

临床药师参与1例慢性胰腺炎急性发作患者ERCP术后败血症的治疗实践

张文渊^{1,2*}, 黎颖然², 黄 民¹, 李运景²(1. 中山大学药学院, 广州 510006; 2. 中山市人民医院, 广东 中山 528403)

中图分类号 R97;R576 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0691-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.41

摘要 目的:总结临床药师参与慢性胰腺炎急性发作患者内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)后败血症治疗的经验。方法:临床药师通过参与1例慢性胰腺炎急性发作患者ERCP术后败血症患者的会诊工作,针对患者治疗过程中出现的反复发热,临床药师先后建议给予头孢哌酮/舒巴坦3.0 g, ivgtt, q8 h; 亚胺培南0.5 g, ivgtt, q8 h或q6 h; 注射用哌拉西林/他唑巴坦钠4.5 g, ivgtt, q8 h; 针对抗菌药物相关性腹泻临床药师建议停用抗生素并加用布拉氏酵母菌0.5 g, po, bid调节肠道菌群。结果:经过43 d的治疗,患者的感染及腹泻得到控制,病情好转出院。结论:临床药师参与临床诊疗有利于患者的康复。

关键词 临床药师; 胰腺炎; 败血症; 大肠埃希菌

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Sepsis Treatment for a Patient with Acute Attack of Chronic Pancreatitis after ERCP

ZHANG Wen-yuan^{1,2}, LI Ying-ran², HUANG Min¹, LI Yun-jing²(1. College of Pharmacy, Zhongshan University, Guangzhou 510006, China; 2. Zhongshan People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the experience of clinical pharmacists participating in sepsis treatment for a patient with acute attack of chronic pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). METHODS: Through participating in consultation of sepsis treatment for a patient with acute attack of chronic pancreatitis after ERCP, according to repeated fever during treatment, clinical pharmacists suggested using cefoperazone and sulbactam 3.0 g, ivgtt, q8 h; imipenem 0.5 g, ivgtt, q8 h or q6 h; Pailaxilinna/Tazobactam sodium for injection 4.5 g, ivgtt, q8 h. Due to antibiotics-related diarrhea, clinical pharmacist advised to stop taking antibiotics but use *Saccharomyces boulardii* 0.5 g, po, bid additionally to regulate intestinal microflora. RESULTS: After 43 days of treatment, the infection and diarrhea had been controlled, and the patient discharged from the hospital after recovery. CONCLUSIONS: The participation in clinical treatment by clinical pharmacists is conducive to the rehabilitation of patients.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Pancreatitis; Sepsis; *Escherichia coli*

耐药率不断升高,现推荐剂量为0.5 g,每日2次,推荐疗程也为10~14 d。如果不对患者特别交代,对于参考药品说明书用药的患者就有可能导致治疗失败。药师掌握有大量、专业的药学信息,充分利用与患者的简短交流机会,向患者特别交代与药品说明书不一致的地方,既能弥补药品说明书的太过专业与不及时性等不足,减少药品不良反应的发生率,也能消除患者对药品不良反应的担忧^[6],增加患者的用药依从性,提高治疗成功率。

随着现代医药技术的快速发展,患者对医药服务水平的要求日益增高,不仅要求药师熟练掌握药学专业知识,还应了解相关医学专业知识及最新发展动态,掌握用药教育技巧,提高用药教育质量,改善患者的用药依从性。因此,药师应以患者为中心,提供1 min以上有效的药学信息服务的模式,向患者讲解治疗的必要性,每一种药物的用法、用量、疗程、注意事项,以及可能发生的药品不良反应与如何避免和处置药品不良反应等药学信息,并耐心、详细解答患者的用药疑问,保障患者的

用药安全,提高患者的用药依从性,提升药学服务水平。

参考文献

- [1] Cramer J, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions[J]. *Value Health*, 2008, 11(1): 44.
- [2] 王衍洪,李海燕,陈平,等.影响患者用药依从性的因素及对策[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(21): 15.
- [3] 刘文忠,谢勇,陈红,等.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(10): 832.
- [4] 万同己.幽门螺杆菌根除治疗的失败原因及其防治对策[J]. *中国热带医学*, 2007, 7(9): 1 590.
- [5] 似健敏,王杭勇,蔡建庭,等.中国人溃疡病流行状况及其治疗依从性[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(3): 153.
- [6] 魏理,李捷,罗红英,等.药学服务对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者用药依从性的影响[J]. *中国药房*, 2013, 24(14): 1 316.

* 博士后。研究方向:临床药学。电话:0760-89880369。E-mail: zwykl@qq.com

(收稿日期:2014-02-21 修回日期:2014-05-06)
(编辑:刘 艺)

慢性胰腺炎是指各种病因引起的胰腺组织和功能不可逆的慢性炎症性疾病,临床以反复发作的上腹痛和/或胰腺外分泌功能不全为主要表现,其在急性发作期的治疗原则同急性胰腺炎^[1]。内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)广泛应用于胰胆疾病的诊断和治疗,然而ERCP属于侵入性操作,术后有可能产生感染、出血、穿孔等并发症,其中败血症多发生于胆管明显狭窄或梗阻,特别是引流不彻底的患者,在造影术后出现寒战、高热、腹痛、黄疸加深等症状,严重者甚至出现感染性休克^[2]。本文总结了临床药师参与1例慢性胰腺炎急性发作患者ERCP术后败血症治疗的经验,以供同行参考。

1 资料来源

男性患者,31岁,1年半前诊断为急性胰腺炎,此后因胰腺炎反复发作多次住院治疗,此次因进食油腻食物出现持续性剑突下疼痛,伴呕吐多次入院。既往史:1年前诊断为继发性糖尿病;2013年7月发现高脂血症。入院查凝血、肾功能、电解质、心酶无异常。血常规示白细胞(WBC) $14.59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞占比(NEUT%) 87.44%,中性粒细胞绝对值(NEUT) $12.76 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,超敏C反应蛋白(sCRP) 81.79 mg/L,淀粉酶(AMY) 638.8 U/L,脂肪酶(LPS) 743.4 U/L,总胆红素(TB-K) $39.3 \mu\text{mol/L}$,直接胆红素(DB-K) $12.4 \mu\text{mol/L}$ 。查尿常规示细菌 $306.8 \mu\text{l}^{-1}$ 。入院诊断:慢性胰腺炎急性发作、胰腺假性囊肿、胆总管下段炎性狭窄、胆囊结石、继发性糖尿病、高脂血症、尿路感染。予禁食、抑酸、抑制胰腺分泌、改善循环、补液等治疗。

临床医师于2013年12月14日开始使用头孢地嗪钠 1 g, ivgtt, bid+甲硝唑 0.5 g, ivgtt, bid 抗感染治疗。12月16日血常规示 WBC $7.74 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 79.04%, NEUT $6.12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。12月22日血常规示 WBC $4.48 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 72.51%, NEUT $3.25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。于12月30日行内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP),当日血常规示 WBC $3.59 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 75.51%, NEUT $2.71 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。2014年1月1日出现发热,最高体温 $39.5 \text{ }^\circ\text{C}$, CRP 68.3 mg/L, WBC $4.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 94.04%, NEUT $4.51 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。

2 临床药师参与会诊

术后高热,考虑患者术后出现逆行感染,临床药师建议改用头孢哌酮舒巴坦 3.0 g, ivgtt, q8 h 经验性治疗,加用复合乳酸菌胶囊 2 粒, po, tid, 复方谷氨酰胺肠溶胶囊 2 粒, po, tid, 补充益生菌并保护肠黏膜,预防抗菌药物相关性腹泻,医师采纳建议。1月4日患者病情恶化,出现恶心呕吐症状,体温 $39.4 \text{ }^\circ\text{C}$, 血压 90/51 mm Hg (1 mm Hg = 133.322 Pa), 腹紧张,左上腹痛明显,医师考虑感染性休克,予紧急对症处理,经处理患者病情好转。临床药师考虑血培养,结果提示超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌感染,目前抗感染治疗无效,患者症状较重,血培养提示亚胺培南敏感,建议立刻改用亚胺培南 0.5 g, ivgtt, q8 h 抗感染治疗,医师采纳建议。

1月4日血常规示 WBC $7.88 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 81.14%, NEUT $6.39 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。1月5日重症感染2项显示:白细胞介素(IL)-6 15.92 pg/ml,降钙素原(PCT) 2.7 ng/ml。使用亚胺培南治疗几天后,患者发热峰值稍有下降,1月7日最高体温仍有 $38.8 \text{ }^\circ\text{C}$ 。临床药师考虑到1月3日复查的血培养结果提示大

肠埃希菌耐药程度上升,目前治疗方案有效,但是热峰下降缓慢,遂建议将亚胺培南剂量调整为 0.5 g, ivgtt, q6 h 抗感染,医师采纳建议。1月10日血常规示 WBC $13.66 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 86.74%, NEUT $11.85 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。

1月13日,患者行ERCP+鼻胆管置入术(ENBD)术。1月14日医师考虑到患者近3 d 体温平稳,最高体温 $37.5 \text{ }^\circ\text{C}$,遂将亚胺培南调整为 q8 h。1月15日,患者又出现发热,最高体温达到 $38 \text{ }^\circ\text{C}$ 。临床药师建议恢复 q6 h 给药。1月16日,患者体温最高达到 $39 \text{ }^\circ\text{C}$,当日血常规示 WBC $11.99 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 82.04%, NEUT $9.84 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, CRP 30.1 mg/L。1月17日,患者最高体温降至 $37.4 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

1月20日,医师考虑ERCP术后,亚胺培南抗感染足疗程,且近几日无发热,血培养阴性,与临床药师协商调整抗菌药物。临床药师考虑到二次血培养提示大肠埃希菌耐药性上升,患者术后反复发热,建议维持目前方案多观察 2~3 d。1月23日血常规示 WBC $6.54 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 64.24%, NEUT $4.2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, CRP 68.0 mg/L, 体温最高 $37.6 \text{ }^\circ\text{C}$ 。临床药师建议使用注射用哌拉西林/他唑巴坦钠 4.5 g, ivgtt, q8 h 降阶梯治疗。1月27日血常规示 CRP 21.7 mg/L, WBC $7.71 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 78.41%, NEUT $6.05 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。2月4日血常规示 WBC $6.02 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, NEUT% 79.41%, NEUT $4.78 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, CRP 7.27 mg/L。2月7日胃镜显示胆管下段良性狭窄,并进行胆管内支架更换术(ERCP+ERBD),拔除鼻胆管。2月8日患者出现腹泻,大便常规阴性,大便球杆菌比为 20/80,真菌孢子 2+, 脂肪球 2+, 医师诊断为抗菌药物相关性腹泻。临床药师建议停用抗菌药物并加用布拉氏酵母菌 0.5 g, po, bid 调节肠道菌群,患者经对症治疗后好转。2月13日因病情好转出院。

3 讨论

感染是ERCP最严重的并发症之一,发生率在 1.4% 左右,感染后病死率高达 7.85%^[3]。大部分患者在ERCP前不需要使用抗菌药物预防感染,但如果患者伴有硬化性胆管炎、胰腺假性囊肿,以及免疫抑制等情况应该预防性使用抗菌药物^[4]。ERCP术后,对于确定胆管已经引流干净的患者,没有必要应用抗菌药物,除非患者有硬化性胆管炎或者术后胆管狭窄^[5]。抗菌药物的抗菌谱要覆盖肠道革兰阴性菌,能够降低ERCP术后感染的抗菌药物包括头孢菌素、氨基苷类及喹诺酮类^[6]。其中喹诺酮类能覆盖大部分致病菌,同时给药方便、副作用小,在预防ERCP术后感染方面有优势^[7]。

该患者尽管ERCP术前一直使用抗菌药物,仍然发生了ESBL⁺菌败血症,可能与患者现病史和既往史多次使用头孢地嗪有关。有证据表明,既往使用第三代头孢菌素将显著增加ESBL⁺菌败血症的风险^[8]。患者入院时体温正常,血象偏高,尿常规细菌略高于正常值、白细胞正常,使用头孢地嗪 2 d 后体温正常,仅有血象 NEUT% 偏高,可以考虑监测 CRP、PCT 等感染指标,调整抗菌药物。

患者术后高热,表明致病菌可能产 β -内酰胺酶,甚至是ESBL。较多证据表明, β -内酰胺酶抑制剂合剂和碳青霉烯在治疗ESBL⁺肠杆菌败血症方面,病死率差异无统计学意义^[9]。但一般考虑碳青霉烯作为重症ESBL⁺肠杆菌感染的首选^[10]。因ESBL⁺致病菌可能会发生膜孔蛋白的丢失,导致 β -内酰胺酶抑

制剂的活性降低^[11],而碳青霉烯类药物对ESBL酶高度稳定,没有“接种效应”,并且组织分布好^[12]。一项涉及7个国家的大型研究显示,使用碳青霉烯类药物治疗败血症,14 d死亡率明显低于使用其他体外敏感的抗菌药物^[13]。

通常认为ERCP术是安全、有效的,然而患者在治疗过程中出现反复发热,可能跟患者有术后感染的危险因素有关,如胰腺假性囊肿、胆管炎性狭窄,使得引流可能不彻底^[14]。在第二次ERCP术时,患者体温稳定多日,但是术后亚胺培南调整为q8 h又出现发热,表明对于此类患者不宜在ERCP术后立刻降阶梯治疗。同时患者有继发性糖尿病,能显著降低机体免疫功能。研究表明,近半数糖尿病患者每年会因为感染问题至少就诊一次,糖尿病患者因感染住院的风险是非糖尿病患者的2.17倍^[15]。糖尿病可引起自然杀伤细胞(NK)的细胞活性和T淋巴细胞亚群CD4⁺/CD8⁺比值下降,抑制中性粒细胞和单核-巨噬细胞系统的功能^[16]。患者此次入院,初始血糖控制较差,临床医师将注射胰岛素从8 U, tid, sc, 逐渐增加到16 U, tid, sc, 并且每晚加用了一剂精蛋白锌重组人胰岛素8 U, sc, 才较理想地控制住了血糖。而胰腺炎继发糖尿病患者的血糖具有明显的脆性,易出现严重低血糖,控制血糖方案需要相对保守^[17]。

长期使用广谱抗菌药物会造成肠道菌群的紊乱,应用益生菌制剂能有效减少抗生素相关性腹泻的风险,其中乳酸菌制剂目前的临床研究最多,证据最为充分^[18]。布拉氏酵母菌是唯一的生理性真菌制剂,不受抗菌药物影响,治疗抗菌药物相关性腹泻疗效肯定^[19]。可能是由于益生菌制剂的预防性使用,该患者抗菌药物相关性腹泻症状并不严重,在停用抗菌药物对症处理后很快好转。

本例患者ERCP术后出现败血症,反复发热,临床药师协助医师为其制订适宜的药物治疗方案,患者最终好转出院,临床药师也从中积累了宝贵的临床经验。同时该病例也提示,临床应慎用第三代头孢菌素,以减少ESBL⁺致病菌感染的风险。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编委会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急诊胰腺炎诊治指南:2013年:上海[J]. 胃肠病学,2013,18(7):428.

[2] Kwak MS, Jang ES, Ryu JK, et al. Risk factors of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography bacteremia [J]. *Gut and Liver*, 2013, 7(2):228.

[3] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8):1781.

[4] ASGE Standards of Practice Committee, Khashab MA, Chithadi KV, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, doi: 10.1016/j.gie. 2014.08.008.

[5] ASGE Standards of practice committee, Anderson MA, Fisher L, et al. Complications of ERCP[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(3):467.

[6] Byl B, Deviere J, Struelens MJ, et al. Antibiotic prophylaxis for infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 1995, 20(5):1236.

[7] Szary NM, Al-Kawas FH. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: how to avoid and manage them[J]. *Gastroenterol Hepatol: NY*, 2013, 9(8):496.

[8] Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(12):1718.

[9] Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, et al. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2):167.

[10] Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices[J]. *Drugs*, 2010, 70(3):313.

[11] Malloy AM, Campos JM. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical brief update[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 30(12):1092.

[12] Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(9):460.

[13] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(1):31.

[14] Lee JG, Lee CE. Infection after ERCP, and antibiotic prophylaxis: a sequential quality-improvement approach over 11 years[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(3):476.

[15] Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(2):510.

[16] 萧正华, 廖军, 刁学廉, 等. 糖尿病合并肺部感染时免疫功能改变及防治感染的重要性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000(5):19.

[17] 邓尚新, 王维, 汪泳, 等. 慢性胰腺炎并发糖尿病患者的循证治疗[J]. 循证医学, 2013, 13(5):281.

[18] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(18):1959.

[19] 张文喜. 布拉氏酵母菌预防儿童抗生素相关性腹泻110例[J]. 中国药业, 2013, 22(9):66.

(收稿日期:2014-07-30 修回日期:2014-10-14)

(编辑:刘艺)