

· 药事管理 ·

## 1 例糖尿病合并侵袭性肺曲霉感染患者的药学监护

刘丽娜<sup>1,2</sup>, 刘晓东<sup>1</sup>, 肇丽梅<sup>1</sup> (1. 中国医科大学附属盛京医院药学部, 辽宁 沈阳 110004; 2. 浙江大学医学院附属第二医院(滨江院区)药剂科, 浙江 杭州 310009)

**[摘要]** 目的 探讨临床药师为住院患者提供药学服务的内容, 以及如何最大限度地发挥药物的临床疗效。方法 对1例老年男性糖尿病合并侵袭性肺曲霉感染患者进行跟踪治疗, 评估药物治疗方案, 预防并及时处理药物不良反应。结果 临床药师通过参与临床工作, 实施药学监护, 降低药物不良反应的危害, 提高患者用药疗效。结论 临床药师全程参与治疗过程, 可以为患者提供个体化治疗方案, 提高用药合理性与安全。

**[关键词]** 药学服务; 药学监护; 伏立康唑; 两性霉素 B

**[中图分类号]** R95; R978 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0389-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.022

## Pharmaceutical care on a diabetic patient with invasive pulmonary aspergillosis

LIU Lina<sup>1,2</sup>, LIU Xiaodong<sup>1</sup>, ZHAO Limei<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital (Binjiang Branch) of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate better patient care *via* the improved use of medicines and pharmaceutical services for hospital inpatients. **Methods** Through a case of invasive pulmonary aspergillosis in a diabetic patient, the efficacy of prescribed treatment was evaluated, and adverse drug reactions were prevented by clinical pharmacists. **Results** Pharmaceutical services were provided, adverse drug reactions were reduced and the use of medicines was improved by clinical pharmacists. **Conclusion** Clinical pharmacists could help provide tailored treatment to the needs of individuals, ensure patient safety and appropriate use of medicines.

**[Key words]** pharmaceutical service; pharmaceutical care; voriconazole; amphotericin B

临床药学是一个与合理用药有关的实践性学科领域, 临床药学工作要求临床药师利用药学知识和药学思维, 针对医、护、患在药物治疗中各个环节存在的问题提供具体的药学服务。“以患者为中心”的药学监护是直接地、负责地提供与药物治疗相关的监护, 目前已成为医院药学工作的一个热门方向。笔者通过1例老年男性糖尿病合并侵袭性肺曲霉感染治疗病例的分析, 探讨如何开展药学服务工作。

### 1 病例概况

患者, 男性, 60岁, 于2012年4月4日无明显诱因出现高热, 最高体温达39℃, 伴有乏力、畏寒寒战、咳黄痰, 伴呼吸困难, 自服感冒胶囊, 症状无改善。4月7日就诊于当地医院, 血培养提示肺炎克雷伯杆菌生长, 给予静脉滴注亚胺培南西司他丁注射液抗感染治疗12d, 体温未见明显下降。患者于

当地医院住院期间发现血糖异常, 诊断为2型糖尿病, 给予口服阿卡波糖片联合皮下注射门冬胰岛素30注射液降血糖。2012年4月24日为求进一步治疗转入我院, 入院时双肺听诊均可闻及干湿罗音。患者59kg, 近期体重未见明显变化。辅助检查: 血常规: WBC  $14.5 \times 10^9/L$ , NE% 79.8%, RBC  $3.8 \times 10^{12}/L$ , HGB 117 g/L; C-反应蛋白 108 mg/L; 血钠 123 mmol/L, 血钾 3.1 mmol/L; 谷丙转氨酶 29 U/L, 谷草转氨酶 60 U/L; 肌酐 78  $\mu\text{mol}/L$ 。肺CT: 双肺多发感染性病变, 伴部分空洞形成; 纵隔多发肿大淋巴结。入院诊断: 肺部感染; 2型糖尿病。

### 2 治疗经过和药学监护

该患者在外院给予亚胺培南西司他丁注射液抗感染治疗12d, 症状无明显改善。入院后痰培养提示烟曲霉感染, 临床诊断为侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)。考虑到患者抗菌药物用药史, C-反应蛋白偏高及肺部CT等资料, 无法排除合并细菌感染, 故入院后给予抗真菌联合

**[作者简介]** 刘丽娜, 硕士, Tel: (024) 96615-71130, E-mail: whaff@163.com.

**[通讯作者]** 刘晓东, E-mail: liuxd@sj-hospital.org.

抗细菌治疗。患者为 2 型糖尿病,入院后积极胰岛素降血糖治疗。根据患者临床症状及实验室结果,给予止咳化痰平喘、护肝护肾、补钾补钠治疗,结合病史同时给予降压治疗。抗真菌药先后采用了伏立康唑注射液、两性霉素 B 注射液、伏立康唑片;抗细菌药先后采用了头孢哌酮舒巴坦钠注射液、美洛西林舒巴坦钠注射液、头孢曲松钠他唑巴坦钠注射液;降血糖药采用长效制剂地特胰岛素注射液联合速效制剂门冬胰岛素注射液,并密切监测血糖,根据血糖监测结果调整胰岛素用量。2012 年 6 月 5 日患者抗真菌治疗近 6 周,体温平稳,无咳嗽咳痰及呼吸困难,肺部 CT 提示感染性病变较前吸收明显,出院后继续口服伏立康唑片抗真菌治疗,积极控制血糖,定期复查。

## 2.1 临床药学监护要点

### 2.1.1 基于诊疗指南,评估抗真菌药物治疗方案

根据侵袭性肺曲霉感染相关的诊疗指南<sup>[1]</sup>,该患者由于缺乏组织病理学资料,临床诊断为“侵袭性肺曲霉病”,治疗药物的选择和疗程与确诊病例一致,应根据病情轻重、相关器官功能对药物的耐受程度等综合衡量<sup>[2]</sup>,选择伏立康唑、两性霉素 B(包括含脂制剂)、卡泊芬净、伊曲康唑,极重度患者可考虑联合应用(唑类+两性霉素/棘白菌素),疗程视治疗反应而定,应达到肺部病灶大部分吸收、空洞闭合,至少需持续 6~12 周。对于 IPA 患者的治疗首选伏立康唑<sup>[3]</sup>,其疗效优于两性霉素 B,不良反应发生率低于两性霉素 B<sup>[4]</sup>。2012 年 4 月 28 日患者内生肌酐清除率(Ccr)为 74 ml/min,略低于成人正常值(80~120 ml/min)。两性霉素 B 制剂具有严重的肾脏毒性,除脂质体制剂外,不推荐该患者使用。基于此,临床药师提出了选用伏立康唑的治疗方案,得到临床医生的认同。4 月 29 日给予患者静脉滴注伏立康唑注射液 200 mg, q 12 h, iv gtt。5 月 8 日患者体温恢复正常,咳嗽咳黄痰,仍有气短,肺部 CT 显示双肺多叶、段感染性病变较前减少。治疗过程中患者由于经济原因要求医生调整药物选用两性霉素 B 注射液。5 月 7 日患者 Ccr 79.9 ml/min,5 月 9 日给予患者静脉滴注两性霉素 B 注射液,起始剂量 5 mg, 1 次/d,每日或隔日增加 5 mg,同时继续静脉滴注伏立康唑注射液。两性霉素 B 的一般治疗剂量为 0.6~0.7 mg/(kg·d),由于其严重的不良反应,给药必须采用逐渐增加剂量的方法,因此起效较为缓慢,起效时间约为 5.28 d<sup>[5]</sup>。5 月 14 日,两性霉素 B 日剂量为 30 mg,此时停用伏立康唑注射液。5 月 23 日患者 Ccr 为 51.5 ml/min,为避免严重的肾功能损害,停用两性霉素 B 注射液。起初临床医生

想改回伏立康唑注射液,临床药师注意到伏立康唑注射液的辅料(硫代丁基醚-β-环糊精)能够在体内蓄积,Ccr<50 ml/min 的患者应选用伏立康唑口服制剂<sup>[3]</sup>,该患者的 Ccr 已接近上限,因此临床药师建议使用伏立康唑片 200 mg, q 12 h。此时,两性霉素 B 日剂量为 50 mg,使用药物总剂量为 430 mg。5 月 24 日患者体温平稳,肺 CT 显示双肺多发病变,部分病变较前略吸收、缩小。6 月 5 日患者体温平稳,无咳嗽咳痰,无气短,肺 CT 提示感染性病变较前吸收明显。住院期间抗真菌药物的使用情况见图 1。

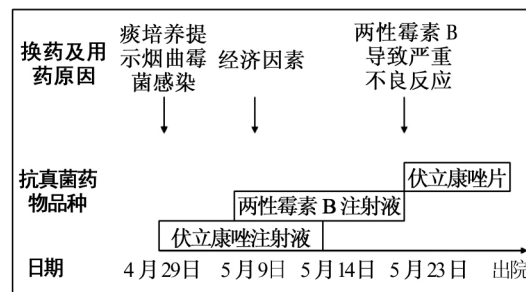


图 1 患者住院期间抗真菌药物使用情况

2.1.2 伏立康唑用药注意事项 伏立康唑抗菌谱广,对念珠菌和隐球菌为抑菌剂,而对曲霉菌为杀菌剂,其可广泛渗透入机体组织,在肺组织中有较高的浓度分布<sup>[6]</sup>,为 IPA 的首选药物。伏立康唑半衰期约为 6 h,因此需每日用药两次。伏立康唑的不良反应主要包括肝功能异常、皮疹和视觉障碍等,临床药师用药前告知患者伏立康唑的不良反应,并在用药中仔细观察,该患者在用药过程中未出现不适症状。4 月 28 日,患者使用伏立康唑前,谷草转氨酶为 60 U/L,给予复合辅酶注射液护肝治疗,此后该检验值有所下降,但仍略高于正常值,因此认定肝功能异常不是伏立康唑所致。此外,伏立康唑还可导致低血钾,因此用药前需纠正患者的低钾血症。患者入院时血钾 3.1 mmol/L,经补钾治疗,于应用伏立康唑前血钾 4.52 mmol/L。伏立康唑通过细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶代谢,CYP2C19 在本品代谢中起主要作用。CYP2C19 具有基因多态性,其突变位点有很多,可以导致酶变异及活性改变,从而影响药物进入体内的血浆浓度和消除率。但是由于条件限制,无法对该患者进行 CYP2C19 酶的基因多态性检测,因此给予患者经验治疗剂量。

### 2.1.3 两性霉素 B 用药注意事项及不良反应监测

两性霉素 B 抗菌谱广,抗真菌作用强,但是该药物毒副作用大,限制其临床广泛应用。患者前期治疗选用伏立康唑,由于经济条件原因,在患者要求下,改为两性霉素 B 注射液抗真菌治疗。两性霉素

B注射液应从小剂量开始,在可耐受毒副作用情况下,逐渐增加至治疗剂量。需要指出的是,两性霉素B应以葡萄糖作为溶媒配制滴液,不可以生理盐水作为溶媒,该药在生理盐水中2h内产生沉淀,有效药物浓度仅为初始浓度的57%<sup>[7]</sup>。患者为2型糖尿病,为了防止输注过程血糖浓度升高,临床上通常4g葡萄糖加入1U正规胰岛素,从而减少患者血糖波动。选用5%葡萄糖溶液500ml作为两性霉素B的溶媒,经计算,该溶液中建议添加6U胰岛素。两性霉素B注射液在静滴过程中需严格控制滴速(80ml/h),过快可引起心室颤动或心脏骤停等心血管系统反应。另外,两性霉素B对光不稳定,使用过程中应加黑布遮光,以免药物效价降低;静脉滴注宜用等渗葡萄糖液静滴,应避免药液渗漏。

两性霉素B不良反应较大,在用药期间应定期检查肾、肝功能,血电解质,血常规,心电图等,如有异常给予及时处理。几乎所有患者在使用两性霉素B过程中均可出现不同程度的肾功能损害,因此临床药师在患者用药全程中密切监测肾功能变化,并及时计算Ccr。患者在使用两性霉素B前Ccr为79.9ml/min,使用2周后出现Ccr明显下降(51.5ml/min),建议停用两性霉素B注射液,患者出院时Ccr为71.7ml/min,基本得到恢复。两性霉素B使尿中排出大量钾离子,可能导致顽固性低钾。患者在应用两性霉素B期间,给予积极补钾,血钾浓度监测数据显示患者血钾一直维持正常水平。在静脉滴注两性霉素B30min前,给予患者肌肉注射抗组胺药异丙嗪25mg,以减少两性霉素B输液相关的不良反应,如发热、寒战、头痛等。

**2.1.4 患者血糖浓度监测及胰岛素剂量调整** 患者为2型糖尿病,口服阿卡波糖片联合皮下注射门冬胰岛素30注射液降血糖治疗。4月24日入本院治疗,停用降糖治疗1d后,测得空腹血糖14.9mmol/L,餐后血糖24mmol/L。2型糖尿病患者虽然不需要胰岛素来维持生命,但是患者目前肺部感染严重,血糖控制差可加重感染,感染又进一步导致血糖难以控制,因此在治疗过程中严格控制血糖至关重要,胰岛素治疗为首选<sup>[8]</sup>。采用餐时胰岛素+基础胰岛素的强化治疗方案,给予患者降血糖治疗<sup>[9]</sup>。具体选用门冬胰岛素为餐时胰岛素,地特胰岛素为基础胰岛素,予以降血糖治疗。胰岛素起始经验治疗按照以下计算:全天胰岛素总量为体重×0.5U,胰岛素剂量分配比例为早餐前:中餐前:晚餐前:睡前=20%:20%:20%:40%,一般情况下早餐前胰岛素需适当增大剂量,因为早餐前体内拮抗胰岛素的激素分泌较多。经计算,给予患者门

冬胰岛素早餐前8U,午餐前6U,晚餐前6U,地特胰岛素睡前12U皮下注射。每日监测患者血糖浓度4次,3~5d调整胰岛素用量1次,根据血糖水平每次调整的剂量为1~4U,直到血糖达标。如早晨空腹血糖控制不佳,在排除苏木杰反应后,增加睡前地特胰岛素剂量;如三餐后血糖控制不佳,则增加该餐前门冬胰岛素剂量。患者为老年糖尿病患者,老年糖尿病的治疗原则与一般成人糖尿病相似但有其自身特点。由于老年人对低血糖耐受性比较差,低血糖事件发生后果比较严重,因此老年患者在治疗中的重点是避免低血糖发生,血糖控制目标应遵循个体化原则,可略宽于一般成人<sup>[8,9]</sup>。5月22日治疗方案已调整为门冬胰岛素早餐前14U,午餐前6U,晚餐前8U,地特胰岛素睡前12U皮下注射,患者早晨空腹血糖7.5mmol/L,早餐后血糖10.5mmol/L,午餐后血糖10.1mmol/L,晚餐后血糖10.8mmol/L,血糖控制基本达标。

### 3 讨论

医院药学服务的目的主要有3个:①发现患者现有或潜在的用药问题;②解决患者实际存在的用药问题;③防止患者潜在用药问题的发生<sup>[10]</sup>。

临床药师通过参与临床查房,针对本例患者开展了全程的药学服务。如伏立康唑注射液更换成两性霉素B注射液时,潜在的用药问题:两性霉素B需从小剂量开始,若立即停止使用伏立康唑,可能导致前期抗真菌治疗无效,因此待两性霉素B达到有效剂量后才停用伏立康唑;另一个潜在的用药问题:两性霉素B可导致肾功能异常、顽固性低血钾等不良反应,因此在使用两性霉素B时,进行肾功能、血钾监测的同时,需给予护肾、补钾治疗。存在的用药问题:患者使用两性霉素B2周后出现Ccr值下降,因此立即停用两性霉素B注射液;患者为老年糖尿病患者,胰岛素治疗可能导致低血糖危险,因此在治疗过程中,实现血糖控制目标个体化,通过监测血糖浓度调整胰岛素用量。

总之,临床药师既要加强自身药学思维,又要学习医生临床思维,在临床实践中不断摸索、总结、提高,最终实现为患者提供高水平药学服务。

### 【参考文献】

- [1] 中华内科杂志编辑委员会. 侵袭性肺部真菌感染的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志, 2006, 45: 697-700.
- [2] 何礼贤, 邵长周. 侵袭性肺曲霉病的分级诊断和治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(5): 297-298.
- [3] Sanford JP//范洪伟, 吕玮, 吴东, 等译. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 41版, 北京: 中国协和医科大学出版社,

- 2011: 102-103.
- [4] Herbrecht R , Denning DW , Patterson TF , *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. *New Engl J Med* ,2002 ,347: 408-415.
- [5] 许改香,童 茵,毛莉萍. 两性霉素 B 治疗 56 例恶性血液病患者真菌感染的临床分析 [J]. *中国实用医药* ,2008 , 3 ( 26 ) : 117-119.
- [6] Stefan W , David F , Roisin MF , *et al.* human tissue distribution of voriconazole [J]. *Antimicrob Agents Chemother* , 2011 , 55 ( 2 ) : 925-928.
- [7] 徐 翔. 注射药物相容性手册 ( 1 ) : 抗菌药物分册 [M]. 杭州: 西泠印社出版社, 2005: 34-42.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. *中国糖尿病杂志* ,2012 ,20( 1 ) : S1-S36.
- [9] Kahn CR , Weir GC , King GL , *et al.* / 潘长玉主译. *Joslin 糖尿病学* [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 683-685, 771.
- [10] 蔡卫民. 我国医院药学面临的机遇与挑战 [J]. *中国医院药学杂志* ,2005 ,25( 5 ) : 471-472.
- [收稿日期] 2013-07-31 [修回日期] 2013-11-21  
[本文编辑] 陈 静
- ( 上接第 331 页)
- [7] Diego G , Barbara A , Francisco PB , *et al.* VDR polymorphisms influence the immune response in type I diabetic children from Santiago , Chile [J]. *Diabetes Res Clin Pract* , 2007 ,77( 1 ) : 134-140.
- [8] Zhang H , Wang JW , Yi B , *et al.* BsmI polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes in the Han Chinese population [J]. *Gene* ,2012 , ( 495 ) : 183-188.
- [9] Sara Panizo G , Eva Parisi C , Jose Manuel Valdivielso R , *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms in persons with Down's syndrome [J]. *International Medical Journal on Down Syndrome* , 2006 , 10( 1 ) : 2-7.
- [10] Saito M , Eiraku N , Usuku K , *et al.* ApaI polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals [J]. *J Neurol Sci* ,2005 ( 232 ) : 29-35.
- [11] Wehr E , Trummer O , Giuliani , *et al.* Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Endocrinol* , 2011 ( 164 ) : 741-749.
- [12] Yiannis V , Theologia S , Maria P , *et al.* VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population [J]. *Gene* ,2013 ( 513 ) : 237-239.
- [13] Martelli FS , Mengoni A , Rosati C , *et al.* VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population [J]. *Arch Oral Biol* ,2011 ( 56 ) : 1494-1498.
- [14] Syed S , Iqbal Q , Zafar AS , *et al.* Role of vitamin D receptor ( VDR ) polymorphisms in susceptibility to multiple myeloma in ethnic Kashmiri population [J]. *Blood Cells , Mol Dis* , 2013 , ( 51 ) : 56-60.
- [15] 于 媛,王 宓,王 梅. 慢性肾脏病 3 ~ 5 期非透析患者 25( OH ) D 与 1 ,25( OH ) 2D 水平的相关性及影响因素 [J]. *中国血液净化* ,2011 ,10( 6 ) : 310-314.
- [16] 沈 波,张立元,邹 建 等. 血液透析患者血清 25-羟维生素 D [25( OH ) D ] 水平及相关因素研究 [J]. *复旦学报* , 2012 ,39( 2 ) : 135-140.
- [17] 闫永杰. 电化学发光法与放射免疫法检测血清甲状腺素的方法学比较 [J]. *中国医学装备* 2013 ,10( 5 ) : 88-90.
- [18] 谷丽娟,刘健萍. 2 型糖尿病肾病患者血清 1 ,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 与肾功能指标的相关性研究 [J]. *山东医药* ,2012 ,52 ( 33 ) : 15-17.
- [19] 闻 萍,叶 红,武晓春 等. 维持性血液透析患者维生素 D 缺乏的调查 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志* ,2012 ,21( 2 ) : 139-144.
- [20] 李 芬,辛克明,邢昌赢. 维生素 D 缺乏与维持性血液透析患者心脏功能的关 [J]. *江苏医药* 2011 ,37( 21 ) : 2524-2526.
- [21] 李水军,周建烈,余 琛 等. 维生素 D 代谢及 25-羟基维生素 D 测定方法研究进展 [J]. *国际检验医学杂志* ,2012 ,33 ( 24 ) : 3028-3029.
- [22] 单咏梅,杨 凡,万海英. LIAISON 全自动化学发光仪测定 25-羟基维生素 D 分析性能评估 [J]. *国际检验医学杂志* , 2012 ,33( 10 ) : 1252-1253.
- [23] Leino A , Turpeinen U , Koskinen P. Automated measurement of 25-OH vitamin D<sub>3</sub> on the Roche Modular E170 Analyzer [J]. *Clin Chem* ,2008 ,54( 12 ) : 2059-2062.
- [24] Clarke MW , Tuckey RC , Gorman S , *et al.* Optimized 25-hydroxyvitamin D analysis using liquid-liquid extraction with 2D separation with LC/MS/MS detection , provides superior precision compared to conventional assays [J]. *Metabolomics* ,2013 ( 9 ) : 1031-1040.
- [25] Higashi T , Shibayama Y , Fuji M , *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of salivary 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>: a noninvasive tool for the assessment of vitamin D status [J]. *Anal Bioanal Chem* ,2008 ,391( 1 ) : 229-238.
- [26] Mochizuki A , Kodera Y , Saito T , *et al.* Preanalytical evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> measurements using LC-MS/MS [J]. *Clin Chim Acta* ,2013 ( 420 ) : 114-120.
- [27] Guo T , Taylor RL , Singh RJ , *et al.* Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photo-spray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Clin Chim Acta* , 2006 ,372( 1-2 ) : 76-82.
- [28] 郭 辉. 化学发光免疫分析法与酶联免疫法测定乙肝病毒标志物的相关性分析 [J]. *中国伤残医学* ,2013 ,21( 5 ) : 270-271.
- [29] 毛 茅,钱晓萍. 免疫分析法在体内药物分析中的应用 [J]. *海峡药学* ,2007 ,19( 7 ) : 93-96.
- [30] Couchman L , Benton CM , Moniz CF. Variability in the analysis of 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: the devil is in the detail [J]. *Clin Chim Acta* , 2012( 413 ) : 1239-1243.
- [收稿日期] 2013-12-20 [修回日期] 2014-04-26  
[本文编辑] 陈 静