

· 合理用药 ·

石棉肺合并肺部铜绿假单胞菌感染患者的药学监护

聂晓静, 白荷荷, 韩小年 (西安市中心医院, 西安 710003)

摘要 目的: 探讨肺部铜绿假单胞菌感染患者抗感染治疗过程中的药学服务实践。方法: 临床药师参与 1 例石棉肺合并肺部铜绿假单胞菌感染患者的抗感染治疗全过程, 从药物选择、给药剂量、给药间隔等方面优化抗感染治疗方案, 并密切监测药品不良反应。结果: 患者病情得到有效控制, 治疗 29 日后出院。结论: 临床药师对患者抗感染治疗进行个体化用药监护, 适当干预, 协同临床优化治疗方案, 保障用药安全、有效、合理。

关键词: 药学监护; 石棉肺; 铜绿假单胞菌感染; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)09-0984-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.09.004

Pharmaceutical Care for One Patient with Asbestosis and Pseudomonas Aeruginosa Infection

Nie Xiaojing, Bai Hehe, Han Xiaonian (Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract Objective: To discuss the pharmaceutical care practice for a patient with pseudomonas aeruginosa infection in the process of anti-infective therapy. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the whole anti-infective therapy of a patient with asbestosis and pseudomonas aeruginosa infection in order to optimize the therapeutic regimen in respects of drug selection, drug dosage, and the interval of medication. Moreover, the adverse drug reactions were intensively monitored. **Results:** The Patient was cured and discharged 29 days after the therapy. **Conclusions:** Clinical pharmacists should provide individualized anti-infective therapy and appropriate intervention for the patients together with the clinically optimized treatment programs to guarantee safe, effective and reasonable drug use.

Keywords: pharmaceutical care; asbestosis; pseudomonas aeruginosa infection; adverse drug reaction; rational drug use

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 属于条件致病菌, 广泛分布于自然界中, 少量定植于人体消化道、呼吸道等部位。当人体正常防御体系受损时可导致 PA 感染, 临床多见于长期应用激素、机械通气、免疫缺陷或使用多种广谱抗菌药物等情况, 是医院获得性感染重要的条件致病菌^[1]。

下呼吸道是医院内细菌感染最常见的发生部位, 结构性肺病变患者是 PA 感染的高发人群。PA 的耐药机制比较复杂, 可通过产生各种 β -内酰胺酶、青霉素结合蛋白的改变、外膜通透性减低和主动外排系统等对多数抗菌药物产生耐药^[2], 给临床防治带来更大的挑战。笔者作为临床药师参与 1 例石棉肺

合并PA感染患者的抗感染治疗过程，协助临床制定抗感染治疗方案，最终控制了病情，达到预期效果并好转出院。

1 资料与方法

1.1 病例摘要

患者，女，53岁，身高156 cm，体重43 kg。因“间断胸闷、气喘15年，加重1周”于2016年3月31日入院。患者1981-2006年从事石棉制品生产工作，工作中长期接触石棉尘，无特殊防护措施。15年前出现间断胸闷、气喘、咳痰、咯血等症状。2006年在西安市疾病预防控制中心诊断为石棉肺贰期。曾多次入院进行抗感染治疗，主要治疗药物为β-内酰胺类和碳青霉烯类。1周前，患者自感胸闷、气喘再次加重，间断咳嗽、咳黄色粘痰，无咯血及发热。自服百令胶囊、头孢地尼片等治疗，疗效欠佳。门诊以“石棉肺贰期”之诊断收入职业病中毒科。入院查体：体温36.2℃，脉搏80次/分，呼吸21次/分，血压180/100 mmHg。意识清楚，精神欠佳。双肺呼吸音粗，可闻及散在湿性啰音及胸膜摩擦音。

1.2 辅助检查

白细胞： $4.63 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性细胞百分率：77.4%，超敏C-反应蛋白（high sensitive C-reactionprotein, hs-CRP）： $>5.0 \text{mg} \cdot L^{-1}$ ，多次痰培养均提示PA感染，药物敏感性试验结果显示，分离菌对头孢菌素类、碳青霉烯类、氯霉素

类、四环素类耐药，对喹诺酮类中介，仅对阿米卡星和多黏菌素敏感。4月14日，胸部CT提示：右肺及左肺下叶支气管扩张合并感染，双肺下叶肺大泡，右侧胸膜增厚。

2 主要治疗经过

入院后给予抗感染、改善肺循环、调节机体免疫功能、改善肺功能等治疗。抗感染方面，初始给予美罗培南1 g，静脉滴注，q8 h。用药7 d后调整为亚胺培南西司他丁1 g，静脉滴注，q12 h，患者自感发热，测体温最高38.5℃。治疗7 d后患者仍发热，体温最高39℃，血常规：白细胞 $17.61 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性细胞百分率84.3%，hs-CRP $>5.0 \text{mg} \cdot L^{-1}$ ，C反应蛋白（C-reactionprotein, CRP） $>200 \text{mg} \cdot L^{-1}$ ；再次做痰培养结果为耐碳青霉烯类PA，对哌拉西林他唑巴坦和喹诺酮类中介，对阿米卡星和多黏菌素敏感；临床药师会诊，建议调整抗感染治疗方案为亚胺培南西司他丁加量至1 g，静脉滴注，q8 h，联合阿米卡星 $15 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，静脉滴注，qd。治疗3 d，患者仍有持续性发热，临床药师会诊，建议停用亚胺培南，改为哌拉西林他唑巴坦4.5 g，静脉滴注，q8 h，阿米卡星剂量维持不变。调整方案第二天，患者体温下降，维持该治疗方案。4月22日，临床药师回访，患者体温恢复正常，36.4℃，之后未再出现发热症状，病情缓解，于入院第29天出院。具体治疗方案及体温变化过程见图1。

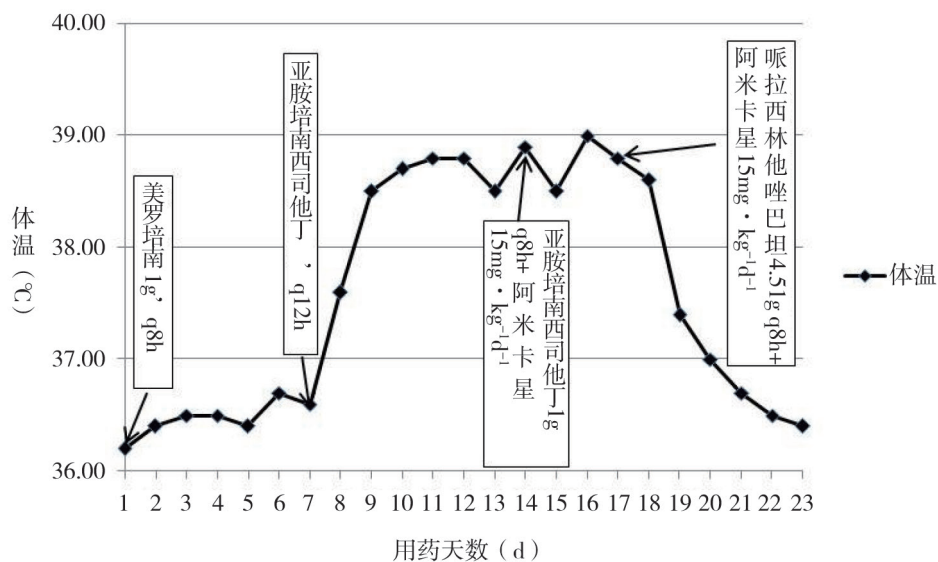


图1 抗感染治疗过程中患者的体温变化

3 用药监护

3.1 判断培养出的PA是否为致病菌

PA为人体定植菌,一般情况下受到正常菌群的抑制不致病,当机体抵抗力降低或皮肤黏膜受损时可引起感染,慢性肺部疾病、烧伤、肿瘤化疗和血液病等患者为易感者^[3]。该患者为中老年女性,患石棉肺15年,具有PA感染的危险因素,且连续3次痰培养标本采集过程规范,排除污染菌的可能,故判断分离出的PA为致病菌。

3.2 分析药敏试验结果

连续3次药敏试验结果均显示,该分离菌对头孢菌素类、碳青霉烯类、氯霉素类、四环素类耐药,对喹诺酮类中介,仅对阿米卡星和多黏菌素敏感。因此,考虑该患者培养出的PA为多重耐药菌。

3.3 确定治疗方案

常用于PA感染治疗的药物包括抗PA青霉素和头孢菌素、氨基糖苷类、氟喹诺酮类及碳青霉烯类等^[4-5]。参考《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》^[6],对于分离菌为耐药PA感染患者的初始治疗应采用联合治疗,且 β -内酰胺类抗生素与氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物联用均可提高对PA的抗菌活性,而氨基糖苷类对 β -内酰胺类的增效作用略强于氟喹诺酮类,国内外指南均推荐抗PA β -内酰胺类+氨基糖苷类的联合治疗方案。因此,在患者应用亚胺培南西司他丁7 d无效后,临床药师首次介入,结合药敏结果,建议加用阿米卡星 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;另外,依据抗菌药物PK/PD理论,由于亚胺培南属于时间依赖性抗菌药物,建议将用法用量调整为 $1\text{ g}\text{ q}8\text{h}$,延长药物与PA接触时间,且因该药物抗菌后效应持续时间较长,可通过延长滴注时间提高对PA感染的疗效,因此建议缓慢持续静脉滴注2 h。维持该方案治疗3 d,效果不佳,临床药师第二次介入。由于患者已使用碳青霉烯类抗菌药物2周,且痰培养提示分离菌已对碳青霉烯类耐药,故建议将亚胺培南西司他丁更换为抗PA青霉素类药物哌拉西林他唑巴坦 4.5 g ,静脉滴注, $\text{q}8\text{h}$,阿米卡星剂量维持不变。考虑阿米卡星有耳毒性和肾毒性,且其不良反应与疗程过长相关,因此治疗期间需密切关注患者有无听力变化并监测患者肾功能,推荐疗程为10~14 d。应用该治疗方案24 h后患者体温下降,用药过程中未出现听力变化和肾功能损害。

3.4 治疗效果

患者使用哌拉西林他唑巴坦联合阿米卡星的抗感染治疗方案24 h后体温下降;3 d后体温恢复正常;再巩固用药4 d,患者未再发热,复查血常规、CRP、降钙素原(procalcitonin, PCT)指标均恢复正常,感染得到控制,停药。

3.5 药物相互作用

该患者高血压病史8年,血压最高 $180/100\text{ mmHg}$,平日口服苯磺酸左旋氨氯地平片及卡托普利片进行降压治疗,血压控制良好。经查阅资料,苯磺酸左旋氨氯地平片及卡托普利片与患者使用的抗感染药物并无相互作用,故不影响该患者的抗感染治疗。

4 讨论

近年来,PA感染的流行病学特点突出表现在两个方面:一是院内感染,尤其是肺部感染的发病率不断增加;二是PA的耐药率居高不下^[6]。

由于PA在呼吸道的定植极为常见,目前临床上对PA所致下呼吸道感染的最大困惑是如何区分分离到的PA是定植菌还是感染菌。PA-HAP(医院获得性肺炎, HAP)很少血培养阳性,所以难以通过血培养确定病原学诊断,判断感染与否的证据主要来自呼吸道标本,当呼吸道标本PA培养阳性时,应结合临床情况进行仔细分析,首先考虑患者是否存在肺部感染的临床与实验室表现,是否有PA感染的危险因素^[7]。该患者石棉肺病史15年,每年都因发热、肺部感染入院接受抗感染治疗,具有PA感染的危险因素,存在胸闷、气喘、咳嗽、咳黄色粘痰等肺部感染的临床表现,且多次痰培养结果均为PA,故判断该患者为PA感染。

由于细菌耐药性的不断增加,导致MDR、XDR甚至PDR菌株不断增多,临床上对PA下呼吸道感染的治疗面临越来越多的困难。我国HAP临床调查结果显示,PA对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达70.7%和48.8%^[8]。值得注意的是,2012年CHINET细菌耐药性检测结果显示,PA对碳青霉烯类的耐药率竟高于青霉素类和头孢菌素类^[9]。MDR-PA下呼吸道感染患者应采用联合治疗方案。某些联合治疗方案存在不同程度的协同作用,如碳青霉烯类联合阿米卡星体外抗MDR-PA时46.0%呈现部分协同作用^[10]。可供选择的方案有抗PA β -内酰胺类+氨基糖苷类,或抗PA β -内酰胺类+抗PA

喹诺酮类, 或抗PA喹诺酮类+氨基糖苷类。阿米卡星对PA的敏感度很高, 达到82.3%, 但不建议单独应用于肺部感染, 通常与抗PA β -内酰胺类联合使用, 另外, 该患者用药疗程长, 后期分离菌已对碳青霉烯类和头孢菌素类耐药, 此时以对PA活性最强的青霉素类药物哌拉西林他唑巴坦替代亚胺培南西司他丁不失为一个很好的选择。

参考文献:

- [1] 钱远宇. 多重耐药铜绿假单胞菌感染的临床治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(3): 25-28.
- [2] 徐修礼, 陈潇, 刘家云, 等. 铜绿假单胞菌的耐药机制与抗菌药物联合应用性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(9): 1201-1204.
- [3] 郝士卿, 杨浩宁, 尤文文, 等. 372株铜绿假单胞菌的临床分布特点及耐药性分析[J]. 临床合理用药, 2017, 10(1A): 154-158.
- [4] 王春媛, 白艳玲, 常纪, 等. 2013-2015年医院下呼吸道标本铜绿假单胞菌检出率及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(19): 4342-4344.
- [5] 官碧琼, 许静, 罗子玲. 住院患者抗菌药物应用及细菌耐药性分析[J]. 中国药事, 2014, 28(6): 684-688.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.
- [7] 黄秋兰, 封卫征, 范德平, 等. 多药耐药铜绿假单胞菌感染危险因素的荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5): 970-972.
- [8] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10): 739-746.
- [9] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.
- [10] Song W, Woo H J, Kim J S, et al. In Vitro Activity of Beta-lactams in Combination with Other Antimicrobial Agents Against Resistant Strains of Pseudomonas Aeruginosa[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1): 8-12.

(收稿日期 2017年2月16日 编辑 邹宇玲)