

- With Persistent Asthma A Randomized Trial[J].Original Research, 2013, 4(144):1222-1229.
- [2] Koser A, Westerman J, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Fluticasone Propionate/Salmeterol Hydrofluoroalkane 134a Metered-Dose-Inhaler Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Diskus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Open Respir Med J, 2010, 4(1): 86-91.
- [3] 彭珉娟, 戴纓, 张彤. 沙美特罗替卡松干粉剂吸入治疗儿童咳嗽变异型哮喘疗效评价[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(2):122-124.
- [4] 孙艳霞, 李廷忠. 舒利迭联合孟鲁司特治疗小儿支气管哮喘的疗效评价[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(8):1437.
- [5] Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. Acute Allergic Reaction due to Milk Proteins Contaminating Lactose Added to Corticosteroid for Injection[J]. Allergol Int, 2009, 58(1):137-139.
- [6] Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, et al. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1):527- 534.
- [7] 周鹏. 乳糖的特性及其在中药制剂中的应用[C]. 上海: 第三届全国药用新辅料与中药制剂新技术应用研讨会论文集, 2006.
- [8] 中国药典 2010 年版. 二部[S]. 2010:1207.
- [9] 张龙涛, 梁毅. 我国药用辅料标准中存在的问题及改进对策[J]. 上海医药, 2007, 28(12):537-538.
- [10] 吴晋, 余美乐. 我国药用辅料管理现状分析及发展趋势[J]. 海峡药学, 2007, 19(9):131-133.
- [11] 杨锐, 孙会敏, 于丽娜, 等. 药用辅料对药品安全性的影响[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7):1309-1314.
- [12] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. "Inactive" ingredients In pharmaceutical products: update (subject review)[J]. Pediatrics, 1997, 99(2):268-278.
- [13] Maria G U, Elisabetta P, Carla C. et al. Excipients in medicinal products used in gastroenterology as a possible cause of side effects. Regul Toxicol Pharmacol, 2011, 60(1):9.
- [14] Mudaliar S D, Mohideen P, Baxi S C, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of a premixed 85/15 human insulin preparation[J]. J Clin Therapeut. 2001, 23(3):401.
- [15] 秦泗河. 2000 例“蛙形腿”的探讨与思考[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 10 (14):1450.
- [16] 吴晓鹏, 李祚勇, 李璐. 临床药师参与 1 例硝苯地平与氟康唑联用引起低血压的药学实践[J]. 临床药物治疗杂志. 2015, 13(4):90-92.

## 1 例呼吸机相关肺炎的药学监护

顾媛媛, 巩颖, 何婷, 华国栋\*

(北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

【摘要】目的: 探讨临床药师在合理用药中的作用, 总结药学服务经验。方法: 对 1 例呼吸机相关肺炎患者进行全程药学监护, 结合临床诊疗指南及文献报道, 针对抗感染用药、应激性溃疡的预防及治疗、中药注射剂的使用等进行个体化分析和评价, 并对药物治疗方案提出建议。结果与结论: 临床药师对促进呼吸机相关肺炎患者药物的合理使用具有重要的作用。

【关键词】呼吸机相关肺炎; 临床药师; 药学监护

【中图分类号】R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2016)03-0072-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.019

### Pharmaceutical care for one patient with ventilator-associated pneumonia by the clinical pharmacist

GU Yuan-yuan, GONG Ying, HE Ting, HUA Guo-dong\*

(Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 100078)

〔收稿日期〕2015-08-26

〔作者简介〕顾媛媛, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 临床药学; Tel: 010-67689951; E-mail: guyy82@sina.com

〔通讯作者〕\* 华国栋, 硕士, 主任药师, 研究方向: 中药临床药学, 药事管理; Tel: (010)67638124; E-mail: zhaojhuagd@126.com

**【Abstract】 Objective:** To explore the role of clinical pharmacist in rational use of drugs so as to summarize the experience of pharmaceutical service. **Methods:** The clinical pharmacist performed whole-course pharmaceutical care for one patient with ventilator-associated pneumonia with reference to clinical diagnosis and treatment guidelines and literature reports, made analysis and evaluation on individual applications of key drugs including anti-infective drugs, antacid agents and traditional Chinese medicine injections etc, and put forward proposals for drug treatment regimens. **Results and Conclusion:** The clinical pharmacists play an important role in promoting rational use of drugs to the patients with ventilator-associated pneumonia.

**【Key words】** Ventilator-associated pneumonia; clinical pharmacist; pharmaceutical care

呼吸机相关肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是重症医学科 (ICU) 内接受机械通气患者最常见的感染性疾病之一, 也是严重影响接受机械通气患者预后的常见并发症, 可导致撤机困难、延长住院时间和 ICU 滞留时间, 抗菌药物使用增加, 并导致重症患者的病死率增加。笔者拟通过对 1 例 VAP 患者的药学监护, 探讨以药物治疗为重点的临床思维, 以促进抗菌药物的合理使用, 减少并发症, 更好地为临床服务。

## 1 病例概况

患者, 男, 77 岁, 2016 年 1 月 11 日进食后出现恶心呕吐、腹泻, 伴头晕。13 日外院就诊考虑胃肠炎, 给予左氧氟沙星口服, 症状未见改善。15 日无明显诱因出现头晕, 伴高热, 时有咳嗽喘息, 意识模糊, 言语不清, 送入北京中医药大学东方医院急诊。查: T 40.2℃, BP 170/80 mmHg, HR 139 次/分。血常规: WBC  $16.39 \times 10^9/L$ , NEUT% 80.1%, LYM% 12.9% 凝血: FIB 4.271 g/L, D-dimer  $3.5 \mu g/mL$ 。CRP 74 mg/L。头 CT: 多发腔梗, 脑干梗塞不排除。床旁胸片: 两肺轻度感染。患者经补液、抗感染等治疗后意识未转清, 于 16 日出现血压下降, 血氧饱和度降低, 血气分析: pH 7.28,  $PCO_2$  55 mmHg,  $PO_2$  58 mmHg,  $SO_2$  85%, 考虑 II 型呼吸衰竭, 经积极药物治疗效果不明显, 患者仍呼吸困难, 喉中痰鸣, 予气管插管、吸痰后血氧回升, 两肺听诊双肺底可闻及湿性啰音。于 1 月 18 日收入院 ICU, 经头孢哌酮/舒巴坦抗感染, 氨溴索化痰, 以及纠正休克、营养支持等治疗后, 患者血像下降, 痰量减少, 于 1 月 24 日拔除气管插管, 25 日转入呼吸科继续治疗。入科诊断: 重症肺炎、II 型呼吸衰竭、低血容量性休克、急性脑血管病、高血压病。

## 2 主要治疗经过

患者病情危重, 西医给予抗感染、化痰平喘、

抗血小板聚集等治疗。中医以益气养阴固脱为主。转入呼吸科后复查血像再次升高, 胸 CT: 两下肺轻度间质纤维化伴肺部感染, 两侧少量胸腔积液, 胸膜增厚。痰培养回报屎肠球菌, 四环素、万古霉素敏感, 诊断为呼吸机相关性肺炎, 给予头孢吡肟联合去甲万古霉素静点抗感染治疗后, 咳嗽咳痰减轻, 痰培养提示为多耐药鲍曼复合醋酸不动杆菌, 以莫西沙星口服序贯治疗。患者期间大便次数多, 便潜血阳性, 胃液体潜血阳性, 考虑应激性溃疡出血, 停用阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷, 予泮托拉唑保护胃黏膜、促凝血药物止血治疗。1 月 30 日肠道菌群分析: 可见大量革兰阳性球菌及霉菌, 予氟康唑口服抗真菌治疗, 并予微生态制剂调节肠道菌群失调。2 月 8 日患者感染控制, 出院观察。主要药物治疗方案见表 1。

表 1 患者主要药物治疗方案

分类	药品名称	用法用量	起止时间/月日
抗感染药	注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠	3 g 静滴 bid	1.19~1.24
	注射用盐酸去甲万古霉素	0.4 g 静滴 bid	1.25~2.2
	注射用头孢吡肟	2 g 静滴 bid	1.25~2.2
	莫西沙星片	0.4 g po qd	2.3~2.9
	氟康唑片	200 mg po qd	1.31~2.9
抗血小板药	阿司匹林肠溶片	0.1 g po (鼻饲) qd	1.19~1.25
	硫酸氢氯吡格雷片	75 mg po (鼻饲) qd	1.19~1.25
促凝血药、止血药	凝血酶冻干粉	1 000 U po (鼻饲) tid	1.26~1.29
	注射用白眉蛇毒血凝酶	1 kU 入壶 bid	1.26~1.29
抑酸药	云南白药胶囊	2 粒 po (鼻饲) tid	1.26~2.9
	注射用泮托拉唑钠	80 mg 静滴 bid	1.26~1.30
	奥美拉唑肠溶片	20 mg po bid	1.31~2.9
调节肠道菌群药	地衣芽孢杆菌活菌胶囊	0.5 g po (鼻饲) bid, tid	1.19~2.9
	双歧杆菌三联活菌胶囊	0.42 g po (鼻饲) bid, tid	1.19~2.9
中药注射剂	生脉注射液	100 mL 静滴 qd	1.19~2.2
	舒血宁注射液	20 mL 静滴 qd	1.19~1.19
	注射血栓通	0.45 g 静滴 qd	1.20~2.2

### 3 临床药学监护情况

#### 3.1 评估 VAP 抗感染治疗方案

此病例为老年患者,有基础疾病,曾入住ICU治疗,病情危重。机械通气时间 $>7$  d,广谱抗生素长期使用,存在多种与VAP发生相关的因素及多重耐药危险因素,患者痰培养+药敏结果为万古霉素敏感的屎肠球菌及多耐药鲍曼复合醋酸不动杆菌,根据临床诊疗指南呼吸病学分册<sup>[1]</sup>,先后给予头孢哌酮/舒巴坦,万古霉素+头孢吡肟联合静滴,感染控制后,给予莫西沙星口服序贯治疗,由于培养出多耐药鲍曼复合醋酸不动杆菌时,患者症状已好转,故未针对不动杆菌选择药物。根据患者病情病史,可能感染的病原菌为MDR革兰阴性杆菌及MRSA,根据药敏结果,药物的选择、联用及更换覆盖了相关病原菌。在严重或难治性感染时,头孢哌酮/舒巴坦每日用量可增加到12 g,每12 h注射1次,患者用药剂量中等,临床药师密切监测患者各项指标,为抗菌药物的使用评估提出合理建议。去甲万古霉素对老年患者有引起耳毒性和肾毒性的危险,即使肾功能在正常范围内,患者治疗也建议采用较小剂量,临床药师建议给药前和给药中应监测患者肾功能,根据肾功能减弱的程度调整用药量和用药间隔,并检测血药浓度。本品快速推注或短时内静滴可使组胺释放出现红人综合征、低血压等不良反应,所以静滴时间应在60 min以上。头孢吡肟为革兰阳性和革兰阴性菌的广谱杀菌剂,静脉滴注 $2\sim4$  g $\cdot$ d<sup>-1</sup>,疗程7~10 d,本品和去甲万古霉素均可诱发伪膜性肠炎,临床药师监测患者大便情况,及时关注肠道菌群分析结果。综上,临床药师认为,本例患者治疗药物选择、用法用量及疗程基本合理。

呼吸机相关肺炎是一类严重的院内感染,几乎占重症监护病房感染的1/3,病死率极高。其病原菌主要为细菌,其中约1/3为混合性感染,产生多重耐药菌(MDR),包括非发酵菌属、耐甲氧西林金葡菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄菌(MRSE)、耐药肠球菌等<sup>[2]</sup>。检测到病原微生物是诊断的“金标准”。在未获得病原学和药敏试验资料前,合理的经验性抗菌治疗尤为重要。本例患者为高危患者,初始经验治疗覆盖了指南<sup>[3]</sup>推荐的相关病原体,使用头孢哌酮/舒巴坦后,出现病情反复,根据药敏结果,选择头孢吡肟和去甲万古霉素联合治疗,疗程为7 d,患者病情好转后继续序贯治疗。临床药

师对药物的选择、用法用量、更换、疗程及药物不良反应进行全面监测,为临床提供抗菌药物合理使用建议,为患者提供药学服务。

#### 3.2 应激性溃疡的预防及治疗

为了防止机械通气患者发生应激性溃疡出血,通常使用胃黏膜保护剂(硫糖铝)和胃酸抑制剂(抗酸剂、质子泵抑制剂和H<sub>2</sub>受体拮抗剂)作为预防用药。该患者未预防用药,应激性溃疡出血发生机制可能由于低氧血症、代谢紊乱、严重感染、胃肠道瘀血、应激反应及临床用药物(阿司匹林、头孢哌酮/舒巴坦)等,使胃酸分泌增多,严重应激状态下可引起交感神经兴奋和血清儿茶酚胺浓度显著升高,局部黏膜组织持续缺血而致严重损伤和溃疡形成。对于急性呼吸衰竭患者,应用制酸剂使胃液pH保持在 $>3.5$ 的水平,可减少消化道溃疡的发生率。有研究<sup>[4]</sup>表明奥美拉唑能使慢阻肺、肺心病合并呼吸衰竭患者应激性溃疡发生减少,从而降低因上消化道出血所致的病死率。根据患者病情,临床药师建议应激性溃疡好转后继续预防性使用奥美拉唑肠溶片,并密切监测药物不良反应,患者营养状况及相关症状,避免病情再次恶化。

#### 3.3 肠道菌群紊乱诱导真菌感染的治疗

广谱抗生素的应用可破坏肠道原籍菌的菌群平衡,使球杆菌比例严重倒置,厌氧菌数量亦明显减少,给肠道内对抗生素不敏感的念珠菌留下大量增殖的空间。胃肠道是对应激反应最为敏感的器官之一,严重的应激反应可使肠黏膜屏障破坏,理论上推测肠道内念珠菌可易位至体内组织器官,形成深部真菌感染<sup>[5]</sup>。患者联合使用广谱抗生素,可改变正常微生物的寄生,导致最终耐药菌出现,从而继发真菌感染。患者出现了肠道菌群失调及肠道真菌感染,并可能为抗生素相关腹泻,临床药师建议积极给予氟康唑、微生态制剂治疗,并监测患者大便情况,继续寻找真菌感染证据,及时调整抗生素治疗方案,维持肠道菌群平衡。在本例患者治疗过程中,建议氟康唑首剂加倍,定期监测肝肾功能。用药过程中,需记录微生态制剂的用药次数,详细记录观察治疗前后的临床症状、体征,便常规和细菌学检查结果,以此计算药物有效率<sup>[6]</sup>。

#### 3.4 药物间的相互作用

患者病情复杂,用药较多,应注意药物之间的相互作用,如头孢哌酮长期使用可能发生可逆性中



性粒细胞轻微减少症状,可能降低血红蛋白和血细胞的比例,此外在与非甾体抗炎镇痛药,尤其阿司匹林同时应用时,可能造成出血症状,在患者用药过程中应尽量避免<sup>[7]</sup>。抗菌药物与口服双歧杆菌嗜酸乳杆菌肠球菌三联活菌胶囊合用时,药物本身效果大大降低,在治疗过程中,二者应分开服用。患者急性脑血管病,高血压病,阿司匹林为常用的抗血小板聚集药物,但单独使用在临床上的效果并不理想<sup>[8]</sup>,氢氯吡格雷为新型的血小板聚集抑制剂,属于非竞争性二磷酸腺苷(ADP)抑制剂,能够不可逆的接合血小板表面的ADP受体,起到抗血小板的作用。阿司匹林和氢氯吡格雷的联合使用能够弥补阿司匹林的不足,加强抗血小板的凝聚作用。患者的胃液体潜血阳性,考虑应激性溃疡出血,因此应停用阿司匹林及硫酸氢氯吡格雷。

### 3.5 中草药及中药注射剂在呼吸系统疾病的合理应用

在西医治疗的同时,辨证加入清热解毒、涤痰祛瘀、扶正固本的中药,可以增加抗生素疗效,改善人体内环境,增加机体免疫力,从而缩短病程,降低病死率<sup>[8]</sup>。清热药对杆菌、球菌及真菌都有一定的抑制作用<sup>[9]</sup>,对VAP的患者,能大大增加抗生素的效价。部分祛痰止咳平喘药及活血化瘀通络药如桔梗、浙贝母、地龙、赤芍、桃仁等,可抑制气道的分泌、舒张支气管,从而起到改善呼吸道内环境、增强局部防御能力的作用。扶正补虚中药能增强和调节机体非特异性及特异性免疫功能,在防治免疫功能低下、感染等方面有着重要意义。另外,由于中药注射剂作用迅速、疗效确切,因此在临床上得到广泛应用,尤其在急、重症的治疗中应用更广。本例患者急性胃肠道疾病吐泻导致低血容量性休克,脑供血不足造成急性脑血管病引起昏迷,给予生脉注射液益气养阴、复脉固脱,舒血宁注射液扩张血管、改善微循环,注射用血栓通活血祛瘀、

通脉活络,使用效果好。但是鉴于许多中药注射剂的成分复杂、制剂质量不稳定等多种原因,近年来,对应用中药注射剂时出现药物不良反应的报告逐渐增多,临床药师提示严格按照说明书使用中药注射剂,注意用法用量,溶媒选择,配伍浓度及滴注速度,密切观察,避免药物不良反应的发生。

临床药学服务是传统医院药学发展的机遇与挑战,一名临床药师需要具备扎实的专业基础知识和良好的药患沟通能力,不断提高自身综合素质,利用所学知识为临床提供安全、有效、经济的药物治疗方案。通过本次药学监护过程,可以认识到药师参与VAP的治疗,对促进合理用药、减少细菌耐药性、监测药品的不良反应具有重要的作用,体现了临床药师参与药物治疗的必然性。

### 【参考文献】

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南呼吸病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:43-43.
- [2] 陈小东. 呼吸机相关肺炎的诊治进展[J]. 世界临床药物, 2007, 28(9):538-538.
- [3] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关肺炎预防、诊断与治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1):6-9.
- [4] 兰萍, 邵锦霞, 刘颖, 等. 奥美拉唑预防呼吸衰竭并发上消化道出血的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 6(31):2090.
- [5] 王忠, 刘绍泽. 广谱抗生素对肠道菌群紊乱诱导的侵袭性真菌感染的影响[J]. 创伤外科杂志, 2010, 12(4):306.
- [6] 王君耀, 赵锋. 3种微生态制剂与常用抗菌药物的相互作用[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(7):419.
- [7] 谢芳, 熊旭东. 呼吸机相关肺炎中西医研究近况[J]. 中国中医急症, 2007, 16(3):340.
- [8] 钱福东. 硫酸氢氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗不稳定型心绞痛60例临床分析[J]. 安徽医学, 2010(6):659-660.
- [9] 李仪奎, 姜明瑛. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992:177-180, 48-52.