

临床药师参与1例重症恙虫病致混合性休克的药学实践^Δ

黄小艳^{1,2*}, 谢静文^{1,2}, 夏延哲³, 李佳^{3#}(1. 中山大学附属第六医院药学部, 广州 510655; 2. 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广州 510655; 3. 中山大学附属第一医院药学部, 广州 510080)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)05-0600-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.05.17



摘要 **目的** 为重症恙虫病患者的抗感染方案调整、不良反应识别及个体化药学监护提供参考。**方法** 临床药师参与1例重症恙虫病致混合性休克并行连续性肾脏替代治疗及体外膜肺氧合的患者抗感染的药学监护过程。患者初始给予美罗培南(1 g, q12 h, ivdrip)联合多西环素(0.1 g, q12 h, po)治疗, 因其肠道功能差, 后改为美罗培南(1 g, q8 h, ivdrip)联合奥马环素(100 mg, qd, ivdrip)治疗。患者情况逐渐变差, 感染未受控制, 临床药师建议临床医生将抗感染方案调整为美罗培南(2 g, q8 h, ivdrip)联合替加环素(100 mg 首剂; 50 mg, q12 h 维持; ivdrip)。临床医生采纳临床药师的建议。治疗后患者症状好转, 感染指标明显下降, 感染受控。但因患者胆红素持续上升, 为减少药物性肝损伤风险, 临床药师建议临床医生可将替加环素替换为阿奇霉素(0.5 g, qd, ivdrip)。**结果** 治疗后肺泡灌洗液及血标本宏基因组高通量测序提示患者恙虫病东方体被完全清除。**结论** 替加环素是重症恙虫病患者的一个有效选择。对于极危重的恙病患者, 采用替加环素联合阿奇霉素治疗可能是清除恙虫病东方体更有效的方案。

关键词 恙虫病; 脓毒症休克; 心源性休克; 替加环素; 阿奇霉素; 药学监护; 危重症

Practice of clinical pharmacist participating in the treatment of a case of mixed shock caused by severe scrub typhus

HUANG Xiaoyan^{1,2}, XIE Jingwen^{1,2}, XIA Yanzhe³, LI Jia³(1. Dept. of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; 2. Guangzhou Huangpu District Zhongliu Institute for Biomedical Innovation, Guangzhou 510655, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide valuable insights for the adjustment of anti-infectious regimens, identification of adverse reactions, and individualized pharmaceutical care in patients with critically severe scrub typhus. **METHODS** Clinical pharmacists actively participated in the pharmaceutical care process for a patient with severe scrub typhus leading to mixed shock undergoing continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. Initially, the patient received meropenem (1 g, q12 h, ivdrip), in combination with doxycycline (0.1 g, q12 h, po), which was later switched to meropenem (1 g, q8 h, ivdrip) along with omacycline (100 mg, qd, ivdrip) due to impaired gastrointestinal function. However, as the patient's condition progressively deteriorated and the infection became uncontrolled, the clinical pharmacists recommended that the clinicians adjust the anti-infective regimen to meropenem (2 g, q8 h, ivdrip) combined with tigecycline (100 mg for first dose; 50 mg, q12 h for maintenance; ivdrip). The clinicians followed the advice of the clinical pharmacists. After treatment, the patient's symptoms exhibited significant improvement, accompanied by a notable decrease in inflammatory markers, indicating that the infection had been successfully controlled. However, due to continuously increasing bilirubin levels, in order to reduce the risk of drug-induced liver injury, the clinicians changed tigecycline to azithromycin (0.5 g, qd, ivdrip) following the recommendation of the clinical pharmacists. **RESULTS** Ultimately, metagenomic next-generation sequencing of the bronchoalveolar lavage fluid and blood specimens indicated that *Orientia tsutsugamushi* had been completely eradicated in the patient. **CONCLUSIONS** Tigecycline may be a viable therapeutic choice for patients with severe scrub typhus. In the context of critically ill patients with scrub typhus,

combining tigecycline with azithromycin might potentially enhance the efficacy in eliminating *Orientia tsutsugamushi*.

KEYWORDS scrub typhus; septic shock; cardiogenic shock; tigecycline; azithromycin; pharmaceutical care; critically ill

Δ 基金项目 广东省医院协会医院药学科专项(No. YXKY202212); 广东省药学会科学研究基金立项项目(No. 2023KJ20)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: huangxy278@mail.sysu.edu.cn

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: lijia37@mail.sysu.edu.cn

恙虫病又名丛林斑疹伤寒,是一种由恙虫病东方体感染引起的急性自然疫源性传染病。恙虫病病原体的贮存宿主为啮齿动物(如鼠类),经恙螨幼虫叮咬传播,感染后可导致播散性血管炎、血管周围炎症、血管渗漏和终末器官损伤^[1]。恙虫病早期治疗的预后较好,但由于早期缺乏特异性症状表现,且缺乏特异性诊断指标,常未引起重视。加上临床医生对其认知不足,使患者极易被误诊或漏诊,而该病一旦发生严重并发症,病死风险将剧增。据报道,未经治疗的恙虫病患者的病死率高达30%~70%^[2-3]。

恙虫病在我国分布广泛,南方以每年6—8月为流行高峰期,北方以每年10—11月为流行高峰期,该病是我国公共卫生的严重隐患。目前临床上一般以轻症恙病患者多见,但一旦延误或未经有效的治疗,轻症极易发展为重症。轻症恙病患者多采用多西环素或阿奇霉素口服制剂治疗,效果较好;但重症恙病患者的最佳治疗方案尚不明确。重症恙病患者往往合并胃肠功能障碍,导致口服制剂吸收不良,通常需静脉给药,而国内缺乏多西环素静脉制剂,如何对重症恙病患者进行治疗仍是临床的一大难题。本文通过报道临床药师参与1例重症恙病患者抗感染的药学监护过程,旨在为重症恙病患者的抗感染治疗提供参考。

1 病例概况

患者,女,54岁;2024年5月1日被虫子叮咬,自行看中医;服中药后出现呕吐,伴轻度咳嗽,全身乏力,脸色苍白,无咳痰、寒战、腹泻等不适。后因持续发热,患者再次至外院看中医,服用中药,但症状未见好转。2024年5月4日患者开始出现水样便、大便失禁,每天超过10次,但其未予重视。2024年5月6日,患者因症状加重伴呼吸困难,至中山大学附属第一医院急诊科就诊。急诊医生询问患者家属,得知患者既往存在甲状腺功能减退病史,长期服用左甲状腺素治疗;且既往有剖宫产、左侧乳腺脓肿切除术史;患者否认患有高血压、糖尿病、冠心病;其余无特殊。查体发现:患者体温为34.3℃,血压为87/55 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率为110次/min,呼吸频率为28次/min,血氧饱和度为91%;神志嗜睡、贫血貌;腹部见部分丘疹,无充血,左腹股沟淋巴结肿大,左大腿外侧臀部可见一火山口样焦痂;急查乳酸为4.1 mmol/L,降钙素原为8.67 ng/mL,C反应蛋白为190.89 mg/L,白细胞计数为 $5.87 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。入院诊断如下:(1)脓毒性休克;(2)感染性多器官(呼吸、循环、肾脏、肝脏等)功能障碍综合征;(3)肺部感染;(4)恙虫病(?)。

2 主要诊疗经过与药学监护

患者入院后完善相关检查,结果如下:血红蛋白为72 g/L,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)为70.2 s,血小板计数为 $67 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,D-二聚体为28.76 μg/mL FEU(FEU表示纤维蛋白原当量),丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)为58 U/L,天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)为244 U/L,白蛋白为29 g/L,肌酐为294 μmol/L,肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase-MB, CK-MB)为13.20 ng/mL,肌红蛋白为1 717.00 ng/mL,N末端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)为5 203 pg/mL,肌钙蛋白T为0.22 ng/mL。肺动脉+腹部+盆腔CT提示:双侧少量胸腔积液并邻近肺组织受压不张,双肺散在炎症、渗出灶并部分实变;双肺小叶间隔增厚,不排除间质性肺水肿改变;心包少量积液;心脏增大,以右心房扩张为主;门脉周围淋巴水肿;胆囊窝积液,胆囊炎性改变;双肾周少许渗出;可疑升结肠肠壁增厚;腹、盆腔少量积液;膀胱内尿管留置并少许积气。急诊医生予美罗培南(1 g,q12 h,ivdrip)联合多西环素(0.1 g,q12 h,po)抗感染、重组人脑利钠肽抗心衰、去甲肾上腺素升压等对症治疗。

急诊医生考虑患者病情危重,于2024年5月7日将其转入重症监护室进行进一步治疗。转入后,经临床医生评估,该患者序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分为15分,急性生理功能和慢性健康状况评分系统(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分为18分。各系统的具体评估结果详见图1。

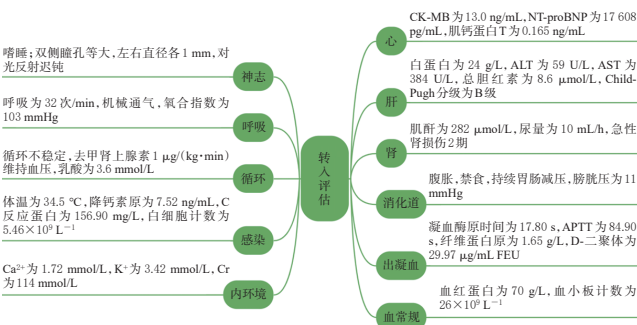


图1 转入重症监护室后患者各系统评估结果

转入重症监护室后,临床医生利用宏基因组高通量测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术发现,患者血液中存在恙虫病东方体(序列数352),恙虫病诊断明确。但我国的多西环素仅有口服制剂,而患者胃肠功能差,口服制剂吸收不良。因此,2024年5月7日,临床医生调整抗感染方案为美罗培南(1 g,q8 h,ivdrip)联合奥马环素(100 mg,qd,ivdrip)治疗。2024年

5月8日,患者体温为37.9℃,C反应蛋白为150.8 mg/L,白细胞计数为 $5.34 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,降钙素原为12.40 ng/mL。同时,患者全身炎症反应综合征表现明显,出现休克加重、多器官功能损害(脓毒症心肌病、急性肾损伤、肝功能不全等)、氧合逐渐变差等症状,不排除出现急性呼吸窘迫综合征。因此,临床医生给予患者气管插管接呼吸机辅助通气治疗;给予连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),模式为连续性静脉-静脉血液透析滤过,以清除炎症因子、稳定内环境;采用去甲肾上腺素 $9.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ +间羟胺 $9 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ +特利加压素 $0.01 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ +肾上腺素 $0.13 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 提升血压;利用左西孟旦联合去乙酰毛花苷强心,利用胺碘酮控制心律失常;联合脉搏指示连续心输出量监测技术监测血流动力学变化。此后,临床医生急查患者血气,结果提示:乳酸 $>15 \text{ mmol/L}$,氧合指数为91 mmHg。同时,患者NT-proBNP为46 826 pg/mL,肌钙蛋白T为0.397 ng/mL。血气结果提示患者心肌抑制持续加重,且超声检查显示患者心脏收缩微弱。临床医生考虑患者存在脓毒症心肌病、急性左心功能衰竭,遂给予其静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)治疗。

临床药师查房评估时发现,该患者感染控制情况仍不佳,结合患者同时在接受VA-ECMO和CRRT治疗,临床药师建议临床医生将美罗培南的剂量调整为2 g,q8 h。同时,临床药师告知临床医生:针对恙虫病,奥马环素治疗的循证证据不足;体外研究表明,替加环素对恙虫病的活性优于多西环素,但目前临床应用较少;阿奇霉素治疗恙虫病的循证医学证据较为充分。临床医生听取了临床药师的建议,综合考虑该患者存在腹腔感染等情况,将抗感染方案调整为美罗培南(2 g,q8 h, ivdrip)联合替加环素(100 mg 首剂;50 mg,q12 h 维持; ivdrip)治疗。

2024年5月13日,患者经治疗后症状明显好转,无发热症状,炎症指标明显下降,降钙素原为1.83 ng/mL,C反应蛋白为41.5 mg/L,白细胞计数为 $8.72 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。但患者总胆红素逐渐上升至 $115.4 \mu\text{mol/L}$,肺泡灌洗液的mNGS(DNA)检测结果提示恙虫病东方体序列数为64。为降低替加环素诱导的相关肝功能损伤风险,临床药师建议临床医生将抗感染方案中的替加环素替换为阿奇霉素(0.5 g,qd, ivdrip);同时,给予患者强心、输血、调整凝血功能、降低腹内压、早期肠内营养等治疗。治疗后,患者休克状态改善,神志清楚,可配合治疗;循环系统相对稳定;呼吸功能逐渐恢复;心功能恢复良好,心脏收缩良好,NT-proBNP为4 813 pg/mL,肌钙蛋白T为0.221 ng/mL;无发热症状,降钙素原为1.92 ng/mL,C反

应蛋白为22.38 mg/L,白细胞计数为 $5.66 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$;但总胆红素升高至 $174.7 \mu\text{mol/L}$ 。患者治疗期间未出现明显VA-ECMO治疗相关并发症,如肢端缺血、皮肤感染等。2024年5月16日,患者血mNGS(DNA)检测结果提示,恙虫病东方体序列数为2。2024年5月17日,经临床治疗团队综合评估后,临床医生撤除VA-ECMO治疗,继续维持目前的抗感染治疗方案。2024年5月23日,患者肺泡灌洗液及血标本的mNGS(DNA)检测结果均显示未见恙虫病东方体序列,提示已成功清除患者体内恙虫病病原体。图2为患者在重症监护室住院期间胸片的变化;图3为患者在重症监护室住院期间体温、炎症指标的变化。

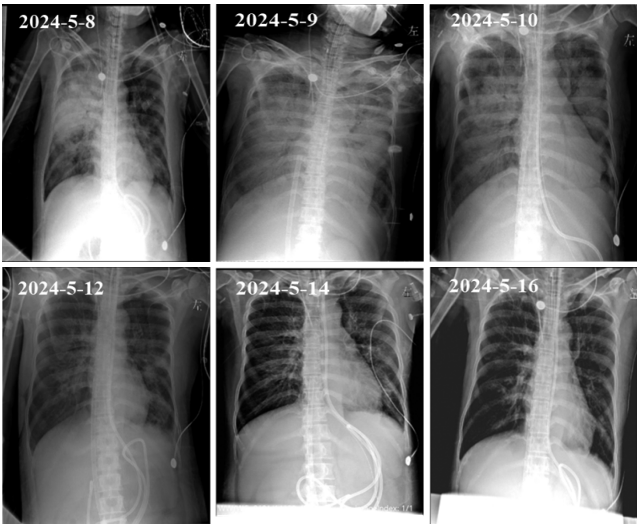


图2 患者在重症监护室住院期间的胸片变化

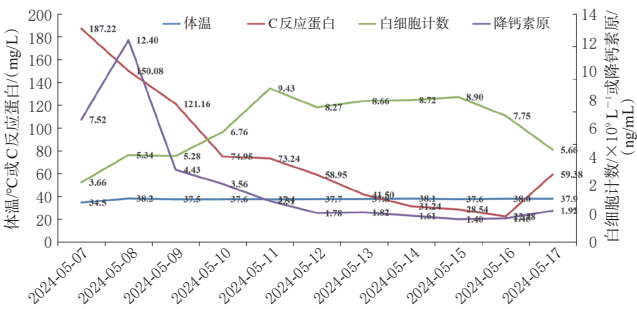


图3 患者在重症监护室期间的体温、炎症指标变化

3 分析与讨论

3.1 明确诊断和感染来源

恙螨幼虫大小约0.25 mm,肉眼很难分辨,常寄生在宿主体表,多在皮薄、湿润和皮肤褶皱处,如腰部、腋窝、腹股沟、阴部等位置,而这些部位常被忽略。《恙虫病预防控制技术指南》指出:“恙虫病的病原体是恙虫病东方体,呈球形或球杆状,专性细胞内寄生,革兰氏染色呈阴性,属于立克次体科、东方体属”^[3]。恙虫病的临床表现以发热、皮疹、特征性焦痂与溃疡、淋巴结及肝脾肿大特征,早期治疗预后较好;若延误治疗,症状会持续加

重,患者可出现严重的多器官损害,包括心、肝、肾及循环衰竭,还可发生弥散性血管内凝血等^[3]。

该患者感染初期,在左大腿外侧臀部可见一火山口样焦痂,同时伴有淋巴结肿大、反复高热,并出现胃肠道症状。患者在外院未得到规范诊治,导致病情进展为脓毒性休克及多器官功能障碍,受损器官包括脑、肺、心、肝、肾、循环系统、血液系统等。患者血及肺泡灌洗液标本的mNGS检测结果均显示存在恙虫病东方体序列,恙虫病诊断明确。

3.2 抗感染方案的分析与制定

3.2.1 恙虫病一般治疗方案

目前针对恙虫病推荐的治疗药物包括四环素类(首选多西环素)、大环内酯类(最常用阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素等)、氯霉素(二线)和利福平(二线),其对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类抗菌药物天然耐药。目前临床上轻症患者多采用口服多西环素治疗。近年来,越来越多的研究证据表明,阿奇霉素与多西环素口服治疗轻症恙虫病患者的疗效相当^[4-6]。但对于重症恙虫病患者,最合适的治疗方案尚不明确,一般建议采用肠外途径给药,同时给予对症支持治疗。

3.2.2 抗感染药物的选择与分析

该患者因感染重症恙虫病出现脓毒性休克、多器官功能障碍,急诊医生先给予其口服多西环素治疗。但患者入院前已存在水样便、大便失禁,每天超过10次;入院后出现低体温、腹胀、呼吸急促、氧合差、血流动力学不稳定以及炎症指标高等情况,可能存在肺部、腹腔等多部位感染;且患者多次于当地医院治疗,根据流行病学特点,其可能同时合并耐药革兰氏阴性菌感染,如超广谱 β -内酰胺酶阳性的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌感染等。临床医生考虑患者初始病情凶险,综合考虑后给予其联合美罗培南抗感染治疗。但后续患者病情难以控制,且呈进行性加重,遂转入重症监护室治疗。转入后,重症监护室主管医生考虑患者同时存在腹泻、肠壁水肿、低体温症状,推测其可能同时存在肠源性感染,会影响口服制剂的吸收效果,遂于转科当晚将口服多西环素替换为注射用奥马环素。

然而,临床药师查阅相关指南、共识后发现:《恙虫病临床诊疗专家共识》仅提及四环素类药物中的多西环素可作为恙虫病的首选治疗药物,未阐明四环素类药物中的其他药物治疗恙虫病的疗效;2023年发布的《临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识》也指出,其他四环素类药物如奥马环素、替加环素对立克次体的作用不明^[7];而2023年发布的《国家抗微生物治疗指南》提示,奥马环素、替加环素对立克次体几乎无活性。Quade等^[8]的研究显示,依拉环素、奥马环素、替加环素

和多西环素对致病性立克次体均具有一定的体外活性,且这些药物的血药浓度高于最小抑菌浓度^[9];但由于恙虫病东方体未被纳入该研究,故无法确定这些药物对该病的疗效。另一项研究比较了替加环素和多西环素治疗恙虫病东方体的体外活性,结果表明替加环素对恙虫病东方体的最小抑菌浓度显著低于多西环素,提示替加环素在相同浓度下能更有效地抑制该病原体生长,并具有优异的组织穿透性^[10]。此外,2023年有学者在《新英格兰医学杂志》发表了一项针对重症恙虫病患者 的双盲、随机、对照临床试验,比较了静脉使用多西环素、阿奇霉素及两者联合治疗的疗效和安全性,结果显示单独使用阿奇霉素或多西环素均能有效治疗恙虫病,而联合治疗的疗效显著优于单独用药,且3组间的不良事件和28 d死亡率相似^[11]。

因此,该患者 在无病原学培养药敏结果的基础上,采用注射用替加环素及阿奇霉素治疗是合理选择;而奥马环素因缺少研究证据,对恙虫病的疗效有待进一步研究。临床药师遂建议临床医生选择替加环素或阿奇霉素静脉制剂对患者进行治疗。临床医生考虑患者出现了腹胀、腹泻,可能同时存在肠源性感染,故在继续采用美罗培南治疗的基础上,同时联合替加环素以覆盖革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、厌氧菌、恙虫病东方体等病原菌。

该患者联用替加环素和美罗培南期间,感染指标明显下降,无发热,症状明显好转,但总胆红素逐渐升高。临床药师分析,总胆红素升高可能与疾病本身及药物治疗有关。临床药师进一步筛查药物相关因素,发现所用药物中最有可能引起肝功能损伤的为替加环素。在感染控制方面,该患者血标本中mNGS查出恙虫病东方体,多次血培养、尿培养、痰培养均无其他明确病原菌;腹部症状虽较前明显好转,但肺泡灌洗液的mNGS检测结果显示恙虫病东方体序列数为64。鉴于阿奇霉素在肺组织中浓度高,且肝损伤不良反应风险较低,故临床药师建议临床医生将替加环素替换为阿奇霉素,临床医生采纳其建议。

3.2.3 抗感染药物用法用量的选择与分析

该患者为急性肾损伤2期,无尿,且同时接受CRRT及VA-ECMO治疗,在使用抗感染药物期间需注意用法用量的调整。据文献报道,美罗培南主要经肾脏消除,CRRT治疗期间可参考肾功能正常患者的剂量给药;对于最低抑制浓度为8 mg/L的病原菌感染,在CRRT治疗期间给予美罗培南2 g,q8 h治疗,必要时采用持续输注或延长输注3 h给药^[12]。此外,VA-ECMO治疗对美罗培南的表观分布容积及清除率无显著影响,美罗培南1 g,q8 h给药可达到目标血药浓度(>2 mg/L),若需达到更

高血药浓度($>8\text{ mg/L}$)则需加量^[13-14]。有研究发现,美罗培南在严重脓毒症和脓毒性休克的危重患者中的表观分布容积较大(23.7 L),为维持足够的血药浓度,美罗培南可能需要更大的推荐剂量,即 2 g,q8 h ,静脉输注 3 h ^[15]。一项前瞻性随机对照研究发现,对于从急诊入院且改良SOFA评分 ≥ 7 分或APACHE II评分 >20 分或使用呼吸机的脓毒症或脓毒性休克患者,采用高剂量(2 g,q8 h ,输注超过 3 h)美罗培南较标准剂量(1 g,q8 h ,输注超过 3 h)美罗培南的微生物治愈率更高^[16]。该患者病情危重,存在脓毒症休克、血管内皮细胞损伤、毛细血管通透性增加、液体复苏治疗等情况,且同时使用了VA-ECMO和CRRT治疗,美罗培南的表观分布容积可能会明显增大。因此,临床药师建议临床医生将该患者抗感染方案中的美罗培南剂量调整为 2 g,q8 h 并延长输注时间为 3 h 。

替加环素为亲脂性药物,主要经肝、肾双通道清除,在CRRT治疗期间一般不需要调整剂量^[12]。同时,VA-ECMO治疗对替加环素的药代动力学无显著影响^[17]。因此,临床药师建议临床医生按常规用法用量给予替加环素—— 100 mg 首剂; 50 mg,q12 h 维持;ivdrip。

阿奇霉素主要经肝脏代谢,在CRRT治疗期间可暂时维持原标准剂量给药;且相关研究发现,在经VA-ECMO治疗的成年患者中,阿奇霉素的药代动力学未受到显著影响^[18]。因此,临床药师建议临床医生按常规用法用量给予阿奇霉素,即 0.5 g,qd,ivdrip 给药。

3.3 药学监护过程分析

临床药师在开展药学查房时,应注意监护用药的疗效、安全性,评估药物用法用量的合理性。在疗效监护方面,临床药师应充分考虑患者具体情况,根据药物的抗菌谱,结合药敏结果、药代动力学特点、用药安全性等,协助临床医生制定合理的抗感染方案。在治疗过程中,临床药师应动态监护患者对治疗的反应,评估抗感染治疗方案的疗效,注意观察患者体温、心率等生命体征,关注其是否出现畏寒、寒战等症状,监测其炎症指标(如降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数等)的变化趋势,记录各导管(如经外周静脉置入中心静脉导管、尿管)等的留置时间,观察引流管的引流颜色、性状、引流量的变化;同时注意追踪病原学结果,并根据结果及时调整给药方案。一般而言,恙虫病的抗感染疗程应至少持续到患者体温恢复至正常后 3 d ;若患者为免疫抑制宿主,或感染未完全控制,则可能会延长疗程。该患者在给予美罗培南联合替加环素治疗后,症状明显好转,炎症指标下降,感染基本得到控制;随后,患者换用阿奇霉素维持治疗,症状也在持续好转,最终实现恙虫病东方体完全清除,整个恙虫病抗感染疗程约2周。

在安全性监护方面,临床药师应注意监测药物相关不良反应。美罗培南的主要不良反应包括皮疹、腹泻、软便、恶心、呕吐,也可能出现过敏性休克、急性肾损伤、抗生素相关性肠炎等,老年人用药后易出现维生素K缺乏引起的出血倾向,还可能出现局灶性震颤、癫痫发作等不良反应。替加环素则存在肝脏损伤和胰腺炎风险,同时可能导致凝血功能障碍。该患者在使用美罗培南联合替加环素治疗期间,胆红素进行性升高。根据药物不良反应判别原则,首先需排除病情因素,此时患者感染已基本控制,考虑与感染的相关性较小,但不能排除胆囊病变进展;在药物因素方面,该患者所使用的药物有明确的时间先后关系,且有相关不良反应报道,风险较大的药物主要为替加环素。因此,临床药师建议临床医生将替加环素替换为阿奇霉素,以减少药物性肝损伤的风险。在使用阿奇霉素期间,最常见的副作用包括胃肠道反应(如腹痛、恶心、呕吐、腹泻等)、注射部位疼痛或局部炎症等,也有用药后出现严重过敏反应及肝功能异常的报道,故在治疗过程中需注意监测。该患者在停用替加环素换用阿奇霉素治疗后,胆红素仍持续上升,因此可判断胆红素升高可能与原发疾病等因素有关。

4 总结

轻症恙虫病患者主要采用多西环素、阿奇霉素等口服给药治疗,预后较好。然而,恙虫病在临床上易被漏诊、误诊,延误治疗后易发展为重症。目前,重症恙虫病的治疗方案尚不明确。针对该重症恙虫病患者,临床药师通过查阅相关循证医学证据,利用专业特长协助临床医生制定抗感染方案。治疗后,该患者的感染情况基本得到控制,体内病原菌——恙虫病东方体也被成功清除。同时,临床药师对该患者进行了药学监护,提高了药物治疗的疗效、安全性和合理性。本案例结果表明,替加环素可能是重症恙虫病患者的一個安全、有效的选择;对于极危重的恙虫病患者,采用替加环素联合阿奇霉素治疗可能是清除恙虫病东方体更有效的组合方案。

参考文献

- [1] SINGH O B, PANDA P K. Scrub typhus [EB/OL]. (2024-03-17) [2024-08-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558901/>.
- [2] TAYLOR A J, PARIS D H, NEWTON P N. A systematic review of mortality from untreated scrub typhus (*Orientia tsutsugamushi*) [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2015, 9 (8) : e0003971.
- [3] 姜天俊,江佳富,齐文杰,等.恙虫病临床诊疗专家共识[J].中国人兽共患学报,2024,40(1):1-6.
JIANG T J,JIANG J F,QI W J,et al. Expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of scrub typhus[J]. Chin J Zoonoses,2024,40(1):1-6.

- [4] KIM Y S, YUN H J, SHIM S K, et al. A comparative trial of a single dose of azithromycin versus doxycycline for the treatment of mild scrub typhus[J]. Clin Infect Dis, 2004,39(9):1329-1335.
- [5] PHIMDA K, HOONTRAKUL S, SUTTINONT C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007,51(9):3259-3263.
- [6] KABIR K I, JOHN J, SATAPATHY A K, et al. Oral azithromycin versus doxycycline in the treatment of children with uncomplicated scrub typhus: a randomized controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2022,41(3):224-229.
- [7] 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组,中华预防医学会医院感染控制分会,中国药理学临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023,103(30):2281-2296. Editing Group for Multidisciplinary Expert Consensus on the Rational Use of Tetracyclines Commonly Used in Clinical Practice, Hospital Infection Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association, Clinical Pharmacology Branch of Chinese Pharmacological Society. Multidisciplinary expert consensus on the rational use of tetracyclines commonly used in clinical practice[J]. Natl Med J China, 2023,103(30):2281-2296.
- [8] QUADE B R, RAMÍREZ-HERNÁNDEZ A, BLANTON L S. *In vitro* susceptibility of *Rickettsia* species to eravacycline, omadacycline, and tigecycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021,65(8):e0066521.
- [9] WATKINS R R, DERESINSKI S. Omadacycline: a novel tetracycline derivative with oral and intravenous formulations[J]. Clin Infect Dis, 2019,69(5):890-896.
- [10] LEE S M, KWON H Y, IM J H, et al. *In vitro* activity of tigecycline against *Orientia tsutsugamushi*[J]. Yonsei Med J, 2016,57(4):1034-1037.
- [11] VARGHESE G M, DAYANAND D, GUNASEKARAN K, et al. Intravenous doxycycline, azithromycin, or both for severe scrub typhus[J]. N Engl J Med, 2023,388(9):792-803.
- [12] 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组,中国药学会医院药专业委员会,中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识:2024年版[J]. 中华肾脏病杂志, 2024,40(2):158-174. Expert Group of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy, Chinese Pharmaceutical Association Hospital Pharmacy Professional Committee, Infectious Diseases Professional Committee of China Medical Education Association. Expert consensus on antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy: 2024 edition[J]. Chin J Nephrol, 2024,40(2):158-174.
- [13] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会,中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019,42(9):660-684. The Critical Care Medicine Professional Committee of the Respiratory Physicians Branch of the Chinese Medical Association, Critical Care Medicine Group, Respiratory Medicine Branch, Chinese Medical Association. Recommendations for the use of extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe respiratory failure[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2019,42(9):660-684.
- [14] 张玉,陈孝,张毕奎,等. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020,40(6):593-605. ZHANG Y, CHEN X, ZHANG B K, et al. Expert consensus on rational drug use in clinical practice for COVID-19[J]. Chin J Hosp Pharm, 2020,40(6):593-605.
- [15] JARURATANASIRIKUL S, THENGYAI S, WONGPOOWARAK W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015,59(6):2995-3001.
- [16] LERTWATTANACHAI T, MONTAKANTIKUL P, TANGSUJARITVIJIT V, et al. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock: a randomized controlled trial[J]. J Intensive Care, 2020,8:26.
- [17] VEINSTEIN A, DEBOUVERIE O, GRÉGOIRE N, et al. Lack of effect of extracorporeal membrane oxygenation on tigecycline pharmacokinetics[J]. J Antimicrob Chemother, 2012,67(4):1047-1048.
- [18] HAHN J, CHOI J H, CHANG M J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients[J]. J Clin Pharm Ther, 2017,42(6):661-671.

(收稿日期:2024-12-02 修回日期:2025-02-07)

(编辑:林 静)