

# 1例肾病综合征合并肺孢子菌肺炎患者的药学监护

张文竹<sup>1\*</sup>,李文杰<sup>2</sup>,孙福生<sup>1</sup>,赵艳<sup>1#</sup>(1.青岛市市立医院,山东青岛 266011;2.青岛市城阳人民医院,山东青岛 266109)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0697-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.41

**摘要** 目的:探讨临床药师在肾病综合征合并肺孢子菌肺炎(PCP)药物治疗中提供药学监护的方法和作用。方法:临床药师参与1例肾病综合征合并PCP患者的药物治疗,从抗感染治疗方案的制订、糖皮质激素用药的优化、用药过程的监护、患者用药教育等方面实施药学监护。同时建议将阿奇霉素0.5 g, ivgtt, qd+复方磺胺甲噁唑片2片, po, q12 h抗感染这一疗效不佳的初始方案,调整为复方磺胺甲噁唑片3片, po, q6 h+克林霉素0.6 g, ivgtt, q8 h,后加用卡泊芬净50 mg, ivgtt, qd;并根据患者疾病进展4次调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量。结果:医师采纳临床药师建议,治疗30 d后患者肺内病灶基本吸收,感染得到控制。结论:临床药师参与抗感染治疗及药学监护,协助医师制订用药方案,促进了临床合理用药,提高了药物临床治疗的有效性和安全性。

**关键词** 肾病综合征;肺孢子菌肺炎;临床药师;药学监护

## Pharmaceutical Care for One Case of Nephrotic Syndrome Complicated with *Pneumocystis carinii* Pneumonia

ZHANG Wenzhu<sup>1</sup>, LI Wenjie<sup>2</sup>, SUN Fusheng<sup>1</sup>, ZHAO Yan<sup>1</sup> (1. Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266011, China; 2. Chengyang People's Hospital of Qingdao, Shandong Qingdao 266109, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the method and role of clinical pharmacists in pharmaceutical care for nephrotic syndrome complicated with *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP). METHODS: Clinical pharmacists participated in the treatment for a patient with nephrotic syndrome complicated with PCP, and implemented pharmaceutical care in terms of the development of anti-infective therapy regimens, glucocorticoid optimization, guardianship for drug use, the medication education for patients. Clinical pharmacists provided suggestion that primary anti-infective plan of azithromycin 0.5 g, ivgtt, qd+Compound sulfalene tablet 2 tablets, po, q12 h; which was not effective, was adjusted plan as Compound sulfalene tablet 3 tablets, po, q6 h+clindamycin 0.6 g, ivgtt, q8 h+caspofungin 50 mg, ivgtt, qd. The dose of Methylprednisolone for injection was adjusted 4 times according to disease progression. RESULTS: Physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists. After 30 days of treatment, lung abnormal lesion was absorbed basically and infection control was achieved. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists participate in anti-infective treatment and pharmaceutical care, and assist physicians to develop therapy plan to promote rational drug use in the clinic and improve the effectiveness and safety of clinical treatment.

**KEYWORDS** Nephrotic syndrome; *Pneumocystis carinii* pneumonia; Clinical pharmacists; Pharmaceutical care

肺孢子菌肺炎(*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP)是免疫功能低下人群常见的急性、亚急性致命性肺炎<sup>[1]</sup>,是一种呼吸系统严重的机会感染性疾病,易被漏诊、漏治,病死率高,多发生于免疫功能缺陷或长期接受免疫抑制剂治疗的患者,如获得性免疫缺乏综合征(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS)、骨髓/器官移植、肿瘤、血液系统疾病以及长期使用糖皮质激素等患者<sup>[2]</sup>。非AIDS的PCP的患者往往病情进展更迅速、病死率更高<sup>[3]</sup>。本文结合临床药师参与1例肾病综合征合并PCP患者的药物治疗,探讨临床药师在参与临床实践、提供药学监护中的方法和作用。

### 1 病例资料

患者,男性,33岁。患者入院前1周因受凉出现发热,最高体温39.4℃,伴畏寒、寒颤,咳嗽伴白黏痰,进行性加重呼吸困难,腹胀,偶尔黑便。入当地医院治疗,胸片示双肺纹理粗乱,先后给予头孢噻肟、帕珠沙星、头孢他啶等药物治疗7 d,无明

显好转,体温仍持续升高。转入他院,胸部CT示双肺毛玻璃影,右肺更明显。为进一步治疗转入我院。

入院查体:体温37.1℃,脉搏99次/min,呼吸35次/min,血压110/80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。患者神志清、精神差,呼吸急促,满月脸,口唇紫绀,胸背部可见多发的丘疹,皮肤色素沉着。听诊双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。血气分析示血氧分压(PaO<sub>2</sub>)32 mm Hg,血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)67%。血常规示中性粒细胞百分比(N%)86%,血生化示电解质及肾功能大致正常:肌酐(Scr)50 mmol/L,血尿素氮(BUN)4.6 mmol/L,血钠132.6 mmol/L,血钾3.74 mmol/L,血氯100.8 mmol/L。既往病史:确诊肾病综合征17个月,曾口服甲泼尼龙片治疗1年后停药,于3个月前复发,再次服药,入院时口服甲泼尼龙片剂量为48 mg/d。有7年吸烟史,已戒烟。无食物与药物过敏史。

### 2 治疗过程

#### 2.1 抗感染治疗

患者入院时有发热及呼吸困难,血气分析提示为I型呼吸衰竭,不能耐受纤支镜检查,考虑该患者因肾病综合征需要长期使用糖皮质激素抑制免疫与炎症反应。结合其临床表现

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-82789192。E-mail: wenzhuz@139.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0532-82789192。E-mail: zhaoyan\_1976@126.com

及影像学检查结果,初步诊断为急性间质性肺病,考虑PCP可能性较大,不排除侵袭性肺曲霉病及肺结核的可能。故取痰液进行细菌培养和检测以明确诊断,待病原学诊断结果明确后再行针对性治疗。患者的抗感染用药方案见表1。由表1可见初始抗感染治疗方案为:考虑间质性肺炎多为非典型病原菌引起,经验性给予阿奇霉素0.5 g, ivgtt, qd; 高度怀疑的PCP患者,早期经验性给予复方磺胺甲噁唑可明显降低的病死率,该患者经验性给予复方磺胺甲噁唑片2片, po, q12 h。

表1 抗感染用药方案

Tab 1 Anti-infective therapy plan

药品名称	规格	用法用量	用药时间
注射用阿奇霉素	0.5 g	0.5 g, ivgtt, qd	第1~2天
复方磺胺甲噁唑片	磺胺甲基异噁唑400 mg+甲氧苄啶80 mg	2片, po, q12 h	第1~2天
		3片, po, q6 h	第2~30天
注射用盐酸克林霉素	0.3 g	0.6 g, ivgtt, q8 h	第2~17天
注射用醋酸卡泊芬净	50 mg	50 mg, ivgtt, qd	第3~18天
注射用替考拉宁	0.2 g	0.2 g, ivgtt, qd	第10~21天

入院第2天,痰液标本示卡氏肺孢子菌包囊,继续送痰涂片查找霉菌、痰培养及药敏试验。患者诉胸闷、憋气症状加重、咳嗽伴黄脓痰,乳酸脱氢酶(LDH)944 U/L。临床药师考虑该患者基本确诊为PCP。复方磺胺甲噁唑对PCP的治疗剂量为75~100 mg/(kg·d),该患者初始剂量偏小,病情未见明显好转。临床药师与医师讨论后对抗感染治疗方案进行调整,将复方磺胺甲噁唑的剂量由2片, q12 h调整为3片, q6 h,并联合克林霉素0.6 g, q8 h加强抗PCP的治疗效果。克林霉素对革兰阳性球菌和厌氧菌均有效,也被用于治疗PCP,对轻/中度肾功能不全的患者无需调整剂量。排除非典型病原菌感染引起的间质性肺炎,停用阿奇霉素。

第3天,患者体温39.9℃,伴呼吸窘迫,呼吸45次/min,心率120次/min。痰涂片示革兰阳性球菌、少量革兰阴性杆菌、卡氏肺孢菌包囊,未见霉菌。临床药师考虑患者病情进展迅速,感染难以控制,PCP诊断明确,加用棘白菌素类抗真菌药卡泊芬净50 mg, ivgtt, qd加强抗感染。

第10天,患者病情逐渐好转,无发热与呼吸困难,仍咳嗽伴黄痰。复查肺部CT示肺内感染较前好转,复查肝/肾功能正常。多次查痰未见抗酸杆菌、霉菌孢子,但均有大量革兰阳性球菌。考虑该患者可能在PCP基础上合并球菌感染,临床药师建议予以替考拉宁抗球菌感染,医师采纳。替考拉宁为新型糖肽类药物,对金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌有较强的抗菌活性,考虑患者有基础肾病,故选用对肾功能影响较小的替考拉宁进行抗感染治疗。

第18天,患者病情较前明显好转,咳嗽伴痰症状减轻,痰转为白色泡沫样。考虑卡泊芬净的治疗费用较高,予以停用。

第21天,临床药师查房询问患者过程中发现患者出现了间歇性耳鸣,考虑耳鸣可能是使用替考拉宁的药品不良反应。医师采纳临床药师建议,及时停药。

第30天,患者症状、体征趋于正常,生命体征平稳,胸部CT示肺内病灶基本吸收,抗感染治疗有效,准予出院。

## 2.2 糖皮质激素用药

糖皮质激素可抑制PCP的炎症反应和肺损伤,是治疗PCP的重要辅助手段。患者的糖皮质激素用药方案见表2。该患者有肾病综合征病史17个月,入院后停用口服激素,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg/d,冲击治疗PCP;第3天患者高热,病情加重,甲泼尼龙琥珀酸钠加量至160 mg/d;之后患者体温降至正常,呼吸困难明显减轻,低氧血症得以纠正,复查

胸部CT示病灶较前吸收,改为口服甲泼尼龙片48 mg/d至出院。患者服用糖皮质激素>1年,出现了血脂代谢紊乱、满月脸、皮肤色素沉着等症状,入院后给予补钙、防治骨质疏松,上述不良反应未进一步加重。治疗过程中监测患者肝/肾功能基本正常,血脂偏高,偶见空腹血糖偏低。患者出院后需继续使用糖皮质激素。临床药师嘱咐患者注意控制血脂与体质量,定期检测空腹血糖;继续服用钙片,预防骨质疏松;并定期入院复诊,及时调整激素用量,预防药品不良反应。

表2 糖皮质激素用药方案

Tab 2 Glucocorticoid therapy plan

药品名称	用法用量	用药时间
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	40 mg, ivgtt, bid	第1~2天
	80 mg, ivgtt, bid	第3~6天
	40 mg, ivgtt, bid	第7~11天
	30 mg, ivgtt, bid	第12~14天
	40 mg, ivgtt, qd	第15~19天
甲泼尼龙片	48 mg, po, qd	第20~30天

## 2.3 其他治疗

患者长期服用激素,免疫力较低,且存在发热、咳嗽、咳痰等症状,临床药师给予葡萄糖、氨基酸、脂肪乳等进行营养支持,给予百令胶囊(规格:0.2 g)5粒, po, tid调节免疫。患者长期服用糖皮质激素,易引起胃肠道刺激和消化性溃疡,临床药师给予奥美拉唑20 mg, po, qd保护胃黏膜、预防消化道溃疡和出血。另外,患者服用复方磺胺甲噁唑时间较长,临床药师给予叶酸片10 mg, po, qd+复合维生素B片2片, po, tid+碳酸氢钠片1 g, po, tid+保肝药复方益肝灵片4片, po, tid等,用于预防和减少药品不良反应。

## 3 药学监护

### 3.1 用药过程监护

临床药师在患者的整个用药过程中给予了全程药学监护,如控制给药速度。克林霉素需用0.9%氯化钠注射液稀释至≤6 mg/ml,且输入速度≤1 200 mg/h;替考拉宁需缓慢静脉滴注,滴注时间>30 min;静脉滴注脂肪乳注射液(20%)的速度≤0.625 ml/(kg·h);卡泊芬净需静脉缓慢滴注,滴注时间约1 h;奥美拉唑应在20~30 min或更长时间内静脉滴注。临床药师在用药过程中及时与护士沟通,控制输注速度,保障了药效及患者用药安全。

临床药师密切监护患者用药过程中可能发生的药品不良反应。如,克林霉素可引起胃肠道反应,如恶心、呕吐、食欲不振、腹胀、腹泻,还可引起皮疹、白细胞减少、血小板减少、一过性转氨酶升高等。最严重的不良反应为伪膜性结肠炎,因此应注意患者胃肠道症状,若出现严重腹泻、腹痛,应警惕伪膜性肠炎,并及时停药、对症处理。又如,卡泊芬净可能导致一过性丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高及皮肤瘙痒等,一般可耐受,用药期间需注意监测患者肝功能。再如,替考拉宁在用药过程需密切监测耳、肾功能,该患者出现了间歇性耳鸣,给予了及时停药处理。另外,糖皮质激素可促进胃酸及胃蛋白酶分泌,引起胃肠道刺激和消化性溃疡,需监测胃肠道不适症状及大便潜血。患者既往有黑便病史,入院后给予奥美拉唑保护胃黏膜,预防消化道溃疡与出血,并依据大便常规和潜血监测来调整奥美拉唑的剂量。奥美拉唑抑制胃酸分泌的作用强、时间长,能显著升高胃内pH,可能影响其他药物的吸收,降低疗效,不宜同时服用其他抗酸剂或抑酸剂;最常见的不良反应为头痛和胃肠道症状,如果无法耐受可

考虑换药。复方磺胺甲噁唑过敏反应较为常见,还可能有恶心、呕吐、胃纳减退、腹泻、头痛、乏力等胃肠道症状,偶见中枢神经系统毒性反应。该患者抗PCP疗程长,复方磺胺甲噁唑剂量较大,可能引起中性粒细胞与血小板减少,应当定期检测血常规、尿常规,若出现结晶尿等情况,应及时调整剂量;同时需要补充叶酸、维生素B,同时服用碳酸氢钠碱化尿液,并大量饮水;另患者本身有肾病综合征,应监测肾功能,必要时及时调整剂量,若引起急性肾功能损害,应及时停药。

### 3.2 患者用药教育

该患者对使用激素有排斥心理,临床药师与患者家属沟通中发现,该患者复发肾病综合征与其自行减量并停用糖皮质激素有关。针对该患者用药依从性不佳,临床药师与患者交流中逐步解除患者的心理恐惧,用通俗易懂的方式对患者讲解使用激素的必要性,并鼓励患者树立战胜疾病的信心。另外,临床药师向患者详细讲解用药方法及注意事项,比如不能自行加快输注速度;服用复方磺胺甲噁唑期间注意多喝水,保持高尿流量预防结晶尿;奥美拉唑肠溶片必须整片吞服,不能咀嚼或压碎服用;服用复合维生素B可致尿液变黄等。临床药师在患者出院时为患者提供了详细的用药注意事项,并强调用药依从性的重要性;要求患者坚持服用激素,足量激素应用8周后再根据复查调整激素剂量;嘱咐患者注意休息,避免劳累,避免感染,加强营养支持,并于1周后复诊。

## 4 讨论

### 4.1 PCP的抗感染治疗

PCP主要发生于免疫功能低下的人群,与人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染患者相比,非HIV/AIDS患者PCP起病更急、进展更快,常常需要机械通气,病死率极高<sup>[3]</sup>,因此早期针对病原体的治疗是PCP治疗的关键。复方磺胺甲噁唑片为PCP的首选药物,甲氧苄啶作用于二氢叶酸还原酶,磺胺甲基异噁唑作用于二氢叶酸合成酶,双重阻滞叶酸合成,干扰蛋白质合成,杀灭病原体,预防复发的常规疗程为3~4周。其他用于抗肺孢子的药物有喷他脞、阿托伐醌、伯氨喹、氨苯砜、克林霉素等<sup>[4]</sup>。

该患者在足量复方磺胺甲噁唑和克林霉素治疗1d后,感染症状仍未得到控制,病情进展迅速,患者体温突然升至39.9℃,在给予呼吸机辅助通气的情况下又再次出现了呼吸窘迫等相关症状。随即调整抗感染治疗方案,联合卡泊芬净治疗后取得满意疗效。对于重症PCP患者,磺胺甲基异噁唑和甲氧苄啶的静脉给药效果优于口服<sup>[5]</sup>。复方磺胺甲噁唑近年来的耐药性增加、治疗效果差,可能与部分PCP患者二氢叶酸合成酶的基因突变相关<sup>[6]</sup>。卡泊芬净是第一个被批准上市的棘白菌素类抗真菌药物,主要用于治疗难治性或不能耐受其他药物治疗的侵袭性曲霉菌病和念珠菌血症等重症霉菌感染性疾病。其通过特异性抑制真菌细胞壁 $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖的合成,影响囊壁形成从而杀灭肺孢子菌<sup>[7]</sup>。复方磺胺甲噁唑主要作用于滋养体,而卡泊芬净主要作用于包囊,两者作用机制不同,联合用药具有协同作用<sup>[8]</sup>。

### 4.2 治疗矛盾

4.2.1 治疗PCP与使用糖皮质激素 PCP是一种严重的机会感染性疾病,长期使用大剂量激素是患PCP的危险因素。该患者感染PCP与其患有肾病综合征并长期使用糖皮质激素,使免疫功能受到抑制有关。糖皮质激素的应用对PCP的治疗起到一定的辅助作用,可以减少药物治疗时皮疹的发生,并改善低氧血症、减少肺纤维化、减少机械通气的需要、降低死亡

率。对于出现严重低氧血症的患者,静脉给予肾上腺糖皮质激素,有利于减轻肺间质炎症、改善缺氧症状<sup>[9]</sup>。对于中/重度PCP患者,早期合理使用糖皮质激素能够预防急性呼吸功能衰竭,降低病死率,改善预后。

4.2.2 脂肪乳支持治疗与高脂血症 该患者因患有肾病综合征,致肝脏合成脂蛋白增加、脂蛋白分解减弱,造成高脂血症;同时又因感染PCP,机体呈现一个负氮平衡,属于高消耗状态,需要营养支持,故临床给予患者静脉滴注脂肪乳支持治疗。该患者入院时的血清三酰甘油为3.28 mmol/L,根据药品说明书,脂肪乳输注过程中,血清三酰甘油浓度应 $\leq 3$  mmol/L。临床药师与医师权衡利弊后,认为可以考虑给患者使用脂肪乳,但为了保证用药安全,需要在整个用药过程中密切监测患者血清三酰甘油水平的变化情况。后监测结果显示该指标未出现较大波动,表明用药相对安全。

## 5 结语

临床药师积极参与该患者抗感染治疗方案的制订,结合患者病情、感染病原菌以及药物特点,确定最佳治疗方案,同时进行全程的用药监护,确保了治疗的安全有效;并对患者进行用药教育,增强了治疗的依从性。作为临床药师,需掌握扎实的药学知识,并在临床治疗团队中积极发挥自身的专业特长,协助医师制订合理的用药方案,最大限度地利用药物,尽可能地避免或减轻药品不良反应。及时、准确、全面地掌握药学知识与信息,是临床药师实施药学监护的前提,在为患者提供药学监护的实践中能够发挥连接医、护、患的桥梁作用;在提高自己能力的同时使临床药学服务更加专业化,促进了临床合理用药,提高了药物临床治疗的有效性和安全性。

## 参考文献

- [1] Huang L. Clinical and translational research in pneumocystis and pneumocystis pneumonia[J]. *Parasite*, 2011, 18(1):3.
- [2] Miller R, Huang L. Pneumocystis jirovecii infection[J]. *Thorax*, 2004, 59(9):731.
- [3] Rey A, Losada C, Santillán J, et al. Pneumocystis jirovecii infection in patients with and without HIV: a comparison[J]. *Rev Chilena Infectol*, 2015, 32(1):77.
- [4] 陈国忠.肺孢子菌肺炎诊治及研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2009, 26(4):230.
- [5] Munksgaard B. Pneumocystis jirovecii: formerly pneumocystis carinii[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(10):135.
- [6] Huang L, Crothers K, Atzori C, et al. Dihydropteroate synthase gene mutations in pneumocystis and sulfa resistance[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(10):1721.
- [7] Lobo ML, Esteves F, de Sousa B, et al. Therapeutic potential of caspofungin combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia: a pilot study in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70619.
- [8] 孙培培,童朝晖.肺孢子菌肺炎的诊断和治疗进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(10):775.
- [9] 蒋旭琴,胡晓文,梅晓冬.肾移植术后合并卡氏肺孢子菌肺炎1例报告并文献复习[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(11):1678.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-06-16)

(编辑:陶婷婷)