

1 例抗菌药物相关性腹泻患者的全程药学监护

章晔^a, 黄洁^b(浙江中医药大学附属第二医院, a.药剂科, b.老年病科, 杭州 310005)

摘要: 目的 探讨抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)的治疗策略和临床药师的工作意义。方法 对临床药师参与的 1 例 AAD 患者的药物治疗全过程以及其他用药进行药学监护, 提出合理的用药建议。结果 AAD 患者对万古霉素不敏感, 在抗菌药物暂无法停用的情况下, 临床药师建议加用曲美布汀片和双歧杆菌三联活菌胶囊, 联合蒙脱石散和地衣芽孢杆菌活菌胶囊处理, 患者腹泻症状好转; 应用头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗期间, 临床药师建议可预防使用维生素 K, 避免发生出血事件; 并且患者长期服用的美托洛尔缓释片可经胃管给药。结论 非艰难梭菌感染或非感染性 AAD 对万古霉素的反应性不明确, 但抗蠕动剂可能有效。目前仍需更多的研究证实头孢哌酮用药期间维生素 K 作为预防措施的价值。临床药师须密切关注用药细节, 发挥专业优势, 为患者提供优质和个体化的药学服务。

关键词: 抗菌药物相关性腹泻; 万古霉素; 曲美布汀; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)14-1751-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.016

引用本文: 章晔, 黄洁. 1 例抗菌药物相关性腹泻患者的全程药学监护[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1751-1754.

Whole-course Pharmaceutical Care of a Patient with Antibiotic-associated Diarrhea

ZHANG Ye^a, HUANG Jie^b(The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Geriatric, Hangzhou 310005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the therapeutic strategy of antibiotic-associated diarrhea(AAD) and the work significance of clinical pharmacists. **METHODS** Pharmaceutical care was given to a patient with AAD who was participated by clinical pharmacist during the whole course of drug treatment and other drugs in use, and reasonable drug use suggestions were put forward. **RESULTS** The patient with AAD was insensitive to vancomycin and antibiotics could not be stopped, clinical pharmacist suggested adding trimebutine tablets and bifidobacterium triple viable capsules, combined with montmorillonite powder and licheniform bacillus viable capsules, and diarrhea symptoms improved; during the anti-infective treatment with cefoperazone/sulbactam, clinical pharmacist recommend that vitamin K should be used to prevent bleeding; metoprolol sustained-release tablets(betaloc) that patient need to take for a long time could be administered by gastric tube. **CONCLUSION** The reactivity of non-clostridium difficile or non-infectious AAD to vancomycin is not clear, but anti-peristaltic agents may be effective. More studies are needed to confirm the value of vitamin K as a preventive measure during cefoperazone administration. Clinical pharmacists shall pay close attention to the details of drug use, give full play to their professional advantages, and provide high quality and personalized pharmaceutical care for patients.

KEYWORDS: antibiotic-associated diarrhea; vancomycin; trimebutine; pharmaceutical care

抗菌药物相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是由抗菌药物导致的肠道菌群紊乱综合征, 以腹泻为主要症状, 发生率为 5%~35%, 一般在使用抗菌药物后几小时至停药后 6~8 周出现^[1]。所有抗菌药物均可能引起 AAD, 我国成人 AAD 患者的危险因素包括年龄 ≥ 65 岁、禁食、使用抑酸剂、血清白蛋白 ≤ 30 g·L⁻¹、侵入性操作、入住 ICU、住院天数 ≥ 10 d、使用抗菌药物种类 ≥ 3 种和抗菌药物用药时间 ≥ 10 d^[1-2]。临床药师通过对 1 例 AAD 患者的药学监护, 探讨 AAD 的治疗策略和临床药师的工作意义。

1 临床资料

患者女性, 87 岁, 身高 155 cm, 体质量 45 kg, 因“反复行为情绪异常 4 年, 再发 1 周”入院。患者于 2015 年无明显诱因下出现健忘, 行为异常, 情绪波动明显, 易怒, 昼夜颠倒, 逻辑思维混乱, 言语颠倒, 时有幻想幻听幻觉, 诊断为阿尔茨海默病, 予多奈哌齐 5 mg qd, 奥氮平 5 mg qn 治疗, 多次在浙江中医药大学附属第二医院住院治疗, 长期肠内营养支持。1 周前, 患者再次出现行为异常, 于 2019 年 2 月 13 日收住入院。入院时 T 36.8 °C, P 每分钟 78 次, R 每分钟 18 次, BP

作者简介: 章晔, 女, 主管药师 Tel: (0571)85267213 E-mail: zhangye97@126.com

148/74 mmHg, 鼻胃管固定稳妥。

患者有冠心病史 10 余年, 以美托洛尔缓释片 23.75 mg qd 治疗; 高血压病史 30 余年, 现服用左旋氨氯地平片 2.5 mg qd, 缬沙坦胶囊 80 mg qd, 血压控制在 130/80 mmHg 左右; 帕金森病 2 年, 现服用多巴丝肼片 0.125 g q6h; 便秘 5 年, 以针灸推拿等对症处理。否认药物食物过敏史, 否认烟酒等不良嗜好, 否认家族性遗传病史。

入院诊断: ①阿尔茨海默病; ②冠状动脉粥样硬化性心脏病(心功能Ⅱ级); ③高血压 3 级(很高危); ④帕金森病; ⑤便秘; ⑥营养不良。

入院后继续给予降压、抗震颤、控制心率和改善认知功能等药物治疗。2019 年 2 月 14 日查 WBC $9.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 69.1%, PLT $194 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, CRP $1.7 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.06 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, Scr $56.9 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, PT 11.0 s, APTT 18.4 s。治疗后患者病情好转, 无畏寒发热, 无咳嗽咳痰, 大便干结, 不易排出。3 月 4 日患者出现发热, $T_{\max}$ 39.3 °C, 伴咳嗽咳痰, 痰量中等, 查 WBC $15.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 90.0%, PLT $245 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, CRP $128.6 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.17 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, Scr $40.6 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, PT 12.8 s, APTT 33.2 s, 胸部 CT 提示两肺炎症, 考虑肺部感染, 加用头孢哌酮/舒巴坦[1:1] 2 g ivgtt q8h 抗感染。2019 年 3 月 5 日患者出现腹泻, 当日排便 3 次, 加用蒙脱石散 3 g 鼻饲 tid、地衣芽孢杆菌活菌胶囊 0.5 g 鼻饲 bid。患者腹泻症状未见好转, 每日排稀便 3~5 次, 大便常规正常, 大便培养阴性。患者痰培养、双侧血培养均阴性, T 波动于 38.0~38.5 °C, 2019 年 3 月 8 日 WBC $15.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 86.9%, CRP $163.5 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.22 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, 抗菌药物升级为美罗培南 0.5 g iv-vp q6h。此后患者仍有腹泻, 每日 3~4 次, 考虑 AAD。3 月 12 日 T 37.5 °C, WBC $10.3 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 74.3%, CRP $95.0 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.13 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$, 继续应用美罗培南, 加用万古霉素 0.125 g 鼻饲 q6h, 联合蒙脱石散和活菌制剂治疗 AAD。2019 年 3 月 18 日患者腹泻症状改善不明显, 每日仍有 2~3 次稀便, 查 WBC $10.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, NE% 76.5%, CRP $58.0 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, PCT $0.14 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ 。

2 分析与讨论

2.1 AAD 的处理

患者基础存在阿尔茨海默病、帕金森病, 导致吞咽功能障碍, 住院期间发热、咳嗽咳痰增多、

炎症指标显著升高考虑与误吸相关。初始经验性治疗选用头孢哌酮/舒巴坦, 用药次日出现腹泻, 应用止泻药和活菌制剂对症处理, 腹泻症状无改善。5 d 后因炎症指标较前升高, 体温下降不明显, 仍有咳嗽咳痰, 痰黏稠不易咳出, 抗菌药物升级为美罗培南。此后患者仍每日均有腹泻, 但大便检查未检出脓细胞等感染依据和病原体, 因此考虑 AAD。因笔者所在医院甲硝唑片缺货, 故经验性加用万古霉素针剂鼻饲, 但治疗效果不理想。临床医师请临床药师参与会诊, 提供处理患者腹泻的用药建议。

临床药师查阅相关文献发现, AAD 的发病机制呈多样性^[3], 最常见的是抗菌药物诱导的微生物失调使肠道关键的营养物质代谢改变, 积聚导致渗透性腹泻; 第二种是失去定植抵抗, 随后感染病原菌, 如艰难梭菌为主要致病菌, 通过产生肠毒素 A 和细胞毒素 B, 引起 10%~20% 的 AAD, 其他病原体包括产气荚膜梭菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌属、产酸克雷伯菌和沙门氏菌属等; 第三种是作为胃动素激动剂的红霉素等特殊抗菌药物的直接促进作用。

AAD 处理的首要原则是尽可能停用正在使用的抗菌药物^[3]。艰难梭菌感染的治疗以口服甲硝唑(500 mg, q8h)或口服万古霉素(125 mg, q6h) 10~14 d 为基础^[4], 两者的疗效相似(>90%), 腹泻通常在 2~3 d 内消退^[5], 而非艰难梭菌感染的 AAD 对口服甲硝唑或万古霉素的反应性不明确。由于存在管腔内毒素滞留的风险, 因此艰难梭菌感染患者禁用抗蠕虫剂, 但其可缓解非艰难梭菌感染或非感染性 AAD 患者的症状^[3]。此外, 微生物生态制剂是 AAD 的常用药物且耐受性良好, 报道较多的是乳杆菌和双歧杆菌; 研究证实, 乳杆菌具有维持肠道屏障、阻断病原体黏附和刺激抗炎反应的能力, 使腹泻持续时间显著缩短^[6]; 另有研究发现, 蒙脱石散联合双歧杆菌制剂治疗 AAD 的总有效率明显高于单用蒙脱石散^[7]; 其他已有证据证实可用于 AAD 的微生物生态制剂包括布拉氏酵母菌、芽孢杆菌、肠球菌等。

结合文献资料, 临床药师认为, 患者高龄, 住院>10 d, 属于 AAD 的高危人群。患者基础存在便秘, 应用抗菌药物 1 d 后出现腹泻, 且更换抗菌药物后未好转, 符合 AAD 的发生时间和特点, 需考虑 AAD。患者发热、肺部感染, 3 月 4 日起

予抗菌药物治疗,3月8日改为美罗培南后,体温、炎症指标较前下降,说明治疗有效。至3月18日仍有低热和咳嗽咳痰症状,炎症指标未恢复正常,仍需继续使用抗菌药物治疗。患者可能存在反复误吸,控制感染首先须调整体位,注意口腔卫生和痰液引流。抗菌药物暂无法停用的情况下,已针对AAD应用蒙脱石散和地衣芽孢杆菌制剂,并经验性加用万古霉素鼻饲,但患者AAD对万古霉素不敏感,应用6d仍有腹泻,且大便常规和大便培养均阴性,因此临床药师考虑患者可能为非艰难梭菌感染或非感染性的AAD。此类患者使用抗蠕虫剂通常有效,故临床药师建议可加用曲美布汀,其为胃肠道运动的双向调节剂,能兴奋或抑制胃肠道运动,可改善大便的稠度和频率^[8],且安全性高;患者应用曲美布汀,可能对AAD及基础的便秘情况均有益。关于微生态制剂,临床药师建议可加用双歧杆菌三联活菌制剂,其含有长型双歧杆菌、嗜酸乳杆菌和粪肠球菌,目前循证证据较为充分。临床医师采纳,3月18日停用万古霉素,继续应用美罗培南,加用曲美布汀片0.2g鼻饲tid和双歧杆菌三联活菌胶囊630mg鼻饲bid,联合蒙脱石散和地衣芽孢杆菌活菌胶囊。临床药师交代患者陪护和家属,活菌制剂与蒙脱石散给药至少间隔2h。3d后患者腹泻症状好转,每日排软便1~2次。

2.2 其他用药问题

2.2.1 头孢哌酮/舒巴坦与维生素K 患者应用头孢哌酮/舒巴坦抗感染治疗,临床医师考虑是否给予维生素K₁预防凝血功能障碍,临床药师通过查阅文献,与临床医师共同探讨。

头孢哌酮含有N-甲基硫代四氮唑(NMTT)侧链,可抑制维生素K依赖性凝血因子羧化,NMTT基团本身可引起肝脏谷胱甘肽氧化还原状态改变,导致氧化型谷胱甘肽的剂量相关性增加,后者可抑制维生素K环氧化物的还原^[9]。此外,头孢哌酮主要经胆汁排泄,可抑制肠道合成维生素K的正常菌群,导致维生素K合成障碍,发生凝血功能异常或出血事件。大型开放性多中心试验^[10]结果显示,头孢哌酮导致低凝血酶原血症的发生率为4%,出血率0.45%。出血最常见的部位是泌尿道,其次是表皮、鼻、口、咽部,最后是消化系统^[11]。肿瘤、腹腔感染、肝肾功能衰竭、高龄、营养不良、吸收不良和长期静脉输注高营养制剂

的患者风险可能增加^[12]。

头孢哌酮用药期间是否有必要预防性应用维生素K尚存在疑问。2项回顾性研究^[10-12]表明预防使用维生素K可能没有必要。另有研究显示^[13],头孢哌酮治疗后凝血功能紊乱可迅速发生,即使是出血风险较低的患者,用药仍需谨慎,应监测凝血功能,并可能需要补充维生素K以预防出血并发症。尚有报道认为通过动态监测凝血参数和补充维生素K,有可能预防凝血障碍并发症,特别是高危患者,但仍需更多的研究证实维生素K作为预防措施的价值^[11-12]。

结合文献资料,临床药师建议,患者高龄、营养不良、长期鼻饲肠内营养,可能导致维生素K摄入或吸收异常,凝血障碍和出血的风险增加;患者用药前凝血功能尚处于正常范围,暂无出血体征,头孢哌酮/舒巴坦用药期间,可考虑预防应用维生素K,并严密监测凝血指标、PCT等,可2~3d复查1次,同时观察是否出现如血尿、皮肤瘀斑、咯血、牙龈出血、便血等出血症状。临床医师与临床药师达成共识,给予头孢哌酮/舒巴坦联合维生素K₁注射液10mg iv qd。临床药师提醒,维生素K₁静脉注射宜缓慢,给药速度不应>1mg·min⁻¹,即10mg至少给药10min,并采取避光措施,密切观察是否发生过敏反应。此后患者出现AAD,存在肠道菌群失调,进而影响维生素K的合成,且未停用头孢哌酮/舒巴坦,可能需要继续补充维生素K。患者头孢哌酮/舒巴坦共用4d,期间凝血功能和PCT均正常,且未发生出血事件。

2.2.2 美托洛尔缓释片胃管给药 患者的基础疾病和用药品种较多,留置胃管,口服药均经胃管注入。临床药师行药物重整,关注到患者长期服用美托洛尔缓释片,每天半片,而临床医师考虑其溶解后经胃管给药是否影响缓释作用,遂与临床药师讨论。

临床药师查阅美托洛尔缓释片的缓释工艺资料。其采用多单位微囊系统^[14],由数百至数千个美托洛尔球型微囊组成,每个微囊均为独立的恒速释放单元,由不被体内蛋白酶水解的多聚物薄膜包裹。微囊与无活性的赋型剂压缩形成可掰开的缓释片,进入胃内迅速崩解,微囊释放并广泛分布于消化道中,消化液渗入微囊内溶解药物,形成饱和溶液,并以恒速持续向囊外释放,故可

获得稳定的血药浓度,每日1次服用。体外研究显示,药物释放不受胃肠道pH、胃肠蠕动和食物的影响,释放吸收过程持续20h。

结合美托洛尔缓释片的剂型特点,临床药师判断,美托洛尔缓释片可以鼻饲,但不能压碎,因压碎后将破坏缓释微囊结构,患者可继续使用,注意监测心率、血压等,临床医师采纳。临床药师告知患者陪护和家属,半片药片在早晨服用,可与降压药一同于晨起服用,临用前将药片分散于液体中,不能碾碎,可缓慢摇晃加快分散,抽出含药液体,注入胃管中。患者住院期间心率维持在每分钟60~75次,血压106~136/56~67 mmHg,未发生心动过缓、低血压等心血管不良反应。

3 治疗总结

患者高龄,营养不良,吞咽功能障碍,误吸导致肺部感染,应用抗菌药物后出现AAD,经验性使用万古霉素、蒙脱石散和芽孢杆菌治疗,疗效不佳,临床药师能运用临床思维,提出合理的处理建议,加用曲美布汀和双歧杆菌三联活菌制剂,有效改善患者腹泻症状。关于是否使用维生素K预防头孢哌酮/舒巴坦所致的凝血障碍和出血,临床医师存在困惑,临床药师遂以药物作用机制和循证证据帮助临床做出决策。患者因基础疾病,长期鼻饲美托洛尔缓释片,而缓控释制剂、肠溶制剂等特殊剂型的胃管给药常被忽视,临床药师能根据美托洛尔缓释片的剂型特点,判断患者可继续鼻饲用药,但须注意药片置于液体中的分散方法。同时,临床药师积极实施用药教育和监护,保障患者用药安全有效。

临床药师应在临床中发挥专业优势,以负责和严谨的态度,不断学习和提高职业技能,运用循证手段,及时发现和解决药物治疗问题,密切关注用药细节,警惕不良反应,同时尊重患者、关心患者、理解患者,为患者提供优质和个体化的药学服务,为实现患者合理用药而努力。

REFERENCES

- [1] SUN J J, ZHANG Y S, LIU Y, et al. Factors related to antibiotic-associated diarrhea in patients in the intensive care unit receiving antifungals: A single-center retrospective study [J]. J Int Med Res, 2019, 47(5): 2067-2076.
- [2] MAO T, LI J Y, WANG S H, et al. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea in Chinese adult patients: A meta-analysis [J]. China Pharm(中国药房), 2018, 29(20): 2845-2850.
- [3] SILVERMAN M A, KONNIKOVA L, GERBER J S. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea [J]. Gastroenterol Clin N Am, 2017, 46(1): 61-76.
- [4] 中国医师协会检验医师分会感染性疾病检验医学专家委员会. 中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2): 131-138.
- [5] BARBUT F. Managing antibiotic associated diarrhoea [J]. BMJ, 2002, 324(7350): 1345-1346.
- [6] EVANS M, SALEWSKI R P, CHRISTMAN M C, et al. Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Br J Nutr, 2016, 116(1): 94-103.
- [7] WANG W, YUE Y, HAO L L, et al. Clinical effect of probiotics on treatment of antibiotic-associated diarrhea [J]. Chin J Nosocomiology(中华医院感染学杂志), 2016, 26(6): 1258-1260.
- [8] Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [R]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.
- [9] ALAGOZLU H, CINDORUK M, UNAL S. Severe INR elevation in a patient with choledocholithiasis receiving cefoperazone [J]. Clin Drug Investig, 2006, 26(8): 481-484.
- [10] STROM B L, SCHINNAR R, GIBSON G A, et al. Risk of bleeding and hypoprothrombinaemia associated with NMTT side chain antibiotics: Using cefoperazone as a test case [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1999, 8(2): 81-94.
- [11] KATUKURI G R, MADDALA R N M, RAMAMOORTHY K, et al. Cefoperazone induced gastrointestinal bleeding [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8): OD10-OD11.
- [12] CAI Z Y, YANG W, HE Y Y, et al. Cefoperazone/sulbactam-induced abdominal wall hematoma and upper gastrointestinal bleeding: A case report and review of the literature [J]. Drug Saf-Case Rep, 2016, 3(1): 1-6.
- [13] WONG R S M, CHENG G, CHAN N P H, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. Am J Hematol, 2006, 81(1): 76.
- [14] 李军, 杨慧玲. 美托洛尔新剂型: 倍他乐克缓释片[J]. 中南药学, 2007, 5(6): 571-573.

收稿日期: 2019-08-02

(本文责编: 李艳芳)