

· 药物与临床 ·

恶性血液病患者中性粒细胞减少期抗菌药物临床应用的回顾性分析

欧阳华¹, 唐亚斌² (1. 厦门大学附属中山医院 福建 厦门 361004; 2. 厦门大学药理学系 福建 厦门 361001)

摘要:目的 研究分析恶性血液病患者粒细胞减少期住院期间的抗菌药物使用情况,为抗菌药物临床应用决策提供参考。方法 对我院 2009~2010 年 83 例恶性血液病患者中性粒细胞减少期使用的抗菌药物品种、病原学检查、抗菌药物费用、应用例次、应用时间、用药频度(DDD_s)、药物利用指数(DUI)及抗菌药物联合用药等进行回顾性分析,分析其应用合理性。结果 83 例恶性血液病患者中 54 例患者出现感染,感染率为 65.06%。病原学检查阳性 15 例;81 例应用了抗菌药物,使用最多的抗菌药物是头孢吡肟。DDD_s 排序前 3 位的药物主要包括注射用头孢吡肟、氟康唑注射液、亚胺培南西司他丁,DUI≤1 的有 14 个,DUI>1 的 6 个。结论 本试验分析结果对恶性血液病患者中性粒细胞减少期的合理使用抗菌药物具有参考意义。

关键词:恶性血液病;中性粒细胞减少;抗菌药物

中图分类号:R969.3 文献标志码:B 文章编号:1001-2494(2011)06-0469-03

恶性血液疾病被称为造血系统的恶性肿瘤,是严重威胁人类生命健康的恶性疾病之一。在恶性血液病的病程中,常伴随感染,使病情复杂,治疗困难,病死率高。这种感染与机体的免疫功能低下密切相关。目前治疗恶性血液疾病的首选方法是化疗,化疗能有效的防止肿瘤的远处转移或复发,是恶性血液疾病治疗方法中不可缺少的组成部分^[1]。但是由于接受化疗,患者的中性粒细胞减少导致的免疫力进一步下降,使患者受致病菌感染的几率也大大提高,与此同时,往往又由于长期大量的使用抗生素控制这种感染而导致真菌二重感染,从而对患者的生命健康造成很大威胁^[2]。因此,在恶性血液疾病患者化疗进入粒减期后,临床医师应立即实施经验性抗感染治疗以控制病情,同时积极寻找感染的证据,明确感染源,最终实现经验治疗和靶向治疗的有效结合。因此,对于恶性血液疾病患者粒减期的抗菌用药分析对于今后临床合理用药可以提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及数据归类

笔者主要资料来自于厦门大学附属中山医院病案室 2009 年 1 月~2010 年 1 月间血液科恶性血液疾病住院患者的病历以及中山医院院内药物信息库系统,药品分类主要参照《新编药理学》。收集患者的年龄、性别、住院时间、用药方案、以及消耗量、用药频度(DDD_s)等数据资料。

1.2 方法

笔者采用描述性统计方法,对恶性血液病患者的抗菌药物使用情况进行回顾性分析。参照《抗菌药物临床应用指导原则》以及白血病患者中性粒细胞减少期抗菌药物使用相关原则,采用由世界卫生组织药物统计方法合作中推荐的限定

日剂量(DDD)为指标的分析方法,逐一统计 DDD_s 和药物利用指数(DUI)。

2 结果

2.1 患者基本情况

83 例粒细胞减少期(中性粒细胞减少的定义是中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)白血病患者中,男性 42 例,女性 41 例,最大年龄 82 岁,最小 3 岁,平均年龄(47.01 ± 19.99)岁,平均住院时间(25.92 ± 12.36) d。其中,急性粒细胞白血病 28 例,急性淋巴细胞白血病 13 例,急性早幼粒细胞白血病 2 例,急性单核细胞白血病 12 例,急性髓性白血病 1 例,慢性粒细胞白血病 13 例,慢性淋巴细胞白血病 3 例,多发性骨髓瘤 11 例。

2.2 细菌培养结果

83 例中,54 例出现感染,感染率为 65.06%,总共有 62 例做了细菌培养和药敏试验,标本送检率为 74.69%,其中 47 例使用抗真菌药物的病例,全部做了细菌培养和药敏试验。送检标本主要为病人的血液和痰液,少数为病人的尿液。在送检标本中,能检查出病原菌的标本有 15 例,其中检查出铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯氏菌以及白假丝酵母菌各 4 例,分离率为 26.7%;阴沟肠杆菌、金黄色葡萄球菌以及热带假丝酵母菌各 1 例,分离率为 6.67%。

2.3 各类抗菌药使用情况

83 例中 81 例应用了抗菌药物。其中 27 例为预防性应用,54 例为治疗性应用。涉及抗菌药物共计 10 类 33 个品种,部分患者不止一次更换 1 种或者多种抗菌药物。抗菌药物按 DDD_s 排序列前 20 位详见表 1,排序前 3 位的药物主要包括注射用头孢吡肟、氟康唑注射液、亚胺培南西司他丁,其中 DUI≤1 的有 14 个,DUI>1 的 6 个。

作者简介:欧阳华,男,副主任药师 研究方向:临床药理学 Tel:(0592)2993020 E-mail:oyh820@hotmail.com

应用单药治疗的为 24 例,多数为在感染发生前预防应用。使用单药治疗较多的是头孢菌素类药物头孢吡肟、碳青霉烯类药物亚胺培南西司他丁钠和美罗培南、青霉素类药物阿莫西林/克拉维酸钾。在 DDDs 排序中(表 1)分别位列第 1、2、6、4 位。

71.08% 的病例联合应用了抗菌药物,其中二联用药 43 例次,主要包括碳青霉烯类(例如注射用亚胺培南西司他丁钠、注射用美罗培南)与抗真菌类药物(例如氟康唑胶囊、氟康唑注射液、伊曲康唑注射液、注射用两性霉素 B 脂质体、注射用两性霉素 B、注射用伏立康唑、注射用卡泊芬净);青霉素类(例如注射用哌拉西林他唑巴坦钠、注射用替卡西林克拉维酸钾、注射用注射用阿莫西林克拉维酸钾、注射用青霉素钠)与抗真菌药物以及头孢菌素类(包括注射用头孢吡肟、头孢克洛胶囊、注射用头孢噻肟钠、注射用头孢曲松钠、注射用拉氧头孢钠、注射用注射用头孢哌酮舒巴坦钠)与注射用万古霉素联合用药。

三联用药 14 例次,主要包括碳青霉烯类药物、抗真菌类药物与喹诺酮类药物(例如左氧氟沙星注射液);头孢菌素类、注射用万古霉素和抗真菌类药物联合用药。此外还有 1 例联合使用了注射用美罗培南、注射用亚胺培南西司他丁钠以及左氧氟沙星注射液。四联用药 2 例次分别为碳青霉烯类药物、大环内酯类、替硝唑注射液以及注射用万古霉素与碳青霉烯类药物、抗真菌类药物、大环内酯类以及注射用万古霉素联合用药。

3 讨论

3.1 病原学检查的合理性分析 所调查的 83 例中 62 例做了细菌培养和药敏试验,标本送检率较高,达 74.69%,说明临床医师在对病患进行抗感染治疗时大多数是按照《抗菌药物临床应用指导原则》做了细菌培养和药敏试验。但送检标

本的病原菌阳性检出率较低,仅为 24.19%,这可能与细菌培养检测方法的阳性率易受标本采取方法、标本运送系统、分离培养基及培养条件等多种因素的影响有关^[2-3]。因此,基于细菌培养阳性率低且患者因中性粒细胞减少导致免疫力下降等特殊问题考虑,对于该病的早期经验性用药变得尤为重要^[4]。

3.2 感染发生率高原因分析 本组调查恶性血液疾病患者中性粒细胞减少者,发生感染 54 例,感染率为 65.06%,显著高于文献报道的一般院内感染率^[5]。这些资料表明血液系统肿瘤及造血功能异常者均免疫功能低下,极易并发感染。这些患者感染部位以呼吸道为主,这可能是由于持续免疫功能低下,导致其呼吸功能较差,易引起呼吸道感染,此外,这类患者一般住院时间较长,增加了自身院内交叉感染的机会^[2]。

3.3 抗菌药物联合使用的合理性分析 中性粒细胞减少感染抗菌药物治疗的目标是清除病原菌、减少耐药菌产生、把不良反应降至最低。抗菌药物联用现象较多,配伍方式较繁杂,且预防性联用情况较普遍。联合用药二联为宜,一般采用广谱+窄谱的联用方式,可以解决单一药物不能有效控制的混合感染、严重感染以及多重耐药菌株感染 3 种及 3 种以上药物联合应用仅用于个别情况^[6]。我们调查分析结果显示三联及三联以上用药占联合用药的 19.28%,比例较大,应引起临床足够重视。此外,联合用药中还出现同类药物重复应用的例子,如亚胺培南西司他丁钠+美罗培南联用,这两种药同属碳青霉烯类药,都是通过与参与细胞壁合成的青霉素结合蛋白结合而抑制细菌细胞壁合成起抗菌作用^[4],联用其疗效不会呈累加作用,这些资料表明,我院在抗菌药物联用方面存在不足之处,须加强监管,尽量避免抗菌药物的不合理联用。

3.4 DDDs 排序及 DUI 合理性分析 对于免疫功能低下的恶

表 1 DDDs 排序前 20 位的抗菌药品及 DUI 统计

排序	药品名称	DDD/g	DDD _s	DUI	应用例次/d	应用频率/%
1	注射用头孢吡肟	2.00	337.00	1.00	26.00	10.08
2	注射用亚胺培南西司他丁钠	2.00	185.00	1.39	28.00	10.85
3	氟康唑注射液	0.20	167.75	1.99	20.00	7.75
4	注射用阿莫西林克拉维酸钾	3.60	145.30	0.97	27.00	10.46
5	氟康唑胶囊	0.20	142.50	0.98	6.00	2.32
6	注射用美罗培南	2.00	107.75	1.00	25.00	9.69
7	左氧氟沙星注射液	0.25	80.00	1.97	12.00	4.65
8	左氧氟沙星片	0.25	60.40	0.69	10.00	3.88
9	头孢克洛胶囊	1.00	57.00	1.00	15.00	5.81
10	注射用哌拉西林他唑巴坦钠	14.00	55.38	0.70	18.00	6.98
11	注射用万古霉素	2.00	44.25	0.71	12.00	4.65
12	注射用头孢哌酮舒巴坦钠	4.00	37.75	0.94	9.00	3.49
13	注射用阿奇霉素磷酸二氢钠	0.50	36.80	0.90	11.00	4.26
14	伊曲康唑注射液	0.20	31.95	1.68	6.00	2.32
15	注射用头孢曲松钠	2.00	28.00	1.00	6.00	2.32
16	依替米星注射液	0.25	27.20	0.82	10.00	3.88
17	注射用两性霉素 B	0.04	18.86	1.45	3.00	1.16
18	注射用替卡西林克拉维酸钾	15.00	18.77	0.61	6.00	2.32
19	注射用拉氧头孢钠	4.00	15.00	1.36	4.00	1.55
20	替硝唑葡萄糖注射液	1.50	10.13	0.92	4.00	1.55

性血液病患者在经验性治疗的开始即使用不同组合能广泛覆盖具有广谱杀菌作用的联合用药。初始治疗应用碳青霉烯类联合万古霉素覆盖致病菌广、安全范围大^[7]。左氧氟沙星注射液 DUI > 1 且在 DDDs 排列中较为靠前,国内大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对喹诺酮类的耐药率已相当高,因此喹诺酮类不宜作为该类患者首次治疗的常规选用药。值得注意的是,即一些临床常用的抗生素(如青霉素类)的 DDDs 排序并不靠前,由于这类患者的机体免疫力低下,一旦发生感染往往是比较严重的,因此临床常规使用碳青霉烯类抗生素或万古霉素等强效广谱的抗菌药。在 DDDs 排序中前 5 位有两种抗真菌药物(氟康唑注射液和氟康唑胶囊)这些抗真菌药物的广泛使用的主要原因是由于患者机体免疫力低下,容易感染真菌。此外,两种以上的抗菌药物联合应用也是导致真菌感染的重要原因之一^[8]。氟康唑、伊曲康唑均为广谱的抗真菌药,可预防深部真菌感染的发生^[9]。但分析结果显示氟康唑注射液和伊曲康唑 DUI 均大于 1,这说明临床医师对抗真菌药物剂量掌握不是很恰当,容易导致耐药菌产生。

总之,经验性抗感染治疗对于肿瘤患者粒减期伴发热是必然而且现实的选择^[6]。但同时我们也应看到由于长期、大量的广谱抗菌药物应用,易引起体内菌群失调与继发耐药性细菌、真菌及病毒感染发生。因此,对恶性血液病患者中性粒细胞减少期感染在预防性给药的同时,应根据病原学证据、患者实际情况与药物代谢特点及时调整用药,同时减少 DUI > 1 的药物应用与多种抗菌药物联用。

REFERENCES

- [1] LIU D H, HUANG X J, CHEN H, *et al.*. Expounding on guidelines for treating neutropenia complicated by fever in Asian-Pacific region [J]. *Chin J Pract Inter Med* (中国实用内科杂志), 2007, 27(20): 1573-1575.
- [2] QUAN J, LIU F Q, WU Y P. Investigation of hospital infection rate of neutropenic patients [J]. *J Pract Med* (实用医学杂志), 2009, 25(3): 474-476.
- [3] LUO Y P, ZHANG W Y. Correlation of fever to infection in patients with chemotherapy-induced neutropenia [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2008, 27(8): 879-881.
- [4] DUAN L N, JI S Q, CAO J G *et al.*. Antibiotic Combined Therapy as an Empirical Treatment for Febrile Patients with Neutropenia [J]. *Chin J Nosocomiol* (中华医院感染学杂志), 2006, 16(1): 79-82.
- [5] ZHANG M H. Hospital-acquired infections: an investigation of 78829 patients [J]. *Chin J Nosocomiol* (中华医院感染学杂志), 2008, 18(12): 1684-1685.
- [6] HUGHES W T, ARMSTRONG R D, BODEY G P, *et al.*. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(6): 730-751.
- [7] LIANG X H. Diagnosis and treatment of infection in patients with Hematologic disease after chemotherapy [J]. *Chin J Infect Chemother* (中国抗感染化疗杂志), 2003, 3(1): 58-60.
- [8] LI J, CHANG W X, CUI K L, *et al.*. Clinical effect of itraconazole oral solutions on pulmonary candidiasis albicans in ICU patients [J]. *Chin J Pract Inter Med* (中国实用内科杂志), 2007, 27(24): 1980-1983.
- [9] ZHANG A H, SUN S J, LIU Y, *et al.*. Fungus infection and antibiotic use [J]. *Chin Med* (中国医药), 2006, 1(4): 219-220.

(收稿日期: 2010-06-20)

恒瑞杯《中国药学杂志》优秀论文评选活动通知

为了进一步探讨科技论文产生的科技影响,培养作者队伍,发掘优秀人才,鼓励创新,提高杂志的学术交流水平。本刊将于 2011 年起举办恒瑞杯《中国药学杂志》优秀论文评选活动。通知如下。

1 评奖范围及基本要求

①参评论文为 2008、2009、2010 年发表论文。②研究论文的内容属于自然科学或社会科学学科领域中基础研究和应用研究的学术性成果。具有科学性、创新性和探索性的特征,论点明确,论据可靠,论证严谨,结论正确。③评述性论文对学科和期刊发展有良好的影响,有较多的引用次数。

2 评审材料报送要求

①纸质材料(每种 3 份):(1)填写论文推荐表及表中要求相关证明材料;(2)论文复印件;(3)请在信封右上角注明“恒瑞杯《中国药学杂志》优秀论文评选”。②电子材料:所有纸质材料电子版请通过邮件提供一份电子版。(邮件标题请注明“恒瑞杯《中国药学杂志》优秀论文评选”)。

3 奖项设置

一等奖 5 名(每名奖金 1 500 元),二等奖 10 名(每名奖金 1 000 元)。优秀综述奖 1~2 名(每名奖金 1 000 元)。所有获奖论文均可得免费获赠当年《中国药学杂志》一套。

4 评审程序和时间

评审委员会由著名药学专家组成,获奖者由评委会投票评选产生。

5 联系人和征集截止时间

联系人:戴罡,电话:(010) 58699275-828, E-mail: yxlw@cpa.org.cn, 地址:北京市朝阳区建外大街 4 号建外 SOHO 9 号楼 1803。申报截止时间:2011 年 4 月 30 日,以邮戳为准。

可从《中国药学杂志》网站(www.zgyxzz.com.cn)查询有关事宜。

[本刊讯]