

一例胆总管结石伴急性胆管炎患者的用药分析

杨秀荣 吴俊

(竹溪县人民医院 湖北十堰 442300; 茅箭区人民医院 湖北十堰 442300)

Medication analysis of a patient with choledocholithiasis with acute cholangitis

Yang Xiurong Wu Jun

(Zhuxi County People's Hospital, Hubei Shiyan 442300; Maojian District People's Hospital, Hubei Shiyan 442300)

1.前言

急性胆管炎是常见的一种急性胆道系统感染性疾病,流行病学调查结果显示,10%~15%的人群患有胆道结石,其中1%~3%每年发生急性胆囊炎或急性胆管炎,如未及时治疗易导致感染加重,甚至发展为脓毒血症、感染性休克或多器官功能衰竭,并危及生命^[1]。

1.preface

Acute cholangitis is a common acute biliary tract system infectious disease, epidemiological findings showed that 10%~15% of the population with biliary stones, 1% to 3% every year acute cholecystitis or acute cholangitis, such as not treatment easy to aggravate infection, and even develop into sepsis, septic shock or multiple organ failure, and life-threatening [1].

近年来,随着抗菌药物的广泛使用,细菌的耐药性逐渐增加,多重耐药菌的检出率不断升高,急性胆管炎感染的诊治日趋复杂。为此,笔者总结了临床药师参与的1例重症胆总管结石伴急性胆管炎患者抗菌治疗方案调整的过程,为促进临床安全及合理用药提供参考。

2.病例资料

患者,闵某,汉族,男,49岁,身高175cm,体重65kg,否认食物药物过敏史。2021年4月5日23点19分因“腹部疼痛半天”入院,以上腹部为主,为持续性胀痛,放射至后背部,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,无发热、畏寒,肛门停止排便排气,收入普外科治疗。既往史:20年前胆囊结石行胆囊切除术,5年前胆总管结石行手术治疗,有肝内胆管结石病史。入院检查:T 36.5℃,P 74次/分,R 16次/分,BP 108/64mmHg。神志清楚,颈软,痛苦貌,口唇红润,巩膜无黄染,心界不大,心率齐,各瓣膜区未闻及心脏

杂音,肺部呼吸音清,双肺未闻及干湿性啰音,腹平软,胸部及右上腹部可见陈旧性手术疤痕,无胃肠型,上腹部压痛,伴反跳痛,腹肌稍紧张,肝、胆、脾肋下均未触及,双肾区无叩痛,肠鸣音正常,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。

患者住院期间感染相关指标变化趋势图见表1、表2、表3,抗菌药物使用情况、痰液细菌培养及药敏结果见表4、表5。

表1 患者住院期间白细胞计数和中性粒细胞计数变化趋势图

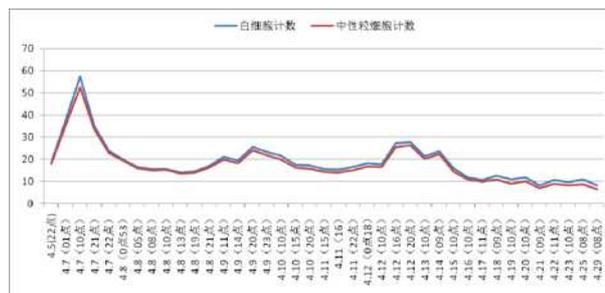


表2 患者住院期间 PCT 变化趋势图

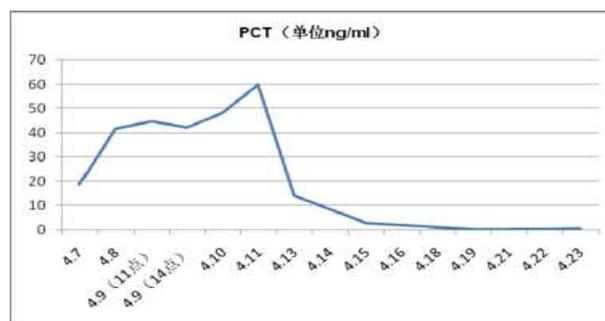


表3 患者住院期间 SAA、CRP 变化趋势图



表4 抗菌药物使用情况

使用时间	抗菌药物
4.6日	注射用头孢曲松 2g ivgtt q12h+盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4g ivgtt qd+奥硝唑氯化钠注射液 0.5g ivgtt q12h
4.7日-4.8日	注射用头孢他啶 2g ivgtt q8h+盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4g ivgtt qd+奥硝唑氯化钠注射液 0.5g ivgtt q12h
4.9日-4.12日	注射用美罗培南 1g+0.9%氯化钠注射液 60ml 微量泵匀速泵入 q8h (20ml/h)+盐酸莫西沙星氯化钠注射液 0.4g ivgtt qd
4.13日-4.19日	注射用美罗培南 1g+0.9%氯化钠注射液 60ml 微量泵匀速泵入 q8h (20ml/h)+注射用盐酸万古霉素 0.5g ivgtt q12h
4.20日-4.25日	注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3g ivgtt q8h

表5 痰液细菌培养及药敏结果

时间	痰液细菌培养结果	敏感药物	中介	耐药
4.15日	鲍曼不动杆菌	氨苄西林/舒巴坦、多粘菌素 B、复方新诺明、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦	头孢他啶 头孢吡肟 亚胺培南	阿米卡星、环丙沙星、美罗培南、庆大霉素、替卡西林/克拉维酸、头孢曲松、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦
4.17日	鲍曼不动杆菌	氨苄西林/舒巴坦、多粘菌素 B、复方新诺明、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦	亚胺培南	阿米卡星、环丙沙星、美罗培南、庆大霉素、替卡西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦
4.20日	鲍曼不动杆菌	氨苄西林/舒巴坦、多粘菌素 B、复方新诺明、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦	亚胺培南	阿米卡星、环丙沙星、美罗培南、庆大霉素、替卡西林/克拉维酸、头孢曲松、头孢他啶、头孢吡肟、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦

3.药学监护

3.1 患者为急性胆管炎感染患者，应依据抗菌药物代谢及效应动力学特点，选择具有高胆汁穿透率的抗菌药物，如头孢哌酮舒巴坦、替加环素等，保证药物在胆汁中达到足够的浓度^[1]。

3.2 积极进行痰培养及药敏试验，及时评估患者病情严重程度，分析患者可能的病原菌，及时调整抗菌药物。

3.3 监测患者用药过程中可能存在的过敏反应。

3.4 使用美罗培南期间，注意报告患者是否出现癫痫及严重腹泻症状；使用万古霉素期间，应监测患者的肝肾功能以及可能导致的“红人综合征”不良反应。

3.5 使用头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、奥硝唑氯化钠注射液期间前后一周注意避免饮酒。

4.讨论

(1) 入院后抗菌药物初始治疗方案是否合适：对于怀疑急性胆管炎的患者应早期应用抗菌药物（强烈推荐），根据全国细菌耐药监测网 2014-2019 年胆汁细菌耐药监测数据及相关文献报道，胆道感染的细菌菌群分布以革兰氏阴性菌为主，约占 70%，前 5 位是大肠埃希菌（30.9%）、肺炎克雷伯菌（12.7%）、铜绿假单胞菌（4.9%）、阴沟肠杆菌（4.5%）和鲍曼不动杆菌（2.2%）；革兰氏阳性菌约占 30%，以肠球菌属为主。胆道感染通常合并厌氧菌感染，因此，在经验性用药时尽量使用广谱抗革兰氏阴性菌药物，同时联合抗厌氧菌药物，重度急性胆道感染可给予第三、四代头孢类，

如头孢他啶、头孢吡肟等，同时联合硝基咪唑类药物；或直接使用 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂或碳青霉烯类或替加环素，如头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、厄他培南等^[1]。患者为重度胆总管结石伴急性胆管炎患者，根据《抗菌药物临床应用指导原则 2015 版》，具有联合用药指征，故初始选择注射用头孢曲松+盐酸莫西沙星氯化钠注射液+奥硝唑氯化钠注射液方案合理。(2) 根据美罗培南说明书要求，给药方式为静脉推注和静脉滴注，建议在 15-30 分钟之内完成，室温下应于 6 小时内使用，该患者用法用量为 1g 微量泵匀速泵入 q8h (20ml/h) 是否合适：有研究显示，延长美罗培南静脉泵入时间和常规输注 30 分钟相比，延时输注美罗培南治疗重症感染患者可以提高临床疗效并无不良反应发生^[2]。另外，美罗培南杀菌活性主要靠血药浓度高于病原菌 MIC 时间，以往主要采用间歇给药方式使体内血药浓度高于 MIC 时间，但是有研究发现，相较于多次给药，适当延长输注时间可减少因多次输液产生的痛苦及静脉炎发生风险，也能增强美罗培南抗菌效果，体内游离血药浓度大于最低抑菌浓度 (MIC) 的时间占给药间隔的百分比，即美罗培南 %fT > MIC 可持续至给药间隔 20% 以上即可起到抑菌效果，将 %fT > MIC 维持在 60%~70% 时，抑菌效果最佳，也能预防细菌耐药性，有学者分别对延长至 1、2、3、5 h 的药效学达标率进行分析，发现延长至 3 h 最佳，可有效提高药效学达标率^[3]。故该患者美罗培南用法用量为 1g 微量泵匀速泵入 q8h (20ml/h) 合适。(3) 4 月 15 日、17 日、20 日，患者痰培养均培养出鲍曼不动杆菌，对美罗培南耐药，继续使用美罗培南是否合理：鲍曼不动杆菌是条件致病菌，广泛分布于医院环境，易在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位定植^[4]，呼吸道

标本分离的鲍曼不动杆菌需要区别定植菌还是感染菌。判断鲍曼不动杆菌肺部感染,除了有细菌感染的一般表现[如发热,白细胞及中性粒细胞、C-反应蛋白增高]以外,还应当参考以下几点:①与肺炎相符合的临床症状、体征和影像学上出现新的、或持续的、或加重的肺部渗出、浸润、实变;②宿主因素,包括基础疾病、免疫状态、先期抗菌药物使用、其他与发病相关的危险因素如机械通气时间等;③正在接受抗菌药物治疗的患者如果一度好转,复又加重,在时间上与鲍曼不动杆菌的出现相符合;④从标本采集方法、标本质量、细菌浓度(定量或半定量培养)、涂片所见等,评价阳性培养结果的临床意义;⑤2次以上痰培养显示纯鲍曼不动杆菌生长或鲍曼不动杆菌优势生长^{[5][6][7]}。分析:(一)鲍曼不动杆菌感染危险因素包括:长时间住院、入住监护室、接受机械通气、侵入性操作、抗菌药物暴露以及严重基础疾病等^[7],

该患者无严重基础疾病,免疫功能正常,前期无抗菌药物暴露,患者4月5日入院至4月13日进行痰培养,住院时间仅8天,且无肺部侵入性操作;(二)患者4月13日、15日呈嗜睡状,痰标本为负压吸取痰液,17日为咳出痰标本,标本质量低,存在污染可能^[8];(三)该患者4月15日-4月20日查房均无发热,4月16日、19日患者肺部CT提示右肺感染较前好转,白细胞、中性粒细胞、降钙素原、血清淀粉样蛋白A感染指标均呈下降趋势,提示临床治疗有效。综合以上原因分析,患者痰培养出的鲍曼不动杆菌应考虑为定植菌而非感染菌,而美罗培南为广谱碳青霉烯类抗生素,对肺部感染常见致病菌肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌均有抗菌活性^[9],故在培养出耐药CR-AB后继续使用美罗培南合理。

参考文献:

- [1]中华医学会外科学分会胆道外科学组.急性胆道系统感染的诊断和治疗指南 2021 版[J].中华外科杂志, 2021, 59(06): 422-429.
- [2]李志强,王冠达,黄艳.等.延时与间断输注美罗培南治疗重症感染患者的系统评价[J].中国医院药学杂志, 2017, 37(02): 155-160.
- [3]范晓燕,马佳,商庆辉.延长美罗培南输注时间对重症感染患者治愈率及炎性因子的影响[J].中国医药指南, 2019, 17(10): 8-9.
- [4]Munoz Price LS, RobertAW. Acinetobacter Infection. N Engl J Med. 2008, 358: 1271-1281.
- [5]费燕,张云琛.临床药师参与 1 例颅脑术后肺部感染患者感染菌与定植菌鉴别及治疗的分析[J].中国药师, 2015, 18(10): 1757-1759.
- [6]谭宇筠,林定忠,黄慧,叶枝发.定植菌感染 1 例患者临床治疗用药分析[J].中国现代药物应用, 2017, 11(21): 136-138.
- [7]陈佰义,何礼贤,胡必杰,倪语星,邱海波,石岩,施毅,王辉,王明贵,杨毅,张菁,俞云松.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.
- [8]中国感染病相关专家组.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志, 2015.14(1): 1-9.
- [9]中华医学会.成人社区获得性肺炎基层诊疗指南 2018[J].中华全科医师杂志, 2019, 18(2): 117-126.