

# 临床药师参与 1 例利福平引起粒细胞减少患儿的药学监护

汪毅<sup>1,2</sup>, 陈瑞杰<sup>2\*</sup> (1. 台州市妇女儿童医院药剂科, 浙江 台州 318000; 2. 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院药学部, 浙江 温州 325000)

**摘要:** 目的 探讨临床药师对利福平引起粒细胞减少的临床治疗实践。方法 结合台州市妇女儿童医院 1 例利福平引起粒细胞减少的临床资料, 临床药师运用临床药物治疗学的理论知识, 通过参与药物不良反应的识别以及患儿抗菌药物选择等工作, 对患儿进行药物治疗管理。结果 患者因利福平引起粒细胞减少, 应及时给予利可君等升白治疗。结论 在临床工作中, 临床药师要发挥专业的优势, 同时要注意药物所引起的不良反应, 通过早期识别药物不良反应, 为临床医师提供合理的治疗方案, 体现临床药师的价值。

**关键词:** 临床药师; 粒细胞; 利福平

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)04-0485-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.021

引用本文: 汪毅, 陈瑞杰. 临床药师参与 1 例利福平引起粒细胞减少患儿的药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 485-488.

## Pharmaceutical Care of Clinical Pharmacists for One Patient with Granulocytopenia Caused by Rifampicin

WANG Yi<sup>1,2</sup>, CHEN Ruijie<sup>2\*</sup> (1. Department of Pharmacy, Taizhou Women and Children's Hospital, Taizhou 318000, China; 2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the clinical practice of pharmacists on granulocytopenia induced by rifampicin. **METHODS** Combined with the clinical data of granulocytopenia induced by rifampicin, clinical pharmacists used the theoretical knowledge of clinical pharmacology to manage drug treatment by participating in the identification of adverse drug reactions and the selection of antibiotics. **RESULTS** The patients with granulocytopenia induced by rifampicin, should be given prompt treatment, such as Likoxine and so on. **CONCLUSION** In the clinical work, clinical pharmacists shall give full play to their professional advantages, paying attention to the adverse reactions caused by drugs, and early identifying adverse reactions, to provide a reasonable treatment plan for clinicians to reflect their value.

**KEYWORDS:** clinical pharmacist; granulocytopenia; rifampicin

利福平为利福霉素类半合成广谱抗菌药, 对需氧革兰阳性菌和革兰阴性菌具有良好的杀菌活性, 口服吸收好, 在大部分组织和体液中分布良好, 包括脑脊液, 当脑膜有炎症时脑脊液内药物浓度增加。但其在临床应用中会引起不同程度的不良反应。本研究通过临床药师对 1 例利福平引起粒细胞减少的药学监护实践, 探讨患儿治疗药物的选择、合理使用以及不良反应监测等方面的经验, 为进一步提高临床药师的工作能力提供参考。

### 1 病例概况

患儿, 女, 6 岁, 16 kg, 先天性心脏病病史, 因“发热、头痛、呕吐 1 d”于 2016 年 9 月 6 日入院治疗。患儿入院时神志不清, 烦躁不安, 右侧偏瘫。查体: 体温 38 °C, 心率每分钟 20 次, 血压正常, 心肺听诊无异常, 四肢肌张力、肌力

正常, 双侧 Babinski 征阳性。临床诊断: 颅内感染, 右侧躯体偏瘫, 先天性心脏病病史。

### 2 治疗经过

患儿入院后, 经验性给予青霉素联合头孢曲松抗感染治疗。9 月 13 日出现昏迷, 神志不清, 不能应答, 体温最高 39.1 °C, 复查白细胞数  $10.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $9.551 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP  $15 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT  $6.08 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ , 脑脊液示白细胞数、蛋白明显升高, 脑脊液细菌培养多次提示为溶血性葡萄球菌感染, 头颅 MRI 示脑桥异常信号, 诊断为“化脓性脑膜炎”, 根据药敏结果给予头孢曲松针(1 g, q12 h)与万古霉素针(0.24 g, q6h)联合抗感染治疗。治疗 3 d 后, 复查血象, 白细胞数  $5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $2.565 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP  $38 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT  $0.92 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ , 体温控制不佳, 最高 38.7 °C, 患儿神志不清, 烦躁不安, 加用利福

作者简介: 汪毅, 男, 药师 Tel: 18367266110  
(0577)88002686 E-mail: maomaoyuu@163.com

E-mail: 1203083179@qq.com

\*通信作者: 陈瑞杰, 男, 主任药师 Tel:

平胶囊(0.15 g, q12 h)抗感染治疗。9月30日患儿体温 38.1 °C, 复查血象, 白细胞数  $5.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $3.947 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP  $4 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT 正常, 患儿精神有好转, 无烦躁不安, 停头孢曲松针并继续万古霉素针(0.24 g, q6 h)、利福平胶囊(0.15 g, q12 h)抗感染治疗。10月7日患儿体温最高 37.1 °C, 精神状态恢复、无烦躁不安, CRP、PCT、脑脊液正常。复查血象, 白细胞数  $3.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $1.828 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  下降, 临床予暂时观察。10月15日, 患儿体温 36.7 °C, 复查血象, 白细胞数  $2.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $1.198 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  进一步下降, CRP、PCT 正常。复查脑脊液常规、头颅 MRI 和血象检查结果均呈好转趋势, 排除其他疾病因素, 考虑为药物热。故停万古霉素针, 换为利奈唑胺注射液(0.16 g, q8 h)继续治疗, 并给予口服利可君升白治疗。10月17日患儿体温 36.9 °C, 复查血象, 白细胞计数  $2.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $1.212 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 未见明显上升, CRP、PCT、脑脊液正常。10月22日患儿体温反复, 最高升至 39.5 °C, 但是患儿精神状况良好、神志清晰。故继续给予利福平胶囊联合利奈唑胺注射液(0.16 g, q8 h)继续治疗。10月29日, 患儿体温 37.3 °C, 精神状态好、面色红润、神志清晰、走路平稳, 复查血象, 白细胞计数  $2.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $1.163 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP、PCT、脑脊液正常, 因此停用利福平胶囊, 单用利奈唑胺注射液(0.16 g, q8 h)继续治疗。11月7日, 患儿体温 36.8 °C, 复查血象, 白细胞计数  $3.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $1.786 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP、PCT、脑脊液正常。11月15日患儿体温升高至 37.8 °C, 复查血象, 白细胞计数  $3.9 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $2.353 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 患儿偶有头晕, 神志清晰, 临床给予退热对症处理, 继续单用利奈唑胺注射液(0.16 g, q8 h)控制感染。11月20日, 患儿体温 38.7 °C, 复查血象, 白细胞数  $6.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $4.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP、PCT 正常, 患儿精神疲软, 故加用利福平胶囊(0.15 g, q12 h)联合利奈唑胺注射液(0.16 g, q8 h)抗感染治疗。患儿体温恢复正常, 症状明显改善。11月28日, 患儿体温正常, 复查血象, 白细胞数  $3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞数  $2.151 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  再次下降, CRP、PCT 正常, 脑脊液化验正常, 家长要求转院进一步诊治。12月13日, 出院后随访, 在首都医科大学附属北京儿童医院继续给予利奈唑

胺注射液治疗, 患儿白细胞计数  $6.1 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒细胞计数  $4.26 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , CRP、PCT 正常。细胞计数变化见图 1。

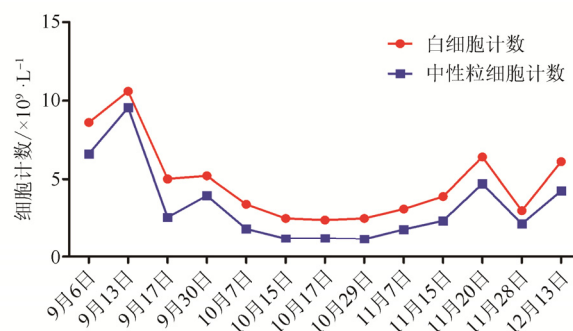


图 1 治疗过程中的白细胞和中性粒细胞计数

Fig. 1 Counting of white blood cells and neutrophils during treatment

### 3 药物治疗方案分析及临床药学监护

#### 3.1 抗感染药学监护

溶血性葡萄球菌属于凝固酶阴性葡萄球菌, 常定居在皮肤和黏膜表面, 能通过脑脊液的分流进入脑内, 形成脑膜炎。在治疗的原则上, 需要抗菌药物能够进入颅脑, 同时在脑内的感染部位浓度高才能达到治疗的目的。根据《ABX 指南》中推荐, 万古霉素、利奈唑胺、头孢曲松等常用来治疗溶血性链球菌引起的脑膜炎, 而利福平常用于辅助治疗。但由于儿童用药存在许多不利因素, 如儿童肝肾功能不全、个体差异大等诸多因素, 同时万古霉素、利奈唑胺、利福平有较重的肝肾功能不良反应, 所以在治疗儿童脑膜炎时存在很大困难。因此, 该患儿临床经验性地给予青霉素联合头孢曲松治疗, 而药师参与后第 1 次建议停青霉素, 并根据药敏结果选择头孢曲松联合万古霉素进行治疗, 原因如下: ①根据《热病》中推荐, 青霉素对于溶血性葡萄球菌通常是耐药的, 同时患儿是化脓性脑膜炎感染, 虽然青霉素在脑膜炎时进入脑内浓度会升高, 但是总体浓度是不确切的。②《ABX 指南》中关于治疗凝固酶阴性葡萄球菌的感染只推荐了万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、利福平常用于辅助治疗, 并没有推荐使用青霉素治疗, 所以药师首选万古霉素治疗, 同时监测患儿的血药浓度。没有首选利奈唑胺的原因是利奈唑胺价格贵, 而且该药还是抑菌剂。③头孢曲松每天应用 1 次, 可以提高患儿的依从性; 同时头孢曲松双通道排泄可以减轻患儿的肾脏负担, 降低不良反应, 更重要的是头孢

曲松在针对脑膜炎感染时,脑内浓度高,敏感性强,是首选药物之一。

在治疗过程中由于患儿病情的变化,头孢曲松效果并不显著。药师第2次建议使用利福平联合万古霉素治疗。原因是《ABX指南》中推荐利福平可以用来辅助治疗溶血性链球菌引起的脑膜炎,同时利福平胶囊可以口服,可以减少患儿的痛苦,增加患儿的依从性。但是由于在治疗过程中又出现粒细胞减少的不良反应,临床医师考虑是万古霉素引起,所以停用万古霉素。药师第3次建议使用利奈唑胺联合利福平进行抗感染治疗。

### 3.2 粒细胞减少的用药分析及药学监护

**3.2.1 粒细胞减少的用药分析** 患儿在万古霉素针联合利福平胶囊(9月30日—10月7日)治疗下,于10月7日第1次出现粒细胞减少,同时在使用头孢曲松针联合万古霉素针(9月13日—9月17日)时也出现粒细胞减少的趋势,临床医师复查脑脊液常规、头颅MRI和血象,检查结果均呈好转趋势,排除其他疾病因素,考虑为药物热,很大可能是万古霉素引起的。国内外文献关于万古霉素引起粒细胞减少的报道较多,例如陈良等<sup>[1]</sup>2017年发表的关于万古霉素致白细胞及中性粒细胞减少1例分析,季欢欢等<sup>[2]</sup>2016年发表的关于万古霉素致儿童中性粒细胞减少不良反应/不良事件分析等文献中都提到了万古霉素引起粒细胞减少;而利福平引起粒细胞减少的报道较为罕见。所以当第1次出现粒细胞减少时,临床医师首先停用万古霉素,当血象正常时选用利福平继续治疗。

在抗感染治疗过程中出现粒细胞减少,往往考虑与感染或药源性有关。感染所致粒细胞减少常常伴随病情的突然变化;而患儿10月7日出现第1次粒细胞减少时,未出现明显的高热、谵妄、血压下降等感染中毒性休克的症状,同时CRP、PCT、脑脊液都正常。所以基本排除因为感染因素出现的粒细胞减少。考虑到使用了万古霉素和利福平胶囊,所以临床先考虑药物不良反应,10月15日先停用万古霉素针,改为利奈唑胺和利福平胶囊继续治疗。但是万古霉素针停药后,患儿的粒细胞并没有上升,所以基本可以排除万古霉素针。患儿10月29日停用利福平胶囊,然后单用利奈唑胺注射液,一直使用到11月20日,患儿的粒细胞并没有进一步降低,反而升高。12月13日,患儿出院后随访,在外院继续给予利奈唑

胺注射液抗感染治疗,治疗期间患儿的粒细胞恢复正常。因此,可以排除利奈唑胺注射液引起的粒细胞减少。虽然利福平引起的粒细胞减少比较少见,但是国内外也有报道,所以第1次粒细胞减少时,应同时停用万古霉素和利福平胶囊,并口服利可君片进行升白治疗。当患儿血象恢复正常后,应慎重使用利福平胶囊,有相关文献报道间断使用利福平胶囊容易引起粒细胞减少的不良反应。

**3.2.2 文献复习** 利福平为利福霉素类半合成广谱抗菌药,对多种病原微生物有抗菌活性,利福平引起的粒细胞减少较为罕见。在中国知网、万方全文数据库检索有关利福平致粒细胞减少的不良反应报道,共检索到3例,其中全血细胞减少1例,粒细胞减少2例。在PubMed中检索有关利福平致粒细胞减少的不良反应报道,共检索到15例。儿童服用利福平引起的粒细胞减少缺乏相关报道。利福平在儿童中主要用于抗结核治疗、耐药性痢疾治疗、恙虫病和布氏杆菌病的治疗,没有用于治疗儿童溶血性葡萄球菌感染的相关报道。

骨髓抑制是药物常见的不良反应,白细胞平均生存时间约为6~8h,血小板平均生存时间约为5~7d,红细胞平均生存时间为120d。因此骨髓抑制常最先表现为白细胞(中性粒细胞)计数下降,也称为粒细胞减少症。根据WHO骨髓抑制标准<sup>[3]</sup>,本例患儿在使用利福平胶囊治疗过程中出现的粒细胞减少属于Ⅱ级。引起粒细胞减少的药物主要有抗肿瘤药、非甾体类解热镇痛药、抗抑郁药、抗癫痫药、抗感染药等。抗感染药主要以青霉素、β-内酰胺类抗菌药、糖肽类、利奈唑胺等为主。而利福平发生粒细胞减少的不良反应比较少见。Naiker等<sup>[4]</sup>于2014年发表的1篇关于利福平常规剂量组(150mg)和高剂量组(300mg)分别联合蛋白酶抑制剂治疗非洲HIV感染的肺结核患者的论文中发现,高剂量组发生粒细胞减少的有4例,而常规剂量组并没有发生粒细胞减少的不良反应。Sugiyama等<sup>[5]</sup>于2012年发表了1篇个案报道:1例52岁慢性肾衰竭患者利福平抗结核治疗过程中引起粒细胞减少,最后利福平被左氧氟沙星所取代。

目前,利福平引起粒细胞减少的机制尚不明确。抗菌药物引起中性粒细胞减少的机制可能与药物介导的免疫反应或直接骨髓细胞毒作用相关<sup>[6-8]</sup>。利福平作为半抗原,能够结合蛋白质附在

细胞膜上,刺激机体产生抗体<sup>[9-10]</sup>,并与之结合形成抗原抗体复合物,进一步与粒细胞等细胞表面主要组织相容性复合体 I 类抗原结合,激活补体,导致靶细胞损伤,临床即出现粒细胞减少等<sup>[11]</sup>。

Cheze 等<sup>[12]</sup>发表的文章中提到利福平引起的粒细胞减少症涉及一种不同寻常的和不可预知的免疫介导的抗药物反应,导致外周粒细胞、血小板或红细胞的细胞裂解。其他报道称利福平引起的粒细胞减少可能与间断用药有关。总体来说,利福平引起粒细胞减少的机制有待进一步研究和讨论。

**3.2.3 粒细胞减少的药学监护** 临床常用的升白口服药物有维生素 B<sub>4</sub> 片、利可君片、鲨肝醇片等,常用于出现 I 级白细胞计数减少的患者;针剂有粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,常用于出现 II 级以上白细胞计数减少的患者。虽然本例患儿是 II 级粒细胞减少,但是考虑到集落刺激因子的不良反应比较大,在其说明书中提到关于儿科用药为慎用,而且本例患儿的 II 级粒细胞减少并不是说明书所载的适应证,属于超说明书用药。利可君为半胱氨酸衍生物,服用后在十二指肠碱性条件下与蛋白结合形成可溶的物质,迅速被肠道吸收,增加骨髓造血系统的功能。利可君片在儿童用药中相对安全,无主要禁忌症,不良反应比较少,常见报道为恶心、呕吐等胃肠道不良反应。所以药师推荐利可君片适用于儿童粒细胞减少后的升白治疗。

#### 4 用药教育

药源性粒细胞减少比较常见,一旦发生,不仅给患者身心造成了很大的伤害,而且使患者的依从性下降,导致常规的治疗时间延长,治疗难度增加。为了防止粒细胞减少等血液系统不良反应的发生,药师在临床查房和使用抗菌药物过程中除了仔细询问患者的既往史、药物过敏史及家族过敏史外,还需严密监测患者血象变化,尤其是当疗程较长、用药剂量较大时,更应警惕血液系统不良反应的发生。在使用抗菌药物时,食物会影响利福平的吸收,建议患儿在清晨服用,同时可以避免胃肠道不良反应。服用利福平后,患儿的唾液、泪液、汗液、尿液会出现橘红色,药师应在服药前告诉家长,以免造成家长过多的担心。在使用万古霉素和利奈唑胺的时候,要进行血药浓度的监测,要警惕万古霉素导致的肾功能

下降以及红人综合征等,还要警惕利奈唑胺导致的乳酸性酸中毒、5-羟色胺综合征以及周围神经和视神经病变等。

#### 5 结语

儿童由于其特殊的生理结构,在用药方面存在特殊性。药师作为临床医师与患者之间的沟通桥梁,除了需要不断充实自身的药学知识、积极建立和开展药学信息服务工作,还要给临床医师提供合理用药的最新资料,提高药物治疗的水平,尽量减少和避免药物不良反应的发生,使药物安全、有效地用到患者身上;其次要与患者家属认真沟通,使医师、药师、护士及患者之间形成一个紧密的集体,更好地战胜疾病。

#### REFERENCES

- [1] 陈良,沈伟芳,沈甫明,等. 万古霉素致白细胞及中性粒细胞减少 1 例分析[J]. 中南药学, 2017, 15(7): 1022-1023.
- [2] JI H H, LUO J, SONG L, et al. Analysis of Vancomycin-induced Neutropenia Adverse Reactions/Adverse Events in Children [J]. Chin Pharm(中国药房), 2016, 27(6): 760-762.
- [3] 吴芳,王玮,张红果. 143 例肿瘤患者应用抗肿瘤药物不良反应临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(6): 762-764.
- [4] NAIKER S, CONNOLLY C, WIESNER L, et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV-infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2014, 15(61): 123-129.
- [5] SUGIYAMA M. A case of agranulocytosis caused by rifampicin during treatment of tuberculous lymphadenitis in a chronic renal failure patient [J]. Kekkaku, 2012, 87(11): 719-725.
- [6] PICK A M, NYSTROM K K. Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit [J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 447-452.
- [7] ZHANG L P, ZHANG D Q. Analysis on adverse drug reaction and risk prevention mechanism of the third generation cephalosporins [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2014, 8(4): 133-134.
- [8] LIU J L, CHEN B Y. Neutropenia and adverse drug reaction [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2011, 1(6): 474-478.
- [9] 张大贵,张丹. 临床应用利福平应注意的几个问题[J]. 新医学, 2002, 5(33): 304.
- [10] AJAY K V, ARPITA S, AMOL C, et al. Rifampicin-induced thrombocytopenia [J]. Indian J Pharmacol, 2010, 42(4): 240-242.
- [11] 秦剑. 药物粒细胞减少及其治疗[J]. 中国医药导报, 2009, 6(28): 154-155.
- [12] CHEZE S, LEPORRIER M. Immuno-allergic cytopenias [J]. Rev Prat, 2001, 51(14): 1564-1570.

收稿日期: 2018-02-28

(本文责编: 李艳芳)