

1 例肺移植患者颅内感染并发肺部感染的药学监护

曾丽娟, 黄淑萍, 张 洁

(天津市海河医院, 天津市呼吸疾病研究所, 天津 300350)

摘 要 目的: 通过实例探讨临床药师在肺移植患者颅内感染伴肺部感染药物治疗中的作用。方法: 参与 1 例肺移植患者颅内感染并发肺部感染的药物治疗, 根据肺移植患者感染特点及治疗原则, 制订并调整抗感染方案, 优化免疫抑制剂用药剂量; 通过分析发生的药物不良反应, 调整和停用造成药物不良反应的药物。结果: 在药师的参与下, 提出合理化建议, 患者病情得到控制, 不良反应好转。结论: 临床药师利用自身的专业知识, 在疾病治疗过程中提高药物疗效, 减轻不良反应的影响, 对患者治疗起到重要作用。

关键词 肺移植, 颅内感染, 肺部感染, 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-5687(2017)04-0031-03

由于移植患者术后长期使用免疫抑制剂, 免疫功能低下, 容易继发感染, 而感染是限制病人长期生存的重要原因之一。在治疗过程中, 既要有效控制感染, 又要考虑免疫抑制剂与其他药物的相互作用, 使药物治疗更加有效, 而药物不良反应更少, 因此有必要对患者实施药学监护。本文通过 1 例肺移植患者颅内感染并发肺部感染的药学监护的实践, 结合药物治疗过程, 对临床药师如何有针对性地开展药学服务和药学监护等进行总结和分析。

1 病例资料

1.1 基本信息 患者, 女, 69 岁, 3 个月前无明显诱因出现间断性恶心、呕吐, 非喷射性呕吐, 呕吐胃内容物, 伴发热、头痛, 体温最高 37.7℃, 伴咳白色黏痰, 无明显头晕、胸闷、憋气, 无明显腹痛、腹胀等症状。于天津市某三甲医院查胸部 CT 示双肺间质性肺炎, 于天津市另一三甲医院住院给予美罗培南及利奈唑胺抗感染对症治疗, 症状好转后出院。2 周后再次出现头痛、发热, 伴小便失禁, 反应迟钝, 表情淡漠, 再次入住前次住院的三甲医院对症治疗, 行腰椎穿刺术后请本院医师会诊后考虑脑膜炎, 不排除细菌、结核。给予美罗培南、利奈唑胺抗感染, 予以异烟肼、利福平、乙胺丁醇抗结核治疗, 症状缓解后换用克拉霉素及异烟肼对症治疗。入院 4 d 前突发高热, 体温最高 38.9℃, 伴意识不清, 呼之不应, 上肢颤抖, 再次请本院医师会诊, 考虑脑膜炎进展, 继续予以美罗培南及利奈唑胺抗感染治疗, 症状缓解, 但仍有间断性低热, 为进一步诊治转入本院。既往史: 5 年前因过敏性肺炎, 自服泼尼松治疗(剂量不详), 10 个月前因肺纤维化行左肺移植术, 术后服用他克莫司治疗, 10

个月前诊断糖尿病, 口服阿卡波糖, 注射精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R) 控制血糖, 血糖控制良好。

入院查体: 体温 36℃, 心率 92 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 110/81 mmHg; 嗜睡状态。

入院诊断: ①颅内感染: 细菌性? 结核性? 病毒性? ②肺炎; ③肺纤维化, 左肺移植术后; ④糖尿病。

1.2 治疗过程 临床药师针对患者病情, 根据患者肝肾功能, 协同医师制定联合用药方案: 美罗培南 1 g, 静脉滴注, q 8 h; 异烟肼注射液 0.3 g, 静脉滴注, q 12 h; 利福平注射液 0.45 g, 静脉滴注, qd; 吡嗪酰胺 0.5 g, 口服, tid; 乙胺丁醇 0.75 g, 口服, qd; 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, 静脉滴注, qd。

入院第 4 日, 患者痰培养回报嗜麦芽窄食单胞菌, 仅左氧氟沙星中介, 其余均耐药。停用美罗培南, 给予哌拉西林钠他唑巴坦钠 3.375 g, 静脉滴注, q 8 h; 左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g, 静脉滴注, qd。他克莫司回报血药浓度偏低, 予以调整剂量 1.5 mg, bid, 首剂 2 mg。同时外院脑脊液回报星型诺卡氏菌, 加用复方磺胺甲恶唑片(TMP-SMZ) 4 片, 口服, bid。入院第 7 日, 患者白细胞 $3.67 \times 10^9/L$, 血小板 $87 \times 10^9/L$, TMP-SMZ 调整剂量为 2 片, 口服, bid, 加用利可君 20 mg, tid。入院第 10 日, 患者白细胞 $1.80 \times 10^9/L$, 血小板 $11 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $3.27 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 105 g/L, 停用 TMP-SMZ, 给予叶酸片 5 mg, tid。入院第 13 日, 患者白细胞 $3.3 \times 10^9/L$, 血小板 $45 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.27 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 111 g/L, 血压 87/49 mmHg, 血氧饱和度 68%~94% 之间, 家属放弃治疗, 予以出院。

2 用药分析与药学监护

2.1 初始用药方案 患者不除外结核性脑膜炎,对于移植受者抗结核治疗,建议使用与当地普通人群相同的结核病治疗方案:短程化疗,推荐 2HRZE/4HR^[1]。由于利福平对免疫抑制剂的代谢干扰,药师建议对他克莫司监测血药浓度,及时调整用药剂量,医师采纳。因不除外细菌性脑膜炎,延用外院治疗方案,给予美罗培南,同时临床药师根据患者肾功能,通过计算肌酐清除率,确定给药剂量和初始给药方案。

2.2 细菌感染治疗方案 入院第 4 日,患者痰培养回报嗜麦芽窄食单胞菌,仅左氧氟沙星中介,其余均耐药。研究显示,慢性呼吸道疾病、免疫功能低下、重度营养不良、低蛋白血症、肿瘤化疗、重症监护病房(ICU)入住时间长、气管插管或气管切开、留置中心静脉导管、长期接受广谱抗菌药物尤其是碳青霉烯类抗菌药物治疗是嗜麦芽窄食单胞菌感染的易患因素^[2]。此患者为肺移植病人,此前曾多次入住重症监护病房,长期接受广谱抗菌药物治疗,考虑嗜麦芽窄食单胞菌为致病菌,根据药敏结果可选择氟喹诺酮类联合 β -内酰胺酶抑制剂^[3],采用哌拉西林钠他唑巴坦钠合理。当日下午外院回报脑脊液培养星型诺卡菌,诺卡菌感染治疗首选磺胺类药物,其他药物包括阿米卡星、四环素、亚胺培南、三代头孢等也有一定的疗效^[4]。此患者选择 TMP-SMZ 4 片,口服, bid, 剂量偏大,药师建议减量,医师考虑患者病情重,未采纳。

2.3 药品不良反应 入院第 7 日,患者白细胞、血小板开始下降,医师首先考虑为抗结核药物所致,在治疗过程中,当白细胞在 $(3.0 \sim 4.0) \times 10^9/L$ 、粒细胞正常、血小板大于 $50 \times 10^9/L$,可在严密观察下继续抗结核治疗^[5]。TMP-SMZ 导致的全血细胞减少多发生在具有严重基础疾病患者中,如血液系统肿瘤、移植患者等^[6]。此患者为肺移植病人,且使用 TMP-SMZ 剂量偏大,药师认为不能除外为 TMP-SMZ 导致的不良反应。根据当前检验结果,药师建议继续使用抗结核药物,将 TMP-SMZ 减量至 2 片, bid, 医师采纳。入院第 10 日患者全血细胞进一步降低,药师建议停用 TMP-SMZ,并加用叶酸片。

2.4 患者用药注意事项 ①他克莫司主要经肝脏 CYP450 酶系统代谢,利福平是 CYP 的强效诱导剂,他克莫司与其合用时能通过肝脏及小肠的 CYP 促使其血药浓度下降,提示医师若停用利福平需重新调整他克莫司剂量,或者改用对他克莫司影响小,药效与利福平相当的利福布丁。②复方磺胺甲恶唑片易致结晶尿、血尿和管型尿,嘱咐医师保证患者入量,保持高尿量;并定期检查尿常规,根据情况决定是否碱化尿液。

3 讨论

3.1 肺移植常见及最严重并发症为感染,其主要致病微生物包括细菌、真菌、病毒,而革兰阴性杆菌为院内主要条件致病菌^[7]。移植后出现感染症状,病原菌检测结果未回报时,可及时依经验性给予广谱抗菌药物以覆盖可能的致病菌。故在感染初期,该患者在外院选用美罗培南联用利奈唑胺抗感染治疗,治疗有效,转入本院后,仍用美罗培南继续抗感染治疗。但入院后第 4 日痰培养回报为嗜麦芽假单胞菌,该菌对于此患者应为致病菌^[2],而碳青霉烯类对嗜麦芽假单胞菌天然耐药^[8],故立即停用美罗培南,改为哌拉西林钠他唑巴坦钠。

3.2 诺卡菌广泛存在于土壤中,为需氧型放线菌,星型诺卡菌、巴西诺卡菌为常见病原菌,好发于免疫力低下者,如艾滋病、移植者、白血病、肾功能不全、糖尿病等^[9,10]。肺移植患者,诺卡菌肺部感染发生率为 2.1%^[11]。Hall 等^[12]报道在对 363 名心脏移植和 54 名心脏肺移植患者中,移植后 13 例发生的颅内感染,有 2 例为诺卡菌感染。由于诺卡菌感染临床症状无特异性,细菌培养困难,常延误治疗,导致高病死率^[13],因此早期诊断和治疗非常重要。目前磺胺类药物单用或者联用仍然是治疗诺卡菌感染的首选方案。《桑德福抗微生物治疗指南》推荐,诺卡菌感染首选为 TMP-SMZ + 亚胺培南^[14],该患者为颅内感染诺卡菌,亚胺培南难以透过血脑屏障,且已经使用哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染治疗,因此选择加用 TMP-SMZ 治疗。在剂量选择上,指南推荐 TMP 15 mg/kg \cdot d⁻¹, SMZ 75 mg/kg \cdot d⁻¹ 分 2~4 次静脉注射或口服。患者体重 50 kg,应给予 TMP 0.75 g, SMZ 3.75 g,约为 TMP-SMZ 4 片, q12 h。但高于 TMP-SMZ 说明书中提到的治疗细菌性感染的剂量,对于肺移植患者,推测不良反应发生风险可能增加^[15]。随后出现的血象变化也证实了这一推测。Heimpel 等^[16]认为 TMP-SMZ 导致血液系统改变主要通过两个方面,一方面 TMP 是抑制二氢叶酸还原酶,导致“巨幼细胞性贫血”样改变,并具有剂量依赖性。另一方面 SMZ 可能引起特异性免疫介导的反应,主要表现为白细胞和血小板破坏增多和数量减少。对 TMP-SMZ 相关血液系统严重不良反应的处理,目前的经验治疗,包括停用 TMP-SMZ 和补充叶酸^[17]。本文患者经停用 TMP-SMZ 和补充叶酸后 3 d,血象开始逐渐上升,进一步证实了患者全血细胞减少为 TMP-SMZ 导致的不良反应。

4 结语

临床药师在对本例患者实施药学监护过程中,参与了初始用药方案的制订,并根据患者病情发展、检验

指标的变化,及时调整用药方案。分析药品不良反应,积极向医师建议治疗措施,减少不良反应带来的损伤。在本例患者的药学监护中,药师不仅参照指南,还根据患者情况具体分析,促进了患者合理用药,充分体现了药学监护在临床治疗中的价值。

参考文献

- 1 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国器官移植术后结核病临床诊疗指南[J]. 中华移植杂志,2016,10(2):50
- 2 Broeke J S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen[J]. Clin microbiol Rev 2012,25:241
- 3 周华,李光辉,卓超,等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志,2013,93(160):1206
- 4 孟莹,李旭,佟万成,等. 利奈唑胺治疗播散性诺卡菌感染文献复习[J]. 实用医学杂志,2010,26(5):890-891
- 5 曹汴川,钟利. 抗结核药物不良反应及防治[J]. 国外医药·抗生素分册,2014,35(2):75
- 6 Kocak Z, Hatipoglu C A, Ertem G, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rash and fatal hematologic disorders[J]. J Infect, 2006,52(2):49-52
- 7 李赛琪,潘雁,翁薇琼,等. 肺移植术后肺部感染的流行病学、病原学和预后因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2014,22(10):951

- 8 Safdar A, Rolston K V. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer [J]. Clin Infect Dis 2007,45(12):1602-1609
- 9 Brooke J S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen[J]. Clin Microbiol Rev 2012,25(1):2-41
- 10 Husain S, McCurry K, Dauber J, et al. Nocardia infection in lung transplant recipients. [J]. Heart Lung Transplant, 2002,21(3):354-359
- 11 Sanchez M B, Hernandez A, Martin J L. *Stenotrophomonas maltophilia* drug resistance[J]. Future Microbiol 2009,4(6):655-660
- 12 Hall WA, Martinez A J, Dummer J S, et al. Central nervous system infections in heart and heart-lung transplant recipients[J]. Arch Neurol, 1989,46(2):173-177
- 13 Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center[J]. Infection 2010,38(2):89-97
- 14 桑福德. 抗微生物治疗指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社,2014:7
- 15 Martí nez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2008,14(3):219-227
- 16 Heimpel H, Raghavachar A. Hematological side effects of co-trimoxazole[J]. Infection, 1987,15(s5):248-253
- 17 许珺,张峤,韩宁,等. TMP-SMZ 治疗肺孢子菌肺炎后血象变化 1 例[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6(1):57

(上接第 24 页)

- 5 张伟,刘建芳,赵彩霞. 口服固体制剂溶出度测定方法的研究与应用进展[J]. 中国医药导报,2016,13(3):48-50,63
- 6 陈威,尹长江,刘翠哲,等. 测定栀子金花丸中三种成分的含量及栀子苷的溶出度[J]. 天津药学,2015,27(3):4-6
- 7 蒋范任,蔡洪鲲,周翀,等. 反相高效液相色谱法同时测定栀子金花丸中栀子苷、小檗碱、黄芩苷、大黄酸、大黄素、大黄酚的含量[J]. 中南药学,2015,13(2):172-176
- 8 王志强,吴继禹,张秀华. 用 Excel 软件对溶出数据进行多种曲线拟

合和处理[J]. 海峡药学,2006,18(1):47-49

- 9 玄敏,程雪梅,王峥涛,等. 不同厂家龙胆泻肝丸中龙胆苦苷、栀子苷、黄芩苷的溶出度测定和比较[J]. 中成药,2016,38(4):790-795
- 10 王昕,唐素芳,高立勤. 溶出曲线相似性的两种评价方法[J]. 天津药学,2011,23(1):53-56
- 11 孙婷,姜建国,郭永辉,等. 不同厂家比沙可啶肠溶片仿制制剂与参比制剂溶出曲线的相似性评价[J]. 中国药房,2017,28(9):1268-1271