

碱, 辅料为枸橼酸、甘露醇, 可直接作用于支气管, 松弛气管平滑肌, 其作用是茶碱的 10~15 倍, 作用时间长, 同时还具有氨茶碱所没有的镇咳作用^[12]。阿洛西林为酰基类半合成广谱青霉素, 拥有较广的抗菌谱, 对革兰阳性菌、阴性菌均有较好的体外抗菌活性, 同时药物稳定性及体内起效时间优于同一条件下的头孢菌素类药物^[13]。

说明书中阿洛西林钠可用 5%~10% 葡萄糖注射液作溶媒。王丽玲报道^[10], 把阿洛西林溶解在 0.9% 氯化钠注射液输液完毕后, 序贯输入多索茶碱(以 5% 葡萄糖注射液为溶媒), 输液管内出现乳白色混浊物, 笔者推测其原因可能是 5% 葡萄糖注射液 pH 值较低(pH 3.2~6.5)所致。故本实验以中性偏酸性^[14]的 0.9% 氯化钠注射液(pH 4.5~7.0)为溶媒, 得到注射用多索茶碱和注射用阿洛西林配伍液 6 h 内透明澄清、无颜色变化、无沉淀和气体产生; 并且含量测定结果显示各成分质量稳定。说明注射用多索茶碱和注射用阿洛西林在 0.9% 氯化钠注射液中, 6 h 内配伍稳定。本研究可供临床配伍输液参考。

REFERENCES

- [1] ZHONG L P. 104 Cases of elderly acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease period with doxofylline [J]. Fujian Med J(福建医药杂志), 2012, 34(4): 116-117.
- [2] WANG J H. Clinical application of azlocillin sodium [J]. Mod J Integr Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志), 2009, 18(13): 1571.

- [3] ZHANG H B. 1 Cases of allergic induced by doxofylline [J]. Shanxi Med J(山西医药杂志), 2012, 41(2): 131.
- [4] LIU J Y. 1 Cases of hepatic injury induced by doxofylline [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2012, 27(13): 1172.
- [5] WANG X. Serious adverse reaction induced by azlocillin sodium in one patient [J]. Chin Pharm(中国药业), 2012, 21(5): 87.
- [6] TIAN H, LAN Y, DENG D P. 1 Cases of delayed hypersensitivity reaction induced by azlocillin sodium [J]. Med J Southwest Natl Def(西南国防医药), 2010, 20(11): 1193.
- [7] XUE D, LIU G. 1 Cases of clinical analysis of acute inferior wall myocardial infarction (ami) induced by anaphylactic shock by azlocillin [J]. J Med Theory Pract(医学理论与实践), 2005, 18(9): 1027.
- [8] LIU Y L, LIANG Z J, LI G, et al. Investigation on compatibility stability of azlocillin sodium with 5 kinds of infusion [J]. Her Med(医药导报), 2000, 19(5): 467-468.
- [9] BU X L, GAO J X, LI J. Compatibility stability of doxofylline with 4 kinds of infusion [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2004, 24(2): 125-126.
- [10] WANG L L. Incompatibility between azlocillin sodium for injection and doxofylline for injection [J]. Chin J Pract Nurs(中国实用护理杂志), 2010, 26(1): 64.
- [11] SANKAR J, LODHA R, KABRA S K. Doxofylline: the next generation methylxanthine [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(3): 251-254.
- [12] LUO H Y, XIANG H. Treatment countermeasures of 22 cases of adverse reactions induced by doxofylline [J]. Qilu Nurs J(齐鲁护理杂志), 2012, 18(19): 77-78.
- [13] VIAENE E, CHANTEUX H, SERVAIS H, et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 45(8): 2327.
- [14] Ch.P(2010) Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 1012.

收稿日期: 2013-03-12

ERCP 术后急性胰腺炎患者的药学监护

付晓秀¹, 胡爱君¹, 刘腾^{2*}, 赵志刚² (1. 山东省聊城市第二人民医院药剂科, 山东 聊城 252600; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院药剂科, 北京 100050)

摘要: 目的 通过临床药师对内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后急性胰腺炎患者的药学服务, 探讨临床药师如何在临床治疗中发挥作用。方法 临床药师在 1 例 ERCP 术后急性胰腺炎患者的治疗过程中, 与临床医师共同制订治疗方案, 监护患者用药全过程, 针对患者病情变化提出合理用药建议。结果与结论 在临床药师参与下, 优化了急性胰腺炎临床治疗方案, 真正做到治疗个体化, 取得了良好效果。

关键词: ERCP 术后急性胰腺炎; 临床药师; 药学监护

中图分类号: R965

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)01-0112-04

作者简介: 付晓秀, 女, 硕士, 药师 Tel: (0635)2342358 E-mail: fuxiaoxiu2007@163.com
15810725001 E-mail: liuthree@126.com

*通信作者: 刘腾, 男, 药师 Tel:

Pharmaceutical Care for a Patient with Post-ERCP Pancreatitis

FU Xiaoxiu¹, HU Aijun¹, LIU Teng^{2*}, ZHAO Zhigang²(1.Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China; 2.Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss pharmaceutical care for patients with post-ERCP pancreatitis(PEP) by clinical pharmacists so as to investigate the role of clinical pharmacists in the clinical treatment. **METHODS** The clinical pharmacists formulated the treatment plan with the clinical doctor and supervised the whole process of treatment for the patient, then changed drugs according to disease condition. **RESULTS & CONCLUSION** With the cooperation of clinical pharmacists, the clinical doctor adjusted the treatment plan to individualize treatment, clinical pharmacist participating in the pharmaceutical care for PEP patients optimize the treatment plan to achieve good efficacy. **KEY WORDS:** post-ERCP pancreatitis; clinical pharmacist; pharmaceutical care

目前内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后胰腺炎定义仍有较多的争议,较为认同的定义是Cotton等^[1]在基于1.5万多例病例研究基础上达成的共识,是指在ERCP术后出现持续性的急性胰腺炎相关性腹痛,并持续至术后24 h以上,且血清淀粉酶超过正常上限的3倍,疼痛严重程度达到就医标准或者需住院治疗的并发症^[1]。ERCP及其相关治疗的开展为胆胰疾病的诊治提供了新的思路与途径,但ERCP术后并发症的发生率较高,特别是术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎,在一定程度上限制了ERCP的广泛应用。研究表明,术后高淀粉酶血症和急性胰腺炎的发生是多因素的,可能同以下因素有关:①乳头插管所致的Oddi括约肌痉挛和乳头水肿使胰液引流受阻;②胰管内注入造影剂产生的压力致胰管上皮和腺泡的损伤;③在邻近胰管开口处电凝引起胰管开口及周围组织的水肿;④造影导管消毒不严等原因均可导致细菌的进入^[2]。本研究通过1例ERCP术后急性胰腺炎患者的药学监护,探讨临床药师在实际工作中如何对ERCP术后急性胰腺炎患者开展个体化药学监护,从而提高药物治疗效果。

1 病例介绍

患者,女,53岁,于2012年6月8日进食油腻食物后出现上腹痛,以剑突下及右上腹为主,隐痛可耐受,并向后背部放散,伴反酸、胸骨后烧灼感,腹部B超示肝囊肿,胆囊壁不光滑,胆结石可能性大,给予甲磺酸左氧氟沙星片口服抗炎治疗后患者未再发作。2012年6月13日,患者上述症状再次发作,疼痛性质、伴随症状、发作时间同前,以“胆囊结石伴胆囊炎”入院。入院后,腹部超声提示胆囊结石,胆总管增宽,超声

内镜示:慢性浅表性胃炎,胆囊内高回声,息肉可能囊肿。磁共振胰胆管造影(MRCP)示:肝脏多发异常信号(肝囊肿可能性大),胆囊信号异常(胆囊炎伴胆囊多发结石),胆总管中段增宽,下段远端显示不清。为明确诊断,于2012年6月28日行ERCP检查,结果提示胆总管无明显扩张,未见明显结石影,患者术后状态良好。但当日晚22时患者出现中上腹痛、腹胀,伴恶心、呕吐,肛门无排气,查体可见患者急性面容,中上腹压痛明显,反跳痛可疑,无肌紧张,肠鸣音弱、2次·min⁻¹,查血尿淀粉酶,结果回报:血淀粉酶:547 U·L⁻¹,尿淀粉酶:11 146 U·L⁻¹。根据患者症状、体征及实验室检查结果,诊断为ERCP术后急性胰腺炎。患者既往心律失常,频发室性期前收缩2年,阑尾切除术后5年。

ERCP术后给予禁食、胃肠减压、奥美拉唑抑酸、生长抑素及加贝酯抑制胰酶分泌及其活性、营养支持等治疗。6月30日腹部CT示ERCP术后状态:胆囊多发结石,胆囊炎,腹腔渗出性改变,腹腔积液;右侧肾上腺饱满;双侧胸腔积液。住院期间主要治疗药物及主要实验室检查结果见表1和表2。

表1 实验室检查结果

Tab 1 Results of laboratory examination

日期	WBC/ ×10 ⁹ ·L ⁻¹	NEUT/ %	AMY(血)/ U·L ⁻¹	AMY(尿)/ U·L ⁻¹	Ca/ mmol·L ⁻¹	CRP/ mg·L ⁻¹
6.25	5.39	50.0				
6.28	7.09	73.6	547		2.30	
6.29	11.41	94.3	1 072	9 619		
7.01	18.97	91.4	416	9 139		
7.02	15.18	91.94	197	654		
7.05	12.16	83.54	85	156	2.07	72.2
7.10	8.68	86.11	47	340	2.16	14.5
7.14	4.71	67.5	32	111	2.21	2.32

表 2 主要治疗药物

Tab 2 The main treatment drugs

治疗 起止时间	药物治疗			
6.28-7.16	氯化钾注射液	10 mL	Qd	静滴
6.28-7.16	复方电解质葡萄糖 MG3 注射液	500 mL	Qd	静滴
	门冬氨酸钾镁注射液	20 mL		
6.28-6.30	复方氨基酸(15)双肽(2)注射液	500 mL	Qd	静滴
6.28-6.30	N(2)-L-丙氨酸-L-谷氨酰胺注射液	100 mL	Qd	静滴
6.31-7.06	复方维生素注射液	2 mL	Qd	静滴
6.28-7.13	注射用生长抑素	3 mg	Q12h	静滴
6.28-7.18	注射用奥美拉唑钠	40 mg	Bid	静滴
6.28-7.13	注射用甲磺酸加贝酯	0.3 g	Qd	静滴
6.29-7.01	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	250 mL	Bid	静滴
6.29-7.13	甲硝唑氯化钠注射液	100 mL	Bid	静滴
7.01-7.03	注射用头孢美唑钠	2 g	Bid	静滴
7.03-7.13	注射用头孢哌酮舒巴坦钠	1.5 g	Q8h	静滴
7.13-7.16	醋酸奥曲肽注射液	0.1 mg	Q8h	皮下

2 临床治疗与药学监护

2.1 抗感染治疗与药学监护

急性胰腺炎系胰腺自身消化性疾病,属无菌性炎症,根据《中国急性胰腺炎诊治指南》,对于非胆源性急性轻症胰腺炎不推荐常规使用抗菌药物^[3]。但此患者为 ERCP 术引发的胰腺炎,术前(6月28日)血常规 WBC $7.09 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT 73.6%,术后第2日血常规 WBC $11.41 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT 94.3%,并且出现发热,体温 38.6℃,提示存在感染,此时应使用抗菌药物进行经验性治疗,以阻断病原菌局部及血行扩散,减少晚期并发症的发生。在抗菌药物的选用方面,应遵循以下2个原则:①由于胰腺组织结构的特殊性,应选择脂溶性强、能够有效透过血胰屏障的抗菌药物;②ERCP 造影、导管消毒不严等原因均可导致肠道细菌移位进入胰腺,故应针对性选用对革兰氏阴性杆菌和厌氧菌效果好的抗菌药物^[4]。除此之外胰腺坏死感染的严重程度、抗菌药物与血清蛋白的结合能力、抗菌药物的 pH 值等均能影响胰液及周围组织液中抗菌药物的浓度。目前,指南推荐有碳青霉烯类、部分3代头孢菌素、喹诺酮类及甲/奥硝唑,其中喹诺酮类+硝基咪唑类为一线抗感染治疗药物,疗效不佳时可改用其他广谱抗菌药物,疗程为7~14 d,特殊情况下可延长应用。对于该患者,医嘱选用了莫西沙星与甲硝唑联合治疗。但莫西沙星作为第4代喹诺酮类抗菌药,在结构上引入了8-甲氧基,对厌氧菌包括脆弱拟杆菌的作用增强,因此无必要联合甲硝唑,临床药师与管床医师就此进行沟通,医师未予采纳。

术后第3日(6月30日)上午11:40开始静脉滴注莫西沙星,约20 min后患者感觉烦躁,并出现幻觉(感觉床旁有人走动)、心慌、胸闷,立即予以异丙嗪 25 mg 肌注,30 min后症状逐渐缓解,考虑可能为莫西沙星导致,遂弃去剩余液体。停用此药后患者未再出现上述不良反应。查阅说明书及相关文献^[5-6],莫西沙星可能导致患者焦虑、抑郁、出现幻觉等不良反应,临床药师建议改用其他抗菌药物。医嘱改用头孢美唑联合甲硝唑抗感染,术后第5日血常规提示 WBC $18.97 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NEUT 91.4%,较前出现上升趋势,并再次出现发热,请临床药师会诊。临床药师指出,头孢美唑为1种半合成的头霉素衍生物,抗菌活性与2代头孢相近,由于其头孢烯母核的7位碳原子上有甲氧基,可使其对多种β-内酰胺酶稳定性增强,并且对脆弱拟杆菌、消化链球菌等厌氧菌也有较强的抗菌活性。虽然头孢美唑钠能覆盖革兰氏阴性肠道致病菌,但该药分布以肾、肺、胆汁及腹水中浓度较高,未考虑到血胰屏障的存在,在胰腺组织内达不到有效抗菌浓度,且指南中推荐:急性胰腺炎的继发感染多为胰周渗液和坏死组织感染,而抗菌药物在胰腺中要达到有效的抗菌效果,取决于它穿透血胰屏障的能力和病原菌的敏感性。另外,此患者使用莫西沙星出现不良反应,建议将头孢美唑换用头孢哌酮舒巴坦钠继续抗感染治疗。医师采纳,应用头孢哌酮舒巴坦钠联合甲硝唑抗感染治疗10 d,患者血象逐渐下降,体温恢复正常。

2.2 抑制胰腺分泌治疗与药学监护

根据《中国急性胰腺炎诊治指南》,对于 ERCP 术后急性胰腺炎患者,常规应用抑制胰腺分泌和胰酶活性的药物是重要治疗措施。结合患者病情,给予生长抑素、甲磺酸加贝酯与奥美拉唑联合治疗。目前临床常用的抑制胰腺分泌的药物是生长抑素及其同系物,即天然生长抑素和人工合成的醋酸奥曲肽。它们均可抑制胃泌素分泌,抑制缩胆囊素的释放,减少对胰酶的分泌刺激,同时使肝胰壶腹括约肌松弛,促进胰胆液的引流通畅,使胰腺处于充分休息状态;减轻已激活胰酶的损伤作用,对胰腺细胞有直接保护作用。二者不同之处在于:生长抑素为天然内源性物质,半衰期非常短,仅1.1~3 min,因而作用维持时间短,而奥曲肽是1种人工合成的生长抑素的同系物,具有耐蛋白酶水解的特点,半衰期长达100 min,故较生长抑素作用更强更持久。患者术后第2日,

血清淀粉酶高达 $1\,072\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, 处于急性发病期, 医嘱立即予以生长抑素 0.3 mg q12h 持续静滴, 临床药师提示护士, 因生长抑素半衰期很短, 若 2 次输液给药间隔大于 $3\sim5\text{ min}$ 时, 应在间隔期静脉注射生长抑素 0.25 mg , 以确保给药的连续性, 保证生长抑素始终处于有效的血药浓度范围内。术后第 8 日, 血清淀粉酶恢复正常, 但此时医嘱并未停药, 连用 15 d, 并且停用后, 医嘱继续给予奥曲肽 0.1 mg q8h 皮下注射, 应用 3 d 方停药。临床药师认为生长抑素与奥曲肽在结构、功能方面没有本质区别, 奥曲肽只在作用强度方面优于生长抑素, 既然应用生长抑素后, 患者症状体征均有改善, 确无必要再换用奥曲肽, 应继续应用生长抑素进行治疗, 并且血清淀粉酶恢复正常时应当及时停药。

甲磺酸加贝酯是人工合成的非肽类蛋白酶抑制剂, 对胰蛋白酶、激肽释放酶、磷脂酶 A2 及血管舒缓素等多种蛋白酶均有极强抑制作用; 还可抑制细胞因子的释放、氧自由基和炎症介质的产生, 从而减轻全身炎症反应综合征和多器官损害。Di Francesco 等^[7]研究还发现, 加贝酯能够松弛由结石或 ERCP 引起的 Odd 括约肌痉挛, 但加贝酯并不能降低急性胰腺炎的并发症和病死率。根据《中国急性胰腺炎诊治指南》, 主张蛋白酶抑制剂早期、足量使用, 该患者术后第 1 日给予甲磺酸加贝酯 300 mg qd 静脉滴注, 用药合理, 但在患者腹痛症状减轻、血淀粉酶降至正常时未及时减量至 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 连用 16 d, 疗程过长。质子泵抑制剂奥美拉唑可通过抑制胃酸分泌而间接抑制胰液分泌, 除此之外, 还可以预防应激性溃疡的发生。

3 营养支持治疗与药学监护

急性胰腺炎患者因为腹痛或肠道功能障碍不能经口摄入充足的营养, 并且在应激和高分解代谢状态下机体能量消耗较大。特别是重症急性胰腺炎早期蛋白质代谢较正常增加 80%, 能量代谢亦增加 20%^[8], 因此营养支持治疗的重要性已成共识。患者术后前 3 d 肠外营养支持方案为: 复方氨基酸(15)双肽(2)注射液 $500\text{ mL} + N(2)-L$ -丙氨酰-L-谷氨酰胺注射液 100 mL qd , 静脉滴注, 未采取全合一肠外营养支持方式, 并且在补充氨基酸的同时未补充非蛋白热卡, 会导致氨基酸自身燃烧供热, 使之不能完全作为蛋白合成底物。但该患者甘油三酯 $6.74\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, $>3\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 禁用脂肪乳。临床药师建议采取葡萄糖+氨基酸二合一全肠外营养支持方式, 可予以葡萄糖 250 g qd , 8.5%

复方氨基酸注射液(18AA-II) $500\text{ mL qd} +$ 丙氨酰谷氨酰胺 20 g qd , 同时注意补充钾、钠、钙、磷等电解质及维生素。

谷氨酰胺为肠道细胞大部分营养来源, 能够明显改善肠道结构和功能完整性, 增强消化及吸收功能, 保证肠道黏膜细胞正常分泌^[9], 急性胰腺炎患者常规禁食, 出现肠道黏膜水肿、损伤的可能性较大, 为防止患者肠道细菌移位, 静脉补充谷氨酰胺制剂, 有利于保护患者肠道完整性。该患者原营养支持方案中含谷氨酰胺, 有治疗指征。

ERCP 术后急性胰腺炎的发生率较高, 且该患者经评估属于重症急性胰腺炎, 目前重症急性胰腺炎仍是一种高致死率的疾病, 起病急, 病情复杂凶险, 处理棘手, 其中感染是其严重的并发症, 在抗感染治疗方案方面, 临床药师应充分发挥专业优势, 与医师共同制定个体化的治疗方案, 并遵循“早上早下”的原则, 使用过程中随时评价治疗效果。通过本病例可以看出, 临床药师在参与临床治疗的过程中, 既要协助医师把握主要的治疗原则, 同时也应注重细节的观察和分析, 从中发现潜在的药物治疗问题。临床药师只有深入临床, 与医师、护士组成医疗团队, 对所关注的病例从相应的指南入手, 才能更好地为临床治疗提供合理化的建议, 在药学监护方面发挥不可或缺的作用。

REFERENCES

- [1] COTTON P B, LEHMAN G, VENNES J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393.
- [2] ZHANG C, WANG L X, XU Z, et al. Multivariate analysis of post ERCP pancreatitis's risk factors [J]. *China J Endosc* (中国内镜杂志), 2010, 16(6): 564-567.
- [3] Chinese Medical Association of Gastroenterology Pancreatic Disease Group. China acute pancreatitis treatment guidelines (draft) [S]. 2008.
- [4] XUE P, DENG L H, ZHANG Z D, et al. Infectious complications in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(12): 2748-2753.
- [5] WAN Z L, LIU M L. Safety evaluation of moxifloxacin [J]. *World Notes Antibiot* (国外医药 抗生素分册), 2006, 27(3): 105-109.
- [6] OUYANG X Q, CAI D, LIN Y. Literature analysis of 44 cases of adverse reactions caused by moxifloxacin hydrochloride [J]. *China Pharm* (中国药房), 2011, 22(4): 323-324.
- [7] DI FRANCESCO V, MARRIANI A, ANGELINI G, et al. Effects of gabexate mesilate, a protease inhibitor, on human sphincter of Oddi motility [J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(4): 714-715.
- [8] PASSAGLIA C. Nutritional problems in acute pancreatitis [J]. *Recenti Prog Med*, 2007, 98(6): 335-338.
- [9] LONG R, FENG Z J. Nutrition support treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Chin Gen Pract* (中华全科医学), 2010, 13(8): 911-914.

收稿日期: 2013-02-22