

## 慢性阻塞性肺病合并感染的治疗

——北京药学会阳光药师沙龙病例讨论会纪实

2007年3月28日,北京药学会阳光药师沙龙举办了第二次病例讨论会。会上,来自北京数十家医院的40余名临床药师,对慢性阻塞性肺病合并感染的治疗进行了热烈讨论,并在北京朝阳医院呼吸科童朝晖主任的点评指导下,得到了共识。

贾丹(首都医科大学宣武医院药剂科药师)

今天讨论的是北京大学第三医院药剂科张文悦药师提供的一例病例,我们非常荣幸地邀请到北京朝阳医院呼吸科童朝晖主任进行临床点评和指导,现在请大家分组对病例进行讨论。

### 病例介绍

患者,男,76岁,主因活动后气短加重20天,嗜睡2天,于2006年12月26日入院。患者60余年前重体力劳动后出现气促、喘憋,无咳嗽、咳痰,休息可缓解,以后劳累时出现相同症状,休息可缓解,静息及夜间平卧时无喘息发作。40余年前诊断为哮喘。病人长期口服茶碱、氨溴索(沐舒坦),控制较好。20天前无明显诱因活动后气短加重,伴下肢可凹型水肿,外院行胸片检查示肺炎,予头孢类(具体不详)、环丙沙星治疗10天,效果不佳。2天前出现嗜睡,白天亦喜睡,可唤醒。入院查血气示Ⅱ型呼吸衰,予头孢他啶、尼可刹米静点,无改善,无创通气2小时无缓解。行气管插管有创呼吸,复查血气示呼吸衰改善。既往史:患者吸烟40余年,已戒15年;饮酒50余年,已戒1年。其母及妹有哮喘病史。

### 问题讨论

①如何设计入院后药物治疗方案?②连续3天痰培养均示鲍曼不动杆菌,应给予何种抗菌药物?③连续3天体温升高至37.5℃~37.9℃,并有腹泻出

现,呈白色冻状或黄色稀便,WBC可见成堆。有何建议?④血培养示人葡萄球菌,对利福平、万古霉素,呋喃妥因敏感。如何处理?⑤两次痰培养均示铜绿假单胞菌,对亚胺培南、头孢他啶、哌拉西林/三唑巴坦(特治星)、环丙沙星均耐药,但对美洛西林、哌拉西林敏感,有什么建议?⑥是否需要给予营养支持治疗?若给予,如何计算?⑦患者拔管后药物治疗应如何变化?如何进行出院病人教育?

### 小组讨论后各组发言

陈莲珍(首都医科大学宣武医院药剂科副主任药师)

我组认为入院后药物治疗方案可从下列几个角度分析:抗感染方面:此患者如果在入院前未使用过抗菌药物,则此时致病菌可能为革兰阳性菌,如果已经使用过,则致病菌很可能是革兰阴性杆菌。给予 $\beta$ 内酰胺类抗菌药物如头孢他啶或加酶抑制剂。控制哮喘方面:可用解痉平喘药物以及激素,同时为防止应激性溃疡,可以加用抑酸制剂如质子泵抑制剂或 $H_2$ 受体拮抗剂。因为病人出现呼吸衰竭,应给予呼吸兴奋剂,而且要注意营养支持和电解质平衡。

入院不久痰培养出现鲍曼不动杆菌,这种细菌通常是多重耐药的,只对碳青霉烯类、氨基糖苷类、三代头孢+酶抑制剂敏感,可以单用或联合使用。

病人继而出现腹泻,因为之前用过多种抗菌药物,所以考虑系二重感染,可能是伪膜性肠炎,也可能是霉菌感染,应该做便球杆比及培养证实。如果是伪膜性肠炎,应首选甲硝唑0.4g, bid或tid,

或者口服万古霉素或去甲万古霉素(万古霉素注射剂治疗此感染时是可以口服的,这是注射剂可以口服的例外)。那么,在腹泻出现的情况下是否应该停用抗生素呢?鉴于病人感染并没有控制,不应停药,可换用窄谱的抗生素。

血培养是人葡萄球菌,一次培养结果不足以作为用药依据。这个结果也可能是假阳性的,另外也可能为人皮肤污染所致,如果血中确切证实为阳性,则用万古霉素治疗。

根据病人的基本情况,推断铜绿假单胞菌可能是定植菌,故不必使用抗菌药物。如果是致病菌,应结合药敏选药。

患者应该给予营养支持,按每日30Kcal/kg计算,糖类提供的热量占50%~60%,脂肪占30%~40%。

拔管后应将注射剂改为口服,使用茶碱缓释片、沙美特罗替卡松干粉剂(舒利迭)等控制哮喘病情。营养从鼻饲改为日常饮食应有较好的过度。

刘宁(卫生部北京医院药剂科药师)

鲍曼不动杆菌的治疗:我们考虑鲍曼发病率的增加可能与广谱抗生素的使用有关。广谱抗生素杀灭敏感细菌后,耐药率较高的鲍曼不动杆菌呈优势生长。鲍曼不动杆菌是条件致病菌,是院内感染的主要致病菌之一,一旦检测出该菌,要根据药敏结果选药,或经验性地选择亚胺培南、头孢哌酮/舒巴坦(或单用舒巴坦)。

腹泻治疗:首先要排除不洁饮食造成的腹泻。问诊每天大便的次数,确定严重程度。大便查难辨梭状杆菌,进一步确诊伪膜性结肠炎。推荐万古霉素500mg, tid, po。

人葡萄球菌治疗:利福平对多种肝药酶有影响,不建议使用;呋喃妥因多从泌尿系排泄,也不建议用;可以用万古霉素1000mg bid 静滴,同时监测血药浓度,连用7天。

铜绿假单胞菌的治疗:本例药敏有矛盾的地方,如特治星(即哌拉西林/舒巴坦钠)耐药而哌拉西林敏感。美洛西林对革兰阴性菌敏感。建议美洛

西林3mg q4h, 静滴。

营养支持:一般按每天20Kcal/kg给予营养。根据身高、体质量、检测血清总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、淋巴细胞计数(LC)和氮平衡(BN)等判断营养状态,不能进食者经鼻饲管行胃肠内营养,包括要素饮食(爱伦多),胃肠内营养用液体安素、匀浆膳、牛奶、营养糊等。同时依具体需要非肠道给予葡萄糖、脂肪乳剂、白蛋白或复方氨基酸注射液、复方氯化钠注射液等,并加入微量元素注射液如水乐维他、安达美、电解质液等。能量供应可参考碳水化合物占50%~60%、蛋白质占15%~29%、脂肪占20%~30%的比例,补充足够的电解质、维生素和微量元素等。尽量胃肠道给予营养,以利于恢复和胃肠道菌群平衡。

患者出院带药:抗生素采用序贯疗法;气管扩张药由静脉改为口服或吸入,以吸入性的激素和长效 $\beta$ 受体激动剂为主,并准备速效的吸入性沙丁胺醇或异丙托溴胺作为哮喘急性发作时的急救药品。王永荣(首都医科大学附属北京中医医院药剂科主管药师)

鲍曼不动杆菌的治疗:选用亚胺培南/西司他汀钠(泰能)0.5g, q8h, 静滴,首剂量加倍,进行积极治疗。

腹泻的治疗:建议及时查患者肠道细菌球杆菌比,做便培养。酌情使用微生态制剂或用大肠杆菌原液灌肠等手段进行积极治疗,并注意记录患者出入量,对症补充入液量及保持电解质平衡,以防患者因入量不足导致的肾功能衰竭等不良后果。若确为伪膜性肠炎,应按《抗菌药物临床应用指导原则》进行口服甲硝唑乃至万古霉素的药物治疗,如口服使用万古霉素,可按以下方法制备万古霉素口服液:将每瓶含500mg的注射用万古霉素用蒸馏水稀释,使成500mg/6mL的溶液供口服,该口服液在4℃的冰箱中可保存14天。

此外患者住院静点尼可刹米时无改善,可能与尼可刹米应用的时机不太好有关,在没有解除气道痉挛和气道阻塞之前,使用呼吸中枢兴奋剂,其作

用受影响。

童卫航(中国人民解放军第二炮兵总医院药剂科主管药师)

补充一点有关抗生素相关性腹泻(AAD)的看法。如果在近期或正在接受抗生素治疗以及治疗结束后2个月内发生腹泻,其大便为水样、糊样,每天 $\geq 3$ 次,连续2天以上,均应考虑发生AAD的可能。若伴有腹痛、发热、血白细胞计数高,则应警惕伪膜性肠炎,确诊有赖于病因学和组织学的进一步检查。对于严重和持续的AAD病例,关键在于识别难辨梭状芽孢杆菌感染,确诊需在粪便中检测到难辨梭状芽孢杆菌及其肠毒素A和(或)细胞毒素B。尽管检测费时,但组织培养法是诊断的金标准。酶联免疫测定法检测肠毒素A或B的特异性好,但假阴性率为10%~20%,因此对测定结果要加以分析,综合评价。

贾丹(首都医科大学宣武医院药剂科药师)

在呼吸功能衰竭的病人中,糖类比例不能太大,因为它产生更大的呼吸商,会加重呼吸负担。陈莲珍老师提到的50%~60%是否过大。

张文悦(北京大学第三医院药剂在读研究生)

呼吸系统基础疾病的患者确实不能用过多的糖类,一般来讲葡萄糖的量不超过150g~250g,而这主要指静脉的葡萄糖,因为肠内营养中的糖类经过消化过程逐渐释放能量。一般来讲呼吸病人的糖类产能在50%左右是可以的。

王永荣(首都医科大学附属北京中医医院药剂科主管药师)

痰培养的铜绿假单胞菌对哌拉西林敏感,对哌拉西林加舒巴坦耐药的情况我也遇到过,但机制不详。

张文悦(北京大学第三医院药剂在读研究生)

这个问题我咨询过细菌室的老师,也查过一些资料。酶抑制剂是对大部分窄谱、广谱及大部分超广谱 $\beta$ 内酰胺酶有抑制作用,如对大肠杆菌、肺炎克雷伯产酶菌的抑制。但对AmpC酶和金属酶无效。不仅如此,舒巴坦、克拉维酸还会诱导铜绿假

单胞菌耐药,使其产生AmpC酶,而这种酶对舒巴坦耐药。所以此结果很可能是在药敏试验的当时,培养出的铜绿假单胞菌受诱导产生耐药。阴沟肠杆菌、沙雷氏菌也有相同被诱导倾向。但其他细菌则很少发生这种情况。在实际应用中,对哌拉西林敏感,对哌拉西林加舒巴坦耐药的情况在ICU中很少见,因为ICU多种抗生素诱导的压力下,铜绿假单胞菌通常是已经产AmpC酶的了。

童朝晖(北京朝阳医院呼吸科主任)

我想先谈一下病人的诊断与鉴别诊断,病人是支气管哮喘还是COPD急性加重期呢?从病史上看,患者16岁即有喘息发作,这符合哮喘的特点,但哮喘反复发作、多年吸烟史,可导致气道重塑,继而发展为COPD。而且病人出现嗜睡,只有危重症哮喘才会出现,更符合COPD的表现。所以,本例病人以哮喘起病,已经发展为COPD。

下面依次谈一下对各个问题的认识。

治疗原则:控制感染,改善呼吸功能不全,纠正循环功能不全。这个病人应考虑肺心病,可以结合超声心动或既往诊断,控制并发症,如肺性脑病、DIC等,并加强营养支持。

抗感染:入院初期,最好在抗生素使用前留取标本做培养,并给予经验性治疗,待培养结果回报,根据培养及药敏选药。本例病人出现鲍曼不动杆菌,治疗方案可根据美国2005年指南首选碳青霉烯类,如亚胺培南/西司他汀钠、美罗培南,次选舒巴坦,这是头孢哌酮/舒巴坦(舒普深)中对鲍曼不动杆菌有效的成分,对于某些病人的鲍曼不动杆菌治疗,可以给头孢哌酮/舒巴坦(舒普深)6.0g/d,克利斯汀(colistin)和多粘菌素E是另外两种选择。

抗生素相关腹泻是应该考虑的,对于应用过头孢菌素的病人,发生率是5%,引起腹泻主要原因是梭状芽孢杆菌,可以给予口服万古霉素治疗。

血中有人葡萄球菌,因为只有1次,而且没有症状,可以不考虑感染。

(下转第62页)

## 2 讨论

阿糖胞苷为嘧啶类抗代谢药,对急性粒细胞性白血病有效,对恶性淋巴瘤、卵巢癌、消化道癌也有效,是目前最有效的抗血液肿瘤药物之一。阿糖胞苷在抗肿瘤药物中是不良反应发生率较高的药物之一,由于化疗剂量强度增加所产生的不良反应已日益受到临床上的广泛关注。胃肠道不良反应为恶心、呕吐、腹泻、肝功能异常;白细胞、血小板减少的骨髓抑制反应常有发生;中枢神经系统毒性反应可表现为头疼、嗜睡、淡漠、注意力不集中等大脑症状和(或)表现为眼球震颤、轮替运动、共济失调等小脑症状;眼毒性表现为角膜浑浊、着色;局部反应为血栓性静脉炎以及皮疹、发热。其中神经毒性、骨髓抑制等不良反应的发生率随着剂量的增加而增大。阿糖胞苷使用过量的患者至今尚无解救药品。

柔红霉素是一种含有甘露醇的冻干桔红色粉剂,刺激性较强。研究表明,在DA方案中,使约80%的患者发生局部刺激性疼痛症状和无菌性静脉炎,其他不良反应较少见。

本文中两例患者均出现药疹,其中例1还出现了药物热。笔者认为阿糖胞苷引起的过敏反应,但其发生在用药后第三天及第五天,时间较长。另外,例2患者还出现了神经毒性症状,表现为头痛,未出现惊厥、昏迷等严重神经毒性症状。由于神经系统毒性为剂量限制性,当阿糖胞苷累积剂量小于 $24\text{g}/\text{m}^2$ 时,可无神经毒性表现,而其累积剂量达到 $48\text{g}/\text{m}^2$ 时,可出现不可逆性神经系统毒性,且有生命危险。例2患者最大累积剂量在较安全的剂量范围内。另一方面此例患者既往无中枢神经系统感染史,亦无中枢神经系统白血病及头部放疗史,血脑屏障未受明显破坏,而且化疗前肝、肾功能正常,有利于阿糖胞苷在体内快速代谢,大大减少了其对中枢神经系统的毒性作用,故其神经系统毒性反应较轻且可逆。

医务人员应当熟知阿糖胞苷的药理作用及不良反应,在急性白血病化疗治疗中,正确使用药物,加强病情观察,采取有效的护理措施,防止或减少、减轻不良反应的发生,保证患者顺利完成化疗。

(上接第57页)

铜绿假单胞菌在2次痰培养中出现,应引起重视,如果病人症状、体征及实验室指标都没有变差,可以不考虑感染,否则应该给予治疗。铜绿假单胞菌应该联合治疗,即将下列①~③中的一种抗生素与④~⑤中的一种抗生素合用。①头孢菌素类:头孢他啶、头孢哌酮+舒巴坦、头孢吡肟;②碳青霉烯类:亚胺培南、美罗培南;③ $\beta$ 内酰胺/ $\beta$ 内酰胺抑制剂:哌拉西林/他唑巴坦;④氟喹诺酮:左氧氟沙星、环丙沙星;⑤氨基糖苷类:阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素。

COPD患者需要营养支持,原因如下:①气道阻力增加和胸肺有效顺应性减低,使呼吸功和氧耗量增加;②心肺功能严重不全导致胃肠道黏膜瘀血水肿;③进食活动受限,药物等导致的厌食,影响和限制了营养物质的摄入和吸收;④感染引起的细菌毒素、炎性介质、缺氧等使之处于高分解状态,

能量消耗明显增加。以上因素均导致患者大多处于营养不良状态,可根据Harris-Benedict公式估测机体的基础能量消耗(BEE):男性: $BEE=66.47+13.75(W)+5.0033(H)-6.775(A)$ ;女性: $BEE=655.1+9.563(W)+1.8496(H)-4.6756(A)$ ,其中,W为体重(kg);H为身高(cm);A为年龄(岁)。对于合并营养不良的肺心病患者,每日的热量供给至少应为H-B预计值 $\times C \times 1.1 \times 1.3$ ,其中C为矫正系数,男性1.16,女性1.19。营养物质的供能组分中,碳水化合物占50%~60%,脂肪占20%~30%,蛋白质占15%~20%。通气功能障碍患者应以高蛋白、高脂肪、低碳水化合物为宜。注意补充电解质和微量元素,特别是纠正低磷血症,补充与特异性营养支持有关的营养成分,如精氨酸、谷氨酰胺、核苷酸等。

患者出院后可按COPD稳定期进行治疗:按血气分析情况决定是否氧疗;注意呼吸肌锻炼;给予沙美特罗替卡松干粉剂(舒利迭)吸入。