

# 基于 2017 年 GOLD 指南的吸入药物治疗管理

钱春艳,游一中

(江苏省常州市第一人民医院药事科,常州 213003)

**摘 要** 慢性阻塞性肺疾病治疗中的一线治疗方案为吸入治疗,吸入药物的治疗管理与治疗效果有紧密联系。该文从 2017GOLD 指南出发,介绍了如何从有效性评估、安全性评估、用药依从性管理三方面开展针对吸入治疗的药物治疗管理,从而方便临床更好地开展药物治疗工作。

**关键词** 2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议;肺疾病,阻塞性,慢性;吸入药物;药物治疗管理

**中图分类号** R974;R563      **文献标识码** B      **文章编号** 1004-0781(2019)03-0337-04

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.011      **开放科学(资源服务)标识码(OSID)**



## Medication Therapy Management of Inhalation Therapy Based on 2017 GOLD Guideline

QIAN Chunyan, YOU Yizhong( *Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Changzhou City, Jiangsu Province, Changzhou 213003, China* )

**ABSTRACT** Inhalation therapy is the first-line treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Medication management of inhalation therapy is closely related to medication treatment. Based on 2017 GOLD guideline, this article introduces how to develop medication management of inhalation therapy from three aspects: effectiveness assessment, safety assessment and medication compliance management, so as to facilitate medication therapy.

**KEY WORDS** 2017 GOLD; Pulmonary disease, obstructive, chronic; Inhalation drug; Medication therapy management

据 2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease, GOLD),慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,呼吸道症状和气流受限是由有毒颗粒或气体导致的气道和(或)肺泡异常引起。自 2001 年第一部 GOLD 指南问世以来,已发表了 9 部 GOLD,2017GOLD 被称为第四次重大修订,其意义重大。吸入药物是 COPD 患者的首选治疗方案。有文献显示<sup>[1]</sup>,COPD 患者出院后只有 23% 患者坚持正确使用干粉吸入剂(dry powder inhaler, DPI),而吸入药物治疗方法的掌握与否与患者药物治疗效果息息相关。药物治疗管理能保证患者正确并有效使用吸入药物。笔者在本文结合 2017GOLD 综述如何开展患者吸入药物治疗管理。

### 1 对 COPD 患者的治疗进行综合评估,判断给药方案是否合适

肺功能仍为 COPD 患者诊断的“金标准”,需满足一秒用力呼气容积/用力肺活量( $FEV_1/FVC$ ) $<70\%$ 。2017GOLD 对综合评估做了重大修订,将 GOLD 分级(表 1)从分组(表 2)中单独列出,使分级不再依赖患

者肺功能,从而使医生能较快根据患者症状与急性加重评估得出患者分级情况,进而决定稳定期治疗方案<sup>[2]</sup>。治疗方案均首选吸入支气管扩张药。自 B 组患者起,首选治疗方案均为长效支气管扩张药,其中长效 M 受体阻断药(long-acting M-receptor antagonist, LAMA)优于长效  $\beta_2$  受体激动药(long-acting  $\beta_2$  agonists, LABA)。开始初始治疗后,视患者病情决定是否需要升级或降级治疗。而患者急性发作期则首选短效的支气管扩张药,其中短效  $\beta_2$  受体激动药(short-acting  $\beta_2$  agonists, SABA)优于短效 M 受体激动药(short-acting M-receptor antagonist, SAMA)。

表 1 COPD 患者 GOLD 分级  
Tab.1 GOLD grade of the patients with COPD

分级	FEV <sub>1</sub> 占预计值的百分比
GOLD 1 级	≥80%
GOLD 2 级	50%~79%
GOLD 3 级	30%~49%
GOLD 4 级	<30%

### 2 吸入药物的有效性及安全性评价

COPD 治疗涉及的主要吸入药物包括支气管扩张药与吸入型糖皮质激素。其中支气管扩张药包括 M 受体阻断药与  $\beta_2$  受体激动剂两大类,针对吸入药物的有效性及安全性评价主要围绕这几类药物展开。

#### 2.1 M 受体阻断药 常用的 M 受体阻断药包括 LA-

收稿日期 2017-11-25 修回日期 2018-01-22

**作者简介** 钱春艳(1981-),女,江苏常州人,副主任药师,硕士,主要研究方向:临床药学。ORCID:0000-0001-9362-1735,电话:0519-68870885, E-mail: helenaries81325@sina.com。

MA 与 SAMA 两大类。LAMA 代表药物有噻托溴铵、格隆溴铵等,SAMA 代表药物有异丙托溴铵等。由于吸入 M 受体阻断药吸收较差,全身抗胆碱能不良反应少<sup>[3]</sup>。在 2017GOLD 中,M 受体阻断药地位大大提高,稳定期治疗首选 M 受体阻断药,自 B 组起初始治疗可考虑由 LABA 单独治疗开始。在常规应用 M 受体阻断药进行 COPD 治疗时,应告知患者可能出现的常见不良反应,如口干,可以适当饮水或口含水慢慢吞咽以减轻不适感;提醒患者雾化吸入时要漱口,并清洗面部,尽量避免雾滴进入眼内;应注意观察罕见不良反应,如有金属异味、前列腺症状等,尤其注意观察是否有心血管事件等严重不良反应发生。

表 2 COPD 患者稳定期分组

Tab.2 Grade of the patients with stable COPD

急性加重史	mMRC 0~1 分 或 CAT<10 分	mMRC≥2 分 或 CAT≥10 分
≥2 次急性加重 或≥1 次导致住院	C 组	D 组
0 或 1 次急性加重 (未导致住院)	A 组	B 组

mMRC 评分为改良版英国医学研究委员会评分,CAT 为 COPD 评估测试

mMRC:modified medical research council grade,CAT:assessment test of COPD

**2.2 β<sub>2</sub>受体激动剂** 常用的 β<sub>2</sub>受体激动剂包括 LABA 和 SABA 两大类。LABA 代表药物有福莫特罗、沙美特罗、茚达特罗等;SABA 代表药物有沙丁胺醇、特布他林等。对于敏感患者,该类药刺激 β<sub>2</sub>受体,导致静息时窦性心动过速,并有潜在促心律失常作用。还会导致出现严重躯体震颤。如果患者出现严重震颤或明显心律失常,应及时停药并对症治疗。另外,该类药会诱发低钾血症,尤其是慢性心力衰竭患者联合使用噻嗪类利尿药时;并且在静息状态下氧耗量可能增加,需要在治疗期间随访患者电解质水平,并定期监测动脉血气分析,如有明显低钾血症或低氧症状,应及时调整治疗方案。

**2.3 吸入型糖皮质激素 (inhaled corticosteroid,ICS)** 有高质量证据显示,使用 ICS 会导致口腔念珠菌病、声音嘶哑、皮肤痤疮和肺炎发生率增加<sup>[4]</sup>。即使是小剂量吸入糠酸氟替卡松也存在很多风险<sup>[5]</sup>。故在 2017GOLD 中,将 ICS 的使用弱化了,在吸入糖皮质激素治疗时,应注意监护患者是否出现声音嘶哑,进而出现口腔念珠菌病症状,以及皮肤痤疮和肺炎症状,其中

使用 ICS 导致肺炎的高风险因素包括吸烟、年龄≥ 55 岁、既往有急性加重或肺炎病史、体质量指数 (BMI) ≥ 25 kg · (m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>,症状评分高危组以及重度气流阻塞<sup>[6]</sup>。存在以上高危因素的患者尤其要密切监测是否有肺炎发生。ICS 治疗与骨密度下降、骨折风险之间相关性结果在多个随机对照研究中结果不一致,可能由于研究设计等不同因素造成<sup>[7-8]</sup>。又有研究提示,ICS 治疗可能与糖尿病控制不佳、白内障和分支杆菌感染包括结核的风险增加可能有关<sup>[9-10]</sup>,需要进行进一步循证医学研究方能明确。

2.4 联合用药

**2.4.1 支气管扩张药联合用药** 就疗效而言,联合使用不同作用机制和不同作用时间的支气管扩张药,与增加单一支气管扩张药剂量相比,可以增加支气管扩张的程度,并降低不良反应风险。低剂量、一天两次 LABA/LAMA 方案可以明显改善 COPD 患者症状和健康状况<sup>[11]</sup>。有研究显示,在有急性加重史的患者使用长效支气管扩张药联合治疗比单用可更有效地预防急性加重<sup>[12]</sup>。另一项研究证实,有急性加重史的患者使用 LABA/LAMA 比 ICS/LABA 可更大程度降低急性加重<sup>[13]</sup>。

**2.4.2 ICS 与长效支气管扩张药联用** 从有效性出发,对于中度到极重度的 COPD 患者以及反复急性加重史的患者,ICS 与长效 β<sub>2</sub>受体激动剂联合治疗,在改善肺功能、健康状态和减少急性加重方面比单药更有效。很多研究发现,在过去一年至少有一次急性加重史的患者中,LABA/ICS 固定剂量联合使用比 LABA 单独使用对降低急性加重频率效果更好<sup>[14]</sup>。

**2.4.3 LAMA+LABA+ICS 吸入治疗** 升级治疗吸入 LABA、LAMA 和 ICS(三联治疗)可能有多种选择药物的方法,它在一定条件下可以提高重症 COPD 患者肺功能和改善预后<sup>[15]</sup>。但也有研究显示,在 LABA 和 LAMA 联合基础上增加 ICS 对急性加重并未产生有意义的影响<sup>[16]</sup>。总之,需要更多证据证实 LABA/LAMA/ICS 三联吸入治疗优于 LABA/LAMA 两联治疗。

3 吸入药物的用药依从性管理

**3.1 做好宣教工作,保证长期用药** COPD 属于慢病,需要主动向患者宣教,告知 COPD 相关知识,使其接受长期治疗观念。2017 GOLD 提倡对患者进行肺康复治疗,包括吸烟状态、营养状态、自我管理能力和健康素养、心理健康状态、社会环境、并发症、运动能力和局限性等多方面的评估以及运动训练、教育、自我管理干预等在内的全面干预<sup>[1]</sup>。肺康复不再局限于 COPD 自我管理的范畴,大大拓宽用药依从性管理范

围,要求对患者进行吸入给药教育的同时,应进行运动训练规划,教会患者进行自我管理,了解哪些因素会对 COPD 预后有影响,如保持心理健康,营养状态良好等。建立整体监护计划并做计划详表,有利于建立长期用药的依从性。

**3.2 个体化选用吸入装置,增加用药依从性** 目前我国常用的吸入装置包括雾化器、定量吸入装置、干粉吸入装置、软雾吸入装置等<sup>[17]</sup>。吸入装置的选择要因人而异,需要依据可及性、经济性、患者能力和偏好等来确定,其中患者能力和偏好尤为重要。另外,由于需要长期用药,吸入装置应普及,患者易获得,且在患者经济能力范围之内。

**3.3 进行吸入药物装置的使用指导** 研究发现,吸入装置使用不当与 COPD 症状控制不佳之间存在明显相关性。哮喘和 COPD 患者吸入方法使用不当的风险因素包括高龄、使用多种装置、既往缺乏吸入方法教育<sup>[18]</sup>。吸入装置使用中主要问题有吸入流速不够、吸入持续时间不足、协调性不好、剂量准备不准确、吸气前无呼气动作或不到位和剂量吸入后屏气没有或不到位<sup>[19]</sup>。医师开具吸入药物时,有必要提供说明并演示正确吸入方法。确保吸入方法恰当,应对患者建立随访制度,对患者出院后应定期随访,每次随访重新检查与评估患者是否能继续正确使用吸入装置,并且再次指导演示使用方法<sup>[20-21]</sup>。

总之,在进行吸入药物的药物治疗管理时,需要关注治疗有效性、安全性以及依从性管理,建立整体监护计划,以使 COPD 患者获益最大化。

#### 参考文献

- [1] SANCHIS J. Has patient technique improved over time? [J]. *Chest*, 2016, 150(2): 394.
- [2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2017 GOLD 报告) 解读 [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(1): 6-17.
- [3] MELANI A S. Long-acting muscarinic antagonists [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(4): 479-501.
- [4] YANG I A, CLARKE M S, SIM E H, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 7(7): CD002991.
- [5] DRANSFIELD M T, BOURBEAU J, JONES P W, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials [J]. *Lancet*, 2013, 1(3): 210-223.
- [6] CRIM C, DRANSFIELD M T, BOURBEAU J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 12(1): 27-34.
- [7] FERGUSON G T, CALVERLEY P M, ANDERSON J A, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the towards a revolution in COPD health study [J]. *Chest*, 2009, 136(6): 1456-1465.
- [8] LOKE Y K, CAVALLAZZI R, SINGH S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies [J]. *Thorax*, 2011, 66(8): 699-708.
- [9] ANDREJAK C, NIELSEN R, THOMSEN V O, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis [J]. *Thorax*, 2013, 68(3): 256-262.
- [10] DONG Y H, CHANG C H, LIN W U, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Chest*, 2014, 145(6): 1286-1297.
- [11] MAHLER D A, KERWIN E, AYERS T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(9): 1068-1079.
- [12] WEDZICHA J A, DECRAMER M, FICKER J H, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study [J]. *Lancet*, 2013, 1(3): 199-209.
- [13] WEDZICHA J A, BANERJI D, CHAPMAN K R, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2222-2234.
- [14] NANNINI L J, LASSERSON T J, POOLE P. Combined corticosteroid and long-acting beta (2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta (2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 9(9): CD006829.
- [15] SILER T M, KERWIN E, SINGLETARY K, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies [J]. *COPD*, 2016, 13(1): 1-10.
- [16] SINGH D, PAPI A, CORRADI M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus longacting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(14): 963-973.
- [17] LAUBE B L, JANSSENS H M, DE JONGH F H, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhala-



- tion therapies [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(6): 1308-1331.
- [18] ROOTMENSEN G N, VAN KEIMPEMA A R, JANSEN H M, et al. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23(5): 323-328.
- [19] SULAIMAN I, CUSHEN B, GREENE G, et al. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(10): 1333-1343.
- [20] 陆亚君, 黄晓颖, 傅中明. 铝碳酸镁联合 PPI 治疗 COPD 合并咽喉反流的疗效及对 AECOPD 的预防作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(11): 1270-1275.
- [21] 韦永刚, 付德安. 噻托溴铵吸入剂与沙美特罗替卡松粉吸入剂联合治疗对中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能和生活质量的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(8): 739-742.

# 1 例系统性红斑狼疮合并肺功能障碍患者的药学监护

金秋<sup>1</sup>, 褚烈朋<sup>2</sup>, 罗晓明<sup>2</sup>, 梁园<sup>1</sup>, 陈龙英<sup>1</sup>

(中国人民解放军第三〇三医院 1. 药剂科; 2. 肾内科, 南宁 530021)

**摘要 目的** 总结系统性红斑狼疮(SLE)合并肺功能障碍、进展至急性呼吸窘迫综合征患者的药学监护要点。**方法** 临床药师全程参与 1 例 SLE 合并肺功能障碍进行性加重患者的治疗, 根据药物临床疗效和患者病情变化, 从抗感染药物及糖皮质激素使用, 对贫血、低氧血症、低蛋白血症的纠正, 患者用药教育等方面进行个体化药学监护。**结果** 临床药师提出合理化建议, 经过治疗, 患者肺功能恢复, 基础疾病得到控制。**结论** 临床药师发挥自身优势, 能为 SLE 伴重症患者提供良好药学监护, 提高治疗效果。

**关键词** 系统性红斑狼疮; 肺功能障碍; 肺部感染; 药学监护

**中图分类号** R95; R969

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2019)03-0340-04

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.012

**开放科学(资源服务)标识码(OSID)**



系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多因素参与的自身免疫性结缔组织病, 可累及皮肤黏膜、骨骼肌肉、肾脏、中枢神经系统, 以及肺、心脏、血液等多个器官和系统, 临床表现复杂, 病程迁延反复<sup>[1]</sup>。其中肺部病变表现为活动后气促、干咳、低氧血症等, 临床上狼疮性肺炎与肺部感染较难鉴别<sup>[2]</sup>。同时感染又是引起病情复发、加重、导致治疗失败和死亡的重要原因。笔者通过分析临床药师对一例 SLE 患者合并肺功能障碍, 进展至急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者的药学监护, 总结监护要点, 探讨临床药师在药物治疗中发挥的作用。

## 1 病例介绍

患者, 女, 48 岁, 2017 年 1 月因关节疼痛、全身乏力 1 个月, 发热 1 周, 入我院肾内科治疗。患者 10 年前无明显诱因出现关节痛, 伴脱发、面部红斑入我院治

疗, 诊断为 SLE, 给予足量糖皮质激素治疗后症状缓解。2011 年 7 月, 尿蛋白(+++), 入院行相关检查, 确诊狼疮性肾炎, 给予糖皮质激素+环磷酰胺足疗程治疗。3 个月前患者反复出现咳嗽, 抗感染治疗效果不佳, 当地医院查胸部 X 线片未见异常。1 个月前出现全身乏力, 胸闷气喘, 伴脱发, 1 周前症状加重, 活动受限, 反复低热, 伴口腔溃疡, 为进一步诊治, 入我院治疗。

入院体检: 体温 36.5 ℃, 心率 84 次·min<sup>-1</sup>, 呼吸 20 次·min<sup>-1</sup>, 血压 130/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 右侧嘴角皮肤破损, 口腔黏膜红肿, 听诊两肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音, 双下肢无水肿。

入院诊断: ①SLE; ②发热查因: 肺部感染?

## 2 主要治疗经过与药学监护

**2.1 主要治疗经过** 患者入院时胸部 X 线片无异常, 主要实验室检查指标及用药见表 1。5 d 后低热、咳嗽, 胸部 X 线片示双肺下叶感染, 给予拉氧头孢。1 周后症状加重, 痰两次培养出白念珠菌, 给予氟康唑。联用药物 6 d 后, 患者胸部 CT 提示感染加重, 医师考虑肺部感染未被控制, 暂缓糖皮质激素治疗, 调整抗感染方案为头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星+伏立康唑。2 d 后患者活动明显气喘, 血气分析示 I 型呼吸衰竭, C 反应蛋白及降钙素原明显升高, 将头孢哌酮/舒巴坦改为

**收稿日期** 2018-03-20 **修回日期** 2018-05-04

**作者简介** 金秋(1988-), 女, 湖南邵东人, 主管药师, 硕士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0002-0295-1243, 电话: 0771-2870059, E-mail: jinq2011@126.com。

**通信作者** 褚烈朋(1989-), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 肾脏病及替代治疗。ORCID: 0000-0002-7243-6861, 电话: 0771-2870059, E-mail: chuliepeng@163.com。

比阿培南。1 周后患者胸闷减轻,血气分析示氧分压较前改善,痰培养阴性,CT 复查,病灶较前吸收。

2 d 后,患者再次出现 I 型呼吸衰竭。药师参与多学科会诊,结合临床资料,认为狼疮性肺炎可能性大,不排除肺部感染,建议继续抗感染治疗,并加强 SLE 治疗,将比阿培南降阶梯为头孢哌酮/舒巴坦。调整方案 3 d 后,患者症状无改善,痰中带血,双唇红肿疼痛,并伴 ARDS,转入重症医学科,呼吸机辅助呼吸,鼻饲饮食,体温 38.2 ℃,血常规感染性指标升高,胸部 X 线片示感染灶明显增加,痰涂片两次找到 G<sup>+</sup> 球菌。药师建议停用左氧氟沙星,加用利奈唑胺、复方磺胺甲唑片。医师采纳,并给予甲泼尼龙控制狼疮活动,同时加强脏器保护,纠正贫血及低蛋白血症。3 d 后 ARDS 症状改善,血常规感染性指标正常,痰培养阴性。1 周后拔除气管导管,恢复半流质饮食,患者无呼吸困难,转回肾内科。肾内科治疗 2 周后,患者肺功能基本恢复,基础疾病得到控制并出院。

2.2 药学监护要点

2.2.1 抗感染药物的使用 患者初期选用拉氧头孢抗感染,该药常见不良反应为凝血功能障碍<sup>[3]</sup>,药师提示可合用维生素 K 预防出血倾向,并监测肝、肾功能和凝血功能。因患者痰数次培养出白念珠菌,加用氟康唑抗真菌治疗,药师提示首剂加倍,并建议加用制霉菌素漱口,金双歧片改善肠道菌群。因感染未控制,医师调整治疗方案为比阿培南+左氧氟沙星+伏立康

唑,1 周后症状明显改善,将比阿培南降阶梯为头孢哌酮/舒巴坦,伏立康唑改为片剂口服。但方案调整后,患者病情反复,肺功能障碍进行性加重,药师建议在使用呼吸机辅助治疗的同时,加用利奈唑胺、复方磺胺甲唑,并注意监测肝肾功能、血压及血小板计数,复方磺胺甲唑可与碳酸氢钠同服,以维持尿量充分,预防结晶尿形成。

2.2.2 糖皮质激素的使用 因无法排除狼疮性肺炎,患者重症监护期间给予积极抗感染治疗时,联用甲泼尼龙控制狼疮活动,诱导其进入缓解期。药师提示注意监测血钾、血常规、有无胃部不适及关节酸痛,给予兰索拉唑及补钙。使用糖皮质激素治疗 7 d 后,患者肺部感染被有效控制,继续维持治疗 1 周,患者肺功能逐渐恢复,但仍有蛋白尿、下肢轻度水肿等狼疮性肾炎症状,药师建议将注射剂改为口服片剂,并嘱患者清晨一次顿服。

2.2.3 贫血及低蛋白血症的纠正 患者入院 24 h 尿蛋白定量 1030 mg · (24 h)<sup>-1</sup>,狼疮性肾炎诊断明确。低蛋白血症可导致血浆胶体渗透压下降,血浆外渗至组织液引起胸腔积液,导致肺部感染进一步加重<sup>[4]</sup>,因此纠正低蛋白血症是治疗的基础。重症监护期间,医师予糖皮质激素控制病情,同时加用复方氨基酸改善营养状况,并予人血白蛋白和输血治疗 3 次,药师关注疗效,协同营养科,给予高蛋白流质鼻饲饮食。感染控制时,患者血浆白蛋白升至约 30 g · L<sup>-1</sup>,血红蛋白提高到 80 g · L<sup>-1</sup>,症状明显改善。

表 1 患者主要实验室检查结果和药物调整

日期	白细胞/ (×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> )	中性粒细胞 比例/%	C 反应蛋白/ (mg · L <sup>-1</sup> )	PCT/ (μg · L <sup>-1</sup> )	药物调整
入院	3.23	57.2	11	0.13	
2017 年 1 月 11 日	4.31	51.6	12.12	-	予拉氧头孢(1 g,q12h,静脉滴注)
2017 年 1 月 18 日	3.86	57.0	<10	-	加用氟康唑(0.2 g,qd,静脉滴注)
2017 年 1 月 24 日	3.90	65.3	36	-	改方案为头孢哌酮/舒巴坦(2 g,q12h,静脉滴注)+左氧氟沙星(0.5 g,qd,静脉滴注)+伏立康唑(0.2 g,q12h,静脉滴注)
2017 年 1 月 26 日	2.74	59.5	45.98	0.31	改头孢哌酮/舒巴坦为比阿培南(0.3 g,q12h,静脉滴注),甲泼尼龙(40 mg,qd,静脉滴注)
2017 年 1 月 30 日	6.48	70.9	12.7	<0.05	2 d 后将比阿培南改为头孢哌酮/舒巴坦(2 g,q12h,静脉滴注)
2017 年 2 月 3 日	12.83	81.7	<10	-	
2017 年 2 月 7 日	9.96	90.8	38.4	0.08	停左氧氟沙星,改头孢哌酮/舒巴坦(2 g,q8h,静脉滴注),加用利奈唑胺(0.6 g q12h,静脉滴注)、复方磺胺甲唑片(0.96 g,q6h,po),甲泼尼龙(40 mg,q12h,静脉滴注)
2017 年 2 月 10 日	6.49	88.2	<10	-	
2017 年 2 月 13 日	5.18	80	<10	-	调整甲泼尼龙(40 mg,qd,静脉滴注)
2017 年 2 月 19 日	7.52	78.3	<10	-	停利奈唑胺、复方磺胺甲唑,改糖皮质激素为醋酸泼尼松片(55 mg,qd,po)
出院	3.86	41.9	<10	-	

**2.2.4 低氧血症的监护** 患者约入院 3 周出现活动后气喘, 血气分析示低氧血症, 并出现 I 型呼吸衰竭, 给予面罩吸氧后缓解, 但低氧血症时有反复, 1 周后进展至 ARDS, 呼吸机辅助呼吸, 予咪达唑仑+枸橼酸芬太尼持续镇静治疗。药师提示咪达唑仑有呼吸抑制作用, 与芬太尼合用可出现低血压, 应重视心肺功能监测<sup>[5]</sup>。2 d 后, 停镇静镇痛药, 间断脱呼吸机训练, 患者呼吸顺应性好, 低氧血症逐步改善, 血氧饱和度维持在 >95%, 肺功能恢复。

**2.2.5 患者不良反应监护及用药教育** 患者入院诊断为狼疮性肾炎, 药师根据入院肌酐值计算得其内生肌酐清除率为  $55.17 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 据此评估患者用药是否需要调整剂量, 并对患者住院治疗期间不良反应进行监护。如入院第 12 天, 患者肌酐  $130 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $\uparrow$ ), 尿素氮  $18.39 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $\uparrow$ ), 尿酸  $714 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $\uparrow$ ), 较入院时明显升高。药师提示予补液、扩容治疗, 1 周后, 肾功能恢复至原基础值。重症监护期间, 患者丙氨酸氨基转移酶持续升高, 超过正常值上限, 药师考虑为复方磺胺甲 唑所致不良反应, 提示护肝治疗, 加用异甘草酸镁后患者肝功能恢复。

对患者的用药教育: ①SLE 患者免疫力低, 注意防寒保暖, 避免劳累, 建议低盐饮食, 补充蛋白质, 增强营养。②向患者交待住院期间口服药物的服用时间、用法用量及注意事项, 如硝苯地平控释片整片吞服, 金双歧片随餐服用等。③指导患者护理口腔, 以及制霉菌素溶液的正确配制及漱口方法。④出院带药教育, 嘱咐患者按时按量用药, 继续口服糖皮质激素, 保证抗真菌药足疗程, 切勿自行减量或停药, 定期返院复查尿常规及肝肾功能。

### 3 讨论

**3.1 抗感染治疗方案的调整** 患者初始抗感染方案为拉氧头孢联用氟康唑, 对于社区获得性肺炎, 2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》经验治疗推荐头孢菌素单用或联合大环内酯类<sup>[6]</sup>, 拉氧头孢抗菌谱与第 3 代头孢菌素相近, 根据痰培养结果联用抗真菌药, 治疗方案基本合理。但患者感染未控制, 出现明显气喘, 血气分析示 I 型呼吸衰竭, 胸部 X 线片示病灶增加, C 反应蛋白和降钙素原明显升高, 符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(2016 年版) 对重症 CAP 的诊断标准, 应遵循广覆盖、降阶梯治疗原则<sup>[7]</sup>。而患者几次痰、血及肺泡灌洗液均未培养出致病菌, 考虑患者有免疫缺陷病史, 近期频繁使用抗感染药物, 调整治疗方案为比阿培南+左氧氟沙星+伏立康唑, 比阿培南对多数革兰阳性 ( $G^+$ )、革兰阴性 ( $G^-$ ) 菌敏感, 尤其对  $G^-$

菌抗菌活性强, 联用唑诺酮类覆盖特殊病原体并对抗生物被膜<sup>[8]</sup>, 伏立康唑则覆盖念珠菌及曲霉。方案调整 1 周后, 患者症状明显改善, CT 示病灶较前吸收, C 反应蛋白及降钙素原明显下降。药师考虑抗感染方案有效, 建议降阶梯治疗, 将比阿培南改为头孢哌酮/舒巴坦 ( $2 \text{ g}, \text{q}12\text{h}$ )。2 d 后患者再次出现呼吸困难, 咯血痰, 血白细胞、中性粒细胞比例及 C 反应蛋白明显升高, 痰涂片两次找到  $G^+$  球菌, 复查 CT 示肺部感染灶增多, 并急速进展至 ARDS。药师会诊后考虑抗感染效果不佳可能与降阶梯药物剂量过小有关, 将头孢哌酮/舒巴坦增至  $2 \text{ g}, \text{q}8\text{h}$ , 同时根据病原菌考虑患者有长期大剂量使用免疫抑制剂史,  $G^+$  球菌不能排除耐甲氧西林金黄色葡萄菌 (MRSA), MRSA 首选万古霉素, 但患者狼疮性肾炎诊断明确, 而肾功能不全患者使用利奈唑胺无需调整剂量, 故加用利奈唑胺。对免疫功能低下者, 呼吸机辅助治疗需预防肺孢子菌<sup>[9]</sup>, 联用复方磺胺甲 唑抗感染治疗。方案调整后, 患者症状明显改善, CT 示病灶较前吸收, 感染有效控制。临床药师根据指南并结合患者病原学检查、感染性指标监测, 可以为医师制定抗感染方案提供合理化建议。

**3.2 糖皮质激素应用时机及剂量调整** 患者 SLE 诊断明确, 入院时血常规白细胞计数偏低, SLE 相关抗体阳性, 补体低, 血沉快, 伴蛋白尿, SLE-DAI 评分 >15 分, 属狼疮中度活动期。入院后逐渐出现呼吸困难, 肺功能进行性下降, 多次行胸部 CT 示病灶加重, 考虑存在肺部感染, 经多次调整抗感染治疗方案仍病情反复。肾活检示 IV 型狼疮, KDIGO 指南推荐糖皮质激素联合免疫抑制药治疗<sup>[10]</sup>, 因免疫抑制剂可降低人体免疫力, 增加感染风险, 暂缓使用。CAP 指南亦不推荐重症患者联用糖皮质激素<sup>[7]</sup>。但几次肺泡灌洗液均未培养出致病菌, 多学科会诊不能排除是否为狼疮性肺炎。文献提示 SLE 患者免疫力低下, 常合并狼疮性肺炎, 病情演变迅速, 病死率高达 50%, 常表现为发热、咳嗽, 进行性呼吸困难和呼吸窘迫, 与肺部感染难鉴别, 抗菌药物治疗无效, 糖皮质激素、免疫抑制药可使病情缓解<sup>[11]</sup>。《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》对中型 SLE 亦推荐使用糖皮质激素诱导缓解<sup>[12]</sup>, 因其可减少炎症因子释放、减轻炎症反应等。故药师认为应联用糖皮质激素加强 SLE 治疗, 甲泼尼龙使用剂量可由前期的  $40 \text{ mg}, \text{qd}$ , 增至  $\text{q}12\text{h}$ 。经积极抗感染治疗并联用增量糖皮质激素后, 患者病情有效控制, 肺功能恢复。

**3.3 其他监护事项及不足** 本例患者同时合并狼疮性肾炎、低蛋白血症、贫血、低氧血症等基础性疾病。



临床药师在重点关注抗感染治疗和肺功能恢复的同时,对患者基础疾病及药物使用也进行了全程监护,包括不良反应及血常规、痰培养、尿常规、血红蛋白、白蛋白、血压等,及时与医师沟通,调整用药方案。对患者进行用药教育,强调按时按量用药的重要性,提高用药依从性,同时指导患者注意休息,加强营养,合理饮食,对患者病情稳定起到积极作用。

本病例选药过程中也存在不足,患者初期诊断肺部感染,但白细胞及中性粒细胞比例未见升高,考虑患者免疫力低下,广覆盖方案选用比阿培南+左氧氟沙星+伏立康唑,而碳青霉烯类和喹诺酮类抗菌谱更偏向于G<sup>-</sup>菌,对G<sup>+</sup>菌作用稍弱。后患者在降阶梯治疗过程中出现病情反复,痰涂片两次找到G<sup>+</sup>球菌,不能排除是初始方案对G<sup>+</sup>菌覆盖不够所导致。换用利奈唑胺,加强对G<sup>+</sup>菌作用后,患者感染有效控制。

参考文献

[1] 孙广超,曾华松.SLE 合并感染研究进展[J].中国实用儿科杂志,2015,30(1):21-24.

[2] 邹晋梅,杨静,刘毅,等.系统性红斑狼疮感染状况及死亡原因分析[J].西部医学,2011,23(2):356-360.

[3] 李六水,陈顺,王畅,等.拉氧头孢钠加重凝血功能障碍 1 例[J].医药导报,2017,36(3):346-347.

[4] 骆毅,郭春燕,李倩雨,等.结缔组织病合并肺部真菌感染的临床特点及危险因素分析[J].临床肺科杂志,2017,22(12):2178-2181.

[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知[M].北京:中国医药科技出版社,2011:10-11.

[6] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则[M].北京:人民卫生出版社,2016:76-77.

[7] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):1-27.

[8] 况晓华.左氧氟沙星联合头孢哌酮/舒巴坦治疗肺部多耐药杆菌感染的临床分析[J].当代医学,2016,22(11):157-158.

[9] 高卓,李建,伦立德,等.应用免疫抑制剂的肾病综合征患者特殊肺部感染观察分析[J].现代中西医结合杂志,2012,21(12):1289-1290.

[10] 王海燕,译.KDIGO 肾小球肾炎临床实践指南[M].北京:人民卫生出版社,2015:225-268.

[11] 钟南山.呼吸病学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2017:713-717.

[12] 国家卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J].实用防盲技术,2012,7(1):38-45.

2019 年《医药导报》各期药物专栏要目

第 1 期	药物警戒和安全用药专栏	第 2 期	化学药物晶型研究专栏
第 3 期	呼吸科和结核病用药专栏	第 4 期	民族药物专栏
第 5 期	儿科疾病药物治疗专栏	第 6 期	麻醉科用药专栏
第 7 期	药品一致性评价专栏	第 8 期	抗肿瘤免疫治疗专栏
第 9 期	中药药理研究专栏	第 10 期	精神科和心理疾病用药专栏
第 11 期	内分泌和代谢性疾病用药专栏	第 12 期	皮肤性病用药专栏

若投专栏稿件,请至少在该期出版前 8 个月将稿件通过《医药导报》杂志官方网站(www.yydbzz.com)在线投稿系统投稿,以便及时送审和处理稿件。谢谢!

《医药导报》编辑部