

1 例社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿患者的抗感染用药分析

张 觅^{1*}, 王丽慧², 张颖佩¹, 鄢 欢¹, 吴东方¹, 刘 巍¹, 程 虹^{1#}(1. 武汉大学中南医院药学部, 武汉 430071; 2. 武汉大学中南医院呼吸内科, 武汉 430071)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-5024-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.46

摘要 目的:探讨临床药师在社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿患者药物治疗中的作用。方法:临床药师参与1例社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿患者的治疗,对患者抗感染用药方案进行分析,及时调整用药来纠正抗感染药物致粒细胞缺乏。结果:医师采纳临床药师建议,成功控制感染并纠正粒细胞缺乏。结论:社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿发病率极低,但病死率高,临床药师介入患者的药物治疗,协助医师完善和优化治疗方案,使患者治疗方案个体化,提高了患者的治愈率。

关键词 社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿;抗感染用药;粒细胞缺乏;药学服务

Analysis of Antibiotics Use in One Case of Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* Lung Abscess

ZHANG Mi¹, WANG Li-hui², ZHANG Ying-pei¹, YAN Huan¹, WU Dong-fang¹, LIU Wei¹, CHENG Hong¹(1. Dept. of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Dept. of Respiration, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the role of clinical pharmacist in the therapy for patient with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* lung abscess. METHODS: Clinical pharmacist participated in the therapy for a patient with community-acquired *P. aeruginosa* lung abscess, analyzed anti-infective therapy plan, and adjusted drug use timely to correct agranulocytosis induced by anti-infective drugs. RESULTS: The physicians adopted the suggestions of clinical pharmacists, controlled the infection successfully and corrected agranulocytosis. CONCLUSIONS: Community-acquired *P. aeruginosa* lung abscess is rare but has high mortality. Clinical pharmacists participate in drug therapy, assist physician to improve and optimize therapy plan and formulate individual medication plan so as to promote care rate of patients.

KEYWORDS Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* lung abscess; Anti-infective drugs; Agranulocytosis; Pharmaceutical care

防措施,在患者出现皮疹、骨髓抑制、肾损害等不良反应时从药物角度进行分析并调整用药,优化了临床治疗方案,提高了药物治疗效果;对患者进行用药教育,提高了患者用药的依从性。在对本例患者的药学监护中,临床药师找准了切入点,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] Jay A, Fishman MD, Robert H, et al. Infection in organ transplant recipients[J]. *New Engl J Med*, 1998, 338(24):1741.
- [2] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. *Transplant*, 2010, 89(7):779.
- [3] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3):S1.

- [4] Melanie TC, Michael JL, Alan A, et al. Echinocandin treatment of pneumocystis pneumonia in rodent models depletes cysts leaving significant trophic burdens that cannot transmit the infection[J]. *Plos One*, 2010, 5(1):1.
- [5] Linhares MM, Gonzalez AM, Trivino TV, et al. Simultaneous pancreas kidney transplantation: infectious complications and microbiological aspects[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(4):980.
- [6] Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1):329.
- [7] Bai JM, Li H, Zhang XM, et al. Risk factors of cytomegalovirus infection and the predictive value of mannose-binding lectin after renal transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2013, 4(2):79.
- [8] Colleen FK, William C, David MM, et al. Trends in hospitalizations for pneumocystis jirovecii AIDS associated pneumonia in the united states[J]. *Chest*, 2009, 136(1):190.

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:027-67813199。E-mail:veryzhangmi@163.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:临床药学。电话:027-67813388。E-mail:Hong_cheng@126.com

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-10-29)
(编辑:陶婷婷)

铜绿假单胞菌是临床常见的条件致病菌,其引起的下呼吸道感染病死率极高。近年来,由铜绿假单胞菌引起的感染数量呈上升趋势^[1],但由其感染导致的社区获得性肺脓肿却十分罕见。随着广谱抗菌药物、化疗药物和激素等免疫抑制剂的大量使用,铜绿假单胞菌耐药现象严重,多重耐药和泛耐药菌株给临床治疗带来困难,因而如何合理使用抗铜绿假单胞菌药物具有重要意义。本文就临床药师参与1例社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿患者的抗感染用药方案的制订与调整,探讨临床药师在药物治疗中的作用。

1 病例资料

患者,女性,40岁。因“咳嗽伴痰10 d,咯血3 d”入院。患者入院前10天无明显诱因出现咳嗽伴黄色黏痰、全身乏力等症状,于社区门诊治疗8 d无效,并于入院前3天出现咯血(带血凝块)。病程中患者精神欠佳、纳差、睡眠差,体力稍下降。患者否认其他疾病史,否认食物、药物过敏史。

入院查体:血常规示白细胞计数(WBC) $8.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%) 78.8%,红细胞沉降率 $> 140 \text{ mm/h}$,降钙素原 0.63 ng/ml ,C反应蛋白 57.3 mg/L ;肝功能示天冬氨酸转氨酶(AST) 43 U/L ,丙氨酸转氨酶(ALT) 77 U/L ;空腹血糖 4.77 mmol/L ;检出革兰阳性菌和阴性杆菌,未检出霉菌;痰抗酸染色阴性;尿常规、粪便常规、肾功能、电解质、输血全套、肺炎支原体/衣原体抗体、军团菌尿抗原、结核菌素试验、结核感染T细胞斑点、1-3- β -D-葡聚糖、血曲霉菌、血肿瘤标志物检测均阴性。

入院诊断:咯血原因待查(肺炎?肺脓肿?肺结核)。

2 治疗过程

入院即予左氧氟沙星 0.4 g , ivgtt, qd 抗感染;氨甲苯酸 0.2 g , ivgtt, qd+酚磺乙胺 0.5 g , ivgtt, bid+血凝酶 1 kU , ivgtt, qd 止血;盐酸氨溴索 30 mg , ivgtt, bid 化痰;给予营养支持等对症治疗。第5天,患者痰培养结果示铜绿假单胞菌,对阿米卡星、庆大霉素、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦钠、亚胺培南、美罗培南、环丙沙星、哌拉西林钠他唑巴坦钠均敏感。临床药师考虑铜绿假单胞菌肺脓肿,停用左氧氟沙星,换比阿培南 0.3 g , ivgtt, q8 h, 医师采纳。第8天,痰培养示铜绿假单胞菌,对环丙沙星中介,其余均敏感,维持原治疗方案。第12天,胸部CT示左上肺感染伴空洞增大。第13天,纤维支气管镜(以下简称“纤支镜”)示左肺上叶尖后段黏膜明显肥厚充血,管腔狭窄,吸出少量脓性分泌物,未见肿块。纤支镜刷片抗酸染色和真菌涂片检测均阴性。第16天,纤支镜分泌物培养示铜绿假单胞菌,对阿米卡星、庆大霉素、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦钠、哌拉西林钠他唑巴坦钠敏感,对环丙沙星中介,对亚胺培南、美罗培南耐药,临床药师建议停用比阿培南,换哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g , ivgtt, q8 h+环丙沙星 0.4 g , ivgtt, qd, 医师采纳。第17天,患者体温正常,偶咯血,咳嗽明显好转,伴白色黏痰。第21天,红细胞沉降率、C反应蛋白、降钙素原结果阴性。第23天,胸部CT示左肺上叶尖段空洞形成,空洞壁炎症较前减轻,空洞大小无明显变化。为避免慢性肺脓肿形成,于第26天予阿米卡星 0.4 g 经纤支镜下左肺上叶尖后段灌注,后

因患者左腿出现皮疹伴瘙痒,考虑为阿米卡星过敏反应,未再行纤支镜腔内治疗。第34天,患者因静脉滴注哌拉西林钠他唑巴坦钠后酸痛不适停用该药,采纳临床药师建议改予头孢他啶 2.0 g , ivgtt, q12 h+环丙沙星 0.4 g , ivgtt, qd 抗感染。第36天,患者体温 $38.0 \text{ }^\circ\text{C}$, 伴咽痛。血常规 WBC $2.41 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 5.0%, 淋巴细胞百分比 82.5%。考虑抗感染药物引起的粒细胞缺乏症,予1次重组人粒细胞集落刺激因子 $300 \text{ } \mu\text{g}$, sc, 但肺脓肿治疗过程长,不宜停用抗感染药物。第37天,血常规 WBC $6.85 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 68.9%。第40天起,患者体温正常,偶有咳嗽,伴少许白痰,无咯血、虚汗等,胸部CT示左上肺空洞形成,空洞壁炎症基本吸收,空洞稍扩大。10周后患者无明显咳嗽,出院。

3 讨论

3.1 肺脓肿的流行病学

肺脓肿最主要的致病因素为误吸口咽内容物或者肺清除机制损害。根据基础疾病可将其分为原发性肺脓肿和继发性肺脓肿,继发性肺脓肿和恶性肿瘤、免疫抑制、肺外感染、败血症有关。原发性肺脓肿和继发性肺脓肿的病死率有显著差异,为2% vs. 75%^[2];社区获得性肺脓肿和医院获得性肺脓肿的病死率为2.4% vs. 66%^[2]。分析本例患者为原发性社区获得性肺脓肿。

3.2 社区获得性肺脓肿的病原学

Wang JL 等^[3]的一项纳入90例社区获得性肺脓肿患者经胸壁穿刺培养的细菌学研究显示,厌氧菌占34%,革兰阳性球菌26%,米氏链球菌16%,肺炎克雷伯杆菌25%,诺卡菌属3%,铜绿假单胞菌仅0.8%。Takayanagi N 等^[4]的研究表明,社区获得性肺脓肿最常见的病原菌为链球菌属(59.8%)、厌氧菌(26.2%)、兼性双球菌属(9.8%)、肺炎克雷伯杆菌(8.2%)。

本例患者主要表现为咳嗽伴痰、咯血,左下肺闻及湿啰音,感染指标偏高,多次胸部CT示空洞,多次痰/纤支镜分泌物培养示铜绿假单胞菌,排除肺结核,抗铜绿假单胞菌治疗有效,可确诊为社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿。肺脓肿患者男性多于女性,好发部位右肺多于左肺,典型肺脓肿CT表现为大片实变影中有空洞,内有气液平。本例患者为女性,空洞发生在左肺上叶,且未见气液平,属特例。

3.3 抗感染药物使用分析

患者入院后经验性予以左氧氟沙星抗感染,后根据痰培养、药敏结果排除肺结核,考虑社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿,改予碳青霉烯类药物比阿培南抗感染。比阿培南抗铜绿假单胞菌效果良好,其体外活性和美罗培南相当,是亚胺培南的2倍,且对革兰阳性、阴性的需氧和厌氧菌有广谱抗菌活性,可较好覆盖社区获得性肺脓肿常见病原菌。患者纤支镜分泌物培养示对碳青霉烯类耐药,故停用比阿培南,换用哌拉西林钠他唑巴坦钠+环丙沙星,后因哌拉西林钠他唑巴坦钠的过敏反应,调整为头孢他啶+环丙沙星。哌拉西林钠他唑巴坦钠和头孢他啶是抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类药物,环丙沙星为对铜绿假单胞菌最有效的呼吸道喹诺酮类药物。2012年全国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示,铜绿假单胞菌对哌拉西林

钠他唑巴坦钠、头孢他啶和环丙沙星的耐药率分别为17.5%、19.6%、17.9%^[5]。

抗感染药物联用方案的选择应思考其能否改善感染患者的病程和结局,能否防止耐药发生。 β -内酰胺类+喹诺酮类的理论基础为扩大抗菌谱、协同抗菌作用、防止或延迟耐药菌产生^[6]。耐药突变选择窗理论认为,抗感染药物浓度处于最低抑菌浓度(MIC)与防突变浓度(MPC)之间即突变窗(MSW)时,耐药突变菌扩增。MSW越窄,抗感染药物抑制耐药菌突变能力越强。比阿培南和头孢他啶易耐药,可能因其MSW较宽;环丙沙星单用易耐药,可能因其临床浓度在MPC以下^[7]。 β -内酰胺类+喹诺酮类可缩小MSW,使血药浓度快速通过MSW,防止耐药菌产生^[7]。

抗感染药物联用的理论基础根据体外试验确定^[6],但体外试验观察到的现象并不一定会在体内重现。评价抗感染药物协同作用的体外方法如棋盘稀释法、时间-杀菌曲线等都是测定特定时间点的抗感染药物浓度,而人体的抗感染药物浓度呈动态变化,且受患者年龄、体质量、血容量状况、肝/肾功能等个体化参数影响。目前,对铜绿假单胞菌或其他革兰阴性菌感染联合用药的价值存在争议,尚无可靠临床证据显示 β -内酰胺类+喹诺酮类药物优于单药治疗^[6,8],且抗感染药物联用还存在增加治疗费用、加重不良反应和二重感染的风险。

3.4 粒细胞缺乏的原因与对策

本例患者诊断为粒细胞缺乏,发热、咽痛等症状是粒细胞缺乏典型的临床表现,排除其他可能性,考虑为抗感染药物所致。抗感染药物是最常见致粒细胞缺乏的药物,约占25%,其中 β -内酰胺类药物占抗感染药物致粒细胞缺乏的48%^[9],约5%~15%长期接受 β -内酰胺类药物治疗的患者有粒细胞缺乏。本例患者粒细胞缺乏出现在治疗后第5周,为迟发性粒细胞缺乏。抗感染药物致粒细胞缺乏机制不明,可能由免疫过敏和毒性机制介导^[9]。药物致粒细胞缺乏后,应立即停用可疑药物,但考虑患者肺脓肿病程长,故未予以停用,并于重组人粒细胞集落刺激因子,其通常用于化疗药物引起的粒细胞缺乏,但未被批准用于非化疗药物引起的粒细胞缺乏,目前两种用药的剂量一致,均为300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。此外,应嘱咐患者注意预防二重感染,预防措施包括注意口腔、皮肤和会阴等高感染风险部位卫生以降低感染风险。

4 结语

社区获得性铜绿假单胞菌肺脓肿发病率极低,但病死率高,临床药师介入患者的药物治疗,根据患者临床症状,结合病原学和细菌耐药情况,协助医师对治疗方案的完善和优化起到积极作用,使治疗方案个体化,提高了患者的治愈率。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Mwandumba HC, Beeching NJ. Pyogenic lung infections: factors for predicting clinical outcome of lung abscess and thoracic empyema[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2000, 6(3):234.
- [3] Wang JL, Chen KY, Fang CT, et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: klebsiella pneumoniae versus anaerobes[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(7):915.
- [4] Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess[J]. *Respiration*, 2010, 80(2):98.
- [5] 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.
- [6] Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2009, 23(2):277.
- [7] 孙恩华,刘明涛,毕少杰,等. 美罗培南及头孢他啶与其他抗菌药物联合应用对铜绿假单胞菌耐药突变选择窗的研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(4):631.
- [8] Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(3):450.
- [9] Emmanuel A, Jacques Z, Mustapha M, et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(2):143.

(收稿日期:2015-01-04 修回日期:2015-10-22)

(编辑:陶婷婷)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌会见澳大利亚卫生部部长苏珊·莱伊一行

本刊讯 2015年11月17日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌在京会见澳大利亚卫生部部长苏珊·莱伊(Susan Ley)一行,双方就推进中澳卫生交流与合作举行了会谈。

李斌高度评价了中澳卫生合作所取得的成就。她表示,在快速城镇化、人口老龄化的新形势下,为应对卫生领域新挑战,中国提出了“推进健康中国建设”新目标,凸显了中国政府对保障公众健康的坚定决心。她指出,随着全球化的推进,以及人口老龄化的加速,中澳双方应在慢性病和传染病防控、卫

生信息化、卫生技术评估、卫生费用管控、全科医生培训等方面开展深入交流,应对共同挑战,造福人民健康福祉,使卫生合作成为中澳关系的新亮点。

苏珊·莱伊表示,澳大利亚与中国在卫生领域面临许多相似挑战,愿与中方加强卫生合作,并邀请李斌适时访澳。

双方签署了中澳卫生合作谅解备忘录和中澳卫生合作执行计划(2015—2018年),就加强卫生体系创新、疾病防控、药物政策等领域的合作达成共识。