

临床药师对1例脑梗死合并肺部感染患者的药学监护

王莉梅^{1*}, 赵慧丽², 姚 铭¹, 韩 铭¹, 李 馨³, 张舒娜⁴, 付秀娟^{3#}(1. 吉林大学第四医院药学部, 长春 130000; 2. 吉林大学第四医院科教部, 长春 130000; 3. 吉林大学第二医院药品管理部, 长春 130000; 4. 吉林大学第四医院心内科, 长春 130000)

中图分类号 R972;R978.1;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)18-1719-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.33

摘要 目的:为临床药师参与脑梗死合并肺部感染的抗感染治疗及药学监护提供参考。方法:临床药师参与了1例脑梗死合并肺部感染的老年患者的治疗,为医师提供药物治疗信息、分析用药后的疗效及安全性、监护患者的用药过程。结果:临床药师在治疗过程中积极发现不良反应,并及时调整用药。结论:临床药师利用专业的药物知识在治疗团队中发挥了保障患者用药安全、有效的积极作用。

关键词 脑梗死;肺部感染;临床药师;药学监护

Pharmaceutical Care for a Case of Cerebral Infarction Complicating with Pulmonary Infection by Clinical Pharmacists

WANG Li-mei¹, ZHAO Hui-li², YAO Ming¹, HAN Ming¹, LI Xin³, ZHANG Shu-na⁴, FU Xiu-juan³(1. Dept. of Pharmacy, The Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 2. Dept. of Technology and Education, The Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 3. Dept. of Medicine Management, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 4. Dept. of Cardiology, The Fourth Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for anti-infection treatment and pharmaceutical care of cerebral infarction complicating with pulmonary infection by clinical pharmacists. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in the treatment for a case of cerebral infarction complicating with pulmonary infection. They provided drug therapy information, analyzed the effect and safety of drug therapy, and then monitored patients' medical procedures. **RESULTS:** Clinical pharmacist found ADR actively and adjusted drug regimen in time during treatment. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists may use their professional knowledge to ensure the safe and effective use of drugs in patients.

KEY WORDS Cerebral infarction; Pulmonary infection; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

脑梗死是当前危害我国中老年人健康和生命的主要疾病之一,具有发病率高、致残率高、死亡率高的特点。脑梗死的患者较易合并感染,感染部位以肺部为主,同时皮肤、褥疮和泌尿系感染也较多见,但肺部感染多是导致患者死亡的重要原因,感染几率与患者的年龄、入院时脑梗死的危重程度、有无球麻痹的症状、既往的肺部疾病、心脏病、糖尿病史等有很大的关系^[1]。本文就药师成功个体化监护1例入住重症监护病房(ICU)的脑梗死合并肺部、泌尿系感染的患者,对其用药疗效、安全性等方面予以介绍。

1 病例资料

患者为老年男性,急性起病,因间断发热、咳嗽、咳痰1年,加重4 d入住我院ICU科,发热时体温最高达40.0℃,曾口服阿奇霉素、对乙酰氨基酚及物理降温等未见明显缓解而入院。既往有前列腺炎病史多年,治疗后有所好转;20年前因胃溃疡行胃大部分切除术;十余年前因膀胱癌行手术治疗;帕金森病史3年;老年痴呆、脑梗死病史2年。吸烟史20余年,每

日3~4支。

入院查体:体温36.9℃,脉搏68次/min,呼吸22次/min,血压82/43 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。营养差,意识不清。肺部听诊双肺呼吸音粗,可闻及干、湿啰音,以双下肺及背部明显。四肢肌强直,双下肢无水肿。双侧Babinski征(+).

辅助检查:入科后动脉血气分析、心电图、肝功能、肾功能、离子等均见明显异常;血常规:白细胞总数 $3.9 \times 10^9 \text{ L}^{-1} \downarrow$,中性粒细胞百分比72.6%↑,红细胞计数 $3.06 \times 10^{12} \text{ L}^{-1} \downarrow$,血红蛋白含量96 g/L↓。尿常规:潜血1+,白细胞22.9/HPF↑、红细胞5.5/HPF↑、上皮细胞7.9/HPF↑、细菌3.94/ul↑。血脂:低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白-B偏低。凝血常规:纤维蛋白原4.76 g/L↑;胸部正位片提示慢性支气管炎、胸动脉硬化。

结合其查体、辅助检查结果,诊断为肺部感染、脑梗死后遗症、尿路感染、贫血。给予鼻导管持续低流量吸氧、抗感染、化痰、营养神经、营养支持及对症治疗。

2 治疗经过及用药监护

病程中,患者体温间断有升高,一般状态尚可,意识状态模糊,无意识内容,不能正常沟通。入院第1~5天,患者病情有所好转,体温正常,肺部感染控制较好,痰量及痰液性质无明显变化。此间,患者的血象白细胞和中性粒细胞百分比均

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学、临床合理用药评价。电话:0431-85906812-2253。E-mail:wlmjlu@163.com

#通讯作者:主任药师。研究方向:医院药学、合理用药评价。电话:0431-88796255。E-mail:fxj462003@163.com

恢复正常,肝功提示低蛋白,肾功能和离子未见明显异常,尿常规白细胞及细菌计数较高,痰涂片未见真菌,但有较多革兰阴性杆菌、大量革兰阳性球菌。考虑目前应用的抗菌药物磺苄西林尚可覆盖上述可能的致病菌,可辅之以排痰以控制感染的加重。补充诊断:低蛋白血症。

入院第6天,痰培养结果反复出现铜绿假单胞菌(第1次痰培养结果同时还检出对哌拉西林/他唑巴坦敏感的阴沟肠杆菌),仅对哌拉西林/他唑巴坦敏感,但患者近几日的治疗中体温、血象没有明显变化,因此考虑不是致病菌。

入院第7天,患者听诊啰音减少,但开始发热,给予赖氨匹林静脉滴注后体温恢复正常。考虑感染加重,宜更换抗菌药物。第8天血象开始出现白细胞总数及中性粒细胞百分比升高,仍发热,胸部正位片仍提示存在肺部感染。故当日起依据痰培养药敏结果将抗菌药物更换为哌拉西林/他唑巴坦,因患者肾功正常,故给予3.375 g,q6h的给药方案。更换抗菌药物后,患者开始出现大便次数及便量增多(3~5次,最长达1200 ml),为黄褐色稀水样便。药师考虑目前的排便情况及发热,疑似出现了抗生素相关性腹泻,建议加用微生态制剂及停用促胃动力药。但医师考虑患者的腹泻不仅与目前应用的促胃动力药有关,且与患者长期卧床肛门括约肌松弛等有关,故未予采纳。此外,近日尿常规见白细胞及细菌计数仍持续上升,考虑患者长期留置尿管,发生尿路感染机会大。故每日加用庆大霉素(8万IU)膀胱冲洗,并更换尿管。药师建议临床医师留取尿培养并行药敏试验以明确致病菌以对症治疗。后患者血象白细胞总数及中性粒细胞百分比有所下降,尿常规白细胞及细菌计数也开始有所下降。

第10天,患者仍发热,尿培养检出产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌,对哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南敏感。细菌计数 >10 万cfu/ml。当天血象白细胞总数及中性粒细胞百分比继续有所下降,结合尿常规结果继续给予庆大霉素膀胱冲洗,考虑目前应用的哌拉西林/他唑巴坦尚可覆盖此大肠埃希菌故继续此治疗。药师结合患者的病情分析,此次患者体温、血象升高与尿路感染的相关性较大,故一方面密切监护感染的控制情况,一方面建议医师可在体温持续升高时行血培养,并可考虑必要时将抗菌药物升级为美罗培南或采用联合用药方案。

经过上述治疗后,患者入院第11天开始体温恢复正常,尿常规白细胞、细菌计数逐渐下降。且后来的尿培养结果均为阴性,考虑抗感染治疗有效。但出院前的痰培养结果仍提示检出铜绿假单胞菌,对亚胺培南、阿米卡星、庆大霉素敏感,对哌拉西林/他唑巴坦转为中介。但无明显临床症状,故考虑为定植菌,不予处置。此外,从第11天开始,患者体温虽恢复正常,但便量和排便次数仍较多,最高时达到排便7次,总量1200 ml。考虑不排除抗生素相关性腹泻,医师采纳药师建议给予微生态制剂加以治疗后,患者病情好转。此间患者出现了嗜酸粒细胞百分比增高的情况,药师提醒可能为哌拉西林/他唑巴坦的不良反应。患者病情好转停用抗菌药物后,嗜酸粒细胞百分比恢复正常。

此外其他实验室检查除肝功能低蛋白及短暂的离子紊乱外,未见明显异常。后给予输血浆及白蛋白对症治疗。离子紊乱考虑为应用利尿药所致,因患者基础状况差,维持内环境稳态非常重要,故先后给予门冬氨酸钾镁片、氯化钾注射液口

服、葡萄糖酸钙注射的处置,后离子恢复正常。

在治疗过程中,对患者的营养支持治疗很重要,药师依据患者的Harris-Benedict方程计算患者每日所需能量约为1518.5 kcal,故建议医师给予患者肠内营养混悬液(TPF-DM)2000 ml(0.75 kcal/ml),qd,能量可达到1500 kcal,基本符合患者的能量要求。

最后,在出院带药方面,药师建议医师可考虑给予患者阿奇霉素片继续抗感染治疗。因为阿奇霉素可以覆盖革兰阳性需氧菌、革兰阴性需氧菌、厌氧菌、肺炎支原体等老年患者肺部感染的常见致病菌,对患者的肺部感染可起到积极的治疗作用;同时因其有明确的致腹泻、胃肠道不适的不良反应,或可应用此不良反应,增加患者的胃肠蠕动,促进排便。但阿奇霉素片与其他药物的相互作用较多,建议患者在联合用药时咨询药师或医师,并定期对其进行随访。

3 讨论

3.1 对抗菌药物使用的分析

患者有老年痴呆、脑梗死病史,多年卧床,不能自主进食,因此极易因呛咳后误吸引起肺部感染。分析致病菌,多为混合感染,且考虑其常见的致病菌主要为咽喉部定植的阴性菌和部分阳性菌等,初始可考虑应用第1、2代头孢菌素类抗菌药物、呼吸喹诺酮类抗菌药物、青霉素及加酶抑制剂等对症治疗。入院后给予磺苄西林抗感染治疗,医师的主要考虑是针对社区获得性肺炎的常见致病菌用药,后患者肺部听诊逐渐好转,生命体征逐渐平稳,血象白细胞和中性粒细胞百分比逐渐恢复正常,可考虑选药恰当。此外,考虑患者病程长、免疫力低下,存在贫血,病程中有意识不清,自主排痰能力差,因此易致感染迁延不愈,同时还增加了发生真菌感染的可能,可定期跟踪痰涂片、痰培养等病原学检查,并根据病原学检查及药敏结果更换抗菌药物。治疗同时可加强吸痰及气道管理,避免痰阻气道加重感染及避免发生窒息的可能。同时还应注意加强营养,提高免疫力,可考虑给予胸腺五肽等增加机体抵抗力,提高免疫水平。治疗7d后,患者体温升高,结合血常规及尿常规的结果,考虑患者肺部感染加重,且同时伴发尿路感染。故首先依据多次的痰培养的药敏结果调整抗菌药物为哌拉西林/他唑巴坦;尿路感染方面,一方面在冲洗液中加入庆大霉素加强膀胱冲洗,一方面追踪尿培养及药敏结果。后尿培养检出产ESBLs的大肠埃希菌,且对已换用的哌拉西林/他唑巴坦敏感,故未调整抗菌药物使用。后尿培养阴性,血常规、尿白细胞及细菌计数恢复至正常;痰培养结果仍为铜绿假单胞菌,但无明显的临床症状,故考虑其为定植菌,不予处置。抗感染治疗有效。

3.2 对患者病情平稳后又发热的分析

患者从入院至第6天,体温均正常,而第7天开始出现发热,且患者之前的痰涂片结果有革兰阴性、阳性杆菌,痰培养出铜绿假单胞菌,尿白细胞及细菌计数高,故考虑患者的发热与肺部、尿路感染密切相关。但患者尿蛋白阴性,加之患者的病史,考虑肺部感染的可能性更大,故依据药敏结果,更换抗菌药物为哌拉西林/他唑巴坦。换药后,患者仍持续低热,体温波动在37.0~38.1℃之间,且尿常规有细菌菌落,白细胞计数高,尿培养及药敏结果为大肠埃希菌,细菌计数大于10万cfu/ml,敏感抗菌药物为美罗培南及哌拉西林/他唑巴坦。此时结合患者的实际情况,考虑尿路感染致发热的可能性更大,依据

药敏结果, 哌拉西林/他唑巴坦尚可覆盖大肠埃希菌。故仅每日继续给予尿道冲洗、并加用庆大霉素膀胱冲洗, 同时加强对尿量的监测, 适时给予呋塞米脱水利尿。

针对患者后来的低热, 一方面可以认为与尿路感染直接相关, 另一方面可认为与抗生素相关性腹泻有直接关系。因体温最初的增高与排便量及次数的增加有直接相关性。但后来体温恢复正常, 故不排除此原因。当然也可能与哌拉西林/他唑巴坦引起的药物热等有关, 但未予停用抗菌药物体温后也恢复正常, 可考虑排除此原因。

3.3 对于抗生素相关性腹泻的分析

依据文献报道的抗生素相关性腹泻的诊断标准, 即患者在短期内使用或者正在使用抗菌药物治疗出现了腹泻次数 ≥ 3 次/d, 同时伴随如血便、水样便等大便性状的变化, 同时患者体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, 呼吸会出现腹痛, 检测患者周围血白细胞水平升高。另外实验室检查发现大便涂片出现菌群失调或者培养出现优势菌进行纤维结肠镜检查发现肠壁水肿、充血以及出血, 出现黄白色斑块伪膜^[9]。首先, 患者由之前的每日没有大便, 或大便仅为每日1次且仅为100 ml, 转变为每日至少3次大便, 且便总量最高时曾达到1 200 ml。此间患者体温曾最高达到 $38.1\text{ }^{\circ}\text{C}$, 白细胞水平略有升高。哌拉西林/他唑巴坦说明书明确指出此药具有致消化系统腹痛、腹泻等的不良反应, 且患者长期应用抗菌药物, 不排除肠道菌群失调。故药师建议医师一方面给予患者相关的便常规及大便涂片检查, 另一方面可停用哌拉西林/他唑巴坦, 换用其他抗菌药物, 同时给予甲硝唑及微生态调节剂治疗抗生素相关性腹泻^[9]、调节肠道菌群。当然, 腹泻的发生也不排除患者高龄, 肛门括约肌松弛致其体位改变后排便的可能。后加用微生态调节剂, 患者便量减少, 症状大为改善。另外, 患者入院后即使用了多潘立酮片等促胃动力药以及治疗过程中长期给予肠内营养等, 均可能致患者肠道菌群移位; 加上患者应用的肠内营养混悬液的说明书中也明确提及了有出现腹泻的可能, 因此腹泻也不排除这二者的原因。

3.4 对于嗜酸粒细胞增多的原因分析

患者在更换抗菌药物为哌拉西林/他唑巴坦后第4天的血常规结果即出现了嗜酸粒细胞增多的情况, 且在一直未停用抗菌药物的情况下, 持续偏高; 后停用抗菌药物, 嗜酸粒细胞基本恢复正常。从时序性、停药后得到恢复等均可判定其为哌拉西林/他唑巴坦的不良反应, 且此情况与其说明书所描述的一致。

3.5 对铜绿假单胞菌的药敏试验敏感性转变的分析

患者入院后留取的痰培养检出铜绿假单胞菌, 经初始应用的磺苄西林治疗后, 患者体温正常, 痰量无明显增加, 肺部听诊未闻及啰音, 辅助检查白细胞计数正常, 故考虑铜绿假单胞菌可能不是致病菌。但后来患者体温升高, 给予赖氨匹林静脉滴注后体温恢复正常且白细胞计数上升, 故考虑铜绿假单胞菌此时可能为致病菌。依据药敏试验结果给予哌拉西林/他唑巴坦抗感染治疗后体温有所下降, 血象有所恢复, 当然不排除后来致体温升高及感染加重是泌尿系统感染的可能, 且哌拉西林/他唑巴坦也刚好覆盖尿路的致病菌。但从胸片上看, 肺部的感染病灶有好转的趋势, 肺部听诊也有好转的迹象, 故考虑其不排除是肺部致病菌的可能。

当然, 对于其药敏结果的转变, 即由敏感转为中介的原

因, 一方面考虑存在实验室检查方面的误差; 一方面可能是在患者应用哌拉西林/他唑巴坦的过程中, 铜绿假单胞菌逐渐产生了耐药性。有文献报道^[4-5], 铜绿假单胞菌存在细菌主动外排泵、灭活酶、外膜蛋白的改变或使抗菌药物进入细菌的通道减少或缺如、生物膜的存在等耐药机制, 这些耐药机制都可见于对哌拉西林耐药的菌株。而另有文献报道^[6], 哌拉西林诱导青霉素结合蛋白改变、形成生物被膜、经染色体介导去阻遏突变产 AmpC 酶、MexAB-OprM 上调等可能是其对哌拉西林耐药的主要原因。而铜绿假单胞菌产获得性 PER-1 酶可引起其对哌拉西林的敏感性降低。此外, 产 OXA-11、14、15、16、17、19、38 菌株亦可对青霉素类、头孢菌素类药物及氨基糖苷类耐药。产 IMP 及 VIM 金属 β -内酰胺酶菌株可快速水解青霉素类、头孢菌素类及碳青霉烯类药物。综上, 不排除铜绿假单胞菌在患者接受抗感染治疗过程中, 逐渐出现耐药的可能。

4 体会

对于 ICU 的危重症患者而言, 日常对患者的观察及辅助检查结果是药师参与临床每日观察的重点所在。在观察中, 发现问题、并分析问题的各种可能的原因, 对患者的进一步监护展开能够起到积极的作用。通过对本例脑梗死合并肺部感染、尿路感染的患者的药学监护, 在进一步查阅文献中, 药师还获知 PCT^[7]、CRP^[8]与脑梗死及肺部感染有一定相关性, 可作为判断脑梗死合并肺部感染患者病情早期和预后的重要指标; 且肺部感染后神经功能损害加重^[9]。因此对于此类患者积极展开治疗, 并积极对预后进行评估显得尤为迫切。本文为药师在日常的临床工作中的真实体会, 在充分掌握药理学和临床知识的同时, 在临床中发现问题后及时与医师沟通, 并结合患者的病情, 为其制订个性化的药学服务是非常必要的。因此, 临床药师用心的工作、细心的监护、耐心的宣教, 可发挥指导患者安全、有效、合理地使用药物的作用。

参考文献

- [1] 刘菁菁, 张菁, 贺茂林. 老年急性脑梗死合并肺部感染患者的危险因素和预后相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(9): 824.
- [2] 马淑, 王侠. 抗生素相关性腹泻相关因素分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 6(17): 9.
- [3] 贾晋生. 药师参加会诊的抗生素相关性腹泻 1 例[J]. 中国实用医药, 2006, 1(4): 5.
- [4] 郭丽, 顾怡明, 张杰, 等. 334 株铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 中国药房, 2008, 19(20): 1 555.
- [5] 赵廷坤, 周岐新. 多重耐药铜绿假单胞菌的耐药性及耐药基因检测[J]. 中国药房, 2008, 19(10): 746.
- [6] 谢景超. 铜绿假单胞菌对哌拉西林耐药及其多重耐药评估[J]. 中国感染控制杂志, 2006, 5(1): 85.
- [7] 常婷婷, 王翎, 潘旭东, 等. 老年重症肺部感染患者血清降钙素原水平测定的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(15): 2 091.
- [8] 张延军. 老年急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、C-反应蛋白检测的意义[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(14): 2 756.
- [9] 程立山, 高朋杰, 陈晶, 等. 脑梗死后并发肺部感染对病情演变的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 1(4): 39.

(收稿日期: 2012-12-12 修回日期: 2013-01-23)