

## 抗感染治疗重症急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征患者1例的药学分析

谢静文<sup>1,2</sup>, 陈文颖<sup>2</sup>, 劳海燕<sup>2\*</sup>

(1. 中山大学附属第六医院 药学部, 广州 510655; 2. 广东省人民医院 药学部 临床药师培训基地, 广州 510080)

**【摘要】** 本文对1例重症急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征患者的抗感染方案进行用药分析。临床药师结合患者临床治疗过程及相关文献, 参与制订抗感染治疗方案, 实施替考拉宁联合美罗培南的抗感染方案, 使得患者症状缓解出院。药师参与重症患者药物治疗方案制定具有积极意义。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 腹腔间隙综合征; 抗感染治疗

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)03-0086-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.020

## Pharmaceutical analysis of antibiotics therapies for one patient with severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome

XIE Jing-wen<sup>1,2</sup>, CHEN Wen-ying<sup>2</sup>, LAO Hai-yan<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; 2. Department of Pharmacy, Training Base of Clinical Pharmacist, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China)

**【Abstract】** Antibiotics therapies in one case of severe acute pancreatitis with abdominal compartment syndrome was analyzed in this article to provide reference for pharmaceutical care. Anti-infective therapeutic regimen consisting of teicoplanin and meropenem was proposed by the clinical pharmacist according to the clinical treatment process and relevant literatures and adopted by the physicians. The patient's symptoms were relieved and the patient was discharged. It was found that clinical pharmacists have a positive impact on medical therapies of critically ill patients.

**【Key words】** severe acute pancreatitis; abdominal compartment syndrome; antibiotics therapies

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 合并腹腔间隙综合征 (abdominal compartment syndrome, ACS) 是一种急重症、预后较差的疾病。SAP 发生 ACS 往往加重内脏低灌注和肠道细菌易位, 促使多器官功能衰竭和感染的发生。在 SAP 中预防性使用抗菌药物尚且存在争议, 治疗方案需要对个体进行具体分析而决策。本文就1例药师参与重症急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征的患者抗感染治疗过程进行分析探讨和文献回顾, 为临床治疗提供参考。

### 1 病例介绍

患者, 男, 54岁, 172 cm, 70 kg, 24.34 kg ·

m<sup>-2</sup>, 因“腹痛、腹胀2 d”由急诊转入广东省人民医院重症医学科。患者剑突下疼痛为主伴腹胀, 偶有泛酸, 呕吐少许胃内容物。入院情况: 体温 36.9℃, 脉搏每分钟 123 次, 呼吸每分钟 15 次, 血压: 119/89 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 嗜睡状态, 急性病面容, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射迟钝。腹膨隆, 腹肌紧张, Cullen 征, 可疑 grey-Turner 征, 中腹部轻度压痛, 肠鸣音每分钟 4 次。少尿。实验室检查: 查血淀粉酶 892 U · L<sup>-1</sup>; 尿淀粉酶 7358 U · L<sup>-1</sup>, 降钙素原 7.56 ng · mL<sup>-1</sup>, C-反应蛋白测定 183.6 mg · L<sup>-1</sup>; 血常规: 白细胞 28.31 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>、红细胞 6.36 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>、中性粒细胞 91%、红细胞压积 0.610、血红蛋白 198 g · L<sup>-1</sup>、

[收稿日期] 2018-09-28

[作者简介] 谢静文, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 抗感染临床药学与药物治疗评价; Tel: (020)38254088; E-mail: pharmlxjw@163.com

[通信作者] \*劳海燕, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (020)83827812 转 36066; E-mail: laohaiyan1208@vip.sina.com

血小板  $225 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血肌酐  $158.35 \mu mol \cdot L^{-1}$ , 白蛋白  $22.5 g \cdot L^{-1}$ 。辅助检查:急诊腹部 CT 示急性胰腺炎,胰周大量渗出,少量腹水。入院诊断:重症急性胰腺炎;多脏器衰竭;高血压 I 级。

## 2 诊疗过程

入院后予以胃肠减压、液体复苏、纠正电解质失衡、抑酸护胃,乌司他丁抗炎,前列地尔改善微循环,胰岛素控制血糖。患者仍有咳黄白痰,腹痛加重,膀胱压 24 ~ 26 cm 水柱,腹围 94 ~ 96 cm,精神烦躁,相继出现血流动力学不稳定、急性肾损伤、腹腔间隔室综合征、肠道麻痹,需要器械通气辅助呼吸。痰涂片及细菌培养结果阴性。临床药师与医师共同协商后,制定抗感染治疗方案:予以替考拉宁 400 mg,每 12 小时 1 次负荷 3 d (第 4 天继以 400 mg,每日 1 次维持)联合美罗培南 1.0 g,每 8 小时 1 次 (持续静脉输注 3 h) 抗感染。治疗至第 7 天后,患者烦躁缓解,腹痛缓解但仍存在,无腹壁紧张,偶气促,神志清,大便尚通畅;予撤除呼吸辅助通气。体温  $36.5^{\circ}C$ , 血压 130/76 mmHg。膀胱压 22 cm 水柱,腹围 90 cm。血淀粉酶  $41 U \cdot L^{-1}$ ;尿淀粉酶  $393 U \cdot L^{-1}$ 。降钙素原  $1.91 ng \cdot mL^{-1}$ , C-反应蛋白测定  $101.6 mg \cdot L^{-1}$ , 血常规:白细胞  $17.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、红细胞  $2.98 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、中性粒细胞 90%、红细胞压积 0.292、血红蛋白  $94 g \cdot L^{-1}$ 、血小板  $217 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 血肌酐  $85.6 \mu mol \cdot L^{-1}$ , 白蛋白  $35.9 g \cdot L^{-1}$ 。治疗后腹部 B 超示:胰腺增大,分布不均;肝前及右髂窝可见游离液性暗区。出院诊断:重症急性胰腺炎,多脏器衰竭,腹腔间隙综合征,高血压 I 级。患者临床症状改善后出院转当地医院继续治疗。

## 3 分析讨论

### 3.1 抗菌药物治疗方案的分析与评价

**3.1.1 适应证与时机** 该例患者入院诊断为重症急性胰腺炎,胆源性感染证据不足,因死亡风险高,液体复苏与抗感染治疗在入院后尽早进行<sup>[1]</sup>。胰腺部位的细菌感染可通过经皮穿刺胰腺细菌细胞学检查或者 B 超评估包裹性积液或气体,胰腺坏死面积等诊断<sup>[2]</sup>,该例患者因未作穿刺引流而预防性使用抗菌药物。该例病例诊断为重症急性胰腺炎合并腹腔间隙综合征,具有死亡风险高、使用机械

通气、静脉导管、尿道管、肠道梗阻麻痹、肠内营养管饲条件差等胰腺外感染高危因素。病程中患者出现呼吸困难且咳黄白痰伴体温较前升高,胸部 X 线片显示肺部渗出,高度怀疑肺部感染。经整体病情评估,有经验性使用抗菌药物指征。目前国内外急性胰腺炎指南对于非胆源性急性胰腺炎的预防性抗菌药物应用尚无统一定论,抗菌药物使用可改善临床症状,对于是否可提高治愈率有争议。

**3.1.2 品种选择** 重症急性胰腺炎的腹腔感染的常见的致病菌有大肠埃希菌、拟杆菌属、肠球菌和金黄色葡萄球菌等<sup>[3]</sup>。患者入院时病情危重,既往使用左氧氟沙星与甲硝唑,抗感染治疗药物需广谱覆盖且广泛分布于组织中。初始抗菌药物选择美罗培南与替考拉宁可覆盖腹腔感染常见革兰阴性杆菌、厌氧菌、肠球菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。替考拉宁对厌氧及需氧革兰阳性菌均有抗菌活性,肾毒性较小,半衰期长,需要使用负荷剂量加速到稳态浓度。美罗培南属于广谱杀菌剂,对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌较敏感,属于急性胰腺炎指南推荐使用抗菌药物时的品种<sup>[2]</sup>。

**3.1.3 用法用量** 替考拉宁消除半衰期约 100 ~ 170 h,因此需要负荷剂量快速达到稳态谷浓度 ( $C_{min}$ )。说明书推荐的肺部及软组织治疗方案为:  $6 mg \cdot kg^{-1}$  约 400 mg,每 12 小时 1 次,负荷 3 次后,以  $6 mg \cdot kg^{-1}$ ,每日 1 次维持。替考拉宁在 3 d 前达到稳态谷浓度,在肾功能受损患者中亦无需调整剂量。该例患者初始用药时急性肾损伤且合并低蛋白血症,替考拉宁的用药剂量是负荷 400 mg,每 12 小时 1 次共 6 剂后,再使用 400 mg,每日 1 次维持。按  $6 mg \cdot kg^{-1}$  负荷剂量,每 12 小时给药 1 次,静脉给药 3 ~ 5 次后,峰浓度 ( $C_{max}$ ) 值范围为 60 ~ 70  $mg \cdot L^{-1}$ ,  $C_{min}$  通常在 10  $mg \cdot L^{-1}$  以上,表明加大负荷总剂量的方式可以达到治疗目标谷浓度以上。临床实际应用过程中常出现负荷剂量不合理的情况<sup>[4]</sup>。研究表明,替考拉宁在治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎时,400 mg,每 12 小时 1 次的高负荷剂量较常规负荷剂量,炎症指标改善更佳,细菌清除率高,总体有效率更高,且不良反应与安全性相当<sup>[5]</sup>。一项替考拉宁治疗老年革兰阳性菌的临床研究中,观察组以 400 mg,每 12 小时 1 次的剂量负荷使用 6 剂,然后以 400 mg,每日 1 次的剂量维持;对照组以说明书推荐的 400 mg,每 12 小时 1

次的剂量负荷使用3剂后,以400 mg,每日1次的剂量维持治疗。结果2组在总有效率、细菌清除率与不良反应发生率上的差异无统计学意义。观察组的谷浓度显著高于对照组的谷浓度,差异有统计学意义 $[(22.04 \pm 1.02) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs. } (13.62 \pm 2.66) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$ <sup>[6]</sup>。由于该患者初始细菌感染情况未明且死亡风险高,使用更高的负荷剂量可能提高疗效。

患者美罗培南采用了常规剂量下延长输注方式用药,美罗培南延长输注时间或持续输注给药能提高细菌清除率。Lorente等<sup>[7]</sup>的研究显示,对于有较高最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的铜绿假单胞菌,延长美罗培南滴注时间达3 h,可较其他方案有更高的细菌清除率。《中国鲍曼不动杆菌诊治与防控专家共识》<sup>[8]</sup>中指出,对一些敏感度下降的菌株(MIC 4~16 mg·L<sup>-1</sup>),可通过延长碳青霉烯类抗菌药物的静脉滴注时间(如每次静脉滴注时间延长至2~3 h)使血药浓度达到MIC的时间延长。Meta分析结果显示,同间断输注相比,持续输注或延长输注可以提高临床有效率和细菌清除率,减少耐药菌的产生,能显著缩短ICU住院时间和碳青霉烯类抗菌药物的用药疗程,且2组间不良反应发生率无显著性差异<sup>[9]</sup>。这种给药策略的有效期仍存在争议,但在重症感染或者分离出或怀疑有不敏感病原菌感染的患者中可能有应用潜力<sup>[10]</sup>。

### 3.2 药学监护

针对该患者的抗感染治疗方案及多脏器损伤的病情,临床药师应重点监测患者治疗期间的效果及不良反应。该病例因故未能进行替考拉宁与美罗培南的血药浓度监测。此外,美罗培南与替考拉宁使用期间需监测肾功能情况。该例患者初始用药时计算血肌酐 $< 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,因该患者未做血药浓度监测,延长负荷剂量经综合治疗临床症状及感染相关指标好转,未出现过敏、肾功能损害加重等不良反应。临床药师应用文献报道重症患者中替考拉宁谷浓度拟合模型, $\lg C_{72h} \text{ 谷浓度} = 1.02 + 0.011 \times \text{总负荷剂量}(\text{mg} \cdot \text{min}^{-1}) - 0.0019 \times \text{肌酐清除率}(\text{mL} \cdot \text{min}^{-1})$ <sup>[11]</sup>,计算得预计该患者治疗期间的谷浓度11~13 mg·min<sup>-1</sup>,可达到目标谷浓度10 mg·L<sup>-1</sup>。经临床药师与医师联合制定的抗感染

方案进行治疗表明,在治疗的初始阶段能改善患者临床症状。

### 4 小结

通过对1例重症急性胰腺炎病例的抗感染方案进行回顾性分析,重症急性胰腺炎的抗菌药物治疗从指征到方案需要从个体化实施,临床药师可协助医师进行药物治疗。

### 【参考文献】

- [1] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版)[J]. 临床外科杂志, 2015, 53(1): 50-53.
- [2] Italian Association for the Study of the Pancreas(AISP). Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(7): 532-543.
- [3] 夏书香,朴艺花,黄媛,等. 急性重症胰腺炎患者腹腔感染病原菌分布与药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2053-2055.
- [4] 赵明,梁良,纪立伟,等. 替考拉宁临床应用合理性分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(3): 57-60.
- [5] 周丽娟,郑惠,刘嘉,等. 不同负荷剂量替考拉宁治疗MRSA感染肺炎患者的临床疗效和安全性评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 313-316.
- [6] 祖育娜,张华,周丽娟,等. 不同剂量替考拉宁治疗老年重症革兰阳性菌感染患者的治疗药物浓度监测与疗效评估[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(23): 5379-5381.
- [7] Lorente L, Lorenzo L, Martín M M, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(2): 219-223.
- [8] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [9] 陈灿,应颖秋,闫盈盈,等. 碳青霉烯类抗菌药物延长或持续输注治疗严重感染的疗效及安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1622-1628.
- [10] Taccone F S, Laupland K B, Montravers P. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics for all critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(10): 1604-1606.
- [11] Byrne C J, Roberts J A, McWhinney B, et al. Variability in trough total and unbound teicoplanin concentrations and achievement of therapeutic drug monitoring targets in adult patients with hematological malignancy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(6). doi:10.1128/AAC.02466-16.

(本文编辑:郭美晨)