

临床药师优化重症肺部感染患者抗感染药物治疗方案的实践

姚慧娟^{1*}, 曾芳², 沈艳琳¹, 卜书红¹ (1.上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092; 2.华中科技大学同济医学院附属协和医院药剂科, 武汉 430022)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1989-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.39

摘要 目的:探讨临床药师在重症肺部感染患者抗感染药物治疗中药学监护的模式和作用。方法:临床药师参与1例重症肺部感染患者的诊疗过程,评估药物方案合理性,根据患者的各项相关指标变化评估药物疗效,协助医师优化治疗方案;患者感染加重,临床药师建议停用莫西沙星,予注射用美罗培南1.0 g, ivgtt, q12 h加强抗感染;感染控制较为稳定后,根据痰培养结果建议停用美罗培南,予盐酸左氧氟沙星注射液0.5 g, ivgtt, qd+注射用氨曲南2.0 g, ivgtt, q12 h巩固抗感染;感染加重后,因不能排除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染,建议停用左氧氟沙星,予万古霉素1.0 g, ivgtt, q12 h;肺部感染再次加重后,建议停用氨曲南,予注射用盐酸头孢吡肟2.0 g, ivgtt, q12 h+硫酸阿米卡星注射液0.4 g, ivgtt, qd, 监测万古霉素血药浓度;痰培养未见MRSA, 建议停用万古霉素,继续头孢吡肟+阿米卡星抗感染。结果:医师采纳临床药师建议,患者生命体征稳定,感染较前得到明显控制,转至普通病房继续治疗。结论:临床药师参与优化抗感染药物治疗方案,可提高疗效,减少药品不良反应和避免药物相互作用的发生。

关键词 临床药师; 抗感染; 重症肺部感染; 万古霉素

Optimization Practice of Anti-infective Therapy Regimen for Patients with Severe Pulmonary Infection by Clinical Pharmacists

YAO Huijuan¹, ZENG Fang², SHEN Yanlin¹, BU Shuhong¹ (1.Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the mode and role of clinical pharmacists participating in pharmaceutical care of anti-infective therapy for patients with severe pulmonary infection. METHODS: Clinical pharmacists participated in diagnosis and treatment for a patient with severe pulmonary infection. The rationality of therapy regimen was evaluated, and therapeutic efficacy was also evaluated according to the change of relative index; clinical pharmacists assisted physicians to optimize therapy plan: suggest to stop taking moxifloxacin and give Meropenem for injection 1.0 g, ivgtt, q12 h for anti-infective therapy if getting worse; suggest to stop taking meropenem and give Levofloxacin hydrochloride injection 0.5 g, ivgtt, qd+Aztreonam for injection 2.0 g, ivgtt, q12 h according to sputum culture if infection controlled; suggest to stop taking levofloxacin and give vancomycin 1.0 g, ivgtt, q12 h after infection aggravated because MRSA infection can not be excluded; suggest to stop taking aztreonam and give Cefepime hydrochloride for injection 2.0 g, ivgtt, q12 h+Amikacin sulfate injection 0.4 g, ivgtt, qd, and blood concentration of vancomycin if pulmonary infection aggravated; suggest to stop taking vancomycin and continue to take cefepime+amikacin for anti-infective therapy due to MRSA was not found in sputum culture. RESULTS: Physicians adopted clinical pharmacist's suggestion; vital sign of patients become stable, and infection have been controlled significantly compared to before treatment; the patient was transferred to common ward. CONCLUSIONS: The participation of clinical pharmacists in the optimization of anti-infective therapy plan can improve efficacy, reduce ADR and avoid drug interaction.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Anti-infection; Severe pulmonary infection; Vancomycin

世界卫生组织(WHO)于1996年发出警告,感染性疾病将是全球性的危机,估计每年全球死于感染性疾病的人数超过1 700万^[1]。感染性疾病复杂多样,耐药菌株不断更新,抗菌药物种类繁多,给抗菌药物的合理使用带来了困难,如何选择合理的抗菌药物、提高感染患者治愈率、减少细菌耐药性等问题

成为医务人员的关注热点。为了协助医师制订最佳抗感染药物治疗方案,减少药品不良反应,临床药师应结合抗菌药物的特性和作用机制等,从药学角度优化患者的抗感染药物治疗方案。本文就临床药师参与1例重症感染患者的抗感染药物治疗方案调整的实践进行分析总结,旨在探讨临床药师参与重症感染患者抗感染药物治疗的模式和作用。

1 病例资料

患者男性,79岁,身高170 cm,体质量65 kg。患者反复咳嗽、咳痰伴气促6年,因受凉出现气促加重,咳嗽伴黄脓痰于他

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-25077158。
E-mail: hj_yao@163.com

本栏目协办

上海交通大学附属第六人民医院
昆明贝克诺顿制药有限公司

院就诊,予以抗感染、化痰、平喘等药物治疗4 d后血氧饱和度(SpO_2)由90%降至60%,转入我院急诊。

既往病史:慢性阻塞性肺疾病(COPD)病史6年,每年均有发作,近几年症状逐渐加重,轻度活动后即出现胸闷、气促,夜间能平卧,3年前肺功能检查提示肺通气功能和换气功能均重度减退;高血压病史20年,口服苯磺酸氨氯地平片5 mg/d降压,自诉血压控制可;有青霉素过敏史。

入院查体:体温(T) $36.5\text{ }^\circ\text{C}$,心率(HR)119次/min,呼吸频率(R)20次/min,血压(BP)164/65 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。患者神志欠清,呼吸稍促,两肺呼吸音粗,右下肺可闻及湿啰音,未闻及哮鸣音。血气分析示pH 7.34,氧分压(PaO_2)13.21 kPa,二氧化碳分压(PaCO_2)10.25 kPa,剩余碱(BE)14.22 mmol/L, HCO_3^- 40.10 mmol/L,肌酐(Cr)48.8 $\mu\text{mol/L}$,血乳酸3.10 mmol/L,降钙素原(PCT)0.28 ng/ml,C反应蛋白(CRP)67 mg/L,白细胞计数(WBC) $17.7\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比($\text{NEU}\%$)95.4%,血红蛋白(Hb)129 g/L,血小板(PLT) $149\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。胸片示两肺纹理模糊,左侧胸膜反应。

入院诊断:II型呼吸衰竭;COPD急性加重期(AECOPD);原发性高血压(II级)。

2 治疗过程

2.1 AECOPD治疗

患者AECOPD确诊,入院即予气管插管呼吸机辅助通气,同时给予注射用美罗培南1.0 g,ivgtt,q12 h抗感染;盐酸氨溴索注射液30 mg,iv,q8 h化痰;注射用多索茶碱300 mg,ivgtt,qd+硫酸特布他林雾化液5 mg,inh扩张支气管;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,ivgtt,qd抗炎;苯磺酸氨氯地平片5 mg,po,qd控制血压等。入院第2天,患者自行拔管, SpO_2 90%,无明显气促,改用无创呼吸机辅助通气。第5天,痰量较前减少,为白黏痰,HR 97次/min,R 20次/min, SpO_2 93%,BP 118/54 mm Hg。血气分析示pH 7.33, PaO_2 11.8 kPa, PaCO_2 9.89 kPa, HCO_3^- 38.40 mmol/L, BE 57.00 mmol/L;血常规示WBC $4.4\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 86.7%, CRP 18 mg/L, $\text{PCT}<0.05$ ng/ml。患者AECOPD症状较前明显缓解,停用甲泼尼龙;感染指标较前明显好转,停用美罗培南,改用盐酸莫西沙星注射液0.4 g,ivgtt,qd。

2.2 肺部感染治疗

2.2.1 肺部感染加重期 第5~12天,莫西沙星抗感染治疗期间,患者感染指标呈升高趋势,出现神志不清,氧合指数进行性下降,予口插管机械辅助通气,吸出大量脓痰后,氧合指数恢复,神志稍恢复。第13天,心电监护示HR 102次/min,R 20次/min, SpO_2 100%,BP 104/41 mm Hg;血常规示WBC $19.8\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 91.9%, CRP 99 mg/L。临床药师考虑患者感染加重,建议停用莫西沙星,改用注射用美罗培南1.0 g,ivgtt,q12 h加强抗感染,医师采纳。

2.2.2 肺部感染稳定期 再次使用美罗培南抗感染治疗期间,维持口插管机械辅助通气,丙泊酚镇静,感染指标较前逐渐下降。第15天,2次痰培养结果均为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),对万古霉素、利奈唑胺、替加环素、利福平敏感,其余耐药,痰真菌涂片、G试验均为阴性,感染症状较前明显好转,临床药师建议暂不予抗MRSA感染治疗。第16天,患者神志欠清、气平,痰量较前减少,血常规示WBC $9.7\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 84.6%, CRP 106 mg/L;心电监护示HR 93次/min,R 14次/min, SpO_2 95%,BP 118/56 mm Hg。考虑患者感染控制较为稳定,临床药师建议再次停用美罗培南,因其青霉素过敏,故予盐酸左氧氟沙星注射液0.5 g,ivgtt,qd+注射用氨曲南2.0 g,ivgtt,q12 h巩固抗感染,医师采纳。

2.2.3 肺部感染再次加重期 第17天,患者痰量较前明显增

多,血常规示WBC $8.8\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 80.4%, CRP 97 mg/L, PCT 0.17 ng/ml;胸片示右肺炎症,左侧胸膜反应。临床药师考虑患者痰量增多,MRSA感染不能排除,故停用左氧氟沙星,加用万古霉素1.0 g,ivgtt,q12 h覆盖MRSA。第19天,患者继续口插管机械辅助通气,痰量较多,血常规示WBC $18.9\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 86.9%; $\text{CRP}>160$ mg/L; PCT 11.11 ng/ml;痰培养示MRSA+铜绿假单胞菌,对氨基糖苷类药物敏感,头孢吡肟中敏,其余耐药;胸片示两肺炎症,左侧胸膜反应。患者感染指标较前升高,考虑肺部感染加重,临床药师建议停用氨曲南,改用注射用盐酸头孢吡肟2.0 g,ivgtt,q12 h+硫酸阿米卡星注射液0.4 g,ivgtt,qd加强铜绿假单胞菌治疗,同时监测万古霉素血药浓度,医师采纳。

2.2.4 肺部感染恢复期 第24天,患者神志清楚,痰量较少,为白黏痰,WBC值稳定,拔管改为无创呼吸机辅助通气。心电监护示HR 89次/min,R 16次/min, SpO_2 95%,BP 133/74 mm Hg;血常规示WBC $6.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 77.1%, CRP 14 mg/L;肝功能示丙氨酸转氨酶(ALT)30 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)21 U/L,总胆红素(TBIL)9.4 $\mu\text{mol/L}$;肾功能示Cr 70 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮(BUN)2.18 mmol/L;胸片示两肺纹理增多伴感染,两侧胸腔积液可能;万古霉素血药浓度为谷浓度(c_{min})18.23 $\mu\text{g/ml}$,峰浓度(c_{max})30.62 $\mu\text{g/ml}$ 。临床药师考虑患者WBC值趋于正常,肺部感染明显得到控制,建议万古霉素剂量下调至0.5 g,q8 h。第27天,患者神志清楚,心电监护示HR 103次/min,R 20次/min, SpO_2 93%,BP 134/62 mm Hg;血常规示WBC $7.0\times 10^9\text{ L}^{-1}$, $\text{NEU}\%$ 77.7%, CRP 11 mg/L, PCT 0.15 ng/ml;肝功能示ALT 30 U/L,AST 21 U/L,TBIL 7.6 $\mu\text{mol/L}$;肾功能示Cr 65 $\mu\text{mol/L}$,BUN 1.92 mmol/L;痰培养示铜绿假单胞菌;胸片示两肺纹理增多模糊伴感染,两侧胸腔积液可能。患者使用万古霉素10 d,痰培养未见MRSA,临床药师建议停用万古霉素,继续头孢吡肟+阿米卡星抗感染,医师采纳。患者生命体征稳定,感染较前明显得到控制,转至普通病房继续治疗。

3 药学监护

临床药师参与患者诊治过程,不仅要熟知药学知识,还需熟悉所在病区相关疾病的疗效评估。该患者为重症肺部感染患者,临床药师进行药学监护应重点关注可评估病情的主要指标,如血常规、CRP、PCT等感染指标,肝/肾功能、电解质、心电图、胸片或胸部CT、痰量情况、心电监护等指标变化,协助医师评估药物疗效并制订个体化用药方案。

3.1 过敏反应

患者有青霉素过敏史,在选用抗菌药物时应避免使用青霉素或含青霉素的制剂。青霉素与头孢菌素等抗菌药物有交叉过敏现象,使用抗菌药物抗感染期间应密切关注患者有无过敏反应,一旦出现应立即停药或改用其他抗菌药物。

3.2 中枢神经系统

莫西沙星等喹诺酮类药物可能引起中枢神经系统不良反应,癫痫病史患者应慎用。邢颖等^[2]研究显示,喹诺酮类药物结构中芳环C6位的F原子增加了其脂溶性,C7位的哌嗪基与锥体外系反应、癫痫发作有一定关系。莫西沙星结构中的芳环C6位有F原子,C7位有哌嗪基衍生物,存在易出现中枢神经系统不良反应的结构基础。该患者年龄偏大,器官的老化可能致莫西沙星血药浓度偏高,药品不良反应的风险增加,临床药师应进行重点监护。

3.3 脏器功能

莫西沙星的药品说明书指出,其52%经肝脏代谢,45%经肾脏代谢。胡明礼^[3]统计莫西沙星不良反应的文献得出,其致肝功能异常发生率约为13%。故临床药师在莫西沙星使用期

间需重点关注患者肝功能变化。患者因病情需要联用万古霉素和阿米卡星,两种药物均经过肾脏代谢,有一定肾毒性和耳毒性^[9],临床药师需关注患者的肾功能和听力变化。

3.4 万古霉素

万古霉素静脉滴注产生的不良反应与药物浓度及滴注速度有关,说明书推荐其给药速度 ≤ 10 mg/min,对某些需要限制液体的患者,可采用 ≤ 10 mg/ml的浓度。万古霉素的有效性和安全性与血药浓度有关,为确保疗效并安全用药,临床药师建议监测其血药浓度来实现个体化给药。《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[10]指出,为使万古霉素血药浓度维持在安全、有效范围内,减少耐药菌产生几率,推荐大剂量且长疗程使用万古霉素者或肾功能不全,老年人、新生儿等特殊群体,或合用其他耳、肾毒性药物的患者应常规监测血药浓度。该患者为老年人,联用氨基糖苷类药物,属于需重点监护对象,需注意监测其血药浓度。

3.5 抗生素相关性腹泻

抗菌药物的使用可引起肠道菌群失调,易致抗生素相关性腹泻^[6]。该患者治疗期间使用多种抗菌药物,临床药师在药学监护过程中需关注患者的大便次数,若不成形大便多于2次/d,连续2 d以上,需警惕其为抗生素相关性腹泻。

4 讨论

4.1 初始抗感染治疗分析

患者以AECOPD收治,其临床表现为呼吸困难加重、痰液变多变脓、需要机械辅助通气等,依据相关指南,具有使用抗菌药物的指征;且其血常规等感染指标偏高,感染因素引起的AECOPD不能排除^[7],临床药师认为给予患者抗感染治疗合理。AECOPD患者痰液中常见病原菌为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌,其次为铜绿假单胞菌、肠道阴性菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等^[8],抗感染治疗通常按有无铜绿假单胞菌感染的危险因素进行区分。该患者近期有住院史和抗菌药物使用史,肺功能严重减退,属于铜绿假单胞菌感染高危人群,选药时应给予能够覆盖该细菌的 β -内酰胺类药物,必要时可加用氨基糖苷类抗菌药物。该患者有青霉素过敏史,临床表现感染较重,故初始方案选择广谱抗菌药物美罗培南抗感染合理。

4.2 降阶梯治疗方案分析

美罗培南抗感染治疗5 d后,患者痰量减少变稀,WBC值趋于正常,肺部感染较前明显好转,此时予以降阶梯抗感染治疗合理。该患者属于铜绿假单胞菌感染高危人群,痰培养前应继续选用可覆盖该细菌的药物如头孢他啶、酶复合制剂、左氧氟沙星等。患者青霉素过敏,医师选择莫西沙星继续抗感染。临床药师考虑莫西沙星虽属于广谱喹诺酮类抗菌药物,但其不能覆盖铜绿假单胞菌,可选择头孢他啶或左氧氟沙星等覆盖该细菌的药物。患者二度使用美罗培南抗感染,病情稳定后,予左氧氟沙星和氨曲南联合抗感染合理:左氧氟沙星属于广谱喹诺酮类抗菌药物,可通过抑制细菌DNA旋转酶的活性,阻滞细菌DNA的合成和复制,诱导细菌死亡;而氨曲南为单酰胺环类的新型 β -内酰胺类药物,可通过与细菌的青霉素结合蛋白3结合抑制细胞壁合成,使细胞迅速溶解凋亡;两药联用具有协同杀菌作用。

4.3 目标治疗方案分析

患者前期痰培养结果均示MRSA,美国传染病协会制定的《MRSA指南》^[9]推荐,肺部MRSA感染首选治疗药物为万古霉素或利奈唑胺等,该患者给予万古霉素抗感染符合指南推荐。患者再次痰培养结果示MRSA+铜绿假单胞菌优势生长,此时万古霉素已使用2 d,感染指标持续升高,胸片示病情较前

进展,考虑肺部感染控制欠佳,临床药师认为应加强抗铜绿假单胞菌感染治疗,结合痰培养药敏结果示泛耐药铜绿假单胞菌优势生长,故建议停用氨曲南,给予中敏的头孢吡肟+敏感的阿米卡星。万古霉素使用6 d后, c_{\min} 18.23 $\mu\text{g/ml}$ 。轻/中度感染患者 c_{\min} 维持在10~15 $\mu\text{g/ml}$,严重感染患者 c_{\min} 维持在15~20 $\mu\text{g/ml}$ 均为有效^[9],且患者插管已拔出,WBC恢复正常,胸片较前明显好转,临床药师认为患者肺部感染较前明显得到控制。临床药师考虑患者年龄较大,同时使用万古霉素和阿米卡星,为避免产生肾损害,建议万古霉素剂量下调至0.5 g,q8 h。万古霉素使用10余天,痰培养结果仅示铜绿假单胞菌生长,未见MRSA,血常规仍较为平稳,临床药师建议停用万古霉素,继续头孢吡肟+阿米卡星巩固治疗。

临床药师通过参与重症肺部感染患者抗感染药物治疗实践,从药学优化角度对抗菌药物的使用进行监护。在这过程中,临床药师熟悉掌握常用抗菌药物的作用特点、药动学/药效学参数^[10]、药理作用、抗菌谱、常见细菌耐药率、药品不良反应和药物相互作用等药学知识,评估药物治疗方案合理性,根据患者的各项相关指标变化评估药物疗效,优化了药物治疗方案,为提高疗效、缩短治疗周期、减少药品不良反应和避免药物相互作用的发生起到了积极作用。

参考文献

- [1] Birger RB, Kouyos RD, Cohen T, *et al.* The potential impact of coinfection on antimicrobial chemotherapy and drug resistance[J]. *Trends Microbiol*, 2015,23(9):537.
- [2] 邢颖,毛璐,甄健存.莫西沙星在中枢神经系统不良反应15例分析[J].中国医院药学杂志,2010,30(23):2 047.
- [3] 胡明礼.国内莫西沙星不良反应文献分析[J].药学服务与研究,2007,7(4):281.
- [4] Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, *et al.* The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(4): 694.
- [5] 陈佰义,管向东,何礼贤,等.万古霉素临床应用中国专家共识:2011版[J].中国新药与临床杂志,2011,30(8):561.
- [6] Elseviers MM, Van Camp Y, Nayaert S, *et al.* Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals[J]. *BMC Infect Dis*, 2015,15(1):129.
- [7] AECOPD 诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识:2014年版[J].国际呼吸杂志,2014,34(1):1.
- [8] Ye F, He LX, Cai BQ, *et al.* Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China[J]. *Chin Med J: Engl*, 2013,126(12):2 207.
- [9] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011,52(3):e18.
- [10] 姚欣凯,李棗清,吴亚陵,等.应用PK/PD模型和蒙特卡罗模拟优化ICU中铜绿假单胞菌感染的初始治疗方案[J].中国药房,2015,26(8):1 060.

(收稿日期:2015-07-20 修回日期:2016-03-30)

(编辑:陶婷婷)