

# 1 例利奈唑胺用于重症肺炎合并肾功能不全患者的药学实践

王俊腾<sup>1</sup> 张晋萍<sup>2</sup>

(1. 青岛大学附属威海市中心医院药学部 山东威海 264400; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部)

**摘要** 本文报道临床药师参与1例利奈唑胺用于重症肺炎合并肾功能不全患者的治疗过程,探讨利奈唑胺血药浓度的影响因素及血药浓度与血小板减少的相关性,以期持续肾脏替代(CRRT)患者应用利奈唑胺抗感染治疗时提供一定的参考。

**关键词** 持续肾脏替代治疗;利奈唑胺;临床药师;药学监护

**中图分类号:**R97 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)08-0559-04

## Pharmaceutical Practice of Linezolid on A Patient with Severe Pneumonia and Renal Insufficiency

Wang Junteng<sup>1</sup>, Zhang Jinping<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Weihai Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Weihai 264400, Shandong, China;

2. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University

**ABSTRACT** Using a case of clinical pharmacist participating in the treatment of linezolid for renal insufficiency complicated with severe pneumonia, to explore the affecting factors of the blood concentration of linezolid and the correlation between blood drug concentration and thrombocytopenia. In order to provide reference for patients with continuous renal replacement (CRRT), when they are taking anti-infection treatment with linezolid.

**KEY WORDS** Continuous renal replacement therapy; Linezolid; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

近来,甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)感染所致重症社区获得性肺炎(CAP)逐步增多<sup>[1,2]</sup>,利奈唑胺用于MRSA感染所致重症肺炎具有良好的临床疗效<sup>[3-5]</sup>。利奈唑胺用于严重肾功能不全持续肾脏替代治疗(CRRT)患者时,利奈唑胺血药浓度受多种因素影响,造成疗效不佳或不良反应的发生。本文报道1例重症肺炎合并肾功能不全患者的治疗过程,探讨临床药师在医疗救治团队中的作用。

## 1 病例介绍

患者,男,33岁。因“咳嗽咳痰2天,间断血尿伴肌酐升高1月余”于2019年12月26日入院。15年前患者于当地医院确诊多囊肾,平日SCr维持在 $180 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右。1个月前患者劳累后出现肉眼血尿,量大、鲜红,伴腰酸腰胀,查SCr $>700 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,间断服用云南白药,血尿无明显好转。2d前患者受凉后出现咳嗽、脓痰,未治疗。2019年12月26日患者感胸闷气喘加重,至我院急诊就诊。血常规:WBC  $41.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,N 96.9%,Plt  $284 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ;肾功能:BUN $>42.83 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,SCr $>1238 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;胸+全腹部CT:两肺炎症,右肺下叶实变

伴空洞;双侧胸腔少量积液;双侧多囊肾,部分复杂性囊肿。急诊予亚胺培南/西司他丁联合左氧氟沙星抗感染及其他对症治疗。泌尿外科会诊建议持续血液滤过治疗,当日收住重症监护病房(ICU)。患者既往有多囊肾病史、高血压病史15年,平日规律服用硝苯地平控释片1片,po,qd,BP控制在150/90 mmHg。入院诊断:①重症肺炎;②慢性肾脏病(CKD 5期);③多囊肾;④高血压病3级(极高危)。

## 2 治疗经过

入院完善血常规、血生化、痰培养、血培养等相关检查,予无创呼吸机辅助呼吸,给予CRRT治疗[连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式]改善肾功能,予哌拉西林/他唑巴坦4.5g,ivd,q8h抗感染、尼卡地平降压、奥美拉唑抑酸护胃等治疗。住院第2天,患者急性生理与慢性健康评分(APACHE II)31分,序贯器官衰竭评分(SOFA)9分,死亡风险83.37%。体检:T $36.2^\circ\text{C}$ ,呼吸促,吸痰见黄脓痰,无创通气下氧合指数未改善,予气管插管机械通气辅助呼吸。血常规:WBC  $32.7 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,N 95.9%,Plt  $265 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,降钙素原(PCT)

68.56 ng · ml<sup>-1</sup>; 肾功能: BUN 66.78 mmol · L<sup>-1</sup>, SCr 1 441.9 μmol · L<sup>-1</sup>。完善流感病毒检测、G 试验、GM 试验, 予利奈唑胺 0.6 g, ivd, q12h 联合哌拉西林/他唑巴坦抗感染。第 3 天, 患者 T 36.9℃, 有创呼吸机辅助呼吸, 大量黄脓痰, CRRT 改善肾功能。实验室检查: WBC 20.0 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 97.1%, Plt 227 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, PCT 46.71 ng · ml<sup>-1</sup>, C 反应蛋白 (CRP) 194.5 mg · L<sup>-1</sup>; BUN 48.5 mmol · L<sup>-1</sup>, SCr 1 070 μmol · L<sup>-1</sup>。G 试验及 GM 试验阴性。第 4 天, 患者发热, 热峰 38.5℃, 有创呼吸机辅助通气, CRRT 改善肾功能。WBC 23.6 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 94.1%, Plt 233 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>; BUN 20.7 mmol · L<sup>-1</sup>, SCr 383 μmol · L<sup>-1</sup>。痰培养结果: 金黄色葡萄球菌, MRS 检测 (+), 对左氧氟沙星、妥布霉素、利奈唑胺、万古霉素、替考拉宁敏感, 对青霉素、苯唑西林、克林霉素等耐药。第 5 天, 患者 T 37.3℃, 呼吸不促, 有黄脓痰。痰涂片偶见革兰阳性球菌。WBC 31.8 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 91.5%, Plt 243 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, PCT 45.92 ng · ml<sup>-1</sup>, CRP 180.8 mg · L<sup>-1</sup>; BUN 29.7 mmol · L<sup>-1</sup>, SCr 556 μmol · L<sup>-1</sup>。第 6 天, T 38.2℃, WBC 15.9 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 87.4%, Plt 188 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>; CRP 147.7 mg · L<sup>-1</sup>。痰培养再次回报: MRSA, 药敏同前。肺部 CT 示: 两肺炎症较前进展, 双侧胸腔积液。左侧厌氧瓶血培养回报: MRSA, 药敏同痰培养。第 7 天, 患者体温最高 38.2℃, 有创呼吸机下呼吸平稳, 持续 CRRT。痰培养第三次回报: MRSA, 药敏同前, 菌量较前下降。WBC 11.4 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 82.8%, Plt 154 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, CRP 181.3 mg · L<sup>-1</sup>。利奈唑胺血药浓度 8.1 μg · ml<sup>-1</sup>。临床药师建议调整利奈唑胺用量为 0.4 g, ivd, q12h, 临床医生采纳。第 8 天, 患者 T 37.5℃, WBC 10.4 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 82.2%, Plt 165 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, PCT 14.29 ng · ml<sup>-1</sup>。第 9 天, WBC 12.6 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 83.9%, Plt 183 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, PCT 5.79 ng · ml<sup>-1</sup>; 血培养阴性。第 11 天, 患者 T 37.0℃, 有创呼吸机下呼吸平稳, 持续 CRRT。WBC 14.9 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, N 76.9%, Plt 300 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, PCT 2.96 ng · ml<sup>-1</sup>, CRP 168.4 mg · L<sup>-1</sup>; BUN 15.1 mmol · L<sup>-1</sup>, SCr 304 μmol · L<sup>-1</sup>。医嘱拔除气管导管, 鼻塞吸氧。第 12 天, 患者神志清, 呼吸平稳, 稍咳嗽咳痰, 持续 CRRT。痰培养阴性。复查利奈唑胺血药浓度为 6.6 μg · ml<sup>-1</sup>。停哌拉西林/他唑巴坦。第 15 天, 复查肺部 CT 示: 两肺炎症较前好转, 双侧胸腔积液轻度。患者病情好转, 转回当地医院继续治疗。

患者住院期间主要治疗药物见表 1。

表 1 患者住院期间主要治疗药物

药品	溶媒	用法用量	起止时间
注射用哌拉西林/他唑巴坦	0.9% 氯化钠注射液 100ml	4.5g, ivd, q8h	第 1~12 天
0.2% 利奈唑胺葡萄糖注射液	-	0.6g, ivd, q12h	第 2~7 天
		0.4g, ivd, q12h	第 7~15 天
尼卡地平注射液	-	50mg 泵入	第 1~15 天
注射用奥美拉唑	0.9% 氯化钠注射液 100ml	40mg, ivd, q12h	第 1~8 天

### 3 讨论

#### 3.1 患者抗感染治疗方案应用的合理性

根据《成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)》<sup>[6]</sup>, 该患者需要气管插管行机械通气治疗, 胸部 CT 示右肺下叶实变伴空洞, BUN > 7 mmol · L<sup>-1</sup>, 符合重症 CAP 的诊断标准。该患者有慢性肾功能衰竭的基础疾病, 肺部感染推荐的治疗方案为青霉素/酶抑制剂复合制剂、三代头孢菌素和(或)其酶抑制剂复合制剂、厄他培南等碳青霉烯类联合大环内酯类或呼吸喹诺酮类。该患者入 ICU 时初始给予哌拉西林/舒巴坦治疗合理。根据抗菌药物药动学(PK)/药效学(PD)理论和临床应用专家共识(以下简称“共识”)<sup>[7]</sup>, 推荐 CVVH 模式下应用哌拉西林/他唑巴坦的推荐剂量 2.25~3.375 g q6~8h, 该患者用量为 4.5 g q8h, 无需调整剂量。文献报道 MRSA 感染所致的重症 CAP 逐步增多<sup>[1,2]</sup>, 患者入院第 2 天出现呼吸衰竭, 考虑患者病情危重, 加用利奈唑胺抗感染。利奈唑胺具有良好的肺实质穿透性和组织利用度, 主要经肝脏代谢, 可用于肾功能不全患者<sup>[8]</sup>。《热病》<sup>[9]</sup>推荐利奈唑胺用于 CRRT 患者时的用量为 600 mg q12h。患者初始入院抗感染治疗方案合理。

#### 3.2 影响利奈唑胺血药浓度的因素

药物的清除途径、分布及结构特点不同导致 CRRT 对其血药浓度的影响程度不同<sup>[10]</sup>。共识指出, 水溶性、蛋白结合率(PB)低、表观分布容积(Vd)小、相对分子质量小、主要经肾脏代谢的药物, 容易被 CRRT 清除, 需调整剂量; 反之则无需调整剂量<sup>[7]</sup>。利奈唑胺为水溶性, PB 为 31%, Vd 为 0.6 L · kg<sup>-1</sup>, 这些因素造成其易被 CRRT 清除, 但利奈唑胺主要经肝脏代谢, 经肾脏清除较少<sup>[11]</sup>, 共识指出可不考虑 CRRT 对利奈唑胺的血药浓度的影响。

文献报道, 利奈唑胺的血药浓度与肾功能、药物相互作用、相关疾病严重程度等相关<sup>[12]</sup>。Kazuaki

等<sup>[13]</sup>研究表明,利奈唑胺的PK随肾功能不同而改变,清除速率与肌酐清除率正相关。Tsuji等<sup>[14]</sup>用贝叶斯模型研究1例慢性肾功能衰竭血液透析患者,使用利奈唑胺600 mg, ivd, q12h, 利奈唑胺血药谷浓度和清除率分别为21.3 mg · L<sup>-1</sup>和1.6 L · h<sup>-1</sup>。该研究表明肾功能不全患者的利奈唑胺血药浓度明显高于正常人,药物清除速率降低,透析可除去约30%的利奈唑胺,但在透析患者中仍有利奈唑胺蓄积<sup>[14]</sup>。本例患者入院时肌酐清除率小于10 ml · min<sup>-1</sup>, CRRT治疗, 予利奈唑胺0.6 g, ivd, q12h治疗5 d, 利奈唑胺血药浓度为8.1 μg · ml<sup>-1</sup>。利奈唑胺的理想血药浓度范围为2~3 μg · ml<sup>-1</sup><sup>[12]</sup>, 该患者血药浓度偏高, 可能与其肾功能不全, 药物在体内蓄积相关。

另外,利奈唑胺可能为P-糖蛋白(P-gp)底物,文献报道,利奈唑胺与P-gp抑制剂如奥美拉唑、胺碘酮、氨氯地平等合用,可能导致其血药浓度偏高<sup>[15-17]</sup>。该患者入院后给予奥美拉唑和尼卡地平,均为P-gp抑制剂,可能造成利奈唑胺代谢减慢,血药浓度升高。

### 3.3 利奈唑胺血药浓度与血小板减少的关系

利奈唑胺并不是一种典型的肾脏排泄型药物, Brier等<sup>[18]</sup>研究表明,肾功能减退者应用利奈唑胺的PK没有改变,但利奈唑胺的两种主要代谢物(PNU-142300和PNU-142586)的AUC随肾功能降低而升高。这两种代谢物均无抗菌活性,但其毒性尚未被研究,可能是造成不良反应的原因。

利奈唑胺谷浓度( $C_{min}$ ) ≥ 2 mg · L<sup>-1</sup>与达到80%以上的细菌根除率相关, >6.3 mg · L<sup>-1</sup>与50%以上的血小板减少率相关<sup>[19]</sup>。文献报道利奈唑胺浓度为8.06 mg · L<sup>-1</sup>时,由于抑制了50%的血小板前体细胞合成,可能导致血小板减少<sup>[20]</sup>。Tsuji等<sup>[14]</sup>研究提示利奈唑胺高血药浓度与患者不良反应发生存在因果关系。本例患者应用利奈唑胺后血药浓度升高,同时血小板减少,减少利奈唑胺用量后,患者血小板计数逐渐回升,复查血药浓度也在正常范围内。综上,血小板减少不良反应的发生与利奈唑胺血药浓度过高存在相关性。

## 4 小结

本文介绍1例重症肺炎合并CRRT治疗患者,应用利奈唑胺时发生血药浓度偏高并发血小板减少。临床药师发挥自己的专业特长,通过查阅资料发现患者血小板减少与利奈唑胺血药浓度高相关。文献

报道肾功能不全可造成利奈唑胺蓄积,透析也不能完全除去,且合用P-gp抑制剂,也可造成利奈唑胺血药浓度高。临床药师结合血药浓度监测,对医师提出用药建议,取得良好的干预效果,为今后利奈唑胺在此类患者中的应用提供了一些启示。在重症患者的治疗过程中,临床药师应充分发挥药学专业优势,开展用药监护,协助医师完成个体化给药治疗。

## 参 考 文 献

- 何礼贤. 利奈唑胺在革兰阳性球菌肺炎中的临床应用[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(3): 254-257
- 朱默然, 许德凤, 赵云峰. 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染引起的重症肺炎一例[J]. 中华肺部疾病杂志, 2017, 10(1): 100-102
- Gmez CH, Perilla AM, Gonzαlez C, et al. Necrotizing pneumonia by community-acquired, methicillin-resistant aureus in Colombia[J]. Biomedica, 2009, 29: 523-530
- Soavi L, Signorini L, Stellini R, et al. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)[J]. Infez Med, 2011, 19(1): 42-44
- 李慧, 荆小莉, 李欣, 等. 利奈唑胺治疗社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎老年患者一例并文献复习[J]. 中国综合临床, 2011, 27(7): 697-700
- 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(实践版·2018)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 127-133
- 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌肺炎诊疗与预防专家共识[J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5(1): 45-50
- 范洪伟, 王焕玲, 吕玮, 等译. 桑德福抗微生物治疗指南[M]. 第48版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 231
- 杨波, 朱立勤, 吴志恒, 等. 连续性肾替代治疗中影响抗感染药物作用的因素及其剂量选择[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(5): 340-345
- 徐锦龙, 马卫成, 蔡云, 等. 对1例行CRRT脓毒症休克患者抗菌药物剂量调整的分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(4): 255-257
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 121(4): 303-308
- Kazaki M, Aumi T, Kazuro I, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2): 179-181

# 1 例铜绿假单胞菌合并烟曲霉菌肺部感染患者的个体化治疗

徐陈琛<sup>1</sup> 储晓晓<sup>2</sup> 郭少波<sup>1</sup> 汪晓娟<sup>1</sup>

(1. 阜阳市人民医院药剂科 安徽阜阳 236000; 2. 阜阳市肿瘤医院药剂科)

**摘要** 本文报道临床药师通过全程参与 1 例铜绿假单胞菌合并烟曲霉菌肺部感染的临床治疗,通过患者进本情况与病情变化及时调整药物,并为患者制定个体化的抗感染治疗方案,取得了满意的临床疗效。在临床治疗中体现了临床药师的价值,提高了治疗的安全性和有效性。

**关键词** 铜绿假单胞菌;烟曲霉菌;肺部感染;个体化治疗

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)08-0562-04

## A Case of *Pseudomonas Aeruginosa* Complicated with Pulmonary Infection of *Aspergillus Fumigatus*: Individualized Treatment

Xu Chenchen<sup>1</sup>, Chu Xiaoxiao<sup>2</sup>, Guo Shaobo<sup>1</sup>, Wang Xiaojuan<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China;

2. Department of Pharmacy, Fuyang Cancer Hospital

**ABSTRACT** This article reports that the clinical pharmacist has been fully involved in the clinical treatment of one case of *pseudomonas aeruginosa* complicated with pulmonary infection of *aspergillus fumigatus*, adjusted the drugs timely according to the patient's progress and disease changes, and made individualized anti-infection treatment plan for the patient, and achieved satisfactory clinical effect. The value of clinical pharmacist is reflected in clinical treatment, and the effectiveness, safety and rationality of treatment are improved.

**KEY WORDS** *Pseudomonas aeruginos*; *Aspergillus fumigatu*; Pulmonary infection; Individualized treatment

铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)属于革兰阴性菌,烟曲霉菌(*aspergillus fumigatus*)是曲霉菌属的一种,两者在自然界分布广泛,在水、空气、人体呼吸道、肠道均有分布。由于两者属于条件致病菌,一般在医院内感染较多。两者混合感染不常

见,一旦出现往往为临床治疗带来一定的困难。PA 会抑制烟曲霉孢子期和菌丝期,对形成的生物被膜则抑制减弱,所以在临床上可能给尽早确诊烟曲霉感染带来一定的困难<sup>[1]</sup>。本文报道 1 例 PA 合并烟曲霉肺部感染的病例,从治疗方案确定、基因型测

通讯作者:汪晓娟 Tel:13965562345 E-mail:1074668246@qq.com

14 Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A, et al. Pharmacokinetics of repeated dosing of linezolid in a hemodialysis patient with chronic renal failure[J]. J Infect Chemother, 2008, 14(2): 156-160

15 Egle H, Trittler R, Kummerer K, et al. Linezolid and rifampin: drug interaction contrary to expectations? [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77(5): 451-453

16 Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4605-4610

17 Cojutti P, Maximova N, Cricchiutti G, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation

[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(1): 198-206

18 Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(9): 2775-2780

19 Dong HY, Xie J, Chen LH, et al. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(6): 1029-1035

20 Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2334-2343

(2020-03-21 收稿 2020-04-22 修回)