

临床药师对1例细菌合并隐球菌感染肺炎患者的药学监护

白志宇*, 张 洁*(天津市海河医院, 天津 300350)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)02-0185-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.02.31

摘要 目的: 探讨对特殊肺炎患者实施药学监护的方法和意义。方法: 对1例细菌合并隐球菌感染肺炎的患者建立药历, 进行用药分析, 从抗菌药物、冠心病等方面提供药学监护, 关注患者所用药物可能出现的药品不良反应, 进行健康用药宣教。结果: 临床药师可以药动学/药效学、药品不良反应、用法用量和药物稳定性等方面作为切入点, 将药学理论与临床实践有机结合, 为重症患者提供药学监护, 促进合理用药, 提高患者用药的安全性及有效性。结论: 临床药师协助医师制订用药方案, 为患者提供药学服务, 为医师合理安全用药提供建议, 可在隐球菌感染肺炎患者的治疗中发挥积极作用。

关键词 临床药师; 隐球菌; 肺炎; 药学监护

Pharmaceutical Care for a Patient with Bacteria and Cryptococcal Pneumonia by Clinical Pharmacists

BAI Zhi-yu, ZHANG Jie (Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the approaches and significance of pharmaceutical care for patients with special pneumonia. METHODS: Medical records were established for a pneumonia patient infected with bacteria and cryptococcus. Upon analyzing drug use, pharmaceutical care was provided for antibiotics and coronary disease, etc. The possible adverse drug reactions were closely monitored, and health education was conducted. RESULTS: Using pharmacokinetics/pharmacodynamics, ADR, usage and dosage and drug stability as breakthrough point, combining pharmaceutical theory with clinical practice, clinical pharmacists provided pharmaceutical care for severe patients to promote reasonable use of drugs and improve the safety and effectiveness. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists can assist the clinicians to make effective and reasonable dosage regime as well as providing pharmaceutical service for patients and suggestions for reasonable and safe drug use for physicians.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Cryptococcus; Pneumonia; Pharmaceutical care

近年来, 由于社会人口的老龄化、免疫损害宿主增加、病原体变迁和抗生素耐药率上升等原因, 肺炎的诊治面临许多问题, 尤其是合并隐球菌感染的肺炎。隐球菌感染肺炎比较少见, 其临床表现多样, 无症状的结节、严重的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等, 增加了临床诊治隐球菌肺炎的复杂性。本文通过临床药师对1例细菌合并隐球菌感染肺炎患者的药学监护, 探讨如何建立以药物治疗为重点的临床思维, 以更好地为临床服务。

1 病例资料

患者, 女性, 83岁, 身高158 cm, 体质量45 kg, 2012年7月27日入院, 2012年8月10日出院, 共14 d。(1)主因入院前15 d无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 痰为白色, 伴流鼻涕, 无发热、胸痛、咯血等, 就诊于当地卫生所予抗感冒药(具体不详)治疗, 症状逐渐好转。10 d前再次出现发热, 体温最高达40.2℃, 伴畏寒、寒战、咳嗽、咳白色黏痰、胸闷、憋气, 高热时伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物。5 d前就诊于西青区某医院, 查血常规白细胞总数(WBC) $14.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比(N%) 88.6%, 胸片提示“肺感染”。给予地塞米松退热和头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗3 d, 症状未见明显好转, 此后患者体温仍间断

发热, 3 d前遂来我院急诊。查体温39.8℃, 伴畏寒、寒战、干咳、右下腹疼痛, 无腹胀、腹泻、便秘, 无尿频、尿急、尿痛, 血常规WBC $18.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 92.2%, 血红蛋白108 g/L; 血气分析pH 7.484, 二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 31.6 mm Hg (1 mm Hg = 133.322 Pa), 氧分压 $[p(\text{O}_2)]$ 64.6 mm Hg, 氧饱和度(SatO₂) 93.6%; 血生化: 钠136.7 mmol/L, 钾3.71 mmol/L, 钙2.09 mmol/L, 尿素氮8.18 μmol/L, 丙氨酸氨基转移酶33.1 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶3.0 U/L; 心肌酶正常。腹部超声正常, 给予头孢唑肟钠抗感染及止咳化痰治疗3 d, 未见好转, 体温仍很高, 为进一步诊治收入感染科病房。患者自发病以来精神睡眠可, 食欲差, 大小便如常, 半月内体质量下降约5 kg。(2)既往发现心肌缺血2~3月, 口服丹参滴丸治疗, 否认高血压、糖尿病、脑梗死病史, 否认肝炎、结核病等传染病史, 否认手术外伤史, 否认饮酒吸烟史, 否认食物药物过敏史。(3)查体: 体温37.1℃, 脉搏72次/min, 血压107/62 mm Hg, 呼吸20次/min; 神清, 精神弱, 营养稍差, 贫血貌, 咽反射存在; 双肺呼吸音粗, 右下肺可闻及湿性啰音, 未闻及明显干啰音, 左肺未闻及干湿啰音; 心音低钝, 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝区扣击痛, 肝脾肋下未及, 双下肢不肿。(4)入院诊断: 肺炎, 低氧血症, 冠心病。

2 治疗经过

患者入院后完善相关检查, 胸部CT示左肺上、下叶小结节, 右肺炎症, 右侧胸腔积液伴右肺膨胀不全, 纵膈多发淋巴结伴钙化, 心包少量积液, 主动脉及冠状动脉硬化, 社区获得

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-58830140。E-mail: baizhy1118@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: hhyyzj@126.com

性肺炎英国胸科协会改良肺炎(CURB-65)评分为1分,患者肺炎范围广,合并右侧胸腔积液,病情重,WBC升高($26.85 \times 10^9 L^{-1}$),给予注射用哌拉西林/他唑巴坦4.5 g、q8h联合莫西沙星氯化钠注射液400 mg、qd抗感染3 d。72 h评价患者仍高热,效果欠佳,将抗菌药物升级为碳青霉烯类药物注射用亚胺培南/西司他丁1 g、q12h联合莫西沙星氯化钠注射液继续抗感染治疗2 d。患者仍发热,追问病史,曾在发热前2~3 d接触潮湿废旧物品2 h,存在真菌感染的危险因素,结合患者的白色黏痰,血白细胞计数高,胸部CT左肺多发小结节、实变影,单纯抗菌治疗效果不佳,炎性指标降钙素原(PCT)升高(1.08 ng/ml),加用口服伏立康唑片覆盖曲霉菌抗真菌治疗。后体温高峰逐渐下降至正常,实验室检查回报真菌1,3- β -D-葡聚糖<10 pg/ml,2012年7月27日痰培养为罗伦特隐球菌,对伏立康唑敏感,8月1日痰培养仍为罗伦特隐球菌(结果见图1),临床诊断考虑为肺隐球菌感染。氟康唑是隐球菌治疗首选药物,相比较其他唑类抗真菌药相互作用少,静脉滴注起效快。更换为氟康唑注射液静脉滴注覆盖罗伦特隐球菌,同时考虑隐球菌感染最常见的是中枢系统感染,予进一步查头部核磁示:双侧基底节区、双侧半卵圆中心腔隙性脑梗死,脑白质稀疏,脑萎缩;复查胸部CT右肺炎症较前吸收好转,右侧胸腔积液较前减少,心包积液较前减少。经治疗4 d后,复查的炎性指标C反应蛋白(CRP)1.03 mg/dl,降钙素原(PCT)<0.05 ng/ml,WBC $6.42 \times 10^9 L^{-1}$,N% 70.6%,病情平稳好转,出院带药氟康唑片200 mg、qd、7 d。嘱咐患者须长期口服氟康唑治疗12周以上,定期复查胸部CT,门诊随访。

名称	检查结果	
送检日期	2012-7-27	2012-8-1
回报日期	2012-8-4	2012-8-4
痰涂片	上皮细胞1~2/LP	上皮细胞>25/LP
	白细胞>25/LP	白细胞2~4/LP
	革兰染色未见酵母样真菌孢子	革兰染色未见酵母样真菌孢子
	抗酸染色未发现抗酸杆菌	抗酸染色未发现抗酸杆菌
培养结果	罗伦特隐球菌 MIC, μ g/ml	结果 罗伦特隐球菌 MIC, μ g/ml
药敏结果	两性霉素B 0.5	敏感 两性霉素B 0.5
	伊曲康唑 0.125	敏感 伊曲康唑 0.125
	5-氟胞嘧啶 1	敏感 5-氟胞嘧啶 1
	伏立康唑 0.06	敏感 伏立康唑 0.06

图1 患者痰涂片及培养结果

Fig 1 Results of sputum smears and sputum cultures

3 临床药学监护点

3.1 抗菌药物的药学监护

肺炎是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症,可由病原微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。细菌性肺炎是最常见的肺炎,也是最常见的感染性疾病之一。抗感染治疗是肺炎治疗的最主要环节。细菌性肺炎的治疗包括经验性治疗和针对病原体治疗。前者主要根据本地区、本单位的肺炎病原体流行病学资料,选择可能覆盖病原体的抗菌药物;后者则根据呼吸道或肺组织标本培养和药物敏感试验结果,选择体外试验敏感的抗菌药物。此外,还应该根据患者年龄、有无基础疾病、是否有误吸、住普通病房或是重症监护病房、住院时

间长短和肺炎的严重程度等,选择抗菌药物和给药途径^[1]。

患者入院时高龄,消瘦,营养状况差,咳嗽、咳痰15 d,发热10 d,既往心肌梗死病史,查体贫血貌,双肺呼吸音粗,右下肺可闻及湿性啰音,血白细胞明显升高,胸部CT右肺散在多发斑片影,左肺小结节,合并右侧的胸腔积液,按照《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(2006年版)可以诊断为社区获得性肺炎(CAP)^[2]。初始经验性给予哌拉西林/他唑巴坦联合莫西沙星抗感染治疗,覆盖CAP常见的肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染等及肺炎支原体等非典型病原体,临床药师认为选药合理。

按照《抗菌药物临床应用指导原则》^[3],对患者初始抗菌药物治疗方案72 h评价:患者仍发热,伴咽部堵塞感,干咳,症状未见好转,考虑可能是产酶的阴性菌或厌氧菌,故升阶梯为碳青霉烯类药物亚胺培南/西司他丁继续联合莫西沙星抗感染。治疗1 d后,患者体温仍很高,身体虚弱,胸部CT示左肺多发小结节,追问病史患者发热前2~3 d接触过潮湿旧物品2 h,单纯抗菌性肺炎效果不佳,存在曲霉菌真菌感染的危险因素。在美国感染性疾病协会三大真菌感染管理临床实践指南(IDSA)2008版曲霉菌病治疗指南中^[4],伏立康唑是侵袭性肺曲霉病的首选药物,故予伏立康唑片口服抗真菌治疗;另患者高龄,肌酐清除率低,考虑伏立康唑静脉滴注的肾功能损害,选用口服制剂。

患者体温高峰逐渐下降至正常,住院第9天2次痰培养回报为罗伦特隐球菌,对伏立康唑敏感;但《隐球菌感染诊治专家共识》(2010年版)中^[5],肺隐球菌感染首选氟康唑治疗,相对于其他唑类抗真菌药物相互作用少、见效快,故更换为氟康唑静脉滴注抗真菌治疗。

患者第11天时复查胸部CT示右肺炎症较前吸收,体温、WBC不高,PCT降至正常,炎症指标CRP较前明显下降,胸部CT未见明显感染灶,病情较为平稳,准予出院,带药1周,嘱咐长期服用氟康唑片治疗。患者抗菌药物治疗方案见表1。

表1 抗菌药物治疗方案

Tab 1 Antibiotics treatment programs

药品名称	用法用量	起止时间
哌拉西林/他唑巴坦	4.5 mg、q8h、ivgtt	第1~3天
莫西沙星氯化钠注射液	400 mg、qd、ivgtt	第1~8天
亚胺培南/西司他丁	1 g、q12h、ivgtt	第4~14天
伏立康唑片	200 mg、q12h、po	第5天
	100 mg、q12h、po	第6~9天
氟康唑注射液	400 mg、qd、ivgtt	第10天
	200 mg、qd、ivgtt	第11~14天
氟康唑片	200 mg、qd、po	出院带药7 d

3.2 冠心病等的药学监护

患者既往发现心肌缺血2~3月,入院给予左卡尼汀注射液营养心肌,同时予单硝酸异山梨酯注射液扩冠对症治疗。药师查阅《硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识》(2010年版)^[6],单硝酸异山梨酯口服吸收完全,而静脉剂型没有药理学优势,无临床应用价值,建议医师使用单硝酸异山梨酯缓释片口服治疗。入院第4天患者排便次数增多,考虑出现抗生素相关性腹泻,肠道菌群紊乱,予蒙脱石散止泻和双歧杆菌胶囊调节菌群失调,使肠道微生态环境恢复正常,保持肠道

健康。

4 讨论

4.1 隐球菌感染

隐球菌病(Pulmonary cryptococcosis, PC)是一种由隐球菌感染所致的急性或亚急性肺部真菌病,最常见的感染部位是中枢神经系统,其次为肺部和皮肤。其中主要的致病菌是新生隐球菌,新生隐球菌广泛存在于土壤和鸽粪中,其他少见的可致病的隐球菌有白色隐球菌和罗伦特隐球菌。鸽粪是隐球菌病最重要的传染源,其可能的感染途径包括吸入环境中的隐球菌孢子、创伤性皮肤接种、摄入带菌食物等。而粉尘或灰尘接触者与本病的发生为何有一定联系,其原因目前尚不明确。推测可能与长期粉尘或灰尘吸入引起肺组织变性有关,隐球菌孢子一旦被吸入肺组织,与巨噬细胞结合后不易被清除,而更易致病。PC患者的临床表现缺乏特异性,症状轻重不一,最常见的临床表现为咳嗽、咳少量黏液痰或血痰、伴发热,部分患者可出现胸痛、咯血、乏力、盗汗等。隐球菌的影像学表现为:①结节或团块状损害;②肺实质浸润,可以为单侧或双侧性;③空洞性病变,空洞内壁一般较光滑,局灶性空洞可能是隐球菌性肺炎的放射学特征之一;④胸腔积液,常伴随胸膜下肺部结节;⑤肺门淋巴结肿大,表现与肺门淋巴结结核相似,但一般没有钙化;⑥间质性改变,在少数患者可表现为磨玻璃样改变和微小结节性损害,与粟粒型肺结核很相似^[7-11]。PC的治疗:据2010年美国感染病学会最新的隐球菌感染诊治指南推荐,对于免疫缺陷患者,无症状或症状轻至中度患者,首选氟康唑至少400 mg/d[6 mg/(kg·d)]口服,治疗6~12个月,也可选用伊曲康唑治疗;重症、怀疑或已证实中枢感染者,则按隐球菌脑膜炎治疗。对于免疫功能正常患者,若是隐球菌定植者可观察随访;无症状或轻微症状者,可口服氟康唑400 mg/d治疗3~6个月;症状轻、中度者,首选口服氟康唑400 mg/d治疗6~12个月,也可选择伊曲康唑、伏立康唑或泊沙康唑;而重症或合并中枢感染者按隐球菌脑膜炎治疗^[12]。

4.2 罗伦特隐球菌

罗伦特隐球菌可分布于自然界,存在于土壤、水果、蔬菜中,但少见于正常人皮肤和粪便中。一般认为该菌可通过呼吸道或皮肤黏膜破损处侵入人体,然后通过血行播散到身体的其他部位。本菌致病力弱,通常不感染正常人群。多在糖尿病、血液病、恶性肿瘤等慢性消耗性疾病以及长期使用抗生素、免疫抑制剂的条件下而引起继发感染^[13]。

5 结语

通过对1例细菌合并隐球菌感染肺炎的案例分析与讨论,

以及整个过程中给予的药学监护,能及时地发现治疗过程中出现的药物相互作用、药品不良反应、药物治疗效果等问题,并从临床药学专业的角度提供科学的依据,协助医师制订最佳的用药方案,减少临床表现缺乏特异性的肺隐球菌感染的误诊或漏诊,促进合理用药,发挥医疗团队一员的作用,使患者获得优良的医疗服务,早日康复。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2007:15-21.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(11):821.
- [3] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-01-01.
- [4] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3):327.
- [5] 中国真菌学杂志编辑委员会.隐球菌感染诊治专家共识[J].中国真菌学杂志,2010,5(2):65.
- [6] 中华心血管病杂志编辑委员会.硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识[J].中华心血管病杂志,2010,38(9):770.
- [7] 夏敬文,陈晓东,张斯为,等.32例肺隐球菌病的临床分析[J].复旦学报:医学版,2009,36(1):103.
- [8] 于洪志,吴琦.国内肺隐球菌病临床资料汇总分析[J].西南军医,2009,11(4):606.
- [9] 李平,温海.隐球菌病的诊治进展[J].中国真菌学杂志,2011,6(3):186.
- [10] 牛艳坤,陈卫国.原发型肺隐球菌病的临床、病理及影像学诊断[J].实用医学杂志,2006,22(15):1 836.
- [11] 顾烟直,黄绍萍,卢水华.肺隐球菌病的诊治进展[J].中国全科医学,2009,12(18):1 746.
- [12] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(3):291.
- [13] 李有林,李泉生,陈开森.罗伦特隐球菌致全身感染1例[J].实验与检验医学,2009,27(3):335.

(收稿日期:2013-03-23 修回日期:2013-05-07)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅