

1 例军团菌肺炎的抗菌药物治疗病例分析

【作者】 付宁¹ 张海英²

1 北华大学附属医院药剂科 (吉林 132011)

2 北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

【摘要】 军团菌病是由革兰染色阴性的嗜肺军团杆菌引起的一种以肺炎为主要表现的全身性疾病。本文通过对 1 例军团菌肺炎患者的药学监护, 探讨该患者的个体化用药情况, 同时介绍目前军团菌肺炎的诊治进展。临床药师通过对患者的用药干预, 使患者用药更加安全、有效和合理, 体现了临床药师在参与药物治疗中的积极作用。

【关键词】 军团菌病; 肺炎; 药学监护; 喹诺酮类; 大环内酯类

【中图分类号】 R517.9; R9

【文献标志码】

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0056-04

患者男性, 61 岁, 汉族, 主诉“间断发热伴咳嗽、咳痰 14 天”于 2011-03-18 收住入院。14d 前患者受凉后出现午后及夜间发热, 体温波动于 37.1~37.8℃之间, 于当地诊所给予“柴胡、安痛定”后降至正常, 12d 前再次发热, 体温最高达 41℃, 伴咳嗽, 咳黄白痰, 发热前寒战, 伴乏力, 肌肉酸痛, 恶心, 腹泻数次, 为黄色稀水便, 无胸痛及咯血, 无盗汗, 无腹痛, 无关节疼痛。于北京昌平区医院查血常规示: WBC $3.89 \times 10^9 L^{-1}$, NE 0.737, Plt $8.60 \times 10^{10} L^{-1}$, 胸片示双肺纹理增多紊乱, 给予“痰热清、维生素 C”后病情缓解不明显, 遂来我院就诊。胸部 CT 示: 双肺纹理增多紊乱, 右上叶后段局部呈蜂窝网样改变, 双肺内多发斑片状高密度影, 可见支气管扩张和肺大疱, 提示有可能肺内感染; 腹腔脏器彩超示: 肝脏弥漫病变、门静脉高压、脾大; 心电图示: 窦性心动过速; 血常规示: WBC $3.28 \times 10^9 L^{-1}$, NE 0.899, Plt $6.60 \times 10^{10} L^{-1}$; 尿常规可见微量蛋白, WBC 1~2 个/HP, RBC 5~7 个/HP; Na^+ $32.9 mmol \cdot L^{-1}$, K^+ $3.43 mmol \cdot L^{-1}$, Ca^{2+} $2.05 mmol \cdot L^{-1}$, 白蛋白 (Alb) $41.1 G \cdot L^{-1}$, 总胆红素 (TBIL) $45.9 \mu mol \cdot L^{-1}$, 直接胆红素 (DBIL) $17.1 \mu mol \cdot L^{-1}$; 血培养未见细菌及厌氧菌; 红细胞沉降率 $25 mm \cdot h^{-1}$ 。考虑军团菌感染, 给予莫昔沙星及美罗培南静脉点滴抗感染治疗, 患者症状缓解不明显, 仍有发热, 以下午及夜间发热多见, 2 d 前

换用头孢曲松钠、阿奇霉素抗感染, 患者体温降至正常, 为进一步诊治收入院。入院查体: T 36.4℃, P 68 min^{-1} , R 19 min^{-1} , BP 130/75 mmHg。全身皮肤黏膜轻度黄染, 可见杵状指。双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿性啰音。既往史: 肝硬化 26 年, 2008 年于我院确诊为酒精性肝硬化, 未规律服药治疗, 10 年前行甲状腺腺瘤切除术, 3 年前因重症肺炎、ARDS 在我院呼吸监护治疗。

结合患者病史、症状、辅助检查及对抗菌药物的反应等, 初步考虑军团菌感染可能性大。入院后继续给予阿奇霉素联合头孢曲松钠抗感染、盐酸氨溴索和多索茶碱化痰平喘以及枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊调节肠道菌群治疗。

1 临床诊疗过程及药学服务

1.1 抗感染药物治疗

患者入院后考虑军团菌肺炎诊断可能性大, 给予阿奇霉素 0.5g, 静脉点滴, qd; 联合头孢曲松钠 2g, 静脉点滴, qd 抗感染治疗; 6d 后, 患者咳嗽、咳痰较前减轻, 感染较前好转。2011-03-23 患者感染三项回报嗜肺军团菌抗体 IgM 阳性, 进一步证实军团菌肺炎诊断。于 2011-03-24 停用头孢曲松钠, 改为阿奇霉素 0.5g, 静脉点滴, qd, 联合莫昔沙星片 0.4g, 口服, qd 联合治疗。患者曾在入院前使用莫昔沙星抗感染, 疗效不明显, 且阿奇霉素和

莫昔沙星均具肝毒性,患者本身还患有酒精性肝硬化,为避免进一步肝损害,临床药师建议单独使用对军团菌效果较好的阿奇霉素抗感染治疗。医师综合考虑采纳建议,于 2011-03-25 停用莫昔沙星,改为阿奇霉素 0.5g,静脉点滴,qd 单独治疗。3d 后,患者无咳嗽咳痰,无发热,双肺叩诊清音,未闻及干湿性啰音,辅助检查血常规基本正常,生化检查示乳酸脱氢酶(LDH) $259 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 、转氨酶(GGT) $96 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 、碱性磷酸酶(ALP) $135 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 、总蛋白(TP) $57.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、Alb $30.8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、肌酸激酶 CK $20 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$ 、白蛋白/球蛋白(A/G) $1.15 \downarrow$ 、直接胆红素(DBIL) $7.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$ 。考虑患者病情好转,可以接受口服药物治疗,于 2011-03-28 日出院并继续给予阿奇霉素片(希舒美) 500mg,口服,qd 抗感染治疗。

临床药师提示,患者若在注射药物后出现头晕、头痛、嗜睡、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒等不良反应,应及时告知医师以调整用药并对症处理。出院后避免受凉,遵照医嘱服药,阿奇霉素片应整片吞服,可与食物同时服用,2 周后复查胸片及肝肾功能以调整用药。

1.2 腹泻的药物治疗

患者在入院期间腹泻,为稀水便,考虑为肠道菌群失调,且患者应用的阿奇霉素也易引起腹泻,针对病情给予枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(美常安) 500mg,口服,tid 治疗调节肠道菌群失调。给予益生菌制剂后患者腹泻症状逐渐改善。出院后继续给予枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(美常安) 500mg,口服,tid 调节肠道菌群失调。临床药师提示患者枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(美常安)为活菌制剂,应采用 $<40^\circ\text{C}$ 的温开水送服,且与抗菌药物应用时间应间隔 2h,不可嚼碎服用。出院后将药物保存于室温干燥避光处,为了避免误服和保证质量,不要将本品放在其他容器中。

2 讨论

2.1 军团菌肺炎的发病和诊断

军团菌为一类革兰阴性需氧杆菌,是人类单核

细胞和巨噬细胞的兼性胞内寄生菌, $>95\%$ 的军团菌临床表现为肺炎,其中嗜肺军团菌是最常见病原体(占病例的 $85\% \sim 90\%$)^[1]。军团菌肺炎占需住院治疗的社区获得性肺炎的 $1\% \sim 8\%$,占致死性医院内获得性肺炎的 4% 左右。军团菌肺炎潜伏期为 $2 \sim 10 \text{ d}$,从发病到出现症状的中位时间是 4d。临床表现多样化:典型患者亚急性发病,发热常高达 39°C ,呈弛张热,伴有大汗、畏寒、寒战、厌食、乏力和肌痛。肺部表现有咳嗽,呈非刺激性,伴少量非脓性痰;胸痛多呈胸膜炎性疼痛、咯血;呼吸困难一般不严重。肺外表现可有神经系统症状如严重头痛、意识模糊、嗜睡、定向力障碍等,还可出现恶心、呕吐、腹泻,严重者可出现肾衰竭表现,亦有原因不明的低钾血症、低钠血症。影像学表现:胸部 X 线显示单叶或多叶变化较迅速的片状阴影,50% 发展为大叶性肺炎,1/3 合并胸腔积液,部分患者有肺脓肿和空洞。肺部实变体征和影像学改变可以随临床症状的改善而有所进展。肺部浸润阴影几周甚至几个月才完全吸收。军团菌肺炎的病死率可高达 $3\% \sim 5\%$,多死于呼吸衰竭、多器官功能衰竭。

由于军团菌肺炎临床相对少见,并且常以肺外表现为首发症状,临床医生对该病的认识不足,加之相关的诊断实验不完善,故军团病有可能被误诊或漏诊。国内有文献报道,15 例军团菌肺炎被误诊为一般细菌性肺炎 8 例、结核性胸膜炎 3 例、浸润性肺结核 1 例、急性粒细胞缺乏症 1 例、糖尿病酮症酸中毒 1 例、急性肠炎 1 例^[2]。目前对军团菌肺炎的诊断主要靠实验室检查,包括细菌培养、尿抗原、血清抗体 PCR 检测等。呼吸道分泌物培养出嗜肺军团菌是诊断的金标准,但由于军团菌培养较为困难且患者常干咳无痰,所以临床上未能广泛开展。最近美国感染性疾病学会对社区获得性肺炎指南建议对军团菌肺炎的诊断联合尿抗原检测及痰培养^[3]。而我国临床上目前仍以血清抗体检测为主。

2.2 军团菌肺炎的药物治疗

军团菌被肺泡巨噬细胞和血单核细胞吞噬后在

吞噬体中繁殖,理想的抗菌药物应在吞噬细胞内具有一定浓度并在呼吸道分泌物中有良好穿透性。新型大环内酯类和喹诺酮类抗菌药物因可选择性进入细胞体,故推荐为治疗军团菌病的首选抗菌药物。利福平有较好的胞内胞外抗菌活性,近年研究发现利福平抗军团菌的效力比红霉素强 200 倍,但易产生耐药性,因此临床上不推荐单药治疗,仅在一些严重的军团菌病例,特别是在免疫受损宿主,利福平可协同其他抗菌药物进行治疗。大多数 β -内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物不能穿透吞噬细胞胞膜,且大多数分离军团菌菌株产生 β -内酰胺酶,即便有少数药物如亚胺培南、庆大霉素等具有耐酶及良好的胞内抗菌活性,但因其抗菌活性明显低于大环内酯类、喹诺酮类和利福平等药物而很少应用^[4]。

军团菌肺炎经典治疗药物主要是红霉素,其对细胞的穿透能力强。轻症 $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 4 次口服,中重度患者最初 5~7d 静脉给药, $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,临床好转后改为口服,疗程 2~3 周,对并发空洞及化脓性病变者可适当延长 >4 周。根据病情可联合应用利福平或新喹诺酮类抗菌药物^[5]。但红霉素在胞内模型和动物体外实验中的活性较低,耐药菌株也在不断上升,其消化系统不良反应十分常见,高剂量还会出现耳毒性^[6],这种耳毒性大多在停药后可自行恢复,但是对于肾功能不全患者可呈不可逆损害。新型大环内酯类抗菌药物阿奇霉素相对红霉素所引起的胃肠道反应、注射部位疼痛以及肝功能异常等不良反应均更轻微且可逆^[7]。1994 年 Dorrel 等^[8]报道了首例静脉用阿奇霉素成功治愈红霉素与利福平联合治疗失败的军团菌肺炎危重患者。因此目前阿奇霉素是值得推崇的大环内酯类药物,其完全可以替代红霉素,避免红霉素应用时因液体量增加及胃肠道和局部反应而导致的患者不耐受。克拉霉素、罗红霉素或多西环素亦可用于代替红霉素。阿奇霉素成人常用 $0.25 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,首剂 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$;也可 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,口服 6d,停 4d,再服 6d;对重症患者可静脉滴注 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 5~7d 或临床症状改善后改为口服,总疗程 2~3 周,免疫抑制病人用药时间延长(不少于 3 周)。患者通常在用药 3

~5d 后体温恢复正常、感觉明显好转。

嗜肺军团菌对喹诺酮类抗菌药物耐药现象比较少见。2001 年 Jacques^[9]利用体外试验研究了嗜肺军团菌对新型 6-位脱氟喹诺酮抗菌剂 BMS-284756 (T-3811ME) 敏感性,发现 BMS-284756 比其他氟喹诺酮类和大环内脂类更有效,其 90% 最低抑菌浓度 (MIC_{90}) 值在所有的受试药物中是最低的,而且所有的受试菌都对其敏感。其他的受试药物主要有氟喹诺酮类(如左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星)和大环内酯类(如红霉素、甲基红霉素和阿齐红霉素)等,而且所有喹诺酮类受试药物的效果要比大环内酯类受试药物好。对病情严重、院内感染及免疫功能缺陷的患者可首选喹诺酮类药物^[10]。对于接受移植的患者亦应选用此类药物,因大环内酯类抗生素可与免疫抑制药物发生反应,应避免应用。常规剂量环丙沙星 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,左氧氟沙星 $500 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,莫昔沙星 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,疗程 7~14d。利福平在与其他药物联用时,成人 $0.6 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次口服,重症患者可用利福霉素钠, $1.0 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,分 2 次静脉滴注。

对于病情严重患者的联合用药,大环内酯类与喹诺酮类药联合、大环内酯类与利福霉素类联合、喹诺酮类与利福霉素类联合均可,但由于这些药物都具有一定的肝毒性,联用时应注意其对肝脏产生的不良反应。多数情况下轻症病人可口服用药,但有基础疾病的病人,诊断时病情可能较轻微,在口服药物治疗中有时病情会突然恶化,而且军团菌病较常见的胃肠道功能失调会妨碍口服抗菌药物的疗效,因此通常选择肠道外给药。除抗菌治疗外,也要及时对症治疗如纠正低氧血症、酸碱及水电解质失衡,抗休克等,积极治疗并发症。

2.3 用药分析

本例老年患者,入院时考虑是肺部感染,且军团菌感染可能性大,根据《社区获得性肺炎的诊断和治疗指南》^[11]中对于考虑有非典型病原菌感染

的患者推荐选用:①第二代头孢菌素联用大环内酯类;② β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制药联用大环内酯类;③呼吸喹诺酮类。本例患者入院后给予阿奇霉素联合头孢曲松钠抗感染治疗,既可覆盖非典型病原菌,也可覆盖引起社区获得性肺炎(CAP)常见的病原菌,为《社区获得性肺炎的诊断和治疗指南》推荐的治疗方案之一。患者经抗感染药物治疗后咳嗽、咳痰等症状较前好转。住院过程中经血清学检查证实该患者为军团菌感染后,停用头孢曲松钠,改为阿奇霉素联合莫昔沙星片治疗。患者入院前曾用莫昔沙星治疗,疗效不明显,且其与阿奇霉素合用对肝脏的不良反应增加,患者本身又有酒精性肝硬化,故临床药师建议停用莫昔沙星,单独应用阿奇霉素治疗。患者单用阿奇霉素后,病情控制较平稳。CAP 治疗指南指出,军团菌感染较合理的疗程为 10~21d,为巩固治疗效果,预防复发,临床药师提示患者出院后继续口服阿奇霉素 500mg, qd 巩固治疗。此外,本例患者患有酒精性肝硬化,入院时肝功能指标异常,而阿奇霉素主要经肝胆系统排泄,对肝脏有一定的损伤,因此服用抗菌药物过程中应注意监测肝功能指标,必要时可加用抗炎、解毒、降黄类保肝药物或肝细胞膜保护剂,如葡醛内酯、门冬氨酸钾镁、多烯磷脂胆碱等。注意合理应用保肝药物,避免使用不当反而增加肝脏负担。

阿奇霉素抗菌谱广,易引起假膜性肠炎,患者入院时已存在肠道菌群失调,在治疗过程除服用枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊调节肠道菌群外还要注意维持水、电解质平衡,需要时补充蛋白质。患者经过 10d 的抗菌药物治疗,同时加用益生菌制剂等药物对症治疗,病情明显好转后出院。

2.4 在院期间的药学监护

监测患者的临床用药表现,有无出现头晕、头痛、嗜睡、恶心、呕吐、皮疹、瘙痒等症状;定期进行实验室检查,监测患者的血常规及肝肾功能;监测患者在增加药物品种时是否有存在药物相互作用;评价个体化给药的合理性,注意给药速度;保证药品质量;指导患者正确服药。

3 小结

本病例为军团菌肺炎合并腹泻及酒精性肝硬化的患者,针对病情先后给予患者大环内酯类、喹诺酮类等抗菌药物,并加用益生菌制剂调节肠道菌群。由于抗菌药物常发生肝损害和腹泻等不良反应,因此抗感染治疗的药物选用,特别是对于患者合并肝功能不全等其他疾病的抗菌药物合理应用,一直是临床关注的一个热点。临床药师在监测本病例的抗感染治疗过程中,针对军团菌肺炎、肝功能不全以及肠道菌群失调等关键点查阅文献资料,分析总结出合理的抗菌药物选用方案,并及时与医师沟通,协助调整用药,提高治疗水平,减少不良反应发生。临床药师还从用药方法、饮食起居等方面对患者进行教育,提高患者的依从性,进而提高疗效。

通过参与药物治疗过程,临床药师给医护人员提供药学信息服务,并对患者进行用药方面的教育,给临床医疗质量带来了积极影响。

【参考文献】

- [1] 汤辉,王晶.肺炎支原体肺炎、肺炎衣原体肺炎和嗜肺军团菌肺炎的诊治[J].中国临床医生,2011,39:29-33.
- [2] 周松华.军团菌肺炎 15 例误诊分析[J].中国厂矿医学,2003,16:52.
- [3] Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults[J]. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37: 1405-1433.
- [4] 施毅,陈正堂.现代呼吸病治疗学[M].北京:人民军医出版社,2002:337-338.
- [5] de Vries PA, van der Werf TS, Manson WL. Choice of antimicrobial therapy for Legionella infection[J]. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde, 2005, 149: 452-457.
- [6] 谭明旗,孙德强.红霉素耳毒性[J].中国罕见病杂志,1955,2:19-20.
- [7] 何平,李乃静.阿奇霉素治疗军团菌肺炎的疗效观察[J].中国实用内科杂志,2011,21:674-675.
- [8] 张福成,钟淑卿.军团菌肺炎的诊治进展[J].广州医药,2002,33:5-7.
- [9] Dubois J, St-Pierre C. In vitro susceptibility study of BMS-284756 against legionella species[J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2001, 41: 79-82.
- [10] 朱翔,毕筱刚,席云,等.细胞内抗嗜肺军团菌药物有效浓度测定[J].中山大学学报(医学科学版),2010,31:282-292.
- [11] 中华医学会呼吸病学会.社区获得性肺炎的诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,29:651-655.