

- the goal to control asthma [J]. Clinics in chest medicine, 2012, 33(3): 405-417.
- [20] ARMOUR C L, REDDEL H K, LEMAY K S, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial[J]. Journal of asthma, 2013, 50(3): 302-309.
- [21] CAMPBELL J D, BROOKS M, HOSOKAWA P, et al. Community health worker home visits for medicaid-enrolled children with asthma: effects on asthma outcomes and costs [J]. American journal of public health, 2015, 105(11): 2366-2372.
- [22] 路敏, 崔一民, 白文佩. 慢病管理的药学服务模式探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 244-246.
- [23] BUI Q T H, PHAM K X, TRAN T H, et al. A impact of a pharmacist-led educational intervention on quality of life among patients with asthma [J]. Asian journal of pharmaceutical and clinical research, 2019, 12(6): 307-312.
- [24] 沈黎, 陆敏, 张晓兰, 等. 儿童哮喘医药综合门诊的建立及个体化用药实践[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(5): 32-35.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-08-19 修回日期:2021-10-27)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2022.07.003

• 论 著 •

临床药师参与儿童血液内科感染的药学会诊实践与分析

罗芳梅, 张海霞, 彭翠英, 杨智, 何莉梅, 李静, 王婷, 曹静, 王方杰, 赵昕 (湖南省儿童医院, 长沙 410007)

[摘要]目的:探讨我院血液内科感染药学会诊的特点,为临床药师参与药学会诊及促进临床合理用药提供参考。方法:回顾性分析我院临床药师参与会诊的 127 例血液内科感染患儿的一般资料、病原菌培养、会诊意见及疾病转归情况。结果:临床药师对 127 例患儿共会诊 166 例次,其中 6 例次与药品不良反应相关,160 例次与抗感染相关。127 例患儿共检出 96 株病原菌。会诊意见被全部采纳 137 例次(82.53%),部分采纳 21 例次(12.65%),未采纳 8 例次(4.82%)。会诊意见被全部采纳和部分采纳的患儿中,疾病转归为有效的 137 例次(86.71%)。采纳情况与疾病转归情况进行双向有序线性趋势检验,线性回归分量有统计学意义($P < 0.01$),表明预后随着采纳率增加而改善。结论:临床药师参与儿童血液内科感染会诊,为制定合理用药方案提供建议,可促进合理用药,改善临床治疗效果。

[关键词]临床药师;会诊;血液内科;感染;肿瘤;儿童

[中图分类号]R969.3

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)07-0010-04

Pharmaceutical Consultation for Children with Hematological Infection by Clinical Pharmacists in Department of Hematology

Luo Fangmei, Zhang Haixia, Peng Cuiying, Yang Zhi, He Limei, Li Jing, Wang Ting, Cao Jing, Wang Fangjie, Zhao Xin (Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract]Objective: To probe into the characteristics of pharmaceutical consultation for children with hematological infection by clinical pharmacists in department of hematology, so as to provide reference for clinical pharmacists to participate into the pharmaceutical consultation and promote the rational drug use in clinic. Methods: General data, bacterial culture, consultation opinion and disease outcome of 127 children with hematological infection consulted by clinical pharmacists in our hospital were retrospectively analyzed. Results: A total of 166 consultations were performed by clinical pharmacists on 127 children, of which 6 were related to adverse drug reactions and 160 were related to anti-infection. Ninety-six strains of pathogenic bacteria were detected in 127 children. The consultation opinion was accepted in 137 cases (82.53%), partially accepted in 21 cases (12.65%), and not accepted in 8 cases (4.82%). Among the children whose consultation opinions were fully or partially accepted, 137 cases (86.71%) of the disease outcomes were effective. Two-way ordered linear trend test was performed on adoption and disease outcomes, and the linear regression component was statistically significant ($P < 0.01$), indicating that the prognosis improved with the increase in adoption rate. Conclusion: Clinical pharmacists participate into the consultation of children with hematology infection and provide opinions for formulating rational drug use regimens, which can promote rational drug use and improve clinical treatment effects.

[Keywords]clinical pharmacists; consultations; department of hematology; infection; tumor; children

我院血液内科疾病涉及白血病和实体瘤等恶性肿瘤,甲氨蝶呤、阿糖胞苷、顺铂和长春新碱等是主要的化疗药物。化疗药物副作用大,不良反应发生率较高,易

出现骨髓抑制、黏膜受损和免疫系统受损等不良反应^[1-2]。免疫系统受损会增加患儿感染风险^[3],进而导致住院时间延长、化疗时间延后、医疗费用增加,甚至可

作者简介:罗芳梅(1986.11-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: luofangmei555@163.com。

通讯作者:赵昕(1979.10-),男,硕士,主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 8439471@qq.com。

能导致死亡。针对复杂的疾病和药物治疗,临床药师会诊成为了临床治疗工作的一部分,也是临床药师工作模式从传统药品供应管理型向药学技术服务型转变的重要标志^[4-5]。近年来,我院血液内科申请药学会诊数量逐年增加。本研究回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 1 月我院临床药师参与血液内科感染治疗的会诊病历,评价临床药师参与临床会诊效果,以期为临床药师参与儿童血液内科感染的药学服务实践提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2020 年 1 月我院临床药师参与会诊的 127 例血液内科感染患儿病历资料。

1.2 方法

根据患儿住院号,在医院信息系统中查阅病历,将患儿一般资料、病原学检查、会诊目的、会诊意见、会诊采纳情况、疾病转归等录入 Excel 表,进行统计分析。疾病转归参照《抗菌药物临床应用指导原则》和临床实际情况。痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查均恢复或达到正常水平;显效:病情明显好转,以上 4 项仅 1 项指标未完全恢复或达到正常水平;进步:用药后病情好转,但不明显;无效:用药后,病情无明显好转或加重。有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 统计学软件,将疾病转归情况设为因变量,采纳情况设为自变量,进行双向有序线性趋势检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共收集 127 例患儿病历资料,其中男 76 例(59.84%),女 51 例(40.16%);年龄≤1 岁 9 例(7.09%),2~5 岁 48 例(37.79%),6~17 岁 70 例(55.12%);疾病分类:急性淋巴细胞白血病 85 例(66.93%),急性髓系白血病 15 例(11.81%),噬血细胞综合征 9 例(7.09%),再生障碍性贫血 8 例(6.30%),淋巴瘤 7 例(5.51%),神经母细胞瘤 2 例(1.57%),地中海贫血 1 例(0.79%)。127 例患儿中 121 例与抗感染相关,6 例与药品不良反应相关;1 例因病情变化申请会诊 4 次,3 例会诊 4 次,9 例会诊 3 次,9 例会诊 2 次,共会诊 166 例次。患儿感染部位累及肺部感染(56.20%)、血流感染(15.70%)、皮肤软组织感染(9.92%)、口腔溃疡合并感染(9.09%)、肛周感染(6.61%)等。

2.2 病原菌检测与药敏试验结果

2.2.1 病原菌分布 对抗感染相关的 121 例会诊患儿均进行了病原菌检测,送检标本主要包括血液、痰、咽拭子、分泌物、PICC 导管血、支气管肺泡灌洗液和大便等。结果发现,36 例患儿病原菌培养呈阴性,85 例病原菌阳

性标本共检出 96 株病原菌(9 例检出 2 株,1 例检出 3 株,75 例检出 1 株)。其中,革兰阳性菌 23 株,革兰阴性菌 56 株,真菌 17 株。排名前 5 的细菌为金黄色葡萄球菌(13.54%)、嗜麦芽窄食单胞菌(12.50%)、大肠埃希菌(11.46%)、铜绿假单胞菌(8.33%)、肺炎克雷伯菌(7.29%)。见表 1。

表 1 病原菌检出情况($n=96$)

病原菌	株数(%)	病原菌	株数(%)
革兰阴性菌	56(58.33)	革兰阳性菌	23(23.96)
嗜麦芽窄食单胞菌	12(12.50)	金黄色葡萄球菌	13(13.54)
大肠埃希菌	11(11.46)	肺炎链球菌	4(4.17)
铜绿假单胞菌	8(8.33)	缓症链球菌	2(2.08)
肺炎克雷伯菌	7(7.29)	尿肠球菌	2(2.08)
鲍曼不动杆菌	4(4.17)	李斯特菌	1(1.04)
奇异变形杆菌	2(2.08)	粪肠球菌	1(1.04)
伊朗分枝杆菌	1(1.04)	真菌	17(17.71)
弗劳地枸橼酸杆菌	1(1.04)	白色假丝酵母菌	11(11.46)
黏质沙雷菌	1(1.04)	热带假丝酵母菌	2(2.08)
诺卡菌	1(1.04)	高里假丝酵母菌	1(1.04)
普通变形杆菌	1(1.04)	光滑假丝酵母菌	1(1.04)
浅黄假单胞菌	1(1.04)	隐球菌	1(1.04)
少动鞘氨醇单胞菌	1(1.04)	白色念珠菌	1(1.04)
生痰二氧化碳纤维菌	1(1.04)		
伊丽莎白菌	1(1.04)		
长奈瑟菌	1(1.04)		
琼氏不动杆菌	1(1.04)		
鞣丸酮丛毛单胞菌	1(1.04)		

2.2.2 病原菌对常用抗菌药物的敏感性 送检标本共检出 23 株革兰阳性菌(主要包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等),药敏试验结果显示,对青霉素、红霉素等耐药,对万古霉素、利奈唑胺、利福平敏感率为 100%。见表 2。

表 2 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物敏感率 %

抗菌药物	金黄色葡萄球菌($n=13$)	肺炎链球菌($n=4$)
青霉素	0	0
红霉素	0	0
克林霉素	38.46	0
苯唑西林	23.08	0
万古霉素	100	100
复方磺胺甲噁唑	46.15	0
左氧氟沙星	69.23	100
环丙沙星	69.23	100
四环素	84.62	50.00
替加环素	92.31	0
利福平	100	0
利奈唑胺	100	100

送检标本共检出 56 株革兰阴性菌,以嗜麦芽窄食单胞菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌为主。嗜麦芽窄食单胞菌对常用抗菌药物的敏感率由高到低依次为左氧氟沙星(100%)、复方磺胺甲噁唑

(91.67%)、四环素(50.00%)、替加环素(50.00%)、头孢他啶(41.67%)、头孢哌酮/舒巴坦钠(16.67%),而对哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、亚胺培南/西司他丁、阿米卡星均耐药;大肠埃希菌对替加环素(81.82%)、阿米卡星(72.73%)敏感率较高,其次为美罗培南(45.45%)、头孢哌酮/舒巴坦钠(45.45%)、哌拉西林/他唑巴坦(45.45%)、亚胺培南/西司他丁(36.36%)等;铜绿假单胞菌对头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢吡肟、美罗培南、阿米卡星敏感率为100%,其次为亚胺培南/西司他丁(87.50%)、左氧氟沙星(87.50%)、哌拉西林/他唑巴坦(87.50%),而对四环素、复方磺胺甲噁唑和替加环素均耐药;肺炎克雷伯菌对阿米卡星敏感率最高(100%),其次为亚胺培南/西司他丁(71.43%)、哌拉西林/他唑巴坦(57.14%)、头孢哌酮/舒巴坦(57.14%)、美罗培南(57.14%)等,而对复方磺胺甲噁唑均耐药。见表3。

送检标本共检出17株真菌,主要为酵母菌,对伏立康唑、氟胞嘧啶、两性霉素B等敏感度均较高(>90%)。

2.3 会诊意见

表4 临床药师会诊意见

会诊原因	例数	临床药师会诊意见/例						
		加用/换用 抗菌药物	继续目前 治疗	加用/换用 抗真菌药物	调整给药 剂量	停用/减用 药物	调整给药 频次	调整给药 方式
单一细菌感染抗菌药物选择	75	50	16		7		2	
粒细胞缺乏伴发热抗菌药物选择	46	35	5		4			2
抗真菌药物选择	21		2	19				
混合细菌感染抗菌药物选择	16	11	3		2			
药品不良反应	6					6		
抗菌药物疗效评估及监护	2	1	1					

2.4 会诊意见采纳情况

166例次会诊中,临床药师会诊意见被全部采纳137例次(82.53%),部分采纳21例次(12.65%),未采纳8例次(4.81%)。会诊意见被全部采纳的疾病转归有效率为94.89%,部分采纳有效率为33.33%。会诊意见被部分采纳的原因主要是调整给药方式(如两步滴定法)、给药频次、给药剂量等。未被采纳的会诊病历中,3例因患儿家属拒绝换药,疾病转归为无效。利用SPSS 18.0软件对会诊采纳情况和患者预后情况进行双向有序线性趋势检验,回归分析统计检验结果见表5。线性回归分量差异有统计学意义($P<0.01$),故可认为会诊意见采纳情况与患者预后之间存在线性趋势关系,结合临床药师会诊意见采纳及疾病转归情况(表6),提示患儿预后随着采纳率增加而改善。

表5 双向有序线性趋势检验

方差来源	平方和	df	均方	F	P
线性回归分量	25.840	1	25.840	69.846	0.000
残差	60.672	164	0.370		

我院血液内科会诊原因以单一细菌感染的抗菌药物选择为主,其次为粒细胞缺乏伴发热抗菌药物的调整与选择。临床药师会诊意见以加用/换用抗菌药物为主,其次为继续目前治疗、加用/换用抗真菌药物、调整给药剂量、调整给药频次。见表4。

表3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物敏感率

抗菌 药物	嗜麦芽窄 食单胞菌 (n=12)	大肠埃 希菌 (n=11)	铜绿假 单胞菌 (n=8)	肺炎克 雷伯菌 (n=7)
哌拉西林/他唑巴坦	0	45.45	87.50	57.14
头孢他啶	41.67	27.27	100	42.86
头孢哌酮/舒巴坦钠	16.67	45.45	100	57.14
头孢吡肟	0	18.18	100	28.57
美罗培南	0	45.45	100	57.14
亚胺培南/西司他丁	0	36.36	87.50	71.43
复方磺胺甲噁唑	91.67	9.09	0	0
阿米卡星	0	72.73	100	100
左氧氟沙星	100	18.18	87.50	28.57
四环素	50.00	36.36	0	28.57
替加环素	50.00	81.82	0	57.14

表6 临床药师会诊意见采纳及疾病转归情况

采纳情况	例数	预后				有效率/%
		痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	
全部采纳	137	40	90	6	1	94.89
部分采纳	21	1	6	13	1	33.33
未采纳	8	1	1	2	4	25.00

3 讨论

本研究结果显示,我院血液内科会诊目的以抗感染为主,其次为药品不良反应。患儿感染部位包括肺部、血流、皮肤软组织、口腔及肛周等。不良反应病例中,1例用药后出现全身皮疹(皮疹面积>50%体表面积)、面部浮肿并伴有肝功能损害,临床药师详细梳理患儿用药情况,推测可能为降尿酸药别嘌醇所致;5例可能与使用大剂量甲氨蝶呤有关,表现为口唇及口腔内黏膜溃烂、骨髓抑制,甚至过敏性休克(1例)。临床药师结合患儿临床症状、用药情况及查阅相关资料,建议减量或停用相关药物后,患儿临床症状改善。

血液内科患儿合并细菌感染的特点包括:(1)使用

化疗药物和免疫抑制剂治疗;(2)发热伴粒细胞减少或缺乏;(3)侵入性操作,如中心静脉导管、导尿管等;(4)化疗药物所致皮肤、口腔或肛周等黏膜损伤;(5)化疗疗程长,患儿反复住院。上述危险因素是导致血液内科患儿易感染的主要原因。本研究结果显示,真菌检出率为 17.71%,临床诊断侵袭性真菌感染但真菌培养阴性的病例为 5 例。患儿合并真菌感染特点包括:(1)使用广谱抗菌药物治疗后仍持续或反复发热;(2)粒细胞减少或缺乏;(3)粒细胞缺乏持续>10 d;(4)未缓解疾病接受诱导或再诱导化疗;(5)既往真菌感染病史;(6)侵入性操作(如中心静脉导管、导尿管);(7)化疗后出现低蛋白血症。因此,对于持续或反复发热的血液肿瘤患儿,需考虑临床隐匿的真菌感染。有研究表明,血液肿瘤患儿侵袭性真菌感染最常见致病菌为念珠菌,其次为曲霉菌^[6]。对于中性粒细胞减少接受经验性广谱抗菌治疗 4~7 d 后,仍持续发热且无明确发热原因的高危患儿,需考虑临床隐匿真菌感染,必要时可给予经验性抗真菌治疗;对于低危患儿,不常推荐经验性治疗;当临床影像学异常或血清 GM/G 试验阳性,可明确诊断侵袭性真菌感染时,推荐启用经验性抗真菌治疗^[7]。因此,临床药师应结合患儿感染风险高低、感染部位、病原菌及细菌耐药情况、免疫抑制情况、过敏情况、是否存在器官功能不全(尤其是肝肾功能)、特殊化疗方案及给药时间、是否正在接受预防性抗感染治疗、药物 PK/PD 特点及是否启动抗真菌治疗等因素制定抗感染治疗方案。

本研究结果显示,申请会诊的 127 例患儿中,病原菌培养阳性率 70.24%,广谱抗菌药物使用率 89.80%。血液肿瘤患儿化疗后出现骨髓抑制、免疫功能低下,其炎症症状和体征常不明显,病原菌及感染灶亦不明确,发热可能是感染的唯一征象^[8]。对于发热且中性粒细胞减少,发热但无中性粒细胞减少或有中性粒细胞减少、无发热但有感染或临床恶化的征象,应尽早开始经验性抗感染治疗^[9-10]。对于中性粒细胞减少的肿瘤患儿而言,革兰阳性菌或革兰阴性菌可能是导致细菌感染主要原因^[11-12]。因此,对于粒细胞缺乏伴发热患儿推荐使用超广谱抗菌药物。初始治疗推荐使用广谱抗假单胞菌 β-内酰胺类药物(如头孢吡肟或头孢他啶)、碳青霉烯类药物(如美罗培南)或 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂(如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)等。除非有明确指征表明需额外覆盖革兰阳性菌,否则不推荐万古霉素用于发热性中性粒细胞减少的经验性治疗,以减少耐万古霉素肠球菌(VRE)定植或感染^[13]。在广谱抗菌药物使用 4~7 d 后,患儿仍反复发热,且没有明确发热原因,可考虑经验性抗真菌治疗,一般选择覆盖曲霉菌的广谱抗真菌药物,如伏立康唑、两性霉素 B、卡泊芬净及米卡芬净等^[14]。本研究结果显示,申请会诊的病历中,嗜麦芽窄食单胞菌检出率最高,主要原因可能是曾使用广谱抗菌药物^[15-16]。因此,经验用药同时,应积极寻找病原菌以明确病原菌和药敏试验结果,从而减少广

谱经验用药,防止耐药菌出现。

综上所述,临床药师积极参与临床药物治疗,和临床医师共同制定用药方案,并监测药品不良反应等,可促进临床合理用药,提高临床治疗效果。

参考文献:

- [1] 周莎,潘淑华,徐臻. 2014~2018 年某院儿童血液肿瘤患儿医院感染现患率调查[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(11): 1044-1048.
- [2] 陈琳,王津雨,李睿,等. 血液病住院患儿 3 年医院感染现患率调查[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(4): 369-371.
- [3] JULIE B W, PURNIMA D L, DHRITI K B, et al. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital [J]. Ther Adv Drug Saf, 2017, 8(2): 61-66.
- [4] 于丽,赵智峰,李晋宝. 临床药师参与 436 例次临床会诊情况分析[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2433-2425.
- [5] 何翠瑶,吴青,樊继山. 临床药师参与儿童泌尿系统感染的药学会诊实践与分析[J]. 中国药房, 2018, 29(6): 852-855.
- [6] GARNICA M, DA CUNHA M O, PORTUGAL R, et al. Risk factors for invasive fusariosis in patients with acute myeloid leukemia and in hematopoietic cell transplant recipients [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(6): 875-880.
- [7] LEHRNBECHER T, ROBINSON P, FISHER B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2082-2094.
- [8] FREIFELD A G, BOW E J, SEPKOWITZ K A, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4): 56-93.
- [9] 史艳侠,邢镡元,张俊,等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志, 2019, 11(12): 86-92.
- [10] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患儿抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.
- [11] 张林,周舟,李爱国,等. 血液系统恶性肿瘤感染患儿的病原菌分布及耐药性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 40-43.
- [12] 刘屹,朱亚宁,丰航,等. 综合性医院肿瘤相关感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(2): 284-289.
- [13] CULLEN M H, BILLINGHAM L J, GAUNT C H, et al. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4821-4828.
- [14] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患儿侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第五次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(6): 453-458.
- [15] PAEZ J I, TENGAN F M, BARONE A A, et al. Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008, 27(10): 901-906.
- [16] TRIFONOVA A, STRATEVA T. *Stenotrophomonas maltophilia*--a low-grade pathogen with numerous virulence factors [J]. Infect Dis, 2019, 51(3): 168-178.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2020-04-26 修回日期:2020-06-29)