

随着生命科学和社会科学的相互协调发展, 药学科学也正在由过去的化学模式向化学—生物学—医学模式转变, 医院药学也面临着由面向药品向面向病人转变, 由药品供应为主向合理用药为主转变。如何促进并逐步实现患者用药的安全、合理、有效, 是临床药师的重要历史使命。但是, 目前国内的临床药学工作还处在探索阶段, 对于临床药师的培养和发展模式, 大家也都还在“摸着石头过河”。

为探索临床药师培养的模式和方法, 北京药学会在医药学专家的支持下, 率先在北京地区举办了“临床药师培训班”。临床药师培训班从呼吸系统常见疾病入手, 在理论学习结束后, 由临床专家带队, 深入临床, 针对病例, 进行研讨, 在此基础上成立了“北京药学会阳光药师沙龙”。“沙龙”的积极参与者主要是北京药学会举办的两期“呼吸系统疾病临床药师培训班”的成员。他们将自己在临床实践中遇到的典型病例以摘要及问题形式列出, 定期讨论、交流和学习。“沙龙”为青年药师参与临床实践活动, 确保用药安全有效提供了良好的平台。“临床药师培训班”及其后续的“阳光药师沙龙”活动, 对于临床药师的培养开辟了一条新的途径。

祝贺“北京药学会阳光药师沙龙”的成立。本刊将及时报道和刊登“沙龙”的活动内容, 并欢迎广大药师的积极参与。——编者按

慢性支气管炎合并肺内感染的治疗

——北京药学会阳光药师沙龙病例讨论会纪实

贾丹 (首都医科大学宣武医院药剂科 药师)

自2005年10月北京药学会承办“呼吸系统疾病临床药师培训班”以来, 已有两期临床药师完成培训, 并在此基础上成立了“北京药学会阳光药师沙龙”。今天我们一起分享陈莲珍药师在下临床工作中遇到的1例病例, 请大家分组讨论, 最后请陈莲珍药师介绍她的用药方案及指导思想。

病例介绍

患者, 女, 88岁, 主因“左髌摔伤后疼痛活动受限3天”于2006年4月8日入院。患者3天前于家中不慎摔伤左髌部, 左下肢活动受限, 无伤口及意识障碍, 无肢体抽搐及大小便失禁等, 急诊以“左股骨颈骨折”收入院。患者偶有咳嗽, 无咯痰

咯血, 无恶心呕吐症状。慢性气管炎病史45年。患者无烟酒嗜好, 无冠心病, 高血压, 糖尿病, 无青霉素过敏史。入院查体: R: 84次/分。BP: 100/60mmHg。T: 37.4℃。双肺呼吸音粗, 双肺底可闻及湿性啰音。血常规: RBC: $3.62 \times 10^{12}/L$ (4.0~5.5)。HGB: 86g/L (110~160)。WBC: $5.5 \times 10^9/L$ (4.0~10)。N%: 62.3% (50~75)。L%: 29.6% (20~40)。PLT: $170 \times 10^9/L$ (100~300)。Cr: 0.8mg/dl (0.5~1.5)。PaO₂: 46.9mmHg (80~100mmHg)。PaCO₂: 33.1mmHg (35~45mmHg)。诊断: 1. 左股骨颈骨折。2. 慢性支气管炎。3. 肺部感染。

入院当日(4月8日)给予头孢克洛胶囊0.25g, po, tid。两天后(4月10日)感染未见好转 WBC: $19.0 \times 10^9/L$ 。N%: 91.6%, T: 36.8℃。改用0.9%

NS 200mL+头孢曲松针 1.0g, qd, 静脉滴注。入院后 6 天 (4 月 14 日) 患者行空心钉内固定术, 手术顺利, 术后出现胸闷、喘憋、两肺呼吸音粗, 散在干鸣音。WBC: $10.7 \times 10^9/L$, N%: 92.5%, T: $37.0^\circ C$, 胸片提示右侧胸腔积液。请呼吸科会诊, 送痰做药敏实验。用药方案改为: 0.9% NS 100mL+头孢哌酮/舒巴坦 2.0g, bid, 静脉滴注。入院后 9 天 (4 月 17 日) 患者突发喘憋加重, WBC: $10.9 \times 10^9/L$, N%: 93.4%, T: $37.0^\circ C$, PaO_2 : 93.3mmHg, $PaCO_2$: 52.3mmHg。痰药敏提示: 粪肠球菌+MR-SA, 并有白色念珠菌。

问题: 1. 如何制定用药方案?

2. 入院后 16 天 (4 月 24 日) 患者诉胸闷、喘憋好转, 查体仍有湿啰音, WBC: $12.2 \times 10^9/L$, N%: 84.7%, T: $37.1^\circ C$, 痰药敏结果: 嗜麦芽窄食单孢菌, 粪肠球菌。这时又该如何调整用药方案

3. 在用药过程中出现了白细胞进行性下降, 如何分析和处理?

小组讨论后各组总结发言

范秀荣 (北京中医药大学东直门医院药剂科主管药师)

首先患者应调整抗生素的用药方案: 我组认为患者对头孢菌素类药物已经耐药, 根据细菌培养出现金黄色葡萄球菌和屎肠球菌, 万古霉素对其敏感, 所以应改用去甲万古霉素 0.4g, bid, 静脉滴注。滴速一定要慢, 滴注时间大于 1 小时。由于患者病情较重还应加用一种广谱抗生素, 可选用左氧氟沙星 0.3g, qd, 静脉滴注, 或者莫西沙星 (拜复乐) 0.4g, 静点或口服。

其次, 对患者应采取综合治疗方案: 持续低流量吸氧; 给予吸痰或拍背排痰; 必要的综合治疗如营养支持、电解质平衡等。药物选择原则: 抗炎、化痰、平喘。抗生素选择如上所述。还可以加用甲基强的松龙 40mg, bid, 静脉滴注, 逐渐减量至停止。化痰药选择沐舒坦 30mg, qd, 静脉滴注, 或

者 30mg 雾化吸入。还可选用 β_2 受体激动剂+激素联合的吸入剂, 如氟替卡松/沙美特罗 (舒利迭) 1 喷, bid。哮喘严重还可选用氨茶碱, 0.25g, qd, 该药治疗窗窄, 需要监测血药浓度。

褚燕琦 (首都医科大学宣武医院药剂科药师硕士)

在应用万古霉素过程中应监测该药不良反应的出现, 如耳、肾毒性, 以及其他药物引起的肝肾功能损害。

其次, 作为药师还应指导患者如何正确使用吸入剂。方法是: 摘下保护盖并振摇, 使药物混匀。嘱患者深呼气后立即双唇抱紧吸嘴, 慢而均匀地深吸气, 吸气同时按压吸入器 (吸气与撒药同步), 使药物随气流进入肺内。吸气并屏气 10 秒钟以上。屏气后缓慢呼气, 休息 1~3 分钟后可重复吸药, 吸入结束后应用清水漱口并且吐出漱口水。

王永荣 (首都医科大学附属北京中医医院药剂科主管药师)

我们基本同意上述意见。需要补充的是: 我们选用万古霉素 0.5g+NS 100mL, bid, 静脉滴注, 必要时可以首剂量加倍; 考虑到患者做过骨科手术, 可以选用一种在骨组织中浓度较高的抗生素, 左氧氟沙星替换为克林霉素 0.6g+NS 250mL, bid, 静脉滴注。如果应用过程中出现白细胞进行性减少, 则要考虑抗生素引起的可能, 万古霉素和左氧氟沙星均可能引起白细胞减少, 可换用阿奇霉素 0.4g+5%GS 250mL, qd, 静脉滴注。当有白色念珠菌感染后可以加用氟康唑 200mg, qd, 静脉滴注或口服。

郝继晖 (北京市第六医院药剂科主管药师)

在指导患者应用吸入剂时, 用前一定要摇匀。这样药物效果才能明显。

张文悦 (北京大学第三医院药剂科在读研究生)

我们同意前面同仁的换药方案。使用万古霉素的理由是此患者的症状有咳嗽、咳黄色粘痰, 听诊和胸片都提示有肺部感染, 而 45 年慢支史则提示肺内有定植细菌, 这些细菌多是条件致病菌, 在患者抵抗力弱时即成为致病菌。头孢克洛 (希克

劳)、头孢曲松(罗氏芬)、头孢哌酮/舒巴坦(舒普深)效果不佳提示患者体内细菌可能是耐药菌,所以我们推测金黄色葡萄球菌是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。所以选用万古霉素或替考拉宁。使用过程中应注意肾毒性和耳毒性,复查肾功能,定期检查听力。避免与造成耳、肾毒性的药物同时使用。如果肾功能下降,应减量或停药。有条件者进行血药浓度监测。

嗜麦芽窄食单胞菌是一种条件致病菌,它在自然界广泛存在,在呼吸道感染中,常出现于有COPD等基础疾病的老年人及导管等侵入性治疗的患者。头孢三代、碳青霉烯类等广谱抗菌药物使用时间过长导致其他细菌的抑制是此种菌出现的另一个原因。这种细菌对于多种抗菌药物耐药,查阅抗菌谱,对复方新诺明、替卡西林/克拉维酸钾(特美汀)、环丙沙星等敏感。因为考虑到万古霉素应合并肾毒性小的药物,我们采用特美汀 3.2g q8h。针对白色念珠菌采用口服氟康唑,第一日 400mg,以后每日 200mg,疗程 4 周或症状消失后再用 2 周。

关于细菌培养结果我咨询了一下感染科的老师,尿肠球菌和粪肠球菌的检定是根据检测仪器的 36 个生化反应,两者区别只存在于其中的两个圆盘,出现偏差的可能性是有的,这可能是造成两次检测均出现肠球菌但不是一个品种的原因。同时感染科的老师还提醒我们,在做细菌培养时一定要多次送检,某种重复出现的细菌才能提示为致病菌。

在使用左氧氟沙星几天之内患者血象急剧降低,这固然与合并多种抗菌药物有关,但高度怀疑是左氧氟沙星引起白细胞下降的不良反应。我在临床就遇到这样一个例子,患者用左氧氟沙星后白细胞降低到 $0.4 \times 10^9/L$,出现大量出血点并进行了成分输血。我的建议是停用左氧氟沙星,如果白细胞继续下降应加用升白细胞药。

陈莲珍(首都医科大学宣武医院药剂科副主任药师)

下面我主要介绍该病例抗生素用药过程和当时的思路与大家共同探讨。

患者病例特点如下:①患者为老年女性。②入院时有左股骨颈骨折,并有慢性支气管炎和肺部感染。③既往有慢性气管炎病史 45 年。④体温正常,双肺呼吸音粗,双肺底可闻及湿啰音。⑤血象在正常范围内。⑥ PaO_2 46.9mmHg,偏低。

根据 4 月 17 日的痰药敏提示:粪肠球菌+MRSA,并有白色念珠菌感染。在此之前已经用过二、三代头孢类抗生素,疗效不佳。考虑到该患者为老年人,因此给予万古霉素 0.5g, q8h, 静脉滴注。氟康唑胶囊 150mg, po, qd。

4 月 21 日痰药敏提示:嗜麦芽窄食单胞菌,对左氧氟沙星敏感;粪肠球菌,对万古霉素敏感,无白色念珠菌。因此,临床药师建议继续使用万古霉素,若病情好转可从 q8h 改为 q12h,同时注意肾功能检查,并根据痰细菌培养结果建议停用氟康唑。用药方案最后调整为:万古霉素 0.5g, q12h, 静脉滴注。左氧氟沙星注射液 2.0g, q12h, 静脉滴注。

4 月 24 日 WBC: $12.2 \times 10^9/L$ 。27 日 WBC: $6.0 \times 10^9/L$ 。28 日 WBC: $4.2 \times 10^9/L$ 。29 日患者仍有胸闷、喘憋、咳痰, WBC: $3.8 \times 10^9/L$, N%: 79.6%, T: 37.0, 痰药敏:粪肠球菌+MRSA, 对庆大霉素、妥布霉素敏感。由于 WBC 进行性减少,经查资料我们发现左氧氟沙星可引起白细胞减少,建议停用并观察,同时加用对金黄色葡萄球菌和嗜麦芽窄食单胞菌相对有效的阿米卡星。因为考虑到为老年患者,虽然患者肝肾功能正常,但选药时要予以考虑。阿米卡星的肾毒性相对于其他氨基糖甙类较低。30 日用药方案调整为:万古霉素 0.5g, q12h, 静脉滴注。阿米卡星 0.2g, bid, 静脉滴注。

5 月 3 日患者自诉偶感胸闷、喘憋。但双肺呼吸音粗,有散在湿啰音。WBC: $4.6 \times 10^9/L$, N%: 73.6%, T: 37.2℃。胸片显示肺炎无明显好转。痰药敏:粪肠球菌+白色念珠菌(少量),无 MRSA。

5 月 11 日 WBC: $6.0 \times 10^9/L$, N%: 70.2%, T:

37.0℃。胸片：右侧胸腔积液增加。由于万古霉素已用 24 天，疗效欠佳，药师考虑可能为非典型病原体肺炎，建议换用阿奇霉素。调整用药：阿奇霉素片首次 500mg，其后 250mg，po，qd，阿米卡星继续再用 3 天。

5 月 22 日患者诉咳嗽、咳痰逐渐好转。胸片：双侧胸腔积液减少；痰药敏提示：粪肠球菌+草绿色链球菌+卡他尔球菌，WBC：7.3×10⁹/L，N%：78.4%，T：37.2℃。患者病情好转出院。

在治疗过程中应用了相应的解痉、平喘等药物对症治疗，同大家讨论的一样。值得强调的是不仅要指导患者吸入剂的正确使用方法，还要指导家属掌握，以免患者年老体弱不易掌握，导致哮喘反复发作。

综上所述，该患者抗感染治疗过程中，开始给予头孢二代、三代药物抗感染治疗，但效果不佳。根据 4 月 17 日痰药敏结果，给予万古霉素抗 MR-SA 治疗和氟康唑抗真菌治疗，在真菌培养转阴后，立即停用氟康唑。当患者症状减轻后就将万古霉素给药次数减少，再联合应用肾毒性相对小的左氧氟沙星。由于多次痰药敏培养结果都有粪链球菌，考虑为定植菌，暂时不予治疗。当患者应用万古霉素 20 多天，一般情况好转后，仍有咳嗽、咯痰，考虑可能为非典型病原体肺炎，故改用阿奇霉素，10 天后患者好转出院。

在治疗过程中，虽然患者肾功能正常，但毕竟为老年，所以对肾功能有损害的药物一定要减量。对于不良反应的出现要及时分析并采取措施。如该患者应用左氧氟沙星后，药师发现白细胞进行性下降，建议停药。5 天后，患者血象恢复正常。李小莹（首都医科大学宣武医院呼吸科副主任医师）

今天我想和大家交流关于慢性阻塞性肺疾病（COPD）的相关知识和临床感受。

1 COPD 的诊断分级

0 级（高危）：具有罹患 COPD 的危险因素，肺功能在正常范围，有慢性咳嗽、咳痰症状；

I 级（轻度）：FEV₁/FVC<70%，FEV₁≥80% 预计值，有或无慢性咳嗽、咳痰症状；

II 级（中度）：FEV₁/FVC<70%，30%≤FEV₁<80% 预计值；

II A 级：50%≤FEV₁<80% 预计值；有或无慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难症状。

II B 级：30%≤FEV₁<50% 预计值；有或无慢性咳嗽、咳痰、呼吸困难症状。

III 级（重度）：FEV₁/FVC<70%，FEV₁<30% 预计值或 FEV₁<50% 预计值伴呼吸衰竭或右心衰竭的临床征象。

根据病例患者已经出现呼吸衰竭的表现，Pa-CO₂：52.3mmHg，所以患者分级达到 III 级标准。

2 COPD 的病程分期

急性加重期：在疾病过程中，短期内咳嗽、咳痰、气促和（或）喘息加重，痰量增多，呈脓性或黏液脓性，可伴有发热等炎症明显加重的表现。

稳定期：咳嗽、咳痰、气促等症状较稳定或较轻。

根据患者的临床表现是处于急性加重期。

根据患者诊断分级和分期来确定治疗方案。那么，稳定期治疗的原则是，采取综合性防治措施，包括戒烟和避免致病因素，药物治疗，康复治疗，营养支持，家庭氧疗、心理治疗以及外科治疗等，并需结合病情及演变加以调整。稳定期阶梯治疗方案：

0 级（高危）：肺功能在正常范围，尚未形成气流受限，应注意采取预防措施，如避免危险因素（戒烟等）和预防反复呼吸道感染（流感疫苗、肺炎球菌疫苗）；

I 级（轻度）：按需使用短效或速效支气管舒张剂（如短效或速效 β₂ 受体激动剂）；

II A 级和 II B 级（中度）：规则应用一种或联合使用多种支气管舒张剂，如抗胆碱药，长效 β₂ 受体激动剂或茶碱类。应用后症状与肺功能明显改善或反复加重者可考虑联合应用抗炎剂，糖皮质激素吸入治疗。但长期应用仅限于吸入治疗后症状和肺

功能有明显好转者,合理安排康复治疗。

Ⅲ级(重度):支气管舒张剂和抗炎剂应用与Ⅱ级相同。同时治疗各种并发症。如有慢性缺氧,建议作长期家庭吸氧治疗,外科治疗。

具体的药物有:①吸入型支气管舒张剂和抗炎剂,关键是需要正确掌握和熟练操作吸入方法,以保证大部份药物通过吸气充分进入呼吸道。② β_2 受体激动剂,分为短效和长效两大类,该类药物的不良反应包括手部震颤、心悸、失眠、头痛、低血钾等;有甲状腺功能亢进,或严重心血管病的患者应慎用。③抗胆碱药,常用药物为溴化异丙托溴铵气雾剂,20 μ g/喷,每次吸药后疗效维持6~8小时,雾化吸入液500微克/2mL,适于作持续吸入治疗;还有长效抗胆碱药噻托溴铵气雾剂,18 μ g/喷,疗效维持达24小时以上,可以减少每日用药次数,且疗效提高。④茶碱类药物,茶碱血药浓度监测对估计疗效和副作用有意义。浓度为5~15mg/L时有治疗作用,大于15mg/L时副作用明显增加。

对于急性加重期除以上药物外要加用抗生素和糖皮质激素治疗,最常见原因是呼吸道感染,其致病微生物主要是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他

莫拉氏菌、病毒等。如果一时无法进行痰药敏试验,可根据临床经验给予抗生素治疗,如大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素)、二代或三代头孢;近年来由于葡萄球菌、耐药流感嗜血杆菌和链球菌等有所增加,可选用阿莫西林/克拉维酸、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星);如果初期经验性治疗效果不佳,应尽早根据药敏实验结果更换适当的抗生素。糖皮质激素用法是,在应用支气管舒张剂基础上,口服或静脉使用糖皮质激素(口服泼尼松龙30~40mg/日,10~14天;或静脉用甲基强的松龙)。

王育琴(首都医科大学宣武医院药剂科主任药师,副主任医师,教授)

通过激烈的讨论,我们都有所收获,对COPD有了更多的认识,巩固了“呼吸系统疾病青年临床药师培训班”上所学的内容。可以看出病例讨论的形式对于临床药师的培养是一个新的途径,更有利于药师掌握临床知识,促进合理用药。

褚燕琦¹ 贾丹¹ 整理,王育琴¹ 陈莲珍¹ 胡海量² 沈慧良² 审校

1 首都医科大学宣武医院 药剂科,北京 100053

2 首都医科大学宣武医院 骨科,北京 100053

(上接第52页)

不同厂家的商品名,规格、结合体等各不相同,这不仅增加了医药护理工作人员的负担,而且使患者用药增加许多不可预知的危险。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 临床用药须知. 2005版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 544-545.
- [2] 侯军. 盐酸克林霉素注射液不良反应观察. 华西药学杂志, 1999, 14 (3): 201
- [3] 辛艳丽. 克林霉素注射剂临床应用安全性调查与评价. 中国药房, 2005, 16 (23): 1804-1806
- [4] 王玉和. 克林霉素磷酸酯与盐酸克林霉素的不良反应. 遵义医

学院学报, 2000, 03

- [5] 周萍. 克林霉素磷酸酯的不良反应及其相关因素分析. 医药导报, 2005, 24 (12): 1188-1189
- [6] 卫英. 克林霉素不良反应与合理用药观察. 药品评价, 2005, 2 (5): 393-394
- [7] 陶文筠. 279例次克林霉素临床用药分析. 中国药师, 2005, 8 (8): 658-660
- [8] 张玉萍, 谢平. 130例住院患者克林霉素注射剂应用安全性调查分析. 中国药物与临床, 2006, 6 (2): 127-128
- [9] 郭代红, 史丽敏, 李嘉静等. 18家医院1020例住院患者应用克林霉素的前瞻性调查. 中国药业, 2005, 14 (8): 61-62
- [10] 孙定人, 齐平. 药物不良反应. 第3版, 人民卫生出版社.
- [11] 陈燕华. 克林霉素不良反应分析. 中国医院药学杂志, 2005, 25 (7): 688-689