9-10],最常见的是抗菌药物、中枢神经系统类药物、抗肿瘤药物等;抗菌药物中,以 β -内酰胺类药物多见,抗真菌药物引起药物热的报道较少^[11]。过敏反应型药物热抗菌药物中最常见的是青霉素类,其次为头孢菌素类和磺胺类^[12];其发生时间一般在使用致热药物后7~10 d^[13],若患者既往有过敏反应型药物热史,第2次使用同类药物时,过敏反应型药物热发生时间可在用药后数小时内出现。若持续使用致热药物,发热持久不退,停用致热药物后一般在72 h内消退,但有些药物热持续时间较长,如替考拉宁引起药物热在停药后仍可持续9 d,可能与替考拉宁半衰期较长有关^[14]。目前国外文献未见伏立康唑引起药物热的报道,国内报道有2例药物热可能与伏立康唑相关^[3-4]。尚缺少伏立康唑及伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴WBC减少的相关报道。本例患者使用伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠后出现发热的时间、临床症状及停药后体温恢复时间均符合过敏反应型药物热的发热特征。

3.3 伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴白细胞减少的处理及药学监护

本例患者在使用伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠9 d后出现发热,经临床药师分析后及时停用伏立康唑及亚胺培南西司他丁钠,患者体温恢复。伏立康唑药品说明书中有WBC减少的不良反应。除美国药物临床试验网中3项药物临床试验资料中提及伏立康唑可引起WBC减少不良反应外^[15-17],中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台等相关数据库,未见有关报道。本例患者使用伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠18 d后,WBC下降至 $1.81 \times 10^9/L$,经过及时的升WBC治疗后,患者WBC恢复正常。通过本病例的分析,伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴WBC减少的不良反应处理对策为及时停用伏立康唑和亚胺培南西司他丁钠,应用升WBC药物进行对症治疗,实时监测患者体温,监测WBC、中性粒细胞比例、降钙素原等炎症指标,避免停用致热药物后患者病情反复;若停用致热药物后,患者病情加重,则可换用抗菌谱相似的其他药物继续治疗。

综上所述,本研究通过报道伏立康唑联合亚胺培南西司他丁钠引起发热伴WBC减少案例,对其引起

发热的机制、时间规律及临床特点进行分析,旨在为临床治疗过程中遇到类似患者出现不明原因发热,WBC同时降低的情况,须结合患者临床症状,适当停用可能引起相应反应的抗菌药物,制订合适的治疗方案,减少不必要的过度用药,进而减少患者的治疗时间和经济成本。

【参考文献】

- [1] Tabor PA. Drug-induced fever [J]. Drug Intell Clin Pharm, 1986, 20(6): 413-420.
- [2] Naranjo CA, Shear NH, Lanctôt KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions [J]. J Clin Pharmacol, 1992, 32(10): 897-904.
- [3] 战玉芳. 1例伏立康唑治疗侵袭性肺曲霉病引起药物热病例的药学监护[J]. 中国药师, 2016, 19(8): 1556-1558.
- [4] 王云娜, 陈杰, 何杏仪. 1例疑似伏立康唑所致药物热患者的临床处置与药学监护[J]. 抗感染药学, 2022, 19(5): 753-754.
- [5] Hanson MA. feverDrug. Remember to consider it in diagnosis [J]. Postgrad Med, 1991, 89(5): 167-170, 173.
- [6] Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions [J]. Am Pharm, 1993, NS33(10): 39-42.
- [7] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 57-69.
- [8] Johnson DH, Cunha BA. Drug fever [J]. Infect Dis Clin North Am, 1996, 10(1): 85-91.
- [9] Yaita K, Sakai Y, Masunaga K. et al. A retrospective analysis of drug fever diagnosed during infectious disease consultation [J]. Intern Med, 2016, 55(6): 605-608.
- [10] Gans MD, Tejera DS, Jerschow E. Evaluating drug fever to beta-lactam antibiotics [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 124(4): 401-403.
- [11] Zhang XY, Enevar DLXT, Cao MX, et al. Research progress of drug fever [J]. J PLA Pharmacy, 2017, 33(2): 168-171.
- [12] Cunha BA. Antibiotic side effects [J]. Med Clin North Am, 2001, 85(1): 149-185.
- [13] Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever [J]. JAMA, 1981, 245(8): 851-854.
- [14] Ochi H, Wada K, Okada H, et al. The persistence of drug-induced fever by teicoplanin—a case report [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49(5): 339-343.
- [15] ClinicalTrials.gov. A multiple-dose study to evaluate the pharmacokinetics and safety of voriconazole in immunocompromised adolescents [EB/OL]. (2016-05-05) [2023-08-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00556998>.
- [16] ClinicalTrials.gov. A study of the safety, tolerability and effectiveness of voriconazole for the treatment of serious candida infection and candida infection of the throat in pediatric patients [EB/OL]. (2016-06-23) [2023-08-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01092832>.
- [17] ClinicalTrials.gov. Non-interventional post marketing surveillance study to observe the safety and efficacy of Vfend® tablet in Korea [EB/OL]. (2012-06-07) [2023-08-18]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01073631>.

收稿日期:2023-08-23

本文编辑:郭美晨