

# 肺移植患者术后早期抗感染药物应用的合理性分析

张晓庆<sup>1a</sup>, 姜格宁<sup>1b</sup>, 刘明忠<sup>1a</sup>, 刘皋林<sup>2\*</sup> (1. 同济大学附属上海市肺科医院 a.药剂科; b.胸外科, 上海 200433; 2.上海交通大学附属第一人民医院药剂科, 上海 200080)

关键词: 肺移植; 抗感染药; 应用频度; 药物利用指数

中图分类号: R969.3;R978

文献标识码: E

文章编号: 1001-2494(2009)24-1944-02

随着外科技术的成熟, 肺移植已成为治疗终末期肺病的唯一方法<sup>[1]</sup>。由于肺移植术后免疫抑制剂的广泛应用、手术创伤大及机械呼吸机应用等多因素的影响, 使得肺移植患者术后感染的几率显著增加, 于是各类抗感染药物同时联用在肺移植术后颇为常见。目前预防和治疗方面的经验和资料相对较少, 因此了解肺移植患者术后早期抗感染预防和治疗药物的合理应用, 对防治感染、减少耐药产生、促进合理用药具有重要意义。笔者将对我院肺移植患者术后抗感染药的应用现状进行分析, 为临床合理用药提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

2003年1月至2009年2月我院胸外科共进行30例同种异体肺移植, 其中2例因大出血死亡, 存活的患者中男性25例, 女性3例。年龄13~75岁, 平均年龄52岁。病种包括慢性阻塞性肺部疾病(COPD)19例, 特发性肺间质纤维化5例, 阻塞性细支气管炎1例, 双肺淋巴管平滑肌瘤病1例, 尘肺1例, 先天性肺发育不全伴大肺气肿1例。

### 1.2 肺移植患者术后抗感染措施

调查肺移植术后1月内感染情况及抗感染药应用情况。术后即开始针对包括细菌、真菌、病毒、不典型病原体在内的微生物预防性抗感染治疗。常规应用头孢哌酮/舒巴坦预防细菌感染, 更昔洛韦抗病毒治疗, 三唑类药物抗真菌治疗, 然后根据病原菌的药物敏感试验结果进一步调整用药。

### 1.3 方法

**1.3.1 限定日剂量(DDD)** DDD为某一特定药物为治疗主要适应证而设定的用于成人的平均日剂量, 采用世界卫生组织(WHO)推荐的DDD作为测定药物利用的单位。DDD值根据《新编药理学》(第16版)和药品说明书确定。

**1.3.2 用药频度(DDDs)** DDDs为某药品在某段时间内的消耗量/该药的DDD值。DDDs可用来衡量药物的用药频度, 值越大, 说明该药的用药频率越大。

**1.3.3 药物利用指数(DUI)** DUI为某药的应用总量/(DDD×用药天数), 作为评价药物是否滥用的指标。选择应用例数多的前10位的药品进行统计, DUI用来衡量药物使用频度的合理性, 即合理用药的程度, DUI>1为用药不合理, 说明医生日处方剂量大于DDD; DUI<1, 说明医生日处方剂量低于DDD, 为用药合理。

**1.3.4 药物不良反应(ADR)** 几乎所有的抗菌药和抗病毒药都可能引起肝、肾功能损害, 统计术后血清丙氨酸氨基

转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)水平升高和尿素、肌酐水平升高的发生率, 反映使用抗感染药物后肝、肾功能的变化。

**1.3.5 资料收集** 收集我院所有肺移植患者术后的病原学检查、抗感染药应用情况。

## 2 结果

### 2.1 术后感染情况

28例患者在术后1月内先后出现不同程度的感染症状。感染部位主要集中在呼吸系统、泌尿系统。所有肺移植患者术后一个月: 1例术后15d发生肺栓塞死亡, 1例术后昏迷不醒10d后自动出院, 其余26名患者治疗后出现好转、治愈。

### 2.2 病原学检查

28例肺移植患者术后前两周每天进行X胸片、痰细菌、真菌培养药敏检查, 送检率达100%, 后改为隔天一次, 病情稳定后逐渐改为每周2次。除1名患者外, 在其余27名患者的血液、痰液、胸水、尿液等检出病原微生物。其中10例患者为合并感染, 均为肺部感染合并泌尿系统感染。病原微生物的种类及构成比见表1。

### 2.3 抗感染药应用情况

28例患者全部应用了抗感染药, 应用率达100%。其中, 应用例/次列前10位的药品统计见表2。

### 2.4 抗感染药联用情况

28例患者中二联应用例数为1例(占3.6%), 联用药物: 头孢哌酮/舒巴坦+抗病毒药(更昔洛韦或阿昔洛韦); 三联应用例数为9例(占32.1%), 联用药物方案有: 头孢哌酮/舒巴坦+抗病毒药+抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、卡泊芬净); 四联应用例数为17例(占60.7%), 联用药物方案有: 头孢哌酮/舒巴坦(或哌拉西林/他唑巴坦、利奈唑胺)+抗病毒药+抗真菌药+亚胺培南/西司他丁钠(或头孢吡肟、阿奇霉素、左氧氟沙星、莫西沙星); 五联及以上应用例数为1例(占3.6%), 联用药物方案有: 哌拉西林/他唑巴坦+更昔洛韦+拉米夫定+卡泊芬净+左氧氟沙星。

### 2.5 药物不良反应情况

28例肺移植患者术后ALT或AST水平升高例数有10例, 发生率为37.5%; 尿素或肌酐水平升高的例数为12例, 发生率为42.8%。

## 3 分析与讨论

肺移植治疗终末期肺部疾病已取得了一定的效果, 但仍

有诸多问题需要探讨,肺移植的基础研究仍待完善<sup>[2-3]</sup>。  
Remund 等<sup>[4]</sup>认为肺移植术后感染移植物的微生物谱可能很宽,但一般包括铜绿假单胞菌、巨细胞病毒和曲霉菌等,因此术后预防性抗微生物治疗可减少感染的发生。

肺移植术后并发感染是受体发病和死亡最重要的原因之一,其中肺炎发生的风险在肺移植术后第1个月最高,第6个月减少<sup>[4-5]</sup>。因而肺移植术后第1个月抗感染治疗尤为重要和复杂,术后早期感染的病原体中多药耐药性细菌相对较常见,其次为真菌和病毒感染。

从表1中可见,肺移植术后患者出现感染的主要革兰阳性菌是溶血性葡萄球菌和表皮葡萄球菌。药敏试验显示,对大多数青霉素类及头孢类耐药,而对万古霉素相对敏感,因此增加了万古霉素的使用频率。此外,近年来上市的新药利奈唑胺也对耐甲氧西林葡萄球菌非常敏感,可用于替代不能耐受万古霉素不良反应的患者及耐药肠球菌的选择,目前在肺移植术后抗革兰阳性菌感染的使用仅次于万古霉素。革兰阴性菌出现最多的是嗜麦芽窄食假单胞菌、大肠埃希菌等,该类病原菌总体对碳青霉烯类敏感,如亚胺培南/西司他丁钠等。

表2中更昔洛韦和头孢哌酮/舒巴坦的使用频率最高,所有的肺移植患者术后均有应用。原因为前者主要用来防止肺移植术后巨细胞病毒感染,后者因抗菌谱较宽,用来预防细菌感染,数据中这两个药的应用例/次、应用频率、应用时间、平均时间、DDDs均较高。但DUI均<1,因此两药在应用时间和剂量方面基本合理,但更昔洛韦在临床长时间使用时需注意其肾脏损害、骨髓抑制等方面的副作用。

白色念珠菌和曲霉菌是医院获得性真菌感染最常见的菌种,肺移植患者真菌感染这两种真菌亦最多见。Marjani等<sup>[6]</sup>报道,肺移植术后曲霉菌感染多在术后前6个月发生,平均发生时间为20.7 d,发生率为40%,这与我院既往的研究报道<sup>[7-8]</sup>一致,因此术后常规应用抗真菌药预防真菌感染。在抗真菌药物中伊曲康唑的最大用药剂量为每天400 mg,平均应用天数为10.9 d, DUI>1,该药有不合理使用现象,个别病例使用时间超过14 d,在今后的临床使用中应加以注意,尤其是该类药物的肝肾毒性。

不良反应结果中肝肾功能出现损害的发生率分别为37.5%和42.8%,这与抗感染药物及免疫抑制剂都有较严重的肝肾功能损害有关,因此使用抗病毒药和抗真菌药需密切

观察其肝肾毒性。

肺移植临床使用中存在的合理问题:①杀菌剂与抑菌剂联用,如:头孢哌酮、头孢吡肟、头孢他啶分别与阿奇霉素联用。②频繁更换抗菌药,用药中可见头孢吡肟用药频率高,但用药平均时间只有2.87 d,就换用其他抗菌药,这样频繁更换抗菌药,易产生耐药,导致临床耐药产生,应尽可能避免。一般使用抗生素3~5 d无效时,应及时调整抗生素的种类和剂量,但治疗方案的调整不应过于频繁。③联合用药品种过多,由于肺移植患者术后肺部感染多为耐药菌,甚至多个治病菌或不典型病原体如衣原体等所致,因此在抗感染治疗中可见四联以上占到60%以上,这大大增加了产生不良反应的几率。

表1 27例感染患者分离出的病原微生物种类及构成比

微生物种类	名称	例/次	构成比/%
细菌	溶血性葡萄球菌	6	7.79
	嗜麦芽窄食假单胞菌	5	6.49
	大肠埃希菌	5	6.49
	表皮葡萄球菌	4	5.19
	阴沟肠杆菌	4	5.19
	肺炎克雷伯氏菌	4	5.19
	粪链球菌	3	3.90
	铜绿假单胞菌	3	3.90
	鲍曼不动杆菌	3	3.90
	副流感嗜血杆菌	3	3.90
	尿肠球菌	2	2.60
	琼氏不动杆菌	2	2.60
	金黄色葡萄球菌	2	2.60
	脑膜脓毒性金黄色杆菌	1	1.30
	头葡萄球菌	1	1.30
	氟化柠檬酸杆菌	1	1.30
	弗劳地枸橼酸杆菌	1	1.30
	类产碱杆菌	1	1.30
	玫瑰考克菌	1	1.30
真菌	白色念珠菌	11	14.29
	曲霉菌	7	9.09
	热带假丝酵母菌	1	1.30
	光滑假丝酵母菌	1	1.30
病毒	巨细胞病毒(CMV)	4	5.19
	乙型肝炎病毒(HEV)	1	1.30
合计		77	100

表2 应用例/次列前10位的药品统计

排序	药名	应用例/次	应用频率/%	应用时间/d	平均时间/d	药品总消耗量/g	DDD/g	DDDs/d	DUI
1	更昔洛韦	28	100	393	14.02	198.00	0.60	330.00	0.84
2	头孢哌酮钠/舒巴坦钠	28	100	235	8.39	993.00	6.00	165.50	0.70
3	左氧氟沙星	13	46	113	8.70	56.50	0.50	113.00	1.00
4	亚胺培南/西司他丁钠	11	39	117	10.75	178.75	2.00	89.38	0.76
5	伊曲康唑	11	39	120	10.90	49.60	0.40	124.00	1.03
6	伏立康唑	8	29	59	7.40	23.6	0.40	59.00	1.00
7	氟康唑	7	25	98	14.00	21.84	0.40	54.60	0.56
8	头孢吡肟	7	25	20	2.86	78.00	6.00	13.00	0.65
9	万古霉素	6	21	56	9.40	74.00	1.6	46.25	0.83
10	阿奇霉素	6	21	32	5.33	16.00	0.50	32.00	1.00

总之,肺移植术后抗感染的治疗仍有待研究和规范化。由于肺移植术后患者免疫抑制剂的使用,免疫力相对低下,同时合并其他用药使得其抗感染的治疗更为复杂。因此严格按照抗菌药物临床应用指导原则,实施抗感染时尽可能减少经验用药,在掌握临床治疗指征的同时考虑药物理化性质、药效学、药动学、药敏试验结果等方面进行分析确保抗感染药物的有效性、安全性和合理性。

## REFERENCES

- [1] ORENS J B, BOEHLER A, DE PERROT M, *et al.* A review of lung transplant donor acceptability criteria[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003,22(11): 1183-1200.
- [2] TRULOCK E P, EDWARDS L B, TAYLOR D O, *et al.* Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report 2005[J]. *Heart Lung Trans Plant*, 2005, 24(8):956-967.
- [3] STARNES V A, BOWDISH M E, WOO M S, *et al.* A decade of

living lobar lung transplantation: recipient outcomes[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127(1):114-122.

- [4] REMUND K F, BEST M, EGAN J J. Infections relevant to lung transplantation[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009,6(1):94-100.
- [5] AQUILAR-GUISADO M, GIVALDA J, USSETTI P, *et al.* Pneumonia after lung trans-plantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study [J]. *Am J Transplant*, 2007,7(8):1989-1996.
- [6] MARJANI M, TABARSI P, NAJAFIZADEH K, *et al.* Pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: A report from Ir[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10): 3663-3667.
- [7] HE W X, JIANG G N, DING J A, *et al.* Clinical significance of postoperative use antifungal prophylaxis in lung transplantation[J]. *China J Tuberc Respir*(中华结核和呼吸杂志), 2008, 31(6):461-463.
- [8] XIE B X, JIANG G N, DING J A. Aspergillus infection after lung transplantation[J]. *China J Organ Transplant*(中华器官移植杂志), 2006, 27(1): 61-62.

(收稿日期: 2009-03-25)

# 妊娠禁用及慎用中成药调查研究

陈莲珍<sup>1</sup>, 李海涛<sup>2</sup>, 赵蕊<sup>3</sup> (1.中国医学科学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021; 2. 国家药监局行政受理服务中心, 北京 100810; 3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药剂科, 杭州 310016)

关键词: 中成药; 孕妇; 禁忌; 慎用; 药品

中图分类号: R984

文献标识码: E

文章编号: 1001-2494(2009)24-1946-03

现代医学对妇女妊娠期用药做了大量研究,证实一些西药对胎儿可产生多种不良影响。因此在孕妇妊娠期患病,人们把希望寄托到祖国传统药物上来,认为中药安全、无毒性,其实这是一种错误的观念。事实上,中药也是药品,也会损伤胎儿。中药妊娠禁忌药的研究是近年来中药药性理论研究的重要内容,《中药药性论》<sup>[1]</sup>汇集了 81 部古今著作中的妊娠禁忌药,多达 716 种。根据药物毒性的强弱及药性的峻缓分为禁用和慎用药:凡禁用的药物大多是毒性较强或药性猛烈的药物,绝对不能使用;慎用的药物,包括通经祛瘀、行气破滞以及辛热等药物,则可根据孕妇患病的情况,给予酌情使用,但没有特殊必要时,应尽量避免,以防发生意外。为确保临床用药安全,提供药学信息服务<sup>[2]</sup>,对中成药中孕妇禁用及慎用的药品进行调查。

## 1 材料和方法

对某两家三甲医院(北京和杭州各一家)的中成药进行了调查、统计。药物所有剂型共 342 个品种,分别为片剂 130 种、胶囊剂 66 种、糖浆剂(口服液)57 种、丸剂 43 种、颗粒剂 34 种、外用水剂 3 种、散剂 4 种、其他剂型 5 种;涉及科别包括小儿科、妇科、内外科、五官科、皮肤科等 6 个大科室。查阅所有药品说明书,分别找出其中标明“孕

妇(妊娠)禁用药”、“孕妇(妊娠)慎用”以及“请遵医嘱用药”的药品,记录其药品名称、功效及其主治。

## 2 结果

为方便临床用药参考,将药房中成药说明书注明“孕妇禁用、慎用”的药品分别归为“妊娠禁用药”及“妊娠慎用”,按功效分类整理如下。

### 2.1 妊娠禁用药品种

**2.1.1 理血类** 大黄蛰虫丸(活血破瘀,通经消痞)、地榆槐角丸(疏风凉血,泻热润燥)、冠心苏合胶囊(理气宽胸,止痛)、华佗再造丸(活血化瘀,化痰通络,行气止痛)、回生第一丹(活血散瘀,消肿止痛)、活血通脉胶囊(破血逐瘀,活血散瘀,通经,通脉止痛)、颈复康颗粒(活血通络,散风止痛)、七厘胶囊(化瘀消肿,止痛止血)、三七伤药片(舒筋活血,散瘀止痛)、通天口服液(活血化瘀,通脉活络,疏风止痛)、养血清脑颗粒(养血平肝,活血通络)、养血荣筋丸(养血荣筋,祛风通络)、云南白药胶囊(化瘀止血,活血止痛,解毒消肿)、消栓通络片(活血化瘀,温经通络)、白蚀丸(补益肝肾,活血祛瘀,养血驱风)、活血止痛胶囊(活血散瘀,消肿止痛)、桂枝茯苓胶囊(活血化瘀,缓消症块)、小金丹(活血止痛,解毒消肿)、红药气雾剂(活血