

## 临床药师对抗生素相关性腹泻干预的效果分析

陈玥<sup>a</sup>, 王秀英<sup>b</sup>, 刘磊<sup>b\*</sup>

(中国人民解放军总医院 a. 临床药学中心; b. 神经外科, 北京 100853)

**【摘要】 目的:** 探讨临床药师的干预对抗生素相关性腹泻发生的影响。**方法:** 分析中国人民解放军总医院神经外科 1 年期间临床药师干预前后抗生素相关腹泻发生情况的差异, 包括干预前后抗生素相关性腹泻的发生率、腹泻类型及相关因素等。**结果:** 抗生素相关性腹泻与应用广谱抗菌药物的种类、疗程、患者年龄等关系密切。临床药师干预后, 发生抗生素相关性腹泻的住院患者从干预前的 52 例 (8.0%) 降低至 22 例 (3.3%)。**结论:** 临床药师的干预能够减少抗生素相关性腹泻的发生。

**【关键词】** 抗生素相关性腹泻; 神经外科; 药学监护; 益生菌

**【中图分类号】** R969.3; R978.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)06-0075-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.018

### Pharmaceutical intervention in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea

CHEN Yue<sup>a</sup>, WANG Xiu-ying<sup>b</sup>, LIU Lei<sup>b\*</sup>

(a. Department of Pharmacy; b. Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effect of pharmaceutical intervention in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (AAD). **Methods:** Analyze the differences of AAD before and after the intervention of clinical pharmacists in a major hospital. The incidence, diarrhea type and related factors of AAD among the patients in a neurosurgery department were collected and analyzed. **Results:** A total of 74 patients with AAD were collected with 52 pre-clinical pharmacist's intervention and 22 post-interventions. AAD was closely related to the application of broad-spectrum antimicrobial agents, the course of treatment and the age of patients. The rate of AAD was reduced after clinical pharmacist's intervention. **Conclusion:** Pharmaceutical intervention can reduce the incidence of AAD.

**【Key words】** antibiotic-associated diarrhea; neurosurgery; pharmaceutical care; probiotics

抗生素相关性腹泻 (antibiotic-associated diarrhea, AAD) 是指伴随着抗生素的使用而发生的无法用其他原因解释的腹泻<sup>[1]</sup>。神经外科术后可能发生感染, 由于涉及重要脏器, 经验性用药建议采用的抗生素多为广谱抗生素, 且神经外科重症患者多伴有不同程度的意识障碍、吞咽功能障碍, 胃肠功能紊乱, 属于 AAD 的高发人群<sup>[2]</sup>。AAD 容易导致肠源性感染, 延长住院时间, 影响患者治疗效果, 有效地控制和预防 AAD 是临床药师进行药学监护的重要环节。本文对 2016 年 9 月至 2017 年 9 月中国人民解放军总医院 (以下简称我院) 神经外科收

治的 1 322 例患者中发生 AAD 的患者进行分析, 并对临床药师的干预效果进行讨论。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

取 2016 年 9 月至 2017 年 9 月我院神经外科发生 AAD 患者 74 例。纳入标准: ①患者使用抗生素; ②无其他导致腹泻的原因; ③粪便涂片显示菌群失调或真菌生长, 或艰难梭菌 A 毒素阳性。

#### 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 以《医院感染诊断标准》为诊

[收稿日期] 2017-10-27

[作者简介] 陈玥, 女, 博士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66938442; E-mail: metwen@163.com

[通讯作者] \*刘磊, 男, 博士, 副主任医师; 研究方向: 神经外科; Tel: (010)66938442; E-mail: liulei@301.cn

断依据,对每例患者的一般情况,应用抗生素的原因和种类,腹泻相关症状和体征,辅助检查结果,发生腹泻的潜伏期及腹泻的处理、患者的转归和预后,临床药师是否进行干预等进行回顾性调查并逐一登记。

**1.2.2 干预方法** 临床药师每日进行药学查房并与医生沟通,干预措施主要分为3部分:首先是对抗菌药物的使用合理化;其次为给予更适宜的肠内营养类型及调整给予方式;最后为预防相关不良反应。具体措施如下:①对于抗菌药物的使用疗程,是否应联用抗菌药物等进行合理化干预,特殊使用级抗菌药物使用前必须送病原学检查。对于预防性或经验性治疗的患者,建议抗菌药物疗程尽量缩短,至少每48~72 h进行一次疗效评估,如患者临床表现、炎症指标等不支持感染,则及时停药;或在病原学检查结果明确后,及时由广谱抗菌药物改为敏感药物。建议强化外科干预和护理治疗,如对感染灶进行充分引流清创、加强肺部物理治疗,而非单纯依靠抗菌药物。②除血流动力学不稳定、有肠内营养禁忌患者外,所有患者均应给予肠内营养,如肠内营养长期不能达到目标或患者耐受不佳,则考虑给予肠内联合肠外营养,使用滋养型肠内营养,并辅以补充性肠外营养(SPN),以缩短禁食时间,维持肠道黏膜屏障。对于可经口进食的患者,术后6 h即可给予清流食,术后12 h后可给予少渣半流食;如患者无法经口进食,术后24 h可经鼻胃管或鼻空肠管给予肠内营养,根据患者血糖、原患疾病、肠蠕动及年龄等因素,决定给予何种类型肠内营养,如含纤维素的整蛋白型、糖尿病患者专用型或短肽型。从低剂量给予肠内营养,一般3~7 d内达到患者所需热量( $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )<sup>[2]</sup>。③对于使用广谱抗生素的患者,建议医生在给予抗菌药物的同时加用双联益生菌(地衣芽孢杆菌活菌胶囊和双歧杆菌三联活菌胶囊),益生菌与口服抗菌药物隔开2 h以上服用。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

将临床药师干预前发生AAD的患者称为对照组,干预后发生AAD的患者称为干预组。2016年9月至2017年2月干预前发生AAD患者52例,占同期住院患者8.0% (住院患者650例);2017年3

月至2017年9月干预后发生AAD患者22例,占同期住院患者3.3% (住院患者672例)。本次统计的患者年龄分布在5.2~89岁,平均( $51.3 \pm 18.4$ )岁。17岁以下儿童患者共计121例,发生AAD 5例,发生率为4.13%;成人患者1201例,发生AAD 69例,发生率为5.75%。

### 2.2 抗生素的使用情况

本次研究中AAD患者发生腹泻的潜伏期及抗菌药物联合用药情况见表1,患者使用抗生素情况见表2。本次统计中,3、4代头孢菌素及酶抑制剂合剂、碳青霉烯类、氨基糖苷类等发生抗生素相关性腹泻概率较高,其中联合应用(66%)发生抗生素相关性腹泻概率高于单用(34%)。AAD平均发生在使用抗生素后的( $11 \pm 6$ ) d。

表1 AAD患者发生腹泻的潜伏期及抗菌药物联合用药情况

| 时间        | 潜伏期(d) | 单用[n(%)] | 联用[n(%)] |
|-----------|--------|----------|----------|
| 对照组(n=52) | 10±7   | 17(33)   | 35(67)   |
| 干预组(n=22) | 12±5   | 8(36)    | 14(64)   |
| 合计        | 11±6   | 25(34)   | 49(66)   |

表2 AAD患者抗菌药物使用情况[n(%)]

| 抗菌药物       | 合计     | 对照组    | 干预组   |
|------------|--------|--------|-------|
| 头孢哌酮/舒巴坦钠  | 21(23) | 16(26) | 5(17) |
| 头孢曲松       | 28(31) | 21(34) | 7(24) |
| 头孢他啶/他唑巴坦钠 | 6(7)   | 4(7)   | 2(7)  |
| 头孢吡肟       | 4(4)   | 3(5)   | 1(3)  |
| 美罗培南       | 14(16) | 9(15)  | 5(17) |
| 硫酸依替米星     | 6(7)   | 4(7)   | 2(7)  |
| 阿米卡星       | 5(6)   | 2(3)   | 3(10) |
| 米诺环素       | 3(3)   | 1(2)   | 2(7)  |
| 左氧氟沙星      | 3(3)   | 1(2)   | 2(7)  |

### 2.3 AAD患者腹泻类型及临床药师干预结果

干预后,细菌性腹泻占比降低,由于干预前的48例(占92%)降为干预后的14例(占64%);真菌性腹泻的占比升高,由于干预前的4例(8%)升至干预后的8例(36%)。AAD总体发生率下降,由于干预前的52例(占8%)降为22例(占3%)

## 3 讨论

### 3.1 AAD的发生机制及影响因素

神经外科术后患者多使用较强的广谱抗生素,患者本身处于应激状态,肠道黏膜屏障功能受到影

响,免疫功能差、进食相对较少,增加了诱发抗生素相关性腹泻的因素<sup>[3]</sup>。有研究认为发生AAD的抗生素以阿莫西林克拉维酸钾及第2、3代头孢菌素为主,其中3代头孢菌素尤其是头孢曲松及其与其他抗生素联合用药者更易发生AAD<sup>[4]</sup>。本组病例中,头孢曲松、头孢哌酮/舒巴坦钠及美罗培南排在前3位,但这与神经外科术后应用的能透过血脑屏障的抗生素种类有限有关,可能会存在一定的偏倚。文献报道,抗生素相关性腹泻可在抗生素应用4~10 d后出现症状,但变异很大,最短者在服药4 h即发病。本组病例的发病时间为应用抗生素后的(11±6) d。腹泻便涂片类型以球杆比失衡为主要表现,也有少量真菌感染。伪膜性肠炎89%~100%是由难辨梭状杆菌过量繁殖后产生致病的肠毒素(外毒素)所致,但艰难梭菌检出率低,因此结肠镜检查见典型的伪膜有确诊意义<sup>[5]</sup>,本组患者中仅有3例检出艰难梭菌A毒素,可考虑拟诊为伪膜性肠炎。

### 3.2 临床药师干预与AAD发生率

临床药师采取综合干预措施:在使用广谱抗菌药物的同时加用益生菌,根据症状体征缩短经验性广谱抗菌药物的使用,减少无指征联合应用抗菌药物;缩短禁食时间,无禁忌症患者在术后24 h内开展肠内营养等。临床有大量研究证实,在使用抗生素的同时服用益生菌,可以有效地降低抗生素相关腹泻的发生率,益生菌可以减少或清除潜在致病微生物、多种肠源性毒素及诱变原,降低肠通透性,调节局部及全身免疫功能<sup>[6-7]</sup>。早期肠内营养支持能够改善与维护肠屏障的结构与功能,降低感染性并发症及多器官功能衰竭的发生<sup>[8]</sup>。临床药师干预后,AAD发生率明显减少,但腹泻类型中真菌性腹泻占比相对增加。目前文献中较少见益生菌对腹泻病原学类型的影响,考虑本组患者采用的益生菌制剂主要包括酪酸梭菌、乳杆菌、双歧杆菌、地衣芽孢杆菌等,有可能对肠道菌群紊乱中真菌的影响较小,导致干预后真菌性腹泻的占比增加。但本组病例数较少,需要进一步扩大样本量进行研究。

### 3.3 加强药学监护,防治AAD

AAD是由于胃肠道微生态平衡失调所致,与广

谱抗菌药物的应用种类、患者年龄、体重、免疫功能、营养等关系密切。防止滥用广谱抗生素是预防AAD的关键,临床药师通过药学干预和监护,在抗感染治疗的同时联合应用益生菌,缩短抗菌药物疗程,减少不合理联合用药,增加早期肠内营养等,可以有效预防此类不良反应。针对出现AAD的患者,首先应尽量停药或改用AAD发生率较低的抗菌药物,如不宜停药或换药,则应采取及时对症治疗。对于细菌性腹泻,一般采用口服万古霉素或甲硝唑治疗,重症患者建议选择万古霉素;对于真菌性腹泻,一般采用口服制霉菌片或氟康唑治疗<sup>[9]</sup>。

综上,临床药师应发挥专业特长,在合理应用抗生素中发挥重要作用。通过有效的药学监护,可以减少AAD的发生。

### 【参考文献】

- [1] Theriot C, Young V B. Antibiotic-Associated Diarrhea[J]. J Miss State Med Assoc, 2014, 10(1):1-3.
- [2] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21):1643-1647.
- [3] Dellit T H, Chan J D, Fulton C, et al. Reduction in clostridium difficile infections among neurosurgical patients associated with discontinuation of antimicrobial prophylaxis for the duration of external ventricular drain placement[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(5):589-590.
- [4] 魏芬芳, 孙怡园, 杨悦. 注射用头孢曲松钠不良反应的 meta 分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(6):351-358.
- [5] Lessa F C, Mu Y, Bamberg W M, et al. Burden of clostridium difficile infection in the United States[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9):825-834.
- [6] Sanders M E, Lenoir-Wijnkoop I, Salminen S. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 13(9):19-29.
- [7] 雷婷, 汪泳, 于刚, 等. 微生态制剂联合早期肠内营养对重型颅脑损伤患者临床结局指标影响的 meta 分析[J]. 医药导报, 2016, 35 (12):1364-1368.
- [8] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3):380-398.
- [9] Crobach M J, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for clostridium difficile infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl.4):S63-S81.