

临床药师参与1例空肠癌患者术后辅助化疗中感染发热的治疗实践

陈 伦*, 祁 佳, 李莉霞[#](上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R979.1;R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)14-1342-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.37

摘要 目的:探讨临床药师参与药物治疗方案的制订以及提供药学服务的方法。方法:临床药师参与1例空肠癌患者术后辅助化疗中出现感染发热的治疗过程,通过分析肿瘤患者发热的原因,建议医师选择合适的抗菌药物,并根据药物的临床疗效和病情变化及时调整用药方案,提供个体化的药学服务。结果:临床药师的建议被采纳,提高了临床治疗效果,减少了药品不良反应。结论:临床药师参与医师查房,可以协助医师制订安全、有效的治疗方案,在临床药物合理使用中发挥重要作用。
关键词 临床药师;肿瘤患者;发热;药学服务

Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment of Infectious Fever in a Patient with Jejunum Cancer during Postoperative Adjuvant Chemotherapy

CHEN Lun, QI Jia, LI Li-xia (Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical pharmacists participating in the formulation of drug treatment program and how to provide pharmaceutical care. METHODS: Clinical pharmacists participated in the treatment of infectious fever in a patient with jejunum cancer during postoperative adjuvant chemotherapy. Clinical pharmacists recommended doctors to choose appropriate antibacterial drugs by analyzing reasons of fever, made the adjustment of medication regimen timely and provided individualized pharmaceutical care according to clinical efficacy and circadian clinical feature. RESULTS: The recommendations of clinical pharmacists were adopted to improve clinical outcomes and reduce adverse drug reactions. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participating in medical rounds can help doctors to develop safe and effective treatment programs and play an important role in rational use of drugs in the clinic.

KEY WORDS Clinical pharmacists; Cancer patients; Fever; Pharmaceutical care

发热是肿瘤患者常见的症状之一。引起发热的原因很多,可能是微生物如细菌、真菌或病毒所致感染,可能是肿瘤进展引起的,也可能是放疗化疗中患者使用某些药物出现的不良反应。对发热原因的正确判断决定相应的治疗措施,如果判断不准确会加重病情或者延长治疗时间,延误抗肿瘤治疗,影响到肿瘤患者的预后。以下就1例空肠癌术后辅助化疗中出现发热患者的资料进行分析和讨论。

1 病例资料

患者,女性,39岁,空肠癌,小肠系膜、肝脏、脾脏转移,空肠术后1月。2010年12月28日入院准备行术后辅助放疗化疗。查体:体温(T)37℃、脉搏(P)76次/min、呼吸(R)20次/min、血压(BP)120/80 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),神清气平,全身皮肤无黄染,巩膜无黄染,两肺呼吸音清,未及干湿啰音,心率齐;腹隆软,见手术疤痕,肠鸣音3次/min,双下肢无浮肿。外院行胸部CT:肝脏及脾脏多发转移瘤可能大,胆囊炎。入院后完善相关血常规、肝肾功能、心电图(EKG)及炎症标志物等检查,无明显化疗禁忌证。12月30日使用XELOX方案联合贝伐珠单抗(Avastin)靶向治疗:第1天,奥沙利铂200 mg,贝伐

珠单抗300 mg;第1~14天,卡培他滨1500 mg, bid, po;化疗同时给予止吐、保肝及解毒等支持治疗。静脉滴注化疗结束后第2天,患者出现高热,立即加用双氯芬酸钠缓释片75 mg, qd, po抗炎解热,继续口服卡培他滨化疗,同时急查血常规:白细胞(WBC) $15.7 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%)91.7%,红细胞沉降率(ESR)25.00 mm/h。第3天持续高热达39℃伴寒战,急查血培养,立即停用口服化疗药物卡培他滨,医师经验性使用头孢曲松抗感染治疗,待血培养结果,以明确感染部位及病原菌再根据药敏结果调整抗菌药物。1月5日使用头孢曲松抗感染治疗已经3 d,仍持续高热,体温在38.7~40.0℃之间波动,血培养结果未出,复查血常规WBC $16.6 \times 10^9 L^{-1}$ 和N%92.8%,炎症标志物C反应蛋白(CRP) >160 mg/L和降钙素原(PCT)7.23 ng/ml,先天性指标细菌内毒素(LPS)32.76 pg/ml,上腹部CT示:肿瘤术后,肝内多发转移性病变。请临床药师会诊:空肠癌术后1月,辅助化疗后出现高热寒战,菌血症可能,复查血培养、咽拭子培养、尿培养以及盆腔CT。同时调整用药方案:升阶梯使用亚胺培南/西司他丁1 g, q8h, ivgtt联合万古霉素1 g, q12h, ivgtt抗感染治疗。使用上述方案治疗3 d后,无寒战高热,感染症状好转,第1次血培养结果(-),继续原方案治疗,待体温平2~3 d后可降阶梯或者停药。此时因患者补液量多及肿瘤药物毒性大给予患者右上臂中心静脉置管(PICC),结果置管失败,引起局部红肿热痛,体温再次升高

* 药师。研究方向:临床药学肿瘤专业。电话:021-25077158。
E-mail:roland_star@sohu.com

[#] 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学ICU专业。电话:021-25077154。E-mail:llxlyy88@sina.com

到39℃。B超显示右上臂软组织炎症可能,伴部分液化,建议治疗后复查。继续上述抗感染治疗方案,同时右臂芒硝外敷。3d后胀痛缓解,体温下降至38℃左右,血常规WBC $13.9 \times 10^9 L^{-1}$ 和N% 75.3%、炎性标志物CRP > 160 mg/L以及先发性指标LPS 93.13 pg/ml,第2次血培养仍(-)。亚胺培南/西司他丁已经使用1周,体温下降,病情有所控制,临床药师建议调整治疗方案,降阶梯使用头孢哌酮/舒巴坦3.0 g, q8h, ivgtt 联用阿米卡星0.4 g, qd, ivgtt,同时继续使用万古霉素,减少剂量为0.5 g, q8h, ivgtt。上述方案使用2d后体温开始平稳,右上臂红肿热痛较前明显好转,复查血常规WBC $8.5 \times 10^9 L^{-1}$ 和N% 71.4%、炎性标志物CRP 43 mg/L和PCT 0.67 ng/ml及先发性指标LPS 43 pg/ml,各项指标均有不同程度的下降,表明抗菌药物联合使用效果理想,感染得到明显控制。临床药师建议:停用万古霉素和阿米卡星,并予以头孢哌酮/舒巴坦减量至3.0 g, q12h, ivgtt继续治疗,同时注意患者体温波动情况。继续治疗3d后,体温平,右上肢无红肿热痛,除LPS > 1 000 pg/ml外其余实验室检查指标均恢复正常,抗感染治疗效果良好。临床药师建议进一步降阶梯使用头孢美唑1.0 g, q12h, ivgtt继续巩固治疗,如果体温平稳2~3d即可考虑停用抗菌药物。患者于2011年1月21日停用头孢美唑,积极准备下一程化疗。

2 分析与讨论

2.1 化疗过程中出现发热原因的判断

肿瘤患者化疗过程中出现的发热原因主要有:肿瘤热、药物热(抗肿瘤药物引起)、感染性发热(病毒、细菌、真菌引起)。

2.1.1 肿瘤热。其临床表现一般以低热为主,呈间歇式持续状态,不同于其他发热,一般无WBC升高、ESR增快等实验室检查异常;有效的抗肿瘤药物治疗或手术后自行消退,抗感染治疗无效。有资料提示,肿瘤热发生的原因是肿瘤生长过快,其中央部位缺血缺氧而坏死,坏死物质吸收入血液循环达到脑部,刺激体温调节中枢导致发热。Deininger MH等^[1]进行大鼠动物实验证实:肿瘤实质和肿瘤浸润生长部位具有丰富表达环氧化酶(COX)-2的上皮细胞,而COX-2是参与肿瘤炎症过程的重要调节机制,所以对于肿瘤热患者使用非甾体抗炎治疗可以起到有效的退热作用。该患者抗肿瘤化疗中出现持续高热,最高达39℃,血常规等实验室检查提示WBC升高及ESR增快,同时使用双氯芬酸钠缓释片后体温未明显下降,不符合肿瘤热的基本特征。

2.1.2 药物热。是由于患者因使用某种或多种药物而直接或间接引起的发热,是临床最常见的药品不良反应之一,体温通常在37~39℃,一般出现在用药后7~10d;药物一旦停用,体温会在24~48h内恢复正常^[2]。抗菌药物使用后发生药物热的情况较多见,肿瘤药物使用后发生药物热较少。有报道显示,奥沙利铂静脉滴注后少数人会引发不适发热^[3],卡培他滨和贝伐珠单抗则无药物热的文献报道。患者是空肠癌术后,正在进行XELOX方案化疗,联合贝伐珠单抗靶向治疗。术后第1次化疗,奥沙利铂使用结束后的第2天患者就出现高热,不符合药物热停止用药体温会逐渐下降的基本特征;同时立

即停用化疗药物卡倍他滨,仍一直持续高热,最高达40℃,所以可以排除化疗药物引起的发热。

2.1.3 感染发热。有文献^[4]报道,肿瘤化疗患者感染率可达20%~40%,感染率的增高,不仅影响了肿瘤的治疗,甚至危及患者的生命。因局部或者全身感染,如血液、腹腔、泌尿系数强颜欢笑和皮肤等,白细胞释放炎症介质导致体温升高,有明确的原发感染灶,白细胞和中性粒明显升高,体温升高的持续时间、程度和感染严重程度有关。常考虑的感染指标有CRP、ESR、PCT和细菌内毒素等,还有一些寻找隐匿的感染灶检查如:咽拭子、血培养、尿培养、痰培养和影像学检查(B超、胸片、CT等)。有文献^[5]报道,PCT检测在鉴别肿瘤热与感染发热方面很有意义,可作为肿瘤患者有无感染的一个有价值的参考指标。PCT是116个氨基酸组成的激素前体,生理情况下由神经内分泌细胞(主要为甲状腺C细胞)分泌。感染发生时,机体多种组织细胞均可以产生,所以PCT在细菌感染时显著升高,而在非细菌感染时不升高或轻微升高,且增高程度与感染的严重程度呈正相关,临床上常将它用作严重细菌感染或血流感染的一个重要检验指标^[6]。患者是空肠癌术后1月,进行术后辅助化疗,免疫力低下,化疗过程中出现持续高热,血常规提示WBC升高及ESR增快,同时炎性标志物PCT远远高于正常值,可以判断患者极有可能存在严重感染。

2.2 感染发热经验性抗菌药物的选择

感染已成为肿瘤化疗患者常见的并发症及主要死亡原因之一,所以肿瘤化疗患者一旦出现严重感染征象时,应一边取痰、尿、血或其他分泌物送检,一边及时地经验性应用广谱、高效、足量抗菌药物,待药敏结果回来后可根据情况调整。《热病:桑福德抗菌生物指南》^[7]中指出,感染灶不明,首先考虑原发菌血症、腹腔或皮肤来源;危及生命的全身性感染,尽早开始有效的经验性抗菌药物治疗能改善生存率;病原菌通常为革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌等,首选厄他培南或亚胺培南或美罗培南联合万古霉素治疗。有文献^[8]报道,医院肿瘤化疗的患者主要的感染部位依次是肺部、胃肠道、泌尿道;病原菌以革兰阴性杆菌为主(55%),其中肺炎克雷伯菌最常见,其次是铜绿假单胞菌等。该患者无咳嗽咳痰,胸片正常,无肺部感染指征;寒战、高热,血行感染可能极大;空肠癌术后仅1个月,腹腔感染不能排除。当使用头孢曲松治疗3d仍持续高热,所以经验性升阶梯治疗使用超广谱抗菌药物亚胺培南/西司他丁1.0 g, q12h, ivgtt;又因体温继续升高伴寒战,临床药师会诊,血行感染可能极大,复查血培养,同时加大抗菌治疗力度,调整亚胺培南/西司他丁使用剂量为1.0 g, q8h, ivgtt,并覆盖革兰阳性菌感染联用万古霉素1.0 g, q12h, ivgtt治疗。

2.3 治疗过程中抗菌药物的调整

患者使用亚胺培南/西司他丁和万古霉素联合治疗3d后,体温逐渐下降,无寒战,患者精神状态较前明显好转。1月9日给予患者做PICC置管时失败,导致右上臂局部红肿热痛,体温再次升高到39℃;同时B超显示右上臂软组织炎症较可能,PICC引起皮肤软组织感染。文献^[7]指出,PICC引起的皮肤软组织感染常见病原菌为表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌(MS-

SA/MRSA), 首选万古霉素 1 g, q12h, ivgtt。该患者已使用万古霉素治疗, 故继续使用该方案。1月12日亚胺培南/西司他丁已连续使用1周, 患者病情好转, 为了避免引起真菌感染, 需要调整抗菌治疗方案。但是患者持续低热, CRP、LPS仍较高, 抗菌治疗的力度不能减弱, 所以继续保持抗感染治疗的强度, 停用亚胺培南/西司他丁, 改为头孢哌酮/舒巴坦和阿米卡星联合使用。万古霉素使用5 d后, 虽血培养阴性, 但由于PICC引起的皮肤局部肿胀热痛还未完全消退, 除使用芒硝外敷外, 还需要继续使用万古霉素覆盖革兰阳性菌。由于阿米卡星和万古霉素对肾功能都有影响, 可能累积肾毒性, 所以万古霉素需减量使用, 同时监测肾功能情况。1月14日右上臂红肿消退, 体温恢复正常, 感染控制可。万古霉素与阿米卡星联合使用已3 d, 为避免造成肾功能损害, 停用万古霉素和阿米卡星, 单用头孢哌酮/舒巴坦且减量至3.0 g, q12h, ivgtt, 同时注意患者体温波动情况。1月19日患者体温平, 除LPS指标异常外, 其余均恢复正常。考虑到头孢哌酮/舒巴坦使用8 d, 可能会影响肠道维生素K的合成, 干扰体内凝血功能; 且患者刚行空结肠术, 防御能力低下, 容易引起出血等不良反应, 临床药师建议换用头孢美唑1.0 g, q12h, ivgtt继续巩固治疗, 复查血常规及LPS正常后, 体温平稳2~3 d即可停药。

2.4 提供及时必要的药学监护

患者在抗感染治疗过程中, 先后使用过亚胺培南/西司他丁、万古霉素、阿米卡星和头孢哌酮/舒巴坦等抗菌药物。上述药物在使用过程中, 根据患者的个体情况, 可能会出现各种不良反应, 影响抗感染治疗, 需及时地减量停药或者对症治疗。已有报道亚胺培南/西司他丁可引起中枢神经系统不良反应, 如肌阵挛、精神障碍, 包括幻觉、错乱状态或癫痫发作、感觉异常和脑病等。目前认为可能为碳青霉素的分子结构中的有关基团与中枢神经系统中的抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)相结合, 阻断了中枢抑制性递质的作用有关^[9]。从安全性角度分析, 如果患者出现精神症状, 应适当减少亚胺培南/西司他丁单次给药剂量, 同时延长给药时间。万古霉素和阿米卡星都有肾毒性, 相对于单独使用万古霉素只有5%的肾损伤发生率而言, 联合其他肾毒性药物所致的肾损伤发生率会升高至22%^[10], 所以须监测患者肾功能情况。有条件的可以监测万古霉素血药浓度, 一般谷浓度控制在5~10 $\mu\text{g/ml}$, 峰值浓度30~40 $\mu\text{g/ml}$; 感染一旦得到控制, 立即停止联用或者换用其他抗菌药物。头孢哌酮/舒巴坦有导致出血的报道, 头孢哌酮结构中具有N-甲基硫代四唑(MTT)基团, MTT基团在体内代谢会消耗维生素K; 另一方面, 头孢哌酮在胆汁中浓度较高, 主要经胆道排泄, 肠道正常菌丛容易受到抑制, 影响凝血因子合成而出现消化道出血现象^[11]。因此, 临床使用头孢哌酮需注意患者的出血倾向, 特别是术后以及血小板水平低下的患者, 应监测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)的变化。如果头孢哌酮使

用剂量较大、疗程较长、可预防性应用维生素K₁; 一旦发生出血则停止使用此类药物, 同时加大维生素K₁使用剂量。

3 结论

肿瘤患者伴有发热的现象非常普遍, 由于其本身免疫力低下, 容易引起细菌、真菌或病毒感染。然而很多患者经过全面检查后, 仍找不到发热的原因, 如痰培养、血培养都是阴性。临床药师可以借助一些实验室指标, 如血常规白细胞和中性粒细胞计数, 炎症标志物CRP和PCT, 还有血清学检查细菌内毒素和1,3- β 葡聚糖试验等, 查阅相关文献协助医师鉴别患者的发热类型, 然后确定合理有效的治疗方案。在药物治疗过程中, 临床药师提供及时的药学监护, 可有效地减少药品不良反应的发生。综上所述, 临床药师可以协助医师制订安全、有效的治疗方案, 在药物临床合理使用中发挥重要作用。

参考文献

- [1] Deininger MH, Schluesener HJ. Cyclooxygenase-1 and -2 are differentially localized to microglia and endothelium in rat EAE and glioma[J]. *Neuroimmunol*, 1999, 95(1/2): 202.
- [2] 苏长海, 王星. 药物热概述[J]. *中国药师*, 2011, 14(3): 422.
- [3] 楼海舟, 潘宏铭, 郑宇, 等. 奥沙利铂致药物热4例报告[J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(2): 176.
- [4] 李德爱, 王大志, 张书瑜, 等. 肺癌患者化疗期间发生感染风险因素的药物流行病学相关性分析[J]. *中国药房*, 2007, 18(23): 1 832.
- [5] Sehuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(4): 468.
- [6] 林琳, 孙晓非, 谭肖鹏, 等. 血清降钙素原(PCT)鉴别肿瘤患者发热原因的价值探讨[J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(1): 48.
- [7] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 吕玮, 吴东, 等, 译. 新译41版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 58, 61.
- [8] 钟进才, 梁远. 肿瘤化疗患者的感染调查与危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2002, 12(11): 804.
- [9] 孙成春. 泰能引起神经系统不良反应浅析[J]. *中国药房*, 2002, 13(7): 423.
- [10] Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(1): 35.
- [11] 王艳宁, 钟慧. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常4例[J]. *中国药房*, 2005, 16(17): 1 329.

(收稿日期: 2012-10-15 修回日期: 2012-11-09)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA) 收录期刊, 欢迎投稿、订阅