

临床药师参与 1 例食管上段鳞癌合并肺部及腹腔感染患者的药学监护

宋继辰¹, 唐秀花², 贾立华^{3*} (1. 中国人民解放军 31697 部队, 大连 116104; 2. 军事医学科学院附属医院, 北京 100071; 3. 国家电网北京电力医院, 北京 100073)

摘要 目的: 探讨临床药师在 1 例食管上段鳞癌合并肺部及腹腔感染患者治疗中的作用。方法: 临床药师参与患者药物治疗过程, 协助医师多次调整抗菌药物, 优化治疗方案。经验治疗阶段应用美罗培南 1 g, ivgtt, q8 h (持续泵入时间大于 3 h), 联合使用盐酸万古霉素 1 g, ivgtt, q12 h 抗感染; 目标治疗阶段依据两次腹水细菌培养结果及药敏, 增加环丙沙星注射液 0.4 g, ivgtt, q12 h, 氟康唑注射液 200 mg, ivgtt, qd, 感染指标呈下降趋势, 采用哌拉西林他唑巴坦 2.5 g, ivgtt, q8 h 降阶梯治疗; 依据痰培养检出嗜麦芽寡糖单胞菌和溶血葡萄球菌, 停用哌拉西林他唑巴坦, 增加复方磺胺甲噁唑 2 片, po, q12 h, 联合头孢哌酮舒巴坦钠注射液 3 g, ivgtt, q8 h, 覆盖阳性球菌抗感染。结果: 医生采纳了临床药师的建议。经过 21 天治疗患者感染指标得到明显控制并出院。结论: 临床药师依据腹腔感染常见致病菌与药敏结果分析感染可能致病菌, 配合医师采用降阶梯治疗方案多次调整抗菌药物, 根据血药浓度判断用药效果, 最大限度地减少药物对患者肝肾功能的损伤。

关键词: 临床药师; 食管上段鳞癌; 肺部感染; 腹腔感染; 药学监护

中图分类号: R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0038-07
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.007

On the Role of Clinical Pharmacists in Pharmaceutical Care of a Patient with Upper Esophageal Squamous Cell Carcinoma Associated with Pulmonary and Abdominal Infection

Song Jichen¹, Tang Xiuhua², Jia Lihua^{3*} (1. 31697 Army of PLA, Dalian 116104, China; 2. Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China; 3. Beijing Electric Power Hospital, State Electric Grid Co., Beijing 100073, China)

Abstract Objective: To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of a patient with upper esophageal squamous cell carcinoma associated with pulmonary and abdominal infection. **Methods:** The clinical pharmacists participated in the treatment of patients with drugs, helped doctors repeatedly adjust the antibiotics and optimized treatment. In the empiric therapy stage, meropenem ivgtt, 1 g, q8 h (continuous infusion pump for more than 3 hours) was used. Vancomycin hydrochloride 1g, ivgtt q12 h was used in combination. In the target therapy stage, ciprofloxacin 0.4 g, ivgtt, q12 h and Fluconazole 200 mg, ivgtt, qd were added on the basis of the

twice ascites bacterial culture results and drug sensitivity. Infection index showed a downward trend. Pharmacists recommended the use of piperacillin/tazobactam De-escalation therapy. Piperacillin/tazobactam were stopped according to sputum culture result of *Pseudomonas maltophilia oligosaccharide* and *Staphylococcus haemolyticus*. Compound sulfamethoxazole tablets 2 tablet, po, q12 h, combined with cefoperazone/sulbactam 3 g, ivgtt, q8 h were administrated to treat the infection caused by gram-positive cocci. **Results:** Doctor adopted clinical pharmacists' recommendations. The infection index of the patient was significantly controlled after 21 days of treatment and the patient was discharged. **Conclusion:** Based on common pathogenic bacteria of abdominal infections and drug susceptibility analysis of pathogenic bacteria, clinical pharmacists repeatedly adjusted the antibiotics using de-escalation therapy. The clinical pharmacists also determined the medication effect according to the blood drug concentration to minimize the damage of the drugs on the function of liver and kidney of the patient.

Keywords: clinical pharmacists; upper esophageal squamous cell carcinoma; pulmonary infection; abdominal infection; pharmaceutical care

食管癌是一种常见的上消化道恶性肿瘤，目前被列为全球第九大恶性疾病，临床上胸中段食管癌较多见，中国高发区以鳞癌为主，占80%以上^[1]。据国际癌症研究署2008年世界癌症发病与死亡报告，食管癌全球48.16万例，中国25.92万例，占51.92%。2003–2007年中国32个肿瘤登记区资料显示，食管癌死亡率为15.39/10万，吸烟和过度饮酒是食管癌发生的重要因素^[2]。常见的治疗方案以手术切除病灶结合辅助化疗为主要治疗手段。食管癌患者属免疫力低下群体，特别是年龄大于60周岁，吸烟史大于20年患者，术后易发生肺部及其他部位的感染^[3]。本文介绍临床药师参与食管上段鳞癌合并肺部和严重腹腔感染患者的治疗过程，根据患者的病情制定合理的个体化用药方案，并实施临床药师相关的药学监护。

1 病史摘要

患者，男，81岁，身高178 cm，体重70 kg，既往高血压病病史30余年，房颤病史20余年，前列腺增生病史10余年，现口服硝苯地平缓释片、胺碘酮、爱普列特等药物治疗，症状可控。患者有20年吸烟史、30年饮酒史。患者于2015年5月出现进食哽咽感，进食后呕吐，症状进行性加重，2015年12月行PET-CT检查提示食管癌，胃镜取活检病理显示：低分化鳞状细胞癌，部分纵隔淋巴结转移可能。2015年12月至2016年1月行食管病灶局部放疗，DT：60Gy/2Gy/30f，放疗结束后患者进食哽噎较前略好转，期间曾行多次化疗，2016年6月7日行DSA下食管支架成形术，术后患者偶有咽部异物感

伴饮水呛咳，进食恢复正常，应用替吉奥单药化疗4周期。专科检查ECOG 1分，疼痛NRS 0–1分。

2016年9月22日，患者因“出现进食困难”再次入院，查血常规WBC $7.91 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，中性粒细胞百分比(N%) 78.9%，无发热、寒战等症状，无明确感染指征。复查胃镜示支架上缘新生物形成，考虑与食管癌病灶进展相关，患者不能进食。为解决梗阻问题，于2016年9月26日，在静脉麻醉下行内镜下胃造瘘术(PEG)，术前未进行胸部CT检查和未使用任何抗感染药物预防。

2 抗感染治疗的药物分析及药学监护

2.1 经验性抗感染治疗阶段

2016年9月27日，术后第一天，患者咳嗽、咳白痰，痰粘不易咳出，查血常规：WBC $22.14 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N%93.4%。出凝血示：D-Dimer $3538 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，血气分析示：PO₂47.5 mmHg，PCO₂ 45 mmHg，提示I型呼吸衰竭。医生结合患者呼吸道症状考虑为肺部感染，给予注射用头孢哌酮舒巴坦3 g，ivgtt，q12 h初始抗感染治疗，效果不明显，留取患者痰培养标本查找致病菌。患者术后出现腹痛，查腹部CT及超声均提示存在腹腔积液，不排除腹腔内出血或感染。医生建议行腹腔积液穿刺术，留取积液标本送细菌及真菌培养，并邀请重症医学科医生会诊，结合患者呼吸道相关症状及腹腔积液，考虑存在重症感染，感染灶为肺部及腹腔，建议应用注射用亚胺培南西司他丁钠 0.5 g，ivgtt，q8 h，联合注射用奥硝唑 0.5 g，ivgtt，q12 h，覆盖需氧菌和厌氧菌株，革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起的混合感

染, 抗感染治疗3天, 感染指标仍渐进性升高。

2016年9月29日, 临床药师第一次受邀参与药物治疗方案选定。根据美国外科感染学及美国感染病学会(IDSA)指南^[4], 病情严重程度需根据患者的年龄、生理状况和基础情况进行APACHE II评分。

药师分析患者高龄、低白蛋白水平、恶性肿瘤全身转移、肺部感染合并腹腔感染, 感染可能更严重。患者既往治疗失败及应用广谱抗菌药物亚胺培南注射液, 在患者感染部位不除外耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)定植或可能感染MRSA, 应行经验性抗MRSA治疗, 抗感染经验治疗还需要覆盖肠球菌, 推荐应用万古霉素^[5], 指南推荐的证据等级为A-III。根据文献^[6], 上消化道含有相对较少的微生物, 每毫升小于($10^3 \sim 10^5$)菌株, 主要有革兰阳性、革兰阴性需氧和间性厌氧菌感染。因此, 抗感染治疗药物也要兼顾覆盖革兰阴性菌, 调整抗感染治疗方案: 美罗培南注射液1 g, ivgtt, q8 h, 用50 mL生理盐水溶解后微量泵输入, 输入的时间延长至3 h以上。根据患者肌酐清除率, 选择注射用盐酸万古霉素1 g, ivgtt, q12 h与美罗培南注射液联合使用, 输注时间大于1 h。患者肌酐 $139 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 为保证治疗效果和减少不良反应, 药师建议在给药第5剂前留取血标本测定万古霉素谷浓度。同时加强呼吸、改善患者循环支持治疗, 医生采纳临床药师提出的抗感染治疗方案建议。

2.2 目标性抗感染治疗阶段

2016年9月30日, 药师第二次参与药物治疗方案选定。患者WBC $25.30 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、超敏C反应蛋白(S-CRP) $193.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 体温 38.1°C 。患者2次腹水普通细菌和厌氧菌培养结果为铜绿假单胞菌和咽峡炎链球菌, 药敏试验对美罗培南、环丙沙星、万古霉素敏感。痰真菌培养结果为白色假丝酵母菌, 药敏试验对伏立康唑、氟康唑敏感。临床药师针对培养出的细菌, 建议增加氟喹诺酮类药物环丙沙星 0.4 g , ivgtt, q12 h抗铜绿假单胞菌; 氟康唑注射液 200 mg , ivgtt, qd抗真菌感染。其他的抗感染治疗药物可覆盖病原菌且药敏提示敏感, 可继续正常剂量使用, 治疗中查万古霉素血药谷浓度为 $17.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 在指南推荐谷浓度范围之内^[7], 患者高龄且高血压、房颤病史合并使用呋塞米, 是万古霉素产生肾毒性的主要危险因素^[8], 临床药师提出

连续使用万古霉素可能会造成患者耳毒性和肾毒性等不良反应, 建议监测患者的肾功能及患者听力变化, 待万古霉素达治疗疗程后明确致病菌及时调整治疗方案。持续治疗4 h后, 患者体温 37.3°C , WBC $20.87 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、S-CRP $150.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 感染指标继续呈下降趋势, 2次痰细菌培养为鲁氏不动杆菌和溶血葡萄球菌, 痰真菌培养为白色假丝酵母菌, 现阶段抗感染治疗药物根据药敏试验可覆盖, 继续目前治疗方案。

2016年10月7日, 药师参与第三次药物治疗方案选定。患者WBC $12.28 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、N%91.0%、体温 36.4°C , 食道造瘘口处有渗液, 细菌培养结果为阴性, 真菌培养为热带假丝酵母菌, 临床药师查阅相关文献, 根据刘一婷^[9]关于“热带假丝酵母菌感染与药敏分析”中描述, 热带酵母菌广泛分布于自然界, 属机会致病菌, 在痰液中和尿液样本中检出率较高, 结合患者腹水真菌培养结果阴性、痰涂片查真菌阴性, 得出造瘘口热带假丝酵母菌不是致病菌, 可能是正常菌群或定植, 国外对腹腔感染真菌定植患者是否使用抗真菌药物也存在争议^[10], 但常继发于免疫功能低下和患有基础疾病时导致腹腔感染, 为了患者的预后, 临床上应该引起重视, 继续抗真菌治疗。患者感染指标控制尚可, 临床药师建议停用美罗培南注射液、注射用盐酸万古霉素、乳酸环丙沙星, 调整抗感染药物为哌拉西林钠他唑巴坦钠注射液 2.5 g , ivgtt, q8 h, 继续抗感染治疗。

2016年10月11日, 临床药师参与第四次药物治疗方案选定。患者WBC $11.56 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、N%91.0%, S-CRP $42.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 体温 36.8°C , 感染指标继续下降, 但痰细菌培养结果为嗜麦芽寡糖单胞菌和溶血葡萄球菌, 药敏结果均对复方新诺明敏感, 停用哌拉西林他唑巴坦, 增加复方磺胺甲噁唑2片, po, q12 h, 联合头孢哌酮舒巴坦钠注射液 3 g , ivgtt, q8 h, 覆盖革兰阳性球菌抗感染。

2.3 临床感染指标转归

2016年10月18日, 患者咳嗽、咳痰较前好转, 体温 36.3°C , 双肺呼吸音粗, 右下肺可闻及少许湿罗音, 造口管周围无渗液, 双下肢无水肿。出院时WBC $6.51 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、S-CRP $18.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、N%76.7%, 痰真菌培养结果为无真菌生长, 感染指标大多降至正常范围, 抗感染治疗有效, 治疗过

程感染指标变化如表1所示。肝肾功能指标逐渐恢复正常，如图1~3所示。

表1 患者感染指标变化情况

日期	WBC/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	NEUT/%	S-CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	PCT/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$
9月27日(1)	15.50×10^9	90.80	/	/
9月27日(2)	22.14×10^9	93.40	/	/
9月27日(3)	22.41×10^9	93.50	/	/
9月28日	22.20×10^9	94.70	142	0.33
9月29日	30.09×10^9	92.80	222	/
9月30日	25.30×10^9	92.00	193	/
10月01日	20.87×10^9	92.50	150	/
10月02日	22.70×10^9	91.90	/	/
10月04日	15.17×10^9	90.00	103	/
10月05日	11.91×10^9	91.50	89	/
10月07日	12.28×10^9	91.00	73	/
10月09日	12.10×10^9	88.80	53	0.05
10月10日	11.56×10^9	88.00	42	/
10月13日	10.00×10^9	84.10	22	/
10月16日	6.51×10^9	76.70	18	/
正常值	$3.5 \sim 9.5 \times 10^9$	40 ~ 75	< 3	< 0.05

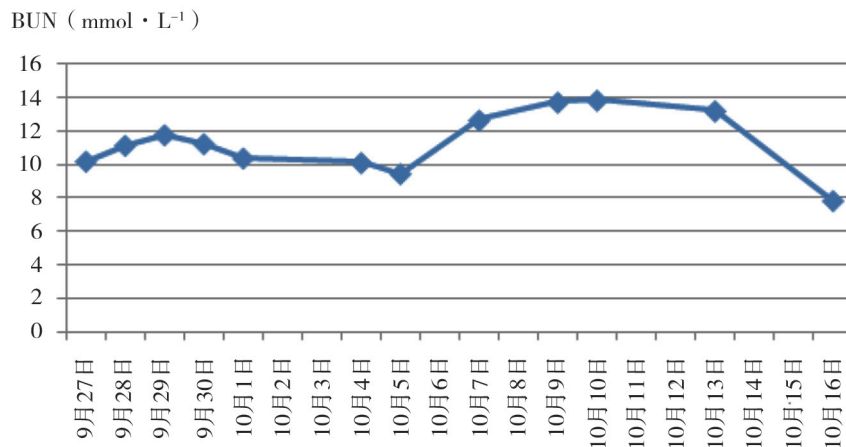


图1 患者BUN变化曲线

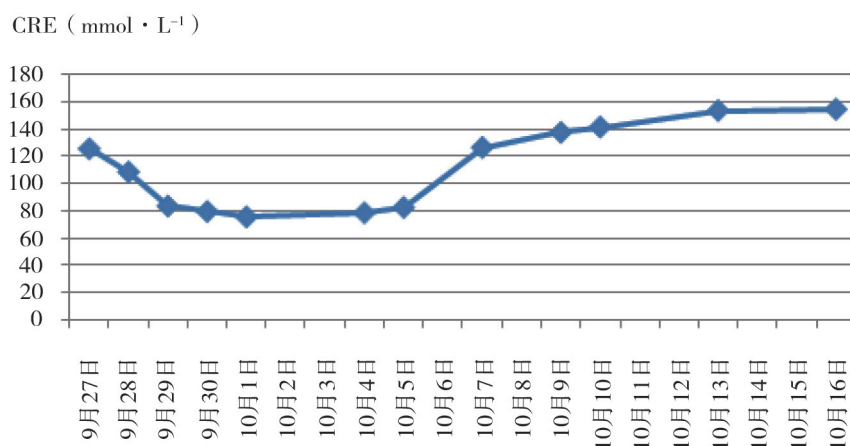


图2 患者CRE变化曲线

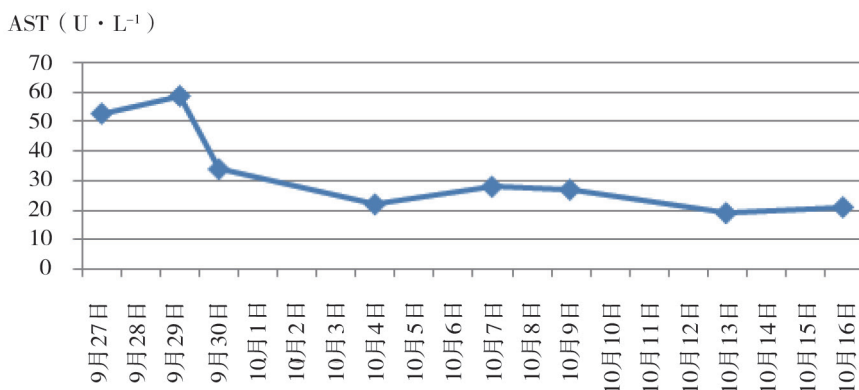


图3 患者AST变化曲线

2.4 分析患者感染相关危险因素及治疗失败原因

临床药师首次会诊患者,考虑宿主因素有高龄、肿瘤等基础性疾病,且在术后1周内发生感染,属感染高风险人群,应给予“重拳出击”,采用“降阶梯”抗感染给药方案,既往重症医学科给予注射用亚胺培南西司他丁联合注射用奥硝唑治疗方案,主要是基于患者腹腔感染的考虑,但用药后患者血象升高,感染控制不佳。分析治疗方案失败原因,主要考虑一方面由于细菌在腹腔接种量大,腹腔积液使机体表观分布容积增大,如果不采取引流措施会导致药物在感染部位的治疗浓度不足,进而难以对抗迅速繁殖的致病菌;其次,患者合并肺部感染,术后痰液引流不足,感染来源不能清除会造成肺部感染加重;再者,注射用亚胺培南西司他丁联合注射用奥硝唑方案对肠球菌的疗效较差,

腹腔感染需要考虑到肠球菌感染风险。

2.5 药学监护及抗感染治疗建议

临床药师根据患者的实际病情,首先建议医生应加强腹腔积液和痰液引流,同时加强病原学标本送检,调整方案:注射用美罗培南^[1]联合乳酸环丙沙星氯化钠注射液、注射用盐酸万古霉素。此方案可加强铜绿假单胞菌的治疗强度,同时覆盖复杂腹腔感染常见的肠球菌,并依据病原学标本回报结果及时调整用药方案。

对于先前使用过抗菌药物的高危患者,在治疗过程中较其他患者更易出现细菌耐药的情况,在最可能的感染部位获取标本,积极进行细菌培养。患者腹水细菌培养结果为嗜麦芽寡养单胞菌,依据细菌培养药敏结果,建议医生增加复方磺胺甲噁唑片治疗。临床药师对患者进行用药监护及对医生进

行用药教育,因为患者食道造瘘,给药后应加强磺胺类药物水化处理,同时监测患者尿量。为减少嗜麦芽寡养单胞菌的感染风险,将碳青霉烯类抗生素降级为 β -内酰胺复方制剂(注射用哌拉西林他唑巴坦钠)。临床药师对患者用药一周后进行疗效评价,一周后患者痰培养仍见嗜麦芽寡养单胞菌,建议调整用药方案停用注射用哌拉西林他唑巴坦钠,口服复方磺胺甲噁唑片联合注射用头孢哌酮舒巴坦钠,协同发挥药物的抗菌作用,医生采纳临床药师治疗建议,调整治疗方案。

临床上对抗菌药物的应用周期需要持续到感染指标和临床表现逐渐恢复正常。对于严重的腹腔感染,应定期多次对患者的血清降钙素原(PCT)进行检查,在国内外研究中PCT(第1日/第2日)比值可作为确定感染源的有效指标^[12],PCT诊断腹腔感染的阳性率比例要高于S-CRP诊断^[13],S-CRP主要不足是出现较慢,通常在损伤出现48 h后达到峰值。国外的研究^[14]中论证感染指标的升高幅度与PCT值升高呈正性线性关系。《重症监护和急诊医学年度更新2017版》^[15]关于经验性应用抗生素治疗感染周期对患者床旁PCT变化情况的研究认为:第1个24 h内的PCT的早期反应性有助于医生判断抗生素治疗的合理性,并且要对抗生素治疗2~3天后进行综合评估。如果临床症状改善,没有感染证据,微生物证据为阴性的话,需要根据PCT变化排除感染,若PCT升高应继续应用其他抗生素排除其他感染。因此,可以通过对PCT的变化趋势和微生物培养的阳性情况综合评价抗感染治疗效果,确定感染失败与否,选择停用抗生素或增加新的抗生素。

2.6 出院教育与用药指导

临床药师给予患者家属详细的出院教育,告知患者需遵医嘱继续按时服用伏立康唑胶囊0.2 g, po, qd, 复方磺胺甲恶唑 2片, po, bid。同时提醒患者在餐前1 h或餐后2 h服用伏立康唑胶囊,使药物充分吸收,用药两周后监测肝功能,避免发生肝损伤;叮嘱患者在服用复方磺胺甲噁唑片后应多饮水,在用药期间若出现尿液结晶可口服碳酸氢钠,如果出现尿量减少应及时就医,同时定期监测肾功能。

3 小结

临床药师参与了该病例的全程治疗,食管上段鳞癌术后合并肺部及腹腔感染在外科并不多见,

患者基础疾病较多,病情相对复杂,临床药师应充分考虑患者的危险因素及药物之间的相互作用,依据文献资料及相关治疗指南为医生用药提供参考,在合适的时机选择抗感染药物,在保证患者各脏器功能的同时,完成患者感染指标转归的监护工作。从药师参与抗感染治疗角度分析总结如下:1)在经验治疗阶段,临床药师能结合患者高龄、低白蛋白、恶性肿瘤全身转移等高危宿主因素,结合患者以往的抗感染用药,分析患者可能病原菌。根据药敏试验和相关文献证据选择美罗培南,根据药物的PK/PD值改变药物输注方式和给药时间间隔。应用万古霉素时根据患者的肌酐清除率选择合适的给药剂量,给临床医生提供了更合理的患者个体化药物治疗方案。2)在目标治疗阶段,临床药师重点监护患者的抗感染治疗效果,并依据细菌病原学药敏试验结果及时调整抗感染治疗方案。监测患者营养状态、水电解质平衡和使用万古霉素后肝肾功能的测定,实现了个体化给药,避免了不良反应的发生。3)外科腹腔积液穿刺引流、及时送检标本、换药和抗感染治疗药物的联合使用,这些手段对清除患者感染病灶起到了关键性作用,为患者感染治疗争取了宝贵时间。4)抗感染治疗成功与造瘘口创面的护理、医生调整治疗方案及时、药师床旁指导监督到位和患者用药依从性良好密切相关。

参考文献:

- [1] 吴孟超. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014, 155-157.
- [2] 张思维, 张敏, 李光琳, 等. 2003-2007年中国食管癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(4): 241-246.
- [3] 范晋蓉, 冯秋霞, 杨俊杰. 食管癌术后肺部感染的影响因素探讨[J]. 大家健康, 2014, 8(9): 117-118.
- [4] 周颖杰, 李光辉编译. 成人及儿童复杂性腹腔内感染的诊断与处理:美国外科感染学会及美国感染病学会指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(4): 241-247.
- [5] 任建安. 复杂腹腔感染诊断与治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(9): 871-872.
- [6] 赵允召. 胃肠道手术后腹腔感染手术策略[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(4): 304-306.

- [7] 刘治军, 胡欣. 万古霉素治疗药物监测和临床应用相关指南解读[J]. 药品评价, 2011, 8(8): 18-23.
- [8] 高雅婷. 万古霉素血药浓度监测的临床应用[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 526-527.
- [9] 刘一婷. 热带假丝酵母菌感染与药敏分析[J]. 中华实用中西医杂志, 2007, 20(23): 2049-2050.
- [10] Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, et al. Invasive Candida Infections in Surgical Patients in Intensive Care Units: A Prospective, Multicentre Survey Initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008) [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21: 87.e1 - 87.e10.
- [11] 林立敏, 张晶, 宋洪涛. 美罗培南在特殊机体状态下的PK/PD及给药方案研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(4): 309-317.
- [12] Assfalg V, Wolf P, Reim D, et al. Procalcitonin Ratio and on-demand Relaparotomy for Septic Peritonitis: Validation of the Focus Index (FI) [J]. Surgery Today, 2016, 46(5): 603-612.
- [13] 陈瑶. 降钙素原在腹腔感染中的诊断价值[J]. 中华医院感染杂志, 2012, 22(8): 1629-1630.
- [14] Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al. In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue [J]. Endocrinology, 2003, 14(12): 5578-5584.
- [15] J. Fazakas, D. Trasy, Z. Molnar. Interpreting Procalcitonin at the Bedside [M]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, 2016: 3-5.

(收稿日期 2017年02月14日 编辑 邹宇玲)