

# 1例AECOPD并发变应性支气管肺曲霉菌病的药学监护

于静<sup>1\*</sup>,周霞瑾<sup>2</sup>,杨继章<sup>1#</sup>(1.河北医科大学第一医院药学部,石家庄 050000;2.河北医科大学第四医院药学部,石家庄 050000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2865-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.37

**摘要** 目的:探讨临床药师在慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)并发变应性支气管肺曲霉菌病(ABPA)患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例AECOPD合并ABPA患者的药物治疗,根据患者病情,临床药师建议调整初始治疗方案中沙丁胺醇和布地奈德雾化吸入顺序;治疗过程中停用头孢曲松,调整为静脉滴注伏立康唑;之后适时调整伏立康唑为口服剂型,并对整个治疗过程进行监测,密切关注药物的治疗效果以及出现的不良反应,对患者进行用药教育。结果:医师采纳临床药师建议,及时调整雾化剂吸入顺序和伏立康唑的用药剂量及给药途径,患者病情明显好转,出院后继续药物治疗。结论:临床药师全程参与患者治疗提高了治疗效果、减少了不良反应的发生,促进了临床合理用药。

**关键词** 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;变应性支气管肺曲霉菌病;药学监护;合理用药

## Pharmaceutical Care for a Patient with AECOPD Complicated with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

YU Jing<sup>1</sup>, ZHOU Xiajin<sup>2</sup>, YANG Jizhang<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Forth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore the role of clinical pharmacists in the therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) complicated with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the therapy for a AECOPD patient with ABPA. According to patient's condition, clinical pharmacists suggested adjusting the inhalation order of salbutamol and budesonide aerosol inhalation; stopping ceftriaxone and adjusting to intravenous injection of voriconazole; and then adjusting voriconazole to oral dosage form timely, monitoring therapy duration. Clinical pharmacists paid close attention to therapeutic efficacy and ADR, and provided medication education for patients. **RESULTS:** Physicians adopted the suggestion of clinical pharmacists to adjust inhalation order of aerosols, the dosage and route of administration of voriconazole. The patient's condition was improved obviously, and the drug therapy was continued after discharge. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists participating in the whole process of treatment improves therapeutic efficacy, reduces the occurrence of ADR and promotes rational drug use in clinic.

**KEYWORDS** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Allergic bronchopulmonary aspergillosis; Pharmaceutical care; Rational drug use

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种严重危害人类健康的常见病、多发病。慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是一种急性起病的过程,患者呼吸系统症状出现急性加重,超出日常的变异,并且需要改变药物治疗。AECOPD最常见诱因是呼吸道感染,78%的AECOPD患者有明确的病毒或细菌感染依据,其他诱因包括吸烟、空气污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物、气胸、胸腔积液、充血性心力衰竭、心律不齐以及肺栓塞等<sup>[1]</sup>。近年来由于COPD的治疗需要长期使用糖皮质激

素,COPD继发曲霉菌感染的患者在不断增加。本研究探讨临床药师参与1例AECOPD并发变应性支气管肺曲霉菌病(ABPA)的药学监护过程,旨在为合理用药提供参考。

### 1 病例资料

患者男性,72岁,身高155 cm,体质量62 kg。因“间断咳嗽、咳痰2月余,加重伴喘憋7 d”入院。患者缘于5年前开始于每冬春季节出现咳嗽、咳痰,咳白色泡沫样黏痰,量少,活动后气短,伴发热,无胸闷胸痛,无恶心呕吐,当地医院诊断为COPD,住院治疗好转,缓解期未经正规治疗。

患者既往无特殊病史,吸烟史40余年,40支/d;饮酒史40余年,250 mL/d。患者于2月前着凉后出现间断咳

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0311-85917354。E-mail:38565914@qq.com

# 通信作者:主任药师,教授,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0311-85917352。E-mail:yjzh1957@163.com

嗽,咳白痰,痰量少,易咳出,无发热、畏寒、喘憋、盗汗等不适,就诊于当地诊所,予以抗感染治疗(具体药物不详),症状未见明显缓解。7 d前患者咳嗽、咳痰症状加重,咳脓痰,伴有喘憋,间断发作,可平卧,与昼夜无关,为求进一步诊治就诊于我院门诊。患者自患病以来,神志清楚,精神尚可,饮食正常,睡眠正常,体力正常,二便正常。

入院查体:体温(T)37.2℃,脉搏(P)94次/min,呼吸(R)26次/min,血压(BP)139/99 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),一般情况可,全身浅表淋巴结未触及肿大,桶状胸,双肺叩诊呈清音,肺肝相对浊音界位于右侧锁骨中线第5肋间,双肺呼吸音粗,双肺均可闻及哮鸣音。心律齐,心音有力,各瓣膜区未闻及杂音,腹软,无压痛,无包块,双下肢无指凹性水肿。辅助检查:胸部CT示胸廓前后径增大,气管及纵膈居中,纵膈未见肿大淋巴结。气管及主支气管开口通畅,两侧肺门不大,两肺野清晰,肺纹理走行自然。右侧膈肌抬高,肝左叶小囊肿。

入院诊断:AECOPD。

## 2 治疗过程与药学监护

### 2.1 初始治疗方案

医师初步诊断为AECOPD,给予静脉滴注头孢曲松2 g+0.9%氯化钠注射液100 mL,qd抗感染,多索茶碱0.2 g+0.9%氯化钠注射液100 mL,bid扩张支气管,甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg+0.9%氯化钠注射液100 mL,qd抗炎平喘,氨溴索30 mg+0.9%氯化钠注射液100 mL,bid止咳化痰,氧气雾化吸入硫酸沙丁胺醇溶液0.5 mL+布地奈德混悬液1瓶+0.9%氯化钠注射液10 mL,bid缓解症状。

患者入院第3天仍喘憋明显,初期的抗感染、解痉平喘等治疗效果不明显,故加大糖皮质激素以及氧气雾化吸入的给药频次,由bid调整为tid。入院第4天,患者仍喘憋明显,痰培养为无致病性细菌生长,烟曲霉菌生长(+),考虑患者的主要症状为喘息,推测可能为曲霉菌过敏性喘息,经验性给予氯雷他定和孟鲁司特降低气道敏感性,并继续送痰培养。入院第6天痰培养示无致病性细菌生长,烟曲霉菌生长(++);真菌(1,3)- $\beta$ -D(0~159 pg/mL)1 056.93 pg/mL;医师结合患者持续性喘憋等特点,诊断患者应为变应性支气管肺曲霉病(ABPA),故停用头孢曲松,调整为静脉滴注伏立康唑0.2 g+0.9%氯化钠注射液100 mL,bid抗真菌治疗。ABPA的治疗方案主要是激素治疗,其次是给予抗真菌药,因伏立康唑对于念珠菌(包括氟康唑耐药的)、霉菌都有抑制作用,并且对耐伊曲康唑和耐两性霉素B的曲霉属真菌也有体外活性<sup>[2]</sup>,所以给予注射用伏立康唑抗真菌治疗是合理的。但临床药师建议无论是静脉滴注还是口服给药,伏立康唑首次给药时均应给予首次负荷剂量,以使

其血药浓度在给药第1天即接近于稳态浓度。常见用法用量为首先给予负荷剂量,第1个24 h 6 mg/kg,q12 h之后给予维持剂量4 mg/kg,q12 h。但该患者用法未给予负荷剂量,直接给予维持剂量。医师接受此建议,其次还要监护伏立康唑可能出现的不良反应<sup>[3]</sup>。

入院第8天,药学查房时发现患者在静脉滴注伏立康唑期间出现一过性视力模糊,考虑很可能为伏立康唑的不良反应。伏立康唑最常见的不良事件为视觉障碍(占18.7%),包括色视症、视力模糊以及畏光。一般发生在给药30~60 min后,但大部分为一过性视觉障碍。视觉障碍可能与血药浓度较高和/或剂量较大有关,伏立康唑必须以不高于5 mg/mL的浓度滴注,滴注时间须1~2 h,不可过快<sup>[3]</sup>。该患者伏立康唑用量为0.2 g溶于0.9%氯化钠注射液100 mL中,计算得伏立康唑的浓度为2 mg/mL,低于5 mg/mL,给药合理。由于伏立康唑静脉滴注速度最快不超过3 mg/(kg·h),输注时间1~2 h,滴注速度应为30滴/min。

入院第12天,患者喘憋明显好转,伏立康唑抗真菌治疗有效。医师给予甲泼尼龙、氧气雾化吸入沙丁胺醇和布地奈德逐渐减量。临床药师监测患者未再主诉视力模糊,但患者血清肌酐值升高,肌酐清除率为49.298 mL/min,进一步查阅患者使用的所有药物的说明书,只有伏立康唑可引起血清肌酐值的升高。故判断患者血清肌酐值升高可能和伏立康唑有关。伏立康唑主要经过肝脏代谢,肾功能轻度减退至重度减退的患者应用本品均无需调整剂量,但肌酐清除率<50 mL/min的患者应用本品时,由于伏立康唑注射剂型中的赋形剂磺丁- $\beta$ -环糊精钠(SBECN)会发生蓄积,对肾脏有损害,所以不予应用。但伏立康唑的口服剂型对肾功能没有明显影响,轻度至重度肾功能损害的患者应用本品均无需调整剂量<sup>[4]</sup>,故临床药师建议改为口服给药。医师接受建议。之后患者病情明显好转,出院后继续药物治疗。

### 2.2 药学监护

2.2.1 初始治疗方案评价 《AECOPD诊治中国专家共识(2014年修订版)》<sup>[1]</sup>指出,目前推荐AECOPD抗感染治疗的指征为呼吸困难加重、痰量增加和脓性痰,所以此患者有应用抗菌药物指征。AECOPD最常见的3种病原体是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌。最近研究表明,AECOPD以革兰阴性菌为主<sup>[5]</sup>。该患者喘憋较重,故给予头孢曲松抗感染治疗是合理的,患者入院检查肝肾功能正常,因此认为其用法用量也合理。另外,患者喘憋严重,所以给予支气管舒张剂。短效支气管舒张剂起效快,能迅速缓解症状。联用不同作用机制的支气管舒张剂能更好地缓解呼吸道气流受限的情况。所以选择雾化吸入短效 $\beta_2$ 受体激动药沙丁胺醇联合静脉滴注多索茶碱。糖皮质激素可以缩短恢复时间,

改善肺功能和低氧血症,因此使用糖皮质激素也是必要的。临床药师综合分析认为,此患者选择吸入糖皮质激素布地奈德迅速缓解症状,再全身给予甲泼尼龙琥珀酸钠,对症给予止咳化痰药物氨溴索是合理的。但为了确保药物的疗效,临床药师建议:注意雾化吸入剂的使用顺序,患者应先雾化吸入具有支气管扩张作用的沙丁胺醇,再雾化吸入布地奈德,以增加布地奈德混悬液进入支气管树,从而提高疗效。

**2.2.2 不良反应的监测** 在用药过程中要注意观察是否有过敏反应以及输液反应的发生。头孢类药物过敏较为常见,部分可出现皮疹、胃肠道症状,严重者可出现过敏性哮喘、喉头水肿,甚至出现过敏性休克<sup>[6]</sup>。另外,患者全身应用糖皮质激素,要密切观察可能发生的不良反应<sup>[7]</sup>,其中最常见的就是消化道症状。也要密切关注茶碱类药物的不良反应<sup>[8]</sup>,如恶心、呕吐、上腹部疼痛、头痛、失眠、易怒、心动过速、期外收缩、呼吸急促、高血糖、蛋白尿。如过量使用还会出现严重心律不齐、阵发性室性心动过速等。

**2.2.3 用药教育** 食物会影响伏立康唑片的吸收,应至少在饭前1 h或者饭后1 h后服用,0.2 g, bid,不能自行增加或减少用药次数或数量,如果错过用药时间,应在记起时立即补上,但若已接近下一次用药时间,则无需补用,按平常的规律用药,请勿一次使用双倍剂量。变应性支气管肺曲霉病的疗程至少为6~12周,因此出院后应继续口服伏立康唑片。糖皮质激素需逐渐减量,甲泼尼龙片每日早晨服用32 mg,2周后隔日1次。教育患者出院后规范使用沙美特罗替卡松吸入剂。沙美特罗替卡松粉吸入剂含有激素,长期应用可导致咽喉部出现白色念珠菌感染,要注意每次喷完药物后认真漱口,以减少咽部并发症。平时应注意锻炼身体,加强营养,避免感冒和过度疲劳等。必须纠正吸烟、大量饮酒等不良生活习惯。特别提醒患者要加强呼吸功能的锻炼。

### 3 讨论

ABPA是由烟曲霉引起的气道高反应性疾病。曲霉过敏者吸入大量孢子后,可阻塞小支气管,引起短暂的肺不张和喘息发作,亦可引起肺部反复游走性浸润。而COPD患者气道的黏膜屏障完整性受到损害,纤毛的自净功能降低,细胞免疫功能失衡,这些因素使COPD患者成为曲霉感染的高危人群。

在本研究中,临床药师全程参与了患者的治疗过程,对药物的治疗效果和可能出现的不良反应都进行了密切关注,当患者出现不良反应时,能及时作出分析和判断,并同医师商定调整给药方案,促进了用药的安全、有效。有些药物的个体差异较大,因此有的患者用药后

可能达不到预期的疗效或出现了毒性反应,由此看来,关注使用治疗指数窄的药物,对于用药的安全性和有效性尤显重要。比如,本文中的伏立康唑个体差异大,其疗效和不良反应的浓度依赖性显著,建议临床进行血药浓度监测<sup>[9]</sup>。但由于国内市场上尚未见伏立康唑的快速测定试剂盒销售,采用高效液相色谱法测定其血药浓度用时较长,费用昂贵,故我国目前开展伏立康唑血药浓度的测定还停留在研究阶段,医疗机构开展伏立康唑血药浓度检测的极少,大部分医师和药师都只能通过理论知识 and 计算给药浓度来判断,在本文中笔者参照说明书和指南,同医师确定了伏立康唑正确的给药浓度以及滴注速度,在出现不良反应时根据药物特点及时调整了药物剂型以及剂量,从而保证了药物的治疗效果、减少了不良反应的发生。

综上所述,临床药师全程参与患者治疗提高了治疗效果,减少了不良反应的发生,促进了临床合理用药。

### 参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识:2014年修订版[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.
- [2] 闫新欣,高云,何水波,等. 伏立康唑和伊曲康唑治疗老年恶性肿瘤合并肺部真菌感染的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(3):292-294.
- [3] 吕品,秦玉花,赵红卫. 静脉滴注伏立康唑导致视觉异常1例[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(24):2162-2163.
- [4] 周有旺,陶文. 伏立康唑序贯治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺曲霉病的临床研究[J]. 现代药物与临床,2014,29(10):1149-1152.
- [5] Mona SE, Mohamed AE, Alaa TH. Bacterial profile and antibiotic susceptibility patterns of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in assiut university hospitals[J]. *British Microbiology Research Journal*, 2015, 7(6):288-305.
- [6] 周全魁.  $\beta$ -内酰胺类抗生素不良反应报告分析[J]. 国外医药抗生素分册,2015,36(1):12-13.
- [7] 高玉霞,王瑞霞,伦冠芬,等. 长程使用糖皮质激素患者的药学监护[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(10):830-832.
- [8] 严寓均. 多索茶碱不良反应1例[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(10):20.
- [9] 彭文绣,任秋霞,李璇,等. 血药浓度监测在肝衰竭患者应用伏立康唑治疗肺部感染中的作用[J]. 中国药房,2016,27(2):267-268.

(收稿日期:2016-08-26 修回日期:2017-05-18)

(编辑:黄 欢)