

# 临床药师参与1例感染性休克伴肝功能不全患者抗感染治疗的用药监护

陆丽<sup>1\*</sup>, 何旭<sup>2</sup>, 张艳菊<sup>3</sup>, 甘平<sup>4#</sup>

<sup>1</sup>大理大学基础医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理白族自治州人民医院, 云南 大理

<sup>3</sup>巍山县大仓中心卫生院, 云南 巍山

<sup>4</sup>泰州市第二人民医院, 江苏 泰州

收稿日期: 2022年2月18日; 录用日期: 2022年3月11日; 发布日期: 2022年3月22日

## 摘要

目的: 以1例感染性休克伴肝功能不全患者为例, 探讨临床药师在合理使用抗感染药物中的作用。方法: 临床药师全程参与治疗, 通过查阅文献, 结合患者用药史及临床表现, 并充分考虑药物的肝毒性及代谢特点, 协助医师在治疗过程中选择合理的抗细菌、抗真菌、抗病毒药物和用药剂量。结果: 医师采纳临床药师的用药建议, 保证患者用药的安全性和治疗的有效性, 患者病情得到有效控制。结论: 临床药师在合理使用抗感染药物中发挥了积极作用, 同时也为临床治疗此类患者在用药方案的选择上提供一定的参考。

## 关键词

临床药师, 肝功能不全, 抗感染药物

# Clinical Pharmacists Participated in Anti-Infective Therapy of One Case with Septic Shock and Hepatic Insufficiency

Li Lu<sup>1\*</sup>, Xu He<sup>2</sup>, Yanju Zhang<sup>3</sup>, Ping Gan<sup>4#</sup>

<sup>1</sup>School Basic Medical Sciences, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>The People' Hospital of Dali Bai Autonomous Prefecture, Dali Yunnan

<sup>3</sup>Dacang Central Health Center of Weishan County, Weishan Yunnan

<sup>4</sup>Taizhou Second People's Hospital, Taizhou Jiangsu

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陆丽, 何旭, 张艳菊, 甘平. 临床药师参与 1 例感染性休克伴肝功能不全患者抗感染治疗的用药监护[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 2070-2074. DOI: 10.12677/acm.2022.123297

Received: Feb. 18<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To explore the role of clinical pharmacists in rational use of anti-infective drugs in a case of septic shock with hepatic insufficiency. **Methods:** Clinical pharmacists participate in the whole process of treatment, and assist physicians to select reasonable antibacterial, antiviral and antifungal drugs and drug dosage in the treatment process by reviewing the literature, combining the medication history and clinical manifestations of patients, and fully considering the hepatotoxicity and metabolic characteristics of drugs. **Results:** Physicians adopt the medication suggestions of clinical pharmacists to ensure the safety and effectiveness of medication for patients, and the patients' conditions are effectively controlled. **Conclusion:** Clinical pharmacists play an effective role in the rational use of anti-infective drugs, and also provide some reference for the selection of drugs for clinical treatment of such patients.

## Keywords

Clinical Pharmacists, Hepatic Insufficiency, Anti-Infective Drug

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

对于感染性休克的患者，控制感染是感染性休克的基础治疗措施。在控制感染源的基础上，推荐在感染性休克确诊后尽早开始(1 h 内)静脉使用有效的抗菌药物治疗。推荐初始经验性抗感染治疗应包括可以覆盖所有可能的致病微生物(细菌和/或真菌或病毒)的一种或多种药物，并保证充分的组织渗透浓度。许多药物经肝脏代谢排出体外，而对于肝功能不全的患者，由于肝功能受损，药物在体内代谢受到不同程度的影响，此时药物常规的使用剂量和频次已不再适用于该类患者。如何科学地选择抗感染药物，制定合理的用药方案是有效控制肝病患者的关键。本文就一例感染性休克同时伴有肝功能不全的患者，针对其抗感染治疗进行全程监护，以保证用药安全性和抗感染治疗的有效性。

## 2. 临床资料

患者男，49 岁，体重 58 kg，因“尿黄 9 天，伴发热 6 天”入院，在外院先后使用左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦联合莫西沙星、哌拉西林/他唑巴坦钠联合美罗培南等抗感染治疗(用法用量不详)，但患者病情进行性加重，并出现皮肤及巩膜黄染、白细胞和血小板进行性下降。2020 年 05 月 21 转至我院 ICU 治疗，入院后完善相关检查，先后给予亚胺培南/西司他丁、泊沙康唑、卡泊芬净、膦甲酸钠等抗感染治疗，乙酰半胱氨酸、熊去氧胆酸退黄保肝，同时进行升白细胞、升血小板治疗，辅以补液扩容、护胃等对症支持治疗。5 月 30 日评估患者病情较前好转，生命体征平稳，与家属沟通后转至普通病房行进一步治疗。

患者有“高血压”病史 8 年，平素口服药物，血压控制可；2020 年 4 月体检发现左肾透明细胞癌，于 4 月 28 日在上海某医院行左肾部分切除术，术后停用高血压药物。

体格检查: 体温 38.5℃, 心率 122 次/分, 呼吸 27 次/分, 伴咳嗽、咳痰, 血压 77/49 mmHg。神志清, 精神萎, 皮肤巩膜黄染。双肺呼吸音粗, 两下肺闻及少量细湿啰音。腹平软, 中上腹轻压痛, 其余无特殊。

入院诊断: 黄疸待查(肝内胆管炎?)、肺部感染, 感染性休克、肝功能不全、白细胞减少, 血小板减少、左肾透明细胞癌术后、高血压。

### 3. 药学监护与分析

#### 3.1. 抗感染方案分析与制定

根据“中国急诊感染性休克临床实践指南(2016 版)”, 控制感染是感染性休克的基础治疗措施, 在控制感染源的基础上, 感染性休克确诊后尽早开始(1 h 内)静脉使用有效的抗菌药物治疗。推荐初始经验性抗感染治疗应选择可以覆盖所有可能的致病微生物(细菌和/或真菌或病毒)的一种或多种药物, 并保证充分的组织渗透浓度。经验性治疗应根据患者现有疾病和当地病原菌分布特点, 尽可能针对最有可能的病原菌使用抗菌药物。选择抗菌药物时, 应以杀菌药物为主, 目的是快速控制 SIRS (全身炎症反应综合征)反应, 遏制感染性休克的病理生理学进展[1]。

患者 5 月 17 日, 外院胸部 CT 示: 双下肺炎症, 两侧胸腔少量积液, 存在肺部感染, 是否存在其他部位感染目前尚不能排除。患者前期已先后使用头孢哌酮/舒巴坦联合莫西沙星、哌拉西林/他唑巴坦钠联合美罗培南抗感染治疗, 所选药物抗菌谱基本能够覆盖常见感染的致病菌, 但患者感染并未得到有效控制, 可能原因分析如下: 1) 患者外院抗感染治疗, 药物用法用量不详, 无法评估是否达到有效的抗菌浓度; 2) 未覆盖到 MRSA (耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)等致病菌; 3) 致病菌为 MDR/XDR 病原菌; 4) 患者同时存在细菌、真菌、病毒混合感染。

医师选择亚胺培南/西司他丁 0.5 g, q6h, ivgtt 抗感染治疗。临床药师认为, 亚胺培南/西司他丁与美罗培南均为广谱抗菌药物, 且抗菌谱相似, 美罗培南抗革兰阴性菌活性强于亚胺培南/西司他丁, 两者对大多数尿肠球菌活性均较差[2]。说明书记载, 美罗培南肝脏不良反应发生率为 0.1%~5.0%, 严重肝功能不全的患者, 可能加重肝功能障碍, 而肝功能损害患者使用亚胺培南/西司他丁无需调整剂量。孙涛等人对 1372 例患者的研究发现亚胺培南/西司他丁肝损伤的发生率为 2.04%, 停用亚胺培南/西司他丁 5~6 天后肝损伤患者肝功能基本恢复正常, 其损伤程度较轻且可逆[3]。基于此, 临床药师赞成该抗感染治疗方案, 用药期间动态监测患者肝功能。

#### 3.2. 抗真菌药物选择

5 月 23 日痰培养回报: 烟曲霉菌。根据“热病”第 48 版以及哈里森感染病学所示: 侵袭性肺曲霉病或肺外曲霉病, 首选伏立康唑, 备选泊沙康唑, 两性霉素 B, 医师考虑选择伏立康唑负荷剂量 6 mg/kg, q12h, ivgtt, 维持剂量 4 mg/kg, q12h, ivgtt 抗真菌治疗。药师查阅相关资料, Wang 等人的研究发现伏立康唑血药浓度( $C_{min}$ ) < 1 mg/L 和  $C_{min}$  < 1.5 mg/L 时, 肝脏毒性发生率分别为 4.9%和 6%, 当  $C_{min}$  > 4 mg/L 时肝脏毒性发生率高达 35% [4]。另有报道, 伏立康唑肝脏毒性发生率为 10%~23%, 泊沙康唑为 2%~3% [5], 对于轻度至重度肝功能不全(Child-Pugh A、B 或 C 级)患者, 泊沙康唑说明书不建议进行剂量调整。该患者皮肤及巩膜黄染明显, T-Bil 73.5  $\mu$ mol/L, ALT 399 U/L, 临床药师推荐使用泊沙康唑 300 mg, qd, ivgtt 抗真菌治疗, 医师采纳临床药师的建议。

5 月 24 日, PCT (降钙素原) 0.59 ng/mL, 医师加用卡泊芬净首剂 70 mg, 维持剂量 35 mg, qd, ivgtt 抗真菌治疗。“热病”第 48 版记载, 对唑类耐药的侵袭性曲霉病, 推荐使用伏立康唑联合棘白菌素类, 但该患者自 5 月 22 日以来, 体温波动在正常范围内, PCT 较入院时有所下降, NE% (中性粒细胞百分比)

也逐渐降低至 62.7% (见表 1), 说明感染得到有效控制, 且联合用药会加重肝脏代谢负担, 更易诱发肝脏不良反应, 临床药师不建议使用联合用药方案, 但意见未被医师采纳。

**Table 1.** Changes of infection-related indicators in patients

**表 1.** 患者感染相关指标的变化

日期	5.21	5.22	5.23	5.24	5.25	5.26	5.27	5.28	5.29	5.30
T (°C)	39.4	37.7	37.0	37.2	37.2	37.2	36.9	37.0	36.8	36.6
WBC ( $\times 10^9/L$ )	1.58	2.94	3.50	3.84	4.88	3.35	2.98	2.55	3.01	2.99
NE (%)	79.6	89.9	71.3	62.7	55.4	56.7	64.8	58.5	44.4	48.0
PCT (ng/mL)	-	0.69	0.50	0.59	0.27	-	-	-	-	-

注: T (体温); WBC (白细胞计数); NE (中性粒细胞); PCT (降钙素原)。

### 3.3. 抗病毒治疗

根据“美国胃肠病协会临床指南, 特异质性药物性肝损伤的推荐意见”排除传统的病毒性肝炎, 或有不典型的淋巴细胞增多症、淋巴结病等临床特征, 需检测有无急性 CMV (巨细胞病毒)、EBV (Epstein-Barr 病毒)或 HSV (单纯疱疹病毒)感染。该患者入院时已送检 CMV、EBV 定量 DNA 检测, 结果回报 CMV-DNA 阴性, EBV-DNA 阴性。临床药师认为该患者入院时 WBC  $1.58 \times 10^9/L$ , 提示免疫功能低下, 肝酶和血清胆红素水平有升高趋势(见表 2), 患者未进行 HSV 检测, 不排除存在其它病毒感染可能, 建议可以选择阿昔洛韦 800 mg, 5 次/d, po [6]或膦甲酸钠 40 mg/kg, q12h, ivgtt 经验性抗病毒治疗, 医师采纳临床药师意见, 选择较广谱的抗病毒药膦甲酸钠。膦甲酸钠可以非竞争性阻断病毒 DNA 多聚酶的磷酸盐结合部位, 防止焦磷酸盐从三磷酸去氧核苷中分离及病毒 DNA 链的延长, 体外试验显示膦甲酸钠能抑制所有疱疹病毒的复制, 也可用于对阿昔洛韦耐药的免疫缺陷者的单纯疱疹病毒感染和带状疱疹病毒感染。

**Table 2.** Changes of liver function indexes in patients

**表 2.** 患者肝功能指标的变化

日期	5.21	5.22	5.23	5.24	5.25	5.26	5.27	5.28	5.29	5.30
ALT (U/L)	365	366	399	271	213	175	204	221	183	152
AST (U/L)	425	486	545	399	321	287	300	334	221	198
T-Bil ( $\mu\text{mol/L}$ )	52.6	62.4	73.5	49.7	44.3	39.2	40.5	46.1	36.4	33.8
ALB (g/L)	33.7	31.2	29.8	30.7	32.6	35.0	34.4	33.1	37.7	39.3

注: ALT (丙氨酸氨基转移酶); AST (天门冬氨酸氨基转移酶); T-Bil (总胆红素); ALB (白蛋白)。

## 4. 小结与讨论

由细菌、真菌、病毒等各种微生物所致的感染性疾病, 在临床实践中较为常见, 抗菌药物在治疗感染性疾病, 挽救患者生命过程中发挥极其重要的作用。然而随着抗菌药物在各领域的广泛应用和不合理使用, 导致微生物对抗菌药物的敏感性下降甚至消失, 出现微生物耐药。目前微生物耐药已成为全球公共健康领域所面临的重大挑战, 也是各国政府和社会广泛关注的世界性问题, 因此合理使用抗菌药物, 延缓微生物耐药至关重要。在临床实践中, 医务工作者需要明确抗菌药物的使用指征, 结合患者的感染

部位、感染严重程度、可能的致病菌，选择合适的抗菌药物；使用抗菌药物前，需要送检标本进行微生物培养，后续根据培养结果和药敏报告，有依据和目的地选择抗菌药物。结合抗菌药物 PK/PD 理论和患者肝肾功能，制定个体化抗感染治疗方案。

肝脏是药物代谢最重要的器官，肝功能受损时，药物代谢速率减慢，消除半衰期延长，血药浓度增高，长期用药还可引起蓄积性中毒。当肝功能受损时，尽量选择不经肝脏代谢或少量经肝脏代谢、主要以原型经肾排泄、原型及代谢产物均无肝毒性的抗菌药物。

该患者入院时体温 38.5℃，咳嗽、咳痰症状明显，心率 122 次/分，血压 77/49 mmHg，PCT 0.69 ng/ml，NE% 79.6%，肺部 CT 提示双肺炎症并有积液，由此可判断存在肺部感染。根据 Child-Pugh 肝功能分级评分标准，该患者肝功能评定为 B 级。结合患者临床资料和前期抗感染治疗方案，肺部感染考虑肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌可能性大，经验性给予亚胺培南/西司他丁 0.5 g，q6h，ivgtt 抗感染治疗[7]。患者痰培养检出烟曲霉菌，结合肝功能情况，加用泊沙康唑 300 mg，qd，ivgtt 抗真菌治疗。经过 10 天积极治疗，患者感染得到有效控制，休克得以纠正，肝功能明显好转、各项生命体征平稳。临床药师在整个治疗过程中，在药物选择、给药方案制定、肝功能评估与监测等环节发挥积极作用。

## 声 明

该病例报告已获得病人知情同意。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 274-287.
- [2] 黄仲义. 美罗培南的药理学和临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(12): 971-973.
- [3] 孙涛, 杨鹏, 郑瑶, 等. 亚胺培南/西司他丁对 1372 例患者肝功能的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(1): 42-45.
- [4] Wang, T., Xie, J., Wang, Y., *et al.* (2015) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Oral Voriconazole in Patients with Invasive Fungal Infections. *Pharmacotherapy*, **35**, 797-804. <https://doi.org/10.1002/phar.1631>
- [5] Lass-Flörl, C. (2011) Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections: A Comparative Review. *Drugs*, **71**, 2405-2419. <https://doi.org/10.2165/11596540-000000000-00000>
- [6] Gilbert, D.N., Chambers, H.F., Eliopoulos, G.M., *et al.* (2019) Sanford Guide. 48<sup>th</sup> Edition, Peking Union Medical College Press, Beijing, 177.
- [7] 国家卫生计生委医政医管局, 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南(第2版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 85-87.