

· 药物与临床 ·

1 例肺癌合并侵袭性肺真菌感染与多种并发症患者的药学监护与分析

侯幸赞¹, 焦洋^{2a}, 蔡和平³, 王卓^{2b} (1. 第二军医大学附属长征医院药学部, 2a. 长海医院呼吸内科, 2b. 长海医院药学部, 上海 200433; 3. 安徽省立儿童医院药剂科, 安徽 合肥 230051)

[摘要] 目的 通过对1例肺癌合并侵袭性肺真菌感染患者的药学监护及用药分析, 探讨临床药师进行药学监护工作的具体方法。方法 临床药师对患者进行全程药学监护, 分别对抗真菌药、抗肿瘤药、降糖药和降压药的应用加以分析, 探讨药师参与临床药物治疗方案的切入点。结果 医师采纳药师部分用药建议, 患者病情得到缓解。结论 临床药师对患者进行药学监护, 与临床医师密切合作, 可进一步优化治疗方案, 确保临床合理用药。

[关键词] 临床药师; 药学监护; 肺真菌感染

[中图分类号] R37, R563.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2014)02-0128-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.02.014

Pharmaceutical care on a lung cancer patient with aggressive pulmonary fungus infection

HOU Xingyun¹, JIAO Yang^{2a}, CAI Heping³, Wang Zhuo^{2b} (1. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, 2a. Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, 2b. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China; 3. Department of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China)

[Abstract] **Objective** To explore the method of pharmaceutical care by the pharmaceutical care and drug analysis of a case of lung cancer patient with aggressive pulmonary fungus infection. **Methods** Whole pharmacy care was given by clinical pharmacists to the patient in hospital, and the entry points from which the pharmacists might participate in clinical rational drug use and perform pharmaceutical care in terms of the analysis from the application of antifungal drugs, antitumor drugs, diabetes and blood pressure drugs were discussed. **Results** Part of the suggestion which pharmacist given was accepted by doctor and the patient state of illness was relieved. **Conclusion** Clinical pharmacists gave pharmaceutical care to patients and cooperated close with doctors, which would further optimize the treatment plans and assure the secure use of drugs.

[Key words] clinical pharmacist; pharmaceutical care; pulmonary fungus infection

临床药学是以药学和临床医学为基础, 以患者利益为中心, 以保障患者用药安全、有效、经济为主的学科。

临床药师的工作主要在于对患者进行药学监护, 并对其治疗过程中产生的一系列与药学相关问题进行分析和处理, 与医师、护士一起紧密协作, 组成保障患者治疗安全有效的临床团队。

本文通过对1例老年肺癌合并侵袭性肺真菌感染同时存在多种基础疾病的患者进行药学监护, 临床药师全程参与了药物选择、剂量调整、药品不良反应监测等药学服务, 探讨了临床药师在实际工作中如何对患有多种疾病的老年患者进行药学服务的监护点, 旨在为广大临床药学同行提供借鉴。

1 病史资料

1.1 病史 患者, 女, 75岁, 2年前曾因咳嗽、胸痛等症状就诊于当地医院, 给予抗感染、平喘治疗1个月后症状缓解。于2010年2月和2011年2月两次行胸部CT检查见: 两肺多发空洞样病灶, 呈进行性增大趋势。复查胸片示两肺散在结节状、团片状模糊影, 部分有小空洞, 左肺上叶病灶有进展, 右肺病灶较前部分增大, 考虑真菌感染可能。2012-02-18再次出现发热、纳差, 遂于当地医院就诊, 给予盐酸左氧氟沙星胶囊、头孢替安抗感染, 双芬伪麻片/美扑伪麻片退热等治疗后症状稍有好转。患者于2012-02-21入住第二军医大学附属长海医院。

1.2 治疗过程 患者情况良好, 体温最高37.7℃, 经治疗后恢复正常。体格检查为桶状胸, 双肺呼吸音低, 未闻及干、湿啰音, 其余未见异常。患者有高血压

[作者简介] 侯幸赞, 女, 药师. E-mail: hxy0122@163.com.

[通讯作者] 蔡和平. E-mail: greenhpui@163.com.

病史10余年,平时口服复方降压片,血压控制可。有糖尿病史1周,暂未服药。入院诊断为:侵袭性肺真菌病;高血压病3级(极高危组);2型糖尿病。经抗真菌治疗15d后症状明显改善,但影像学并无改善。复查胸部CT示:两肺多发感染灶,部分中央脓肿形成;纵隔及两侧肺门肿大淋巴结;双侧胸腔积液。之

后在CT引导下经皮肺穿刺术,病理诊断结果为:腺癌(右下肺)。出院诊断为:侵袭性肺真菌病;高血压病3级;2型糖尿病;腺癌(右下肺)。

灌洗液培养:毛霉;痰培养:白念珠菌、草绿色链球菌、未生长流感嗜血杆菌,其余病原学检查均为阴性。血液检查见表1。初始药物治疗方案见表2。

表1 主要血液检查指标

检查项目	检查日期					
	2012-02-22	2012-02-25	2012-02-28	2012-03-02	2012-03-04	2012-03-08
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.56				5.89	
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	6.61				3.74	
清蛋白(g/L)	32		27	29		
钾(mmol/L)	3.6	3.9	3.2	3.0		
尿素(mmol/L)	7.4	7.8	6.9	4.1		
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	121	213	150	84		
尿酸(mmol/L)	0.57	0.46	0.53	0.36		
γ -谷氨酰转肽酶(U/L)	87		92	80		
葡萄糖(mmol/L)	9.9	9.6	6.6	6.1		
血清降钙素($\mu\text{g/L}$)	0.42					
C反应蛋白(mg/L)	77.9				39.5	10.6
真菌D-葡聚糖(pg/ml)	39.37					14.77

表2 初始药物治疗方案

用药目的	给药期间(2012年)	药品	给药方法
抗真菌	02-22至02-25	伊曲康唑注射液	200mg 静滴,1次/d
降温	02-24至02-24	双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊	75mg,口服
降血压	02-22至03-13	复方降压薄膜片	2片,口服,2次/d
降血糖	02-23至02-24	盐酸二甲双胍薄膜衣片	0.25g,口服,2次/d
改善微循环	02-22至03-13	丹脉宁片	2片,口服,2次/d
	02-23至03-12	前列地尔注射剂	20 μg ,静滴,1次/d
止咳	02-22至03-13	复方甘草口服溶液	10ml,口服,3次/d
化痰	02-23至03-12	盐酸氨溴索注射液	300mg,静滴,2次/d
增强免疫力	02-23至03-12	胸腺法新注射剂	1.6mg,皮下注射,2日一次
其他辅助治疗	02-22至02-24	乳果糖口服液	15ml,口服,3次/d

2 药学监护

2.1 初始药物治疗方案的药学监护及建议 根据病史及初步检查结果,先经验性给予抗真菌治疗。根据患者肌酐121 $\mu\text{mol/L}$,肌酐清除率33.15ml/min,选择针对念珠菌、曲霉菌和隐球菌均有效的伊曲康唑注射液抗真菌治疗,给予盐酸二甲双胍薄膜衣片进行糖尿病初始治疗,但是患者同时使用复方降压薄膜片,因其含有氢氯噻嗪,有升高血糖的副作用,可能会影响降糖药的作用。临床药师提醒医师最好换用ARB类降压药物,医师未予完全采纳,先观察疗效。因此临床药师对患者血压情况进行监护。糖尿病患者血液微循环较差,故给予前列地尔注射剂改善微循环有助于预防静脉血栓及糖尿病足部病变。给予本院自制的丹脉宁片有助于改善其微循环、保护心血管。其余辅助治疗方案

基本覆盖患者病症需求。

2.2 抗真菌治疗 虽然患者痰培养只有一次结果为白念珠菌感染和一次毛霉,但是经抗真菌治疗后患者真菌D-葡聚糖有明显下降,结合之前的影像学结果以及每年2月发病的症状,并未完全排除真菌感染的可能性。按侵袭性肺真菌病治疗指南,先经验性给予伊曲康唑注射液抗真菌治疗,由于患者肾功能不好,经治疗后肌酐从121 $\mu\text{mol/L}$ 上升至213 $\mu\text{mol/L}$ 。临床药师提醒医师可能是由于伊曲康唑注射剂含有羟丙基- β -环糊精,会引起肾脏损害,患者肌酐清除率18.83ml/min($< 30\text{ml/min}$),应停用伊曲康唑注射剂,改用醋酸卡铂芬净注射剂治疗。医师接受建议,予醋酸卡铂芬净注射剂50mg/d,静滴,同时给予改善肾功能等辅助治疗后肌酐逐步下降至150.84 $\mu\text{mol/L}$,说明患者肾脏损害与使用伊曲康唑注射液有密切关系。有文献报道^[1]: β -环糊精

分子间氢键是其具有肾毒性的主要原因,羟丙基- β -环糊精一定程度上可降低肾毒性,但其羟丙基不足以消除氢键的影响,高浓度时具有一定的肾毒性。羟丙基- β -环糊精的实用性及安全性均较优秀,但如何最大程度上减少其不良性质,值得深入探讨。此患者使用卡泊芬净 13 d 后,真菌 *D*-葡聚糖由 39.37 pg/ml 降到 14.77 pg/ml,咳嗽、咳痰、发热等症状改善,说明抗真菌治疗有效。

2.3 右下肺腺癌治疗 患者抗真菌治疗 2 周后症状缓解,但复查胸部 CT 病灶未缓解,经穿刺后病理结果为肺癌(腺癌)。考虑患者年龄大,耐受差,肌酐 213 $\mu\text{mol/L}$,中度肾功能不全,采用非小细胞肺癌一线治疗方案中的吉西他滨小剂量化疗^[2],同时给予盐酸托烷司琼注射液 5 mg 静注、法莫替丁注射液 40 mg 静滴。在给予盐酸吉西他滨注射剂 0.2 g 静滴后,患者出现心慌、呕吐、面色潮红等严重化疗不适反应,并且无法耐受,因此停药。医师建议出院后改用不良反应较轻的吉非替尼片(易瑞沙)靶向口服治疗。由于该药仅对特定的 EGFR 基因突变型有效,故一般在使用前需做基因检测以确定患者对药物是否敏感^[3],经沟通后患者家属表示出院后如考虑接受吉非替尼片治疗再做基因检测。

2.4 降糖治疗及降压药选择 患者 2 型糖尿病初治使用盐酸二甲双胍薄膜衣片,符合治疗指南要求,但此患者使用后血糖控制不好。虽然血糖升高仅 1 周,但 2 型糖尿病发展具有隐匿性,判断此患者在之前很长一段时间内血糖都有升高,加上患者合并高血压 3 级,很有可能是由于长期血糖升高所引起的心血管病变,因此在二甲双胍使用效果不好的情况下及时改用胰岛素,本次医师选用短效人胰岛素诺和灵 R 于每日三餐前使用,中效人胰岛素诺和灵 N 于睡前使用,基本覆盖了全天血糖控制的时间点。

患者在第一次使用胰岛素每次 8 U 之后,早餐和午餐前血糖下降,夜间血糖 5.5 mmol/L,由于患者年龄较大,药师提示血糖控制不宜过严,应逐步下降^[4]。血糖下降幅度过大会让患者感到不适,也容易发生低血糖事件^[5],应先给予小剂量胰岛素再逐步加大至合适的剂量。医师采纳建议,先逐步调整到每次 6 U,血糖控制逐渐平稳,空腹血糖 7~10 mmol/L,餐后血糖 9~12 mmol/L,之后再逐渐恢复到每次 8 U,空腹血糖 7~8 mmol/L,餐后血糖 8~10 mmol/L。

患者使用复方降压薄膜片,主要含有利血平和氢氯噻嗪等成分,住院初期血压控制良好,之后血压有所升高,可能与患者在医院生活环境改变有关,但是氢氯噻嗪有升高血糖的副作用,机制可能与抑制胰岛素释放,以及减少机体各组织利用葡萄糖,使患者的

血糖升高有关,但是停药后症状会自行缓解^[6]。因此,对于糖尿病患者,应换用 ARB 类降压药物^[7]。

2.5 出院用药指导 出院带药。化痰药:盐酸氨溴索片 30 mg,口服 3 次/d;止咳平喘药:复方甲氧那明胶囊 2 粒,口服 3 次/d;降糖药:盐酸二甲双胍片 850 mg,口服 3 次/d;改善微循环药:丹脉宁片 2 片,口服 2 次/d;助消化药:复方阿嗝米特肠溶片 2 片,口服 3 次/d。考虑患者肾功能差,出院未给予抗真菌药物。

患者出院前,临床药师进行出院用药指导,告知出院后需监测肺部情况,避免着凉,按时服药。另外,告知复方甲氧那明胶囊中含有马来酸氯苯那敏和那可丁,有口干、嗜睡等副作用,尤其老年患者需注意监护。患者同时患有糖尿病和高血压,本次出院未带胰岛素,而是仅给予二甲双胍片治疗,应及时评价其疗效;由于患者平时使用复方降压片,其成分可能会升高血糖,故嘱患者尽量将其与降糖药错开服用,平时需定时自测血糖和血压,按时定量服药,如血糖控制不佳则需就医,调整药物或使用胰岛素治疗。

3 总结

临床药师进行药学监护的主要任务为关注治疗药物的有效性和安全性。本例患者使用抗真菌药物后,临床药师除了关注抗真菌药物的疗效外,还需关注其副作用以及药品辅料对人体的影响,尤其关注患者肾功能变化。另外,针对糖尿病患者需关注降糖治疗方案覆盖时间、血糖控制情况、血糖波动及饮食情况,使用胰岛素的患者要注意避免低血糖事件发生。使用复方药物需注意其所含成分与其他治疗药物间的相互作用。

【参考文献】

- [1] 胡士高,孙 备,杨士友.羟丙基- β -环糊精在注射剂中的应用研究进展[J].中国药业,2010,13(19):1.
- [2] 缪璐璐,范 云,黄志煜,等.吉西他滨调整方案治疗晚期非小细胞肺癌的II期临床试验[J].中国肺癌杂志,2012,15(1):1.
- [3] 张凌云,黄亚平,孙志华.易瑞沙治疗晚期肺腺癌疗效观察[J].中华肿瘤防治杂志 2011, 4:306.
- [4] 柏胜玲.老年糖尿病患者的血糖控制[J].中国现代药物应用,2010,10(4):83.
- [5] 龚凌昱.老年糖尿病低血糖症的临床分析及预防 53 例[J].中国社区医师,2011,35:64.
- [6] 代大顺,曾垂义.氢氯噻嗪对高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及生化指标的影响[J].中国药房,2011,22(01):352.
- [7] 郝凤杰,郝 欣.ARB 与糖尿病高血压控制[J].药品评价,2009,4(6):132.

【收稿日期】 2012-12-21 【修回日期】 2013-06-14

【本文编辑】 陈 静 李睿雯