

1例肺移植术后肺炎患者的药学监护

姚佳 郭玉金 (济宁市第一人民医院临床药学科 山东济宁 272111)

摘要 目的: 临床药师参与肺移植术后肺炎患者抗感染方案的调整和药学监护, 为制订个体化治疗方案提供经验。方法: 临床药师根据患者的病情变化, 及时调整抗感染治疗方案和免疫抑制剂的用量。结果: 通过对患者治疗方案的优化, 感染得到有效控制。结论: 临床药师对肺移植术后肺炎患者实施药学监护, 有利于开展合理用药。

关键词 肺移植术; 肺炎; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2017)09-1609-03

Pharmaceutical Care for a Pneumonia Patient after Lung Transplantation

Yao Jia, Guo Yujin (Clinical Medicine Department, Jining First People's Hospital, Shandong Jining 272111, China)

ABSTRACT Objective: To participate in the anti-infection regimen adjustment and perform pharmaceutical care for one pneumonia patient after lung transplantation by clinical pharmacist to provide experience for individualized medication. **Methods:** Clinical pharmacist adjusted the treatment plan and doses of immunosuppressive agents according to the patient's conditions. **Results:** The infection was effectively controlled through optimizing the treatment plan. **Conclusion:** Pharmaceutical care for patients after lung transplantation performed by clinical pharmacists is helpful to both the recovery of patients and future appropriate drug use.

KEY WORDS Lung transplantation; Pneumonia; Pharmaceutical care

1983年首例肺移植成功后^[1], 肺移植已成为治疗终末期肺实质和肺血管疾病的重要手段之一。由于肺是对外开放的器官, 肺移植患者的生存率仍低于其他实质器官移植的患者, 肺移植的中位生存期一般是5.5年^[2]。感染是影响肺移植术后发病率和病死率的主要原因, 预防和控制感染是提高肺移植患者生存率的主要策略之一。本文就1例肺移植术后肺炎患者的治疗方案进行讨论, 探讨个体化治疗方案的制订, 促进合理用药。

1 病史资料

患者男, 51岁, 59 kg, 因“咳嗽、咳痰2d, 发热1d”于2016年12月31日入院。患者2d前受凉后出现咳嗽, 咳少量黄痰, 痰不易咳出, 无痰中带血; 咽痛、咽干, 无喘憋、胸闷, 无胸痛、心慌。1d前出现发热, 体温最高39.2℃, 伴畏寒、寒战, 四肢关节肌肉酸痛。其余无特殊。入院体检: T 38.2℃, P 96次/min, R 20次/min, BP 123/54 mmHg, 疼痛评分(NRS) 2分。神志清, 精神不振, 体型消瘦, 咽部充血, 肺部叩诊呈清音, 两肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音, HR 96次/min, 律齐。其余无异常。辅助检查: 血常规: WBC $3.79 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 降钙素原正常; 肝肾功能正常。胸部CT示: 肺移植术后改变; 双肺局部炎症, 双侧胸膜增厚, 气管及左右主支气管内分泌物可能; 考虑食管裂孔疝。入院诊断: ①肺炎; ②肺移植术后; ③心律失常; ④食管裂孔疝。患者21个月前因“慢性阻塞性

肺疾病”行双肺移植术, 长期口服免疫抑制药物吗替麦考酚酯胶囊0.25 g bid, 他克莫司胶囊3 mg bid, 泼尼松片7.5 mg qn。心律失常史8年, 服用比索洛尔片2.5 mg qm控制心率, 艾司唑仑片1 mg qn改善睡眠。否认高血压、糖尿病病史。无食物药物过敏史。

2 治疗经过

入院后给予左氧氟沙星注射液0.5 g ivd qd抗感染, 注射用盐酸氨溴索30 mg ivd q12h祛痰, 奥司他韦胶囊75 mg po bid抗病毒。1月1日患者仍发热, 体温最高38.0℃, 伴咽痛、咽干、关节肌肉酸痛, 阵咳, 咳少量黄痰, 痰不易咳出。实验室检查: 红细胞沉降率26 mm·h⁻¹; 尿常规: 红细胞(高倍视野) 4.50/HPF, 尿酮体±, 尿潜血0.6(+); 凝血酶原时间15.20 s; 国际标准化比值(INR) 1.33; 生化指标: 尿素8.40 mmol·L⁻¹, 肌酐106.00 μmol·L⁻¹, β₂-微球蛋白4.87 mg·L⁻¹, 总蛋白51.3 g·L⁻¹, 白蛋白31.1 g·L⁻¹。肺炎支原体、衣原体、呼吸道合胞病毒、腺病毒、EB病毒和柯萨奇病毒IgM抗体均为阴性。心电图示: ①不完全右束支传导阻滞; ②T波改变。1月3日患者仍发热, 体温最高38.2℃。1月4日患者体温最高38℃, 咳嗽、咳黄痰, 较前易于咳出, 量不多。听诊双肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音。复查胸部CT示双肺炎症, 范围较前增大。抗感染治疗4d后患者临床表现未见明显好转。医师采纳临床药师建议停用左氧氟沙星注射液, 加用注射用头孢哌

通讯作者: 郭玉金 Tel: 18905371128 E-mail: gyj99@126.com

- 6 TG Kazi, GA Kandhro, HI Afrid, et al. Interaction of Copper with Iron, Iodine, and Thyroid Hormone Status in Goitrous Patients[J]. Biological Trace Element Research, 2010, 134(3): 265-279
- 7 Ravanbod M, Asadipooya K, Kalantarhormozi M, et al. Treatment of Iron-deficiency Anemia in Patients with Subclinical Hypothyroidism

[J]. The American Journal of Medicine, 2013, 126(5): 420-424

- 8 李中东, 施孝金, 王宏图. 左甲状腺素钠的药物相互作用及机制初探[J]. 药学服务与研究, 2003, 3(1): 59-61

(2017-02-10收稿 2017-04-11修回)

酮/舒巴坦 3 g, ivd q12h 抗感染。1 月 5 日痰培养结果显示嗜麦芽假食单胞菌, 对头孢哌酮/舒巴坦敏感。停用奥司他韦胶囊, 继续目前抗感染治疗方案。

1 月 8 日, 患者仍有发热, 体温波动于 37.4~38℃ 之间, 咳嗽咳痰未见明显减轻。血常规: WBC $2.72 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Hb 96 g $\cdot L^{-1}$, GM 试验阳性。临床医生加用氟康唑注射液。考虑到患者为双肺移植术后, 长期使用免疫抑制药, 不能排除曲霉菌等真菌感染, 临床药师建议使用伊曲康唑注射液, 临床医生采纳, 加用伊曲康唑 200 mg, ivd q12h, 连续使用 2 d 后改为 200 mg, ivd qd。考虑患者 WBC 偏低, 恢复他克莫司剂量为 0.5 mg po q2d, 血药浓度为 9 ng $\cdot ml^{-1}$, 加用地榆升白片 0.3 g po tid, 同时监测肝肾功能, 未见明显异常。1 月 13 日患者体温降至正常, 咳嗽较前减轻, 咳白痰。1 月 19 日, 患者体温正常, 咳少量白痰。血常规正常, 肺部 CT 示双肺炎症较前吸收; 他克莫司血药浓度为 12.10 ng $\cdot ml^{-1}$, 患者病情好转, 准予出院。

3 讨论

3.1 抗感染治疗方案的制订

患者中年男性, 2 d 前受凉后出现咳嗽、咳黄痰, 1 d 后发热, 体温最高 39.2℃。听诊两肺呼吸音粗, 可闻及干湿啰音。实验室检查白细胞正常, 胸部 CT 示双肺局部炎症, 双侧胸膜增厚。社区获得性肺炎诊断明确, 患者 21 个月前行双肺移植手术, 应及早进行抗感染治疗。

社区获得性肺炎常见的致病菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、非典型病原体等。肺移植术后肺炎有其自身特点。相比较其他实体器官移植术, 肺移植患者更容易出现肺部感染。移植肺的去神经化导致纤毛清除功能下降, 同时减少咳嗽反射; 长期使用免疫抑制药是肺移植术后容易发生感染的另一危险因素; 供体-受体的传播导致病原体在气道的转移^[3]。引起肺移植术后感染的常见病原体有细菌、病毒、真菌和一些条件致病菌。Sang 等^[4]研究表明细菌性肺炎最常见的病原体是革兰阴性菌, 排在前三位的分别是不动杆菌属、铜绿假单胞菌和克雷伯菌属; 革兰阳性菌包括葡萄球菌属和链球菌属。张纯林等^[5]报道肺移植术后肺炎常见病原体为革兰阴性菌。前 5 位分别是鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽假食单胞菌和大肠埃希菌; 革兰阳性菌中较多的是金黄色葡萄球菌和溶血葡萄球菌。

左氧氟沙星是社区获得性肺炎诊疗指南中推荐的呼吸喹诺酮类药物, 抗菌谱广, 能覆盖常见的革兰阴性菌如克雷伯菌属、肠杆菌科常见致病菌。该患者肺移植术后 21 个月余, 肺移植术后的常见病原菌为革兰阴性菌, 初始治疗方案给予左氧氟沙星抗感染是合理的。用药 72 h 评估疗效, 4 d 后患者临床表现未见明显好转, 仍有发热症状, 临床药师考虑致病菌有可能是左氧氟沙星未能覆盖的病原菌或多重耐药菌。左氧氟沙星对不动杆菌属、铜绿假单胞菌和嗜麦芽假食单胞菌作用较弱, 这 3 种革兰阴性菌也是肺移植术后肺炎的常见致病菌。因此临床药师建议将左氧氟沙星更换成头孢哌酮/舒巴坦。头孢哌酮/舒巴坦为酶抑制药复合制剂, 对

不动杆菌属、铜绿假单胞菌有良好的抗菌活性, 且可经肾脏和肝胆系统同时排出, 对肾脏影响较小。患者肌酐值稍高, 但患者体重较轻, 换算成肌酐清除率约为 60 ml $\cdot min^{-1}$, 肾功能属于轻度损害, 给予头孢哌酮/舒巴坦的剂量为 3 g q12h。1 月 5 日痰培养结果加药敏结果示嗜麦芽假食单胞菌, 对头孢哌酮/舒巴坦敏感, 继续当前抗感染治疗方案。

1 月 8 日, 头孢哌酮/舒巴坦已使用 3 d, 患者症状仍无明显改善。患者自肺移植术后长期使用免疫抑制药物, GM 试验阳性, 白细胞稍低可能与使用免疫抑制药物有关, 不能排除合并真菌感染。肺移植术后最常见的致病菌为假丝酵母菌和曲霉菌。肺移植术后曲霉感染不同于其他器官移植的特殊表现是吻合口曲霉感染^[6], 且死亡率高。氟康唑主要是针对念珠菌感染, 而伊曲康唑同时对念珠菌和曲霉菌都有效, 该患者尚不能确定是念珠菌还是曲霉菌感染, 考虑到伊曲康唑对两种真菌都可兼顾, 因此临床药师建议使用伊曲康唑。

3.2 免疫抑制药剂量的调整

肺移植术后排斥反应发生率较高, 急性排斥反应发生率约为 54%, 肾移植只有 17%^[7]。所以术后正确使用免疫抑制药是提高肺移植术后生存率的关键因素。免疫抑制药治疗分为诱导阶段和维持阶段。该患者已是术后 21 个月, 处于维持阶段治疗。维持阶段通常联合使用 3 种不同的免疫抑制药, 包括钙调神经磷酸酶抑制药、抗代谢物药和小剂量激素。本患者使用了他克莫司、吗替麦考酚酯和泼尼松。他克莫司是日本藤泽公司于 1984 年从筑波链霉菌种提取的大环内酯类药物, 不受肾功能影响, 肾功能不全患者无需调整剂量, 现已全面替代环孢素的使用。由于其治疗窗窄, 个体差异大, 因此需要进行血药浓度监测。他克莫司经肝脏 CYP3A4 酶代谢, 该患者使用的药物中伊曲康唑可影响其代谢, 可升高其血药浓度, 需降低他克莫司剂量。因此他克莫司剂量减少至 0.5 mg po, q2d, 血药浓度仍能维持在所要求的浓度范围内 (8~15 ng $\cdot ml^{-1}$)。其他药物对他克莫司血药浓度影响不大。

3.3 关注药物不良反应和相互作用

肺移植术后需长期服用免疫抑制药, 需关注免疫抑制药的不良反应及其与其他药物或食物的相互作用。他克莫司常见的不良反应有肾毒性、糖尿病、高血压、高血脂和神经毒性。其中肾毒性和糖尿病发生率较高, 同时使用激素是更应关注血糖的变化。定期监测他克莫司血药浓度、及时调整用药剂量是有必要的。该患者血糖水平正常, 肾功能轻度损害, 因此在联合使用伊曲康唑时减少他克莫司剂量, 并且定期复查肝功能。吗替麦考酚酯常见不良反应是骨髓抑制及恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应, 该患者白细胞偏低可能与使用吗替麦考酚酯有关, 可适当使用升白细胞药物如地榆升白片等, 交代患者定期复查血常规。使用头孢哌酮/舒巴坦期间告知患者不能饮酒, 同时临床药师注意关注患者凝血功能。

3.4 小结

尽管肺移植术后的生存率逐年提高, 但其死亡率仍高于其他实体器官移植。因其长期使用免疫抑制药, 肺移植的特殊性, 使其易继发感染, 病死率高。因此对于肺移植术后感

染的患者,合理选择抗菌药物非常关键。除了兼顾常见病原菌还应考虑是否合并真菌、病毒等其他病原体感染。此外,免疫抑制药的个体化用药也至关重要。临床药师参与医疗团队为患者调整用药方案,提高合理用药水平。

参 考 文 献

- 1 Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, et al. Technique of successful lung transplantation in humans [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 93(2): 173-181
- 2 Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report 2011 [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30: 1104-1122
- 3 Campos S, Caramori M, Teixeira R, et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation [J]. Transplant Proc, 2008, 40: 822-

824

- 4 Kin SY, Shin JA, Cho EN, et al. Late Respiratory Infection after Lung Transplantation [J]. Tuberc Respir Dis, 2013, 74(2): 63-69
- 5 张纯林, 李另另, 邹健, 等. 肺移植术后细菌感染的菌群分布及耐药性分析 [J]. 中国器官移植杂志, 2016, 37(2): 95-100
- 6 Slatore CG, Yank V, Jewell KD, et al. Bronchial-pulmonary artery fistula with fatal massive hemoptysis caused by anastomotic bronchial Aspergillus infection in a lung transplant recipient [J]. Respir Care, 2007, 52(11): 1542-1545
- 7 Glanville AR, Corris PA, McNeil KD, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndromes (BOS): results of a 3 year international randomized trial [J]. J Heart Lung Transplant, 2003, 22 (suppl): S207

(2017-03-15 收稿 2017-05-05 修回)

注射用泮托拉唑钠致白细胞、血小板减少 1 例

谢梅珍 许小鑫 曾梅芳 (解放军第 175 医院 厦门大学附属东南医院药学科 福建漳州 363000)

关键词 泮托拉唑; 白细胞; 血小板; 药品不良反应

中图分类号: R975⁺.2 文献标识码: B 文章编号: 1008-049X(2017)09-1611-02

1 病例资料

患者,女,77岁,2016年11月21日因“上腹部不适伴间断性解黑便4月余”入院。既往史:10余年前因“胃溃疡并出血”行手术治疗,具体术式不详;其他系统回顾未见异常;否认药物、食物过敏史。4月余前无明显诱因感上腹部闷胀不适,解黑便,呈柏油样成形大便,量不多,1次/日,伴乏力、头晕,未予重视,未予治疗。今日感头晕、乏力加重,就诊我院急诊科。体格检查: T 36.6℃, P 80次/min, R 20次/min, BP 120/70 mmHg。贫血貌,全身皮肤无黄染、皮疹及出血点,心肺无异常,全腹软,全腹未触及包块,剑突下压痛,无反跳痛,肝脾肋下未触及,肠鸣音4~5次/min。血常规: RBC $2.62 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb 48 g $\cdot L^{-1}$, HCT 0.171 L, WBC $4.05 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $208 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。肝肾功能、凝血功能均未见明显异常。诊断为①消化性溃疡并出血;②残胃炎;③吻合口炎。入院后嘱禁食,予注射用泮托拉唑钠(Takeda GmbH,规格:40 mg,批号344942)80 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml ivd bid抑酸治疗;并给予复方氨基酸18AA-I注射液250 ml,脂溶性维生素II冻干粉1940 μg+5%葡萄糖注射液100 ml,维生素C注射液+5%葡萄糖注射液500 ml,维生素B₆注射液+5%葡萄糖注射液500 ml,平衡液注射液500 ml进行补液、营养支持等辅助治疗。11月22日复查血常规示: RBC $3.32 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb 70 g $\cdot L^{-1}$, WBC $6.52 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $177 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。行无痛胃镜下贲门溃疡并出血套扎止血术,继续给予注射用泮托拉唑钠(批号同上)80 mg+

0.9%氯化钠注射液50 ml 静脉持续泵注 bid; 11月23日未再解黑便,无腹痛、腹胀,肠鸣音正常,复查血常规: RBC $3.40 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$, Hb 72 g $\cdot L^{-1}$, WBC $3.40 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $96 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。11月24日考虑活动出血已停止,抑酸药减量,予注射用泮托拉唑钠(批号同上)40 mg+0.9%氯化钠注射液100 mg, ivd bid。11月25日血常规示: WBC $3.21 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。11月26日再查血常规: WBC $3.29 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。考虑泮托拉唑引起白细胞、血小板计数减少,停用该药,改用法莫替丁胶囊20 mg po, bid。此后患者WBC与Plt即逐步恢复正常。11月27日血常规: WBC $4.94 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $52 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 11月29日WBC $5.57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $74 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 12月1日WBC $4.88 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, Plt $143 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。此后患者WBC与Plt恢复正常,且病情稳定,给予办理出院,并嘱其出院后门诊随访。

2 讨论

该患者入院诊断明确,根据相关诊疗指南推荐^[1,2],给予泮托拉唑80 mg bid持续泵注用药合理,用药1 d后出现WBC、Plt减少,而后减量为40 mg bid, WBC、Plt仍持续减少。停药1 d后, WBC与Plt均明显回升,并在入院后第10天(12月1日)恢复至正常水平,结合临床各项实验室检查指标,基本可排除其他疾病引起的可能;且除停用泮托拉唑(下转第1653页)