

临床药师参与1例老年肺炎伴呼吸衰竭患者的药物治疗实践

邱野^{1,2*}, 张岩¹, 赵庆春¹, 侯明晓^{1#} (1. 沈阳军区总医院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R969.3; R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)34-3256-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.34.30

摘要 目的:探讨肺炎伴呼吸衰竭患者的药物治疗方案。方法:根据老年人肺炎具有病原体分布复杂及对药物易耐受的特点,结合相关药物治疗指南及文献制订患者的治疗方案并对患者实施全程的药学监护,针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(替考拉宁 400 mg, ivgtt, q12h)、鲍曼不动杆菌(头孢哌酮/舒巴坦 3.1 g, ivgtt, q12h; 米诺环素 100 mg, po, bid)以及真菌(氟康唑注射液 400 mg, ivgtt, qd)进行抗感染治疗,辅以氧疗、祛痰、抗凝治疗。结果:患者感染得到控制,呼吸衰竭症状得到改善,且未发生药品不良反应。结论:加强对老年肺炎伴呼吸衰竭患者的临床药学监护工作,并结合患者的实际情况,可及时发现问题、解决问题,确保临床用药安全、有效、经济和适当。

关键词 多重耐药菌;肺炎;呼吸衰竭;药学监护

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Drug Therapy for an Elderly Patient with Pneumonia Complicating with Respiratory Failure

QIU Ye^{1,2}, ZHANG Yan¹, ZHAO Qing-chun¹, HOU Ming-xiao¹ (1. General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China; 2. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the drug therapy program for the patient with pneumonia complicating with respiratory failure. METHODS: The treatment program was analyzed according to the complexity of the pathogen distribution and the characteristics of drug tolerance in pneumonia, combined with treatment guidelines and literature analysis. Patient was given pharmaceutical care during treatment. Anti-infective therapy was provided against MRSA (teicoplanin 400 mg, ivgtt, q12h), *Acinetobacter baumannii* (cefoperazone/sulbactam 3.1 g, ivgtt, q12h; minocycline 100 mg, po, bid), fungus (Fluconazol injection 400 mg, ivgtt, qd), supplemented with oxygen therapy, eliminating phlegm and anticoagulation therapy. RESULTS: The infection was controlled and the respiratory failure symptoms were improved without drug adverse reaction. CONCLUSIONS: Clinical pharmaceutical care should be strengthened for the elderly patients with pneumonia complicating with respiratory failure. Pharmacists should find and solve the problems in time combining with the actual situation of the patient to make the clinical medication safe, effective, economical and appropriate.

KEYWORDS Multidrug-resistant bacteria; Pneumonia; Respiratory failure; Pharmaceutical care

老年性肺炎是指老年人因各种病原微生物和原虫引起的感染性肺部疾病。由于老年人免疫系统功能衰退,呼吸防御功能下降,使老年性肺炎成为老年人多发病之一。老年人由于住院时间长、使用抗菌药物种类多以及自身机体抵抗力差等因素亦增加了多药耐药细菌感染的几率。老年性肺炎具有起病隐匿、基础疾病多、病死率高、治疗困难等特点。

老年肺炎合并呼吸衰竭的治疗重点在于控制感染,辅助以祛痰、利尿、纠正电解质、酸碱平衡等对症支持治疗。本文就多药耐药菌感染的老年肺炎伴呼吸衰竭患者的药物治疗实践过程进行分析总结,并对其进行药学监护,探讨临床药师对此类患者的工作重点,希望能为临床药物治疗提供参考。

1 病例资料

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: qiuye519@163.com

通信作者:教授,博士,博士研究生导师。研究方向:胸心血管外科、临床药学。电话:024-28856109。E-mail: houmingxiao@hotmail.com

1.1 病史

患者,女性,70岁,于2011年2月感冒后出现咳嗽,咳白色黏痰,6月14日就诊于我院门诊行纤维支气管镜检查,病理回报:支气管、黏膜组织慢性炎症。2012年4月10日受凉后出现发热,测体温 38.5℃,应用美罗培南、莫西沙星等药物进行抗感染治疗,咳嗽、咳痰逐渐减轻,体温恢复正常。2012年4月22日夜问,患者出现恶心、呕吐,并有腹泻,出现排黑便及发热症状,体温 37.5℃,气短明显。病来无咯血,无痰中带血,夜间咳嗽、咳痰较为剧烈,近10天每天咳痰约40~50口,为白色泡沫痰;夜间睡眠差,偶有夜间憋醒,无双下肢浮肿,尿量少,约500~600 ml/d。既往无高血压病、冠心病、糖尿病病史。

1.2 辅助检查及主要诊断

血气分析(吸氧 1 L/min): pH 7.481, $p(\text{O}_2)$ 60.0 mm Hg (1 mm Hg = 133.322 Pa), $p(\text{CO}_2)$ 40.0 mm Hg。胸部CT(2012年04月20日):双肺炎症,右肺阴影。中性粒细胞百分比 88.5% ↑, 白细胞计数 $13.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑, 中性细胞数绝对数 $11.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ↑; D-二聚体(金标法) 0.1 μg/ml, 纤维蛋白原 7.53 g/L ↑, 血清

直接胆红素 8.6 $\mu\text{mol/L}$ \uparrow , 血清总蛋白 55.2 g/L \downarrow , 血清总胆红素 24.8 $\mu\text{mol/L}$ \uparrow ; 心肌酶谱正常, 超敏 C 反应蛋白 145.11 mg/L \uparrow 。

诊断: 双肺炎, 右肺阴影待查, I 型呼吸衰竭。

1.3 治疗经过

患者入院后给予抗感染、祛痰、扩张支气管、抑酸保护胃黏膜、营养心肌、利尿、扩血管等对症治疗, 主要治疗药物使用情况如表 1 所示。

表 1 患者在院期间用药情况

Tab 1 Medication of patient during hospitalization

时间	药物	用法
4月23—29日	哌拉西林/他唑巴坦	4.5 g, ivgtt, q8h
4月26—27日	替考拉宁	400 mg, ivgtt, q12h
4月28日—5月14日	替考拉宁	400 mg, ivgtt, qd
4月28日—5月21日	米诺环素胶囊	100 mg, po, bid
4月29日—5月14日	头孢哌酮/舒巴坦钠	3.0 g, ivgtt, q12h
4月24日—5月21日	氨溴索	30 mg, iv, bid
4月24日—5月21日	标准桃金娘油肠溶胶囊	300 mg, po, tid
4月24日—5月2日	羧甲司坦片	0.5 g, po, tid
4月23日—5月17日	瑞巴派特片	100 mg, po, tid
4月23日—5月15日	磷酸铝凝胶	20 g, po, tid
4月23日—5月15日	泮托拉唑钠	80 mg, ivgtt, bid
4月23日—5月21日	吠塞米片	20 mg, po, bid
4月23日—5月21日	螺内酯片	20 mg, po, qd
4月25日—5月21日	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	1.5 g, po, tid
4月28日—5月21日	低分子肝素钙注射液	4 000 u, sc, qd
4月28日—5月10、20日	氯化钾注射液	10 ml, ivgtt
5月16—21日	氟康唑注射液	400 mg, ivgtt, qd
5月13—21日	制霉菌素片	500万单位, garg, tid

2 用药分析

2.1 抗感染治疗

2.1.1 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的抗菌药物的选用。患者咳嗽、咳痰严重且伴有发热症状, 中性粒细胞百分比 88.5%, 白细胞计数 $13.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性细胞数绝对数 $11.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。此老年患者已在外院应用美罗培南、莫西沙星进行抗感染治疗半月, 仍有发热、咳嗽、咳痰, 不排除医院获得性致病菌的可能。经验性选用 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂——哌拉西林/他唑巴坦进行抗感染治疗。患者入院第 4 天仍然发热, C 反应蛋白 148 mg/L、中性粒细胞百分比 82.2%、白细胞计数 $9.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。患者在过去 1 年中曾经 6 次住院治疗, 反复应用各种抗菌药物, 但所用抗菌药物均以治疗杆菌为主, 目前应用哌拉西林/他唑巴坦钠可覆盖大多数杆菌, 但仍发热, 因此药师建议经验性抗球菌治疗。同时药敏结果回报: 生长 MRSA, 仅对替考拉宁、万古霉素、利奈唑胺敏感。替考拉宁的抗菌谱及抗菌活性与万古霉素相似, 肾毒性和红人综合征等不良反应的发生率低于万古霉素^[1]。老年患者呼吸衰竭并伴有心功能不全, 需严格控制患者的液体摄入量。万古霉素不可肌肉注射, 每次剂量(0.4~0.8 g)应至少用 200 ml 5% 葡萄糖注射液或氯化钠注射液(NaCl)溶解后缓慢滴注; 替考拉宁配制好的溶液可直接注射, 亦可用少量溶媒溶解后缓慢滴注, 因此替考拉宁在液体摄入量方面亦优于万古霉素。因此药师建议选用

替考拉宁进行抗球菌治疗。替考拉宁蛋白结合率高, 感染时为尽快达到有效的血药浓度, 初始应给予负荷剂量 400 mg+0.9% NaCl 100 ml, ivgtt, q12h, 连续给药 3 次, 维持量为 400 mg+0.9% NaCl 100 ml, ivgtt, qd。

2.1.2 抗多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR)的抗菌药物的选用。入院第 6 天药敏结果同时回报: MDR 仅对米诺环素、多粘菌素 B 敏感。根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[2], 对于多重耐药鲍曼不动杆菌的治疗, 国内目前较多采用以头孢哌酮/舒巴坦为基础的联合方案如头孢哌酮/舒巴坦+多西环素(ivgtt)/米诺环素(po)。米诺环素是四环素类中抗菌作用较强的药物, 具有高效、长效、低毒的特性。多重耐药鲍曼不动杆菌对头孢菌素类普遍耐药, 但合用 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦后, 耐药率下降, 且舒巴坦单独应用亦对不动杆菌属具良好抗菌活性, 因此由舒巴坦与 β -内酰胺类组成的复方制剂——头孢哌酮/舒巴坦具有良好的抗多重耐药鲍曼不动杆菌的作用^[3]。患者虽为老年女性, 但肝肾功能正常, 并且考虑感染较重, 建议调整给药方案为: 头孢哌酮/舒巴坦 3.0 g+0.9% NaCl 100 ml, ivgtt, q12h, 静脉滴注给药至少 30 min 以上; 米诺环素 100 mg, po, bid。入院第 7 天患者体温 37.2 $^{\circ}\text{C}$, 白细胞计数 $6.12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 73.26%, 感染得到控制。

2.1.3 抗真菌药物的选用。入院第 18~24 天患者持续发热, 白细胞计数 $10.84 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 88.5%。医师给予复方氨林巴比妥、抗感解毒颗粒、柴胡注射液等退热及抗病毒治疗, 体温仍未下降。入院第 21 天怀疑是药物热引起的持续发热, 停用所有抗菌药物, 体温仍持续升高。考虑患者为老年人, 免疫功能减退且经常使用广谱高效抗菌药物, 容易出现真菌感染。现患者抗感染疗效不佳, 多次痰培养提示生长酵母菌, 考虑合并真菌感染。由于真菌易在口腔内定植, 因此联合应用氟康唑(ivgtt)及制霉菌素(漱口)对深部及浅表真菌进行双重抗真菌治疗。制霉菌素(漱口)针对局部、浅表真菌感染, 氟康唑(ivgtt)针对系统性真菌感染。考虑患者感染较重且肝肾功正常, 建议调整给药方案为: 氟康唑注射液 400 mg+0.9% NaCl 200 ml, ivgtt, qd。患者心功能不全需限制液体摄入量, 因此静脉滴注速度不应超过 10 ml/min。患者抗真菌治疗后体温逐渐恢复正常, 白细胞计数 $4.78 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 65.23%。

2.2 抗凝药的应用

患者入院第 6 天凝血指标: 凝血酶原时间 14.7 s, 活化部分凝血活酶时间 41.4 s, 纤维蛋白原 7.85 g/L。老年人院内重症感染时血液处于高凝状态且抗凝活性及纤溶酶活性降低, 随着感染的加重血液的高凝状态亦会越来越明显, 最后易导致弥散性血管内凝血(DIC)或血栓形成^[4-5]。因此对于此老年患者, 在抗感染治疗的基础上适当应用抗凝药物, 可以有效预防心脑血管疾病的发生, 改善预后。

3 药学监护

3.1 抗感染药物应用的监护要点

3.1.1 抗生素相关性腹泻。老年人由于肠道菌群老化, 肠道菌群的稳定性下降, 而抗生素的应用又会进一步破坏肠道菌

群的自然生态平衡,导致耐药菌繁殖而造成肠道菌群失调,致使重症感染联合使用抗生素的高龄老年危重患者易发生抗生素相关性腹泻^[6]。此患者先后联合应用多种抗菌药物,其中头孢哌酮在胆汁中浓度较高,主要经胆道排泄,使肠道正常菌群受到抑制,易致肠道菌群失调,因此应重点专注患者是否发生抗生素相关性腹泻。抗生素相关性腹泻的发病可在抗生素应用4~10 d后出现症状,最短的在服药4 h即发病^[7]。如果发生腹泻应立即停药治疗,否则患者会出现脱水、电解质失衡、代谢性酸中毒、休克、循环系统衰竭等。对于抗生素相关性腹泻的治疗主要包括:(1)停止原有抗生素治疗;(2)难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻患者,可口服甲硝唑和万古霉素;(3)微生态制剂治疗^[8]。医师给予患者双歧杆菌乳杆菌三联活菌片预防抗生素相关性腹泻,药师应嘱患者服药时注意以下几点:(1)活菌制剂应在给予抗菌药物2 h后服用,以免将益生菌杀灭而影响药效;(2)活菌制剂不耐热,服用时不宜用热水送服,宜选用温水;(3)多食用富含益生元食品如益生元豆奶、蒜苗、枣,促进肠道微生态平衡和肠功能恢复,提高肠道免疫力,避免二重感染。同时应嘱患者加强营养,坚持锻炼,提高机体抵抗力。在整个监护过程中患者并未发生严重抗生素相关性腹泻。

3.1.2 肝肾功能。老年人组织脏器老化,肝脏功能下降,有不同程度的肾皮质萎缩、肾小球动脉硬化、肾功能减退。现患者联合应用多种抗菌药物,氟康唑用药过程中偶可出现致死性肝毒性,因此要密切关注患者的肝功能,如肝功能出现持续异常,或出现肝毒性临床症状时需要立即停药。头孢哌酮/舒巴坦及米诺环素分别属于头孢菌素及四环素类药物,两类药物均部分或全部由肝脏代谢、肾脏排泄,因此,治疗期间药师应密切关注患者肝、肾功能。入院第13天肝功能:血清天冬氨酸氨基转移酶106 U/L,略增高,其余指标正常;肾功能:血清尿素3.44 mmol/L,血清肌酐70 μmol/L。入院第27天肝功能:血清天冬氨酸氨基转移酶41 U/L,血清丙氨酸氨基转移酶25 U/L;肾功能:血清尿素2.66 mmol/L,血清肌酐46 μmol/L。患者在用药期间肝肾功均未见明显异常。

3.2 抗凝强度

患者入院前有黑便症状,虽入院以来监测便潜血情况均为阴性,但是此老年患者伴有呼吸衰竭,有出现溃疡病症状及上消化道出血的风险。患者现应用的头孢哌酮经胆道排泄,使肠道正常菌群受到抑制,影响凝血因子合成,同时应用低分子肝素更加大了出血风险。因此应密切关注患者便潜血及凝血指标情况。患者于出院前多次检验便常规,便潜血情况均为阴性。出院前凝血指标:凝血酶原时间14.1 s,活化部分凝血活酶时间33.5 s,纤维蛋白原7.53 g/L,显示患者高凝状态有所缓解,且无出血倾向。

3.3 水电解质平衡

患者为I型呼吸衰竭,对于慢性呼吸衰竭患者酸碱失衡的同时常存在严重的水和电解质紊乱,低氯、低钾可引起碱中毒,而代谢性碱中毒又可引起低钾和低氯。患者现同时伴有心功能不全,应用呋塞米进行利尿治疗。利尿药的应用会引起离子紊乱,老年患者外周血回流不好,如果血容量短期急剧变化可能导致血压骤降,因此在监测患者离子情况的同时也

要注意监测患者血压。患者在院期间血压波动在120/60~130/70 mm Hg。入院第10天钾离子:3.18 mmol/L,给予患者口服和静脉联合补钾。钾盐对消化道黏膜有刺激作用,患者服药后可出现恶心、呕吐、上腹部不适等不良反应,应嘱患者饭后服用。静脉补钾滴速不应超过40~60滴/min。在补钾过程中,患者宜多食含钾丰富的食物,如香蕉、草莓、西瓜、菠菜、牛奶等,有助于提高血钾水平。患者出院前血钾:2.35 mmol/L,钾离子浓度依然不理想。嘱患者出院后继续补钾,并定期检测钾离子浓度。

4 结语

肺炎是老年人的常见疾病,老年人肺炎病原体分布的复杂性以及对药物的耐受性使临床治疗药物的选择成为重点。同时肺炎易诱发呼吸衰竭,进一步加重病情进展。在此患者的抗感染治疗中,临床药师针对MRSA、鲍曼不动杆菌以及真菌进行了抗菌药物的选择及不良反应的监护,治疗无效时根据病原学的结果调整用药。此外积极地给予氧疗、祛痰、抗凝治疗,同时密切关注电解质变化,使患者的呼吸衰竭症状得到了改善。

老年人个体间差异比青壮年大,且基础疾病较多,对药物治疗方面的个体化要求更为迫切。对于此类肺炎伴呼吸衰竭的老年患者,临床药师更应关注抗菌药物的选择以及各种药物间的相互作用及不良反应,同时关注老年患者的肾功能情况。药师应在临床实践中不断积累知识、总结经验,熟悉各种药品的特点,并明确这些特点在临床应用时的指导作用,结合患者病理生理特点制订个体化的用药方案,并对患者进行药学监护,提高用药安全性。药师应与医师形成互补团队,以患者为中心,为患者提供药学服务,做好医师的药学参谋。

参考文献

- [1] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识2011年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志,2011,5(3):66.
- [2] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中国医药科学,2011,2(8):3.
- [3] 董海燕,董亚琳.危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染的药学监护分析[J].中国药房,2010,21(30):2 878.
- [4] 周向斌.老年细菌感染血液流变学变化及辅助抗凝治疗评价[J].社区医学杂志,2007,5(21):55.
- [5] 张可杰,刘文励,赵艳,等.老年院内重症感染时凝血及纤溶指标的变化[J].中国血液流变学杂志,2006,16(2):226.
- [6] 曹艳菊,屈昌民,袁群,等.老年人抗生素相关性肠道菌群失调的防治[J].胃肠病学和肝病杂志,2005,14(2):195.
- [7] 王翠娟,闽玥,孙红敏.微生态制剂防治抗生素相关性腹泻[J].中国初级卫生保健,2007,21(5):89.
- [8] 吕苏,张源波,周荣斌.抗生素相关性腹泻治疗及预防[J].临床急诊杂志,2013,14(5):240.

(收稿日期:2013-11-24 修回日期:2014-03-04)