

临床药师对1例重症急性胰腺炎患者抗感染治疗的药学监护

贺沙沙^{1*}, 王燕萍^{2#}(1. 甘肃中医学院附属医院药剂科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)18-1716-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.18.32

摘要 目的: 对重症急性胰腺炎患者合理选择抗菌药物进行药学监护。方法: 通过临床药师的参与, 结合重症急性胰腺炎治疗原则及并发症处理原则, 分析治疗方案, 为1例重症急性胰腺炎患者制订个体化的药学监护计划并实施全程抗感染治疗药学监护。结果: 患者在重症医学科(ICU)治疗2周后, 体温下降为37.6℃, 查血象较前明显下降, 各项生命体征平稳, 转出ICU, 入普外科继续巩固治疗。结论: 对重症急性胰腺炎患者实施抗菌药物药学监护, 可及时发现并规范患者的抗菌药物治疗问题, 避免了严重后果的出现, 提高了药物治疗安全性和有效性。

关键词 重症急性胰腺炎; 抗菌药物; 临床药师; 药学监护

Pharmaceutical Care for Anti-infective Treatment of a Case of Severe Acute Pancreatitis by Clinical Pharmacist

HE Sha-sha¹, WANG Yan-ping²(1. Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Gansu College of TCM, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide pharmaceutical care for reasonable selection of antibiotics in patients with severe acute pancreatitis. METHODS: Through the participation of clinical pharmacists, combined with treatment principles and complications processing principle for severe acute pancreatitis, then by analyzing treatment regimen, a individual pharmaceutical care plan for a patient with severe acute pancreatitis was established and the whole course of anti-infective therapy pharmaceutical care was implemented. RESULTS: After 2 weeks of treatment in ICU, the patient's body temperature dropped to 37.6℃, and hemogram decreased significantly than before; the vital signs were stable, then the patient was transferred out of the ICU and continued to be treated in the general surgery department. CONCLUSIONS: By providing pharmaceutical care of anti-infection drugs for patients with severe acute pancreatitis, the problems about the antibiotics treatment of patients can be identified and standardized in time, then the serious consequences would be avoided, safety and effectiveness would be improved also.

KEY WORDS Severe acute pancreatitis; Antibiotics; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

展工作是有一定帮助的。氨酚羟考酮是复方的西药制剂, 成分和含量均明确, 这类复方制剂较多, 药师应掌握其成分及含量, 以免复方制剂中的单剂量药物对治疗过程产生不必要的影响。而新癬片为中成药, 如果不加留意, 很容易就忽略了其中的西药成分叫咪嗪辛。这类药物属于含西药成分的中成药, 药师在掌握药品的时候更要加以重视。类似药物还有含有格列本脲的消渴丸、含有可乐定和氢氯噻嗪的珍菊降压片等。

3.2 摆正临床药师的位置, 做好本职工作

临床药师作为药物治疗团队中的一员, 作用是不容小觑的, 但是也不能过分夸大了自身的作用, 要摆正临床药师的位置。笔者认为, 临床药师应该将自己定位成医师的助手, 医疗团队的军师, 可以对治疗过程出谋划策来参与药物治疗, 但最终的决策权仍在医师手中。临床药师提出药学建议未被完全采纳的情况, 是可以理解的。这时我们药师要做的就是最大限度地发挥自己的作用, 对药物治疗的全过程进行监护, 即使在建议未被完全采纳的情况下, 也要为治疗的顺利开展继续出谋划策, 重点关注患者的治疗效果。

3.3 发挥药师作用, 加强对药品不良反应的监护工作

化疗药物引起恶心呕吐时常伴有唾液分泌增加、心动过

速、出冷汗等植物神经功能紊乱的情况。呕吐可导致嘴唇干燥、尿少、口渴等脱水症状, 止吐药也会产生头痛、嗜睡、肌肉强直等不良反应。应严密观察上述药品不良反应, 详细记录, 及时汇报医师, 以便调整药物剂量和给药间隔。通常化疗结束后, 恶心、呕吐反应会消失, 也有少数患者恶心、呕吐会延迟发生在化疗后24~72h。因此仍应多与患者交谈, 嘱适当起床活动, 摆脱化疗的阴影, 使机体在化疗后能尽快康复。临床药师应凭借其对于药品不良事件的敏锐专业视角, 在药物治疗过程中发现并鉴别特殊的药品不良反应, 及时正确地干预不良反应, 减少对患者的不良影响, 为患者治疗的顺利进行保驾护航。

参考文献

- [1] Darmani NA, Crim JL, Janoyan JJ, et al. A re-evaluation of the neurotransmitter basis of chemotherapy-induced immediate and delayed vomiting: evidence from the least shrew[J]. *Brain Res*, 2009(1248):40.
- [2] 徐宏彬, 李玲. 吉西他滨治疗非小细胞肺癌的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(8):706.
- [3] 吴洪斌, 潘丽琴, 刘加藏. 吉西他滨的不良反应及其防治[J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 4(3):176.
- [4] 殷家福. 卡铂的不良反应80例临床分析[J]. *吉林医学*, 2011, 32(24):5002.
- [5] 穆殿平, 呼自顺, 刘新. 我院2003—2006年非甾体抗炎药动态分析与评价[J]. *中国药房*, 2007, 18(17):1300.

(收稿日期:2012-11-14 修回日期:2012-12-28)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床合理用药。电话: 0931-8635965。

E-mail: viewshasha1@163.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床合理用药。电话: 0931-8625200。E-mail: wangyp317@sina.com

重症急性胰腺炎(SAP)是临床上十分凶险的疾病。临床研究显示,40%~70%的SAP患者继发胰腺感染,在死亡病例中80%的死因与胰腺感染有关^[1-2]。发生SAP后,不但胰腺感染发生率高,而且在病程中还可合并呼吸道、泌尿道、各种导管相关性感染,甚至脓毒症,直接影响预后。本例SAP患者的治疗过程中,临床药师全程参与,依据患者病情制订个体化给药方案并进行药学监护,协助医师使患者转危为安,充分发挥了临床药师在药物治疗中的作用。

1 病例资料

患者,男性,39岁,身高172 cm,体质量65 kg,因入院前4 d进食后出现上腹部胀痛,并于入院前2 d加重,于当地医院急诊行上腹CT示:急性胰腺炎,收住入院,予以抑酸、抑酶、抗感染及对症支持治疗,症状未见明显缓解,转入我院重症医学科(ICU)进一步治疗。

入院当天实验室检查示(2012年7月17日):白细胞(WBC)25.39×10⁹L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)85.2%,天冬氨酸氨基转移酶(AST)87 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)320 U/L,血糖(GLU)14.40 mmol/L,尿素氮(BUN)11.13 mmol/L,肌酐(Cr)162.0 μmol/L;血淀粉酶1 138 U/L,尿淀粉酶2 233 U/L;APACHE II评分25分(>8分);依外院CT检查分析,患者胰腺CT分级E级。入院明确诊断为SAP。

既往病史:“胆结石”病史4年,结石直径最大约14 mm;有2型糖尿病史,未正规治疗。

2 抗感染治疗分析及药学监护

2.1 预防用药阶段

患者入院予禁食禁水,胃肠减压,并以埃索美拉唑钠静脉滴注预防应激性溃疡,奥曲肽、乌司他丁静脉持续泵入抑酶,全肠外营养(TPN)支持,氨溴索静脉滴注化痰,胰岛素静脉泵入降血糖,还原型谷胱甘肽保肝,抗菌药物预防感染等治疗(中心静脉置管,呼吸机辅助呼吸)。

2010年国际胰腺病学联合会制定了急性胰腺炎的循证医学指导建议:对CT证实的坏死性胰腺炎应用预防性抗菌药物能降低感染率(证据级别为A级);日本胰腺炎协会最新制定的指南(2010年)指出,预防性使用广谱抗菌药物能在胰腺组织达到有效浓度,可减少相关感染并发症的发生率(证据级别为B级)。因此,可以预防性使用抗菌药物。由于SAP继发细菌感染的致病菌主要为革兰阴性菌和厌氧菌等肠道常驻菌,抗菌药应用应遵循:抗菌谱为革兰阴性菌和厌氧菌为主、脂溶性强、有效透过血胰屏障等三大主要原则^[3]。

该患者入院后临床医师初始给予头孢呋辛3 g, ivgtt, q8h, 联合奥硝唑氯化钠250 mg, ivgtt, qd, 预防继发感染。该预防用药方案不合理,其一为奥硝唑氯化钠注射液用药剂量、时间间隔不合理。其二,头孢呋辛为第2代头孢菌素类抗菌药物,虽然对革兰阴性菌具有抗菌活性,但对于存在易诱发威胁生命的重症感染来说,其抗菌力度不强;并且对于SAP穿透胰腺组织能力较差,无法在胰腺组织达到有效血药浓度,达不到预防感染的目的。因此,在初始药物选择上,临床药师建议医师可以根据患者临床诊断,并结合患者肝肾功能有损、既往有2型糖尿病史等生理病理状况,选择肝肾毒性相对较小、对血糖影响较小的第3代头孢菌素联合奥硝唑预防胰腺感染。但医师鉴于第3代头孢菌素为本科室常用品种,易诱导产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)细菌的产生,未予采纳。同时临床药师还应提醒医师调整奥硝唑氯化钠注射液用法用量为每12 h静脉滴

注0.5 g,以免剂量不足而达不到用药的目的。

2.2 经验性抗感染治疗阶段

2012年7月24日患者出现夜间发热,体温达39.2℃,寒战,予物理降温。查血常规示:WBC 31.7×10⁹L⁻¹, N% 89.3%;血淀粉酶170 U/L。行腹部CT,留血、腹水培养。临床诊断:患者并发严重腹腔感染,进入感染性休克期。目前仍在服用头孢呋辛联合奥硝唑抗感染。临床药师对用药方案审核后提出胰腺感染主要来源于结肠的细菌移位、胆管的污染及十二指肠细菌逆流至胰腺并通过全身循环血行弥散所致,主要为革兰阴性杆菌或革兰阴性杆菌与厌氧菌的混合感染。头孢呋辛虽然对革兰阴性菌具有抗菌活性,但对于威胁生命的重症感染其抗菌力度不强,并且穿透胰腺组织能力较差,无法在胰腺组织达到有效血药浓度。而对于重症患者在获得细菌培养结果之前应“重锤猛击”,早期给予广谱抗菌药物治疗,尽可能覆盖所有最可能的致病菌,如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和产ESBLs或头孢菌素酶(AmpC)的肠杆菌科细菌。另外,据文献报道^[4],奥硝唑具有良好的脂溶性,体内分布广泛,在胰腺中有良好的分布,对血胰屏障具有良好的通透性,值得向临床推荐用于预防和治疗胰腺感染。但该病例中,奥硝唑氯化钠注射液单次给药剂量和日次数不够,这也是未能达到预防感染目的的原因之一。

该患者入住ICU, APACHE II为25分,机械通气,体内留置导管(包括尿管、胃管、中心静脉导管和动脉导管),感染严重。2012年7月24日复查该患者血生化亦提示BUN 10.54 mmol/L, Cr 171.0 μmol/L、肾功能不全。亚胺培南/西司他丁钠主要用于严重感染,因对肾功能影响小,故也常用于肾功能不全合并严重感染者^[5]。因此,药师建议换用亚胺培南/西司他丁钠0.5 g溶于100 ml不含有乳酸盐的稀释液中静脉滴注, q6h, 每次滴注时间应不少于20 min;如患者在滴注时出现恶心症状,可减慢滴注速度,症状严重时考虑换药;并结合CT扫描结果进行有效引流。医师采纳。

2.3 目标性抗感染治疗阶段

患者使用亚胺培南/西司他丁治疗5 d后(2012年7月30日),仍发热,体温最高达38.5℃,血象仍高:WBC 29.73×10⁹L⁻¹, N% 90.9%。血培养电话回报真菌感染,腹水3次培养出光滑假丝酵母菌,对氟康唑、两性霉素、酮康唑敏感。患者具备真菌感染的证据,临床药师根据患者状况及药物作用特点,建议临床医师选择卡泊芬净抗真菌治疗。这是由于:(1)光滑假丝酵母菌对氟康唑有不同程度的耐药,治疗时不应选择氟康唑^[6];另外,患者肝酶高,提示肝功有损,而唑类抗真菌药均有不同程度的肝损害,也是不选择氟康唑的原因之一。(2)两性霉素B毒副作用多,使用过程中常出现高热、寒战、呕吐、静脉炎、低钾血症及肝肾功能损害等毒性反应;两性霉素B脂质体的肾毒性及注射相关并发症少,但本院药房没有该药,故未选择。(3)卡泊芬净不良反应较少、无肾毒性、肝毒性小、药物相互作用少、耐药率低;另外,2009年美国感染性疾病协会(IDSA)指南中^[7],确诊念珠菌病(非中性粒细胞减少患者)的治疗推荐首选药物中包括卡泊芬净。因此药师建议使用卡泊芬净抗真菌治疗,并建议第1天给予单次70 mg负荷剂量,使用生理盐水或乳酸钠林格溶液250 ml作为溶媒,随后每天给予50 mg的剂量,使用生理盐水或乳酸钠林格溶液250 ml作为溶媒,并需要1 h的时间经静脉缓慢地输注给药。治疗3 d后,患者体温下降为37.6℃,查血象示WBC 13.91×10⁹L⁻¹, N% 88.5%,较前明显下降。患者病情稳定,转出ICU,入普外科继续巩固治疗。

3 分析

该患者入院诊断为SAP,全身状况较差,为减少继发感染,临床初始选用头孢吡辛联用奥硝唑预防感染。由于抗菌药物是通过胰管和胰液的弥散到达坏死的胰腺组织,因此选择抗菌药物须遵循药效学与药动学结合的原则,即能够通过血胰屏障,在胰液及胰腺组织内达到有效的治疗浓度,能有效杀灭或抑制致病菌;还要考虑药物在血液及周围组织液中的浓度,因为感染不仅局限于胰腺内,还向周围组织扩散,容易形成败血症以及胆道内感染等。还应注意,对于威胁生命的重症感染应“重拳猛击”,及时控制感染来挽救生命。由此可见,无论是预防用药还是治疗用药,选用头孢吡辛抗感染从药动学及药效学方面都不是最佳选择。药师建议换用亚胺培南/西司他丁钠,对可能引起感染的肠道细菌有效且可在相关组织达有效浓度,抗菌力度强。随着临床药师继续教育的深化及临床药师知识水平的提高,往往忽视了对最基本的给药剂量及频次的监护,因此,该病例前期奥硝唑氯化钠注射液单次给药剂量及频次不足也是预防感染失败的原因所在。在抗真菌治疗时,临床药师在药物选择上结合患者疾病状况和药物作用特点,建议临床选择针对性强、毒副作用小的卡泊芬净,临床医师完全采纳。

4 讨论

SAP的早期死亡率逐渐降低,感染已上升为SAP死亡的主要原因,占SAP死亡总数的80.0%以上^[6]。SAP的死亡高峰主要在急性期和残余感染期,而残余感染的发生与早期治疗密切相关。重视SAP早期治疗是改善患者预后、降低病死率的关键。后期多数SAP患者会出现严重感染,在重症感染时期,患者病情危重而进展迅速,常伴多器官损伤,此时抗感染应选择疗效肯定、耐药率低、不良反应少的抗菌药物,并要足量给药,迅速控制病情,争取抢救时间。另外,根据不同感染部位选择组织浓度高的药物,并根据PK/PD理论制订合适的给药方案;同时,特殊患者,包括肝、肾功能异常者、老年人,抗菌药物的剂量应根据血清肌酐清除率及肝功能情况作适当调整。

不容忽视的是,广谱抗菌药的应用与肠道微生物生态改变存在密切关系,而SAP真菌感染多为肠源性条件致病性真菌,多在细菌感染基础上发生,以双重感染形式存在。SAP发

病早期预防性应用抗菌药物或完全依靠抗菌药物治疗,胰周组织发生坏死未能及时清除引流感染灶,使真菌感染发生率上升。另外,尽早地给予肠内营养支持也能使肠黏膜的机械屏障不至受损,肠道固有菌群正常生长,维持了生物屏障的作用,同时肠道菌丛正常生长,维持了肠道菌群的平衡,不仅能明显控制急性期反应,还可改善黏膜屏障和免疫防御能力,减少感染等并发症^[9]。因此,对于SAP患者的治疗,积极的支持治疗和良好的护理也是必不可少的。

总而言之,临床药师在工作中应充分发挥把关作用,规范临床合理使用抗菌药物,并关注患者具体疾病状况,合理地个体化使用抗菌药物,增强抗菌疗效,减少不良反应,减缓细菌耐药的产生。

参考文献

- [1] 黄勋,吕新生.重症急性胰腺炎的抗菌药物应用[J].中国普通外科杂志,2007,16(5):488.
- [2] Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2002, 2(6):565.
- [3] 诸慧,金剑,肖忠革,等.急性重症胰腺炎继发感染中抗菌药的合理应用[J].中国药师,2010,13(1):131.
- [4] 祁金文,马珂,吴远航.奥硝唑对大鼠血胰屏障通透性的研究[J].中国现代应用药学,2006,23(5):425.
- [5] 汪柯,林阳,韩敏,等.连续性肾替代治疗患者亚胺培南/西司他丁的药动学研究进展[J].中国药房,2009,20(8):623.
- [6] 中华医学会重症医学分会.重症患者侵袭性真菌感染诊断与治疗指南:2007[J].中华内科杂志,2007,46(11):960.
- [7] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5):503.
- [8] 王燕萍,李德榜,董春禄.国产美罗培南与进口亚胺培南/西司他丁预防重症急性胰腺炎腹腔感染的随机对照研究[J].中国药房,2012,23(18):1682.
- [9] 胡轶鹏,陈兵.急性重症胰腺炎患者营养支持的临床研究[J].临床荟萃,2011,26(13):1124.

(收稿日期:2012-11-19 修回日期:2012-12-26)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌主持召开人感染H7N9禽流感疫情防控工作领导小组第5次会议

本刊讯 2013年4月10日下午,国家卫生和计划生育委员会主任李斌主持召开人感染H7N9禽流感疫情防控工作领导小组第5次会议,传达国务院常务会议精神,研究贯彻落实措施,部署下一步疫情防控工作。

李斌说,4月10日上午李克强总理主持召开国务院常务会议,要求以对人民群众生命健康高度负责的精神继续做好人感染H7N9禽流感防控工作。我们要认真学习和贯彻落实国务院常务会议精神 and 李克强总理的讲话要求,强化联防联控工作机制,全面落实好各项防控措施。一是要统筹做好疫情防控督导检查工作,进一步加强对疫情发生地防控工作的督导检查力度,指导上海、江苏、浙江、安徽加强区域联防联控工作机制,加强信息沟通和措施联动,确保各项防控措施落到实处。二是继续全力救治患者。切实加强疫情发生地区的医疗救治工作,重心下移,强化基层医疗机构医务人员的培训,并

分级分类指导地方,提高基层医疗卫生机构的检测和诊断治疗能力,加强危重症患者的救治工作,有效发挥中医药的作用,尽最大努力减少死亡。三是抓好各项防控措施落实。在疫情发生地,要强化各项防控措施,加强病例监测报告,加强对疾病的早期诊断和治疗,抓好密切接触者的追踪与医学观察。在全国面上,加强不明原因肺炎监测和相关应对准备,积极开展爱国卫生运动,加强环境卫生整治,倡导文明健康生活方式。四是继续做好信息发布和新闻宣传工作。及时发布疫情和防控工作信息,让公众了解疫情的真实情况,理解和支持采取的防控措施。加强科学防控知识的宣传,提高公众自我防护能力。五是要进一步加强科学研究,加快开展病原学、流行病学、临床等方面的研究,做好疫苗、药物研发等研究准备,为下一步疫情防控提供技术保障。