

## · 药物与临床 ·

## 临床药师参与 1 例妊娠合并肠道艰难梭菌感染治疗的药学实践

梅洪梁, 谢 菡, 张晋萍, 张海霞 (南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 目的 探讨临床药师参与妊娠合并肠道艰难梭菌感染患者的药学实践重点和模式, 保障母婴安全。方法 临床药师从药物角度切入, 严格按照循证医学证据将药学理论与临床实践相结合, 为药物选择、剂量调整、保肝治疗等方面提供全程药学监护, 协助医生制定用药方案, 积极参与个体化治疗。结果 临床药师融入治疗团队, 保障了妊娠期患者用药的有效性和安全性。结论 临床药师的个体化药学服务提高了药物治疗水平。

**[关键词]** 临床药师; 妊娠; 艰难梭菌; 药学实践

**[中图分类号]** R95

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2021)02-0182-04

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202008016

## Clinical pharmacist participation in the treatment of a pregnancy complicated with *Clostridium difficile* infection

MEI Hongliang, XIE Han, ZHANG Jinping, ZHANG Haixia (Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical pharmacist participation in the treatment of pregnancy complicated with *Clostridium difficile* infection. **Methods** From the perspective of medications, clinical pharmacists followed evidence-based medical practice, combined pharmaceutical theory with clinical evidence and provided individualized pharmacy care in drug selection, dose adjustment, medication regime and liver protection treatment. **Results** Clinical pharmacists integrated into the treatment team to ensure the effectiveness and safety of medication in the patient with pregnancy. **Conclusion** The individualized pharmacy care improved the effectiveness of drug treatment.

**[Key words]** clinical pharmacist; pregnancy; *Clostridium difficile*; pharmaceutical practice

艰难梭菌是一种革兰阳性厌氧芽孢杆菌, 通过粪-口途径传播, 艰难梭菌感染会引起腹泻, 严重感染可导致伪膜性结肠炎、中毒性巨结肠、肠坏死, 甚至危及生命<sup>[1-2]</sup>。

近年来艰难梭菌感染的发病率、复发率和病死率明显增加, 已成为全球性的健康威胁<sup>[3]</sup>。美国艰难梭菌引起的医院感染为 12.1%<sup>[4]</sup>。中国住院腹泻患者艰难梭菌感染发生率高达 19%<sup>[5]</sup>, 大型医院住院腹泻患者艰难梭菌感染的检出率为 11%~22%<sup>[6]</sup>。妊娠期若发生艰难梭菌感染, 治疗方案需兼顾母婴安全。

现报道 1 例成功救治妊娠患者感染艰难梭菌的病例, 临床药师参与了该患者药物治疗的全过

程, 协助医生制订用药方案, 提供药物选择、注意事项等建议, 并对特殊群体的用药安全性进行药学监护, 得到临床医护人员、患者和家属的认可。

### 1 临床资料

患者, 女, 27 岁, 因“停经 24<sup>+3</sup> 周, 间断腹痛, 加重不缓解 6 h 余”入院。患者 2019 年 3 月因反复腹痛、体温 38.3 ℃, 入住鼓楼医院。因注射用头孢唑林钠皮试阳性, 改用盐酸克林霉素注射液 0.6 g q8 h 抗感染治疗, 病情好转后于 2019-04-02 出院。2019-04-06、2019-04-13 再次无明显诱因出现腹痛, 自上腹正中逐渐转移至下腹两侧, 呈间断性隐痛, 无恶心、呕吐, 无腹胀、腹泻, 无发热。均 1 h 后自行缓解, 未予特殊处理。2019-04-19 再次出现腹痛, 较前剧烈, 伴头晕, 收住入院。

**既往史:** 患者既往月经规则, 末次月经: 2018-10-29, 预产期: 2019-08-05。停经 50 d, B 超提示宫内早孕, 左侧附件混合性包块。2019-01-22 NT 示 1.7 mm, 宫腔积液, 子宫肌瘤。既往有子宫肌瘤病史 2 年, 肌

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81903870); 中国药学会科技开发中心科普项目(CMEI2020KPYJ(ZAMM)00106)

**[作者简介]** 梅洪梁, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学与药理学, Tel: 15250953409, Email: liulidemaol@126.com

**[通信作者]** 张海霞, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学, Tel: 83106666-40130, Email: zhx\_510@hotmail.com

瘤直径 2 cm。2018 年 5 月行腹腔镜探查+经腹直肌切除肠、吻合术,术后病理提示:梭形细胞肿瘤,考虑为富于细胞性恶性潜能未定的平滑肌肿瘤。

过敏史:注射用头孢唑林钠皮试阳性。

入院查体:体温 38.1 °C,脉搏 90/min,呼吸 19/min,血压 120/78 mmHg。胎儿生长各项指标均正常,示孕子宫肌瘤(部分变性)。降钙素原:

0.435 ng/ml, C 反应蛋白: 97.8 mg/L, D-二聚体: 3.96 mg/L, 白细胞计数:  $21.5 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞占比: 0.942, 血红蛋白: 83 g/L。

入院诊断:①妊娠合并子宫肌瘤变性;②中孕(孕 24+3 周);③妊娠合并中度贫血。

患者入院后的重要临床信息及治疗时间轴见图 1。

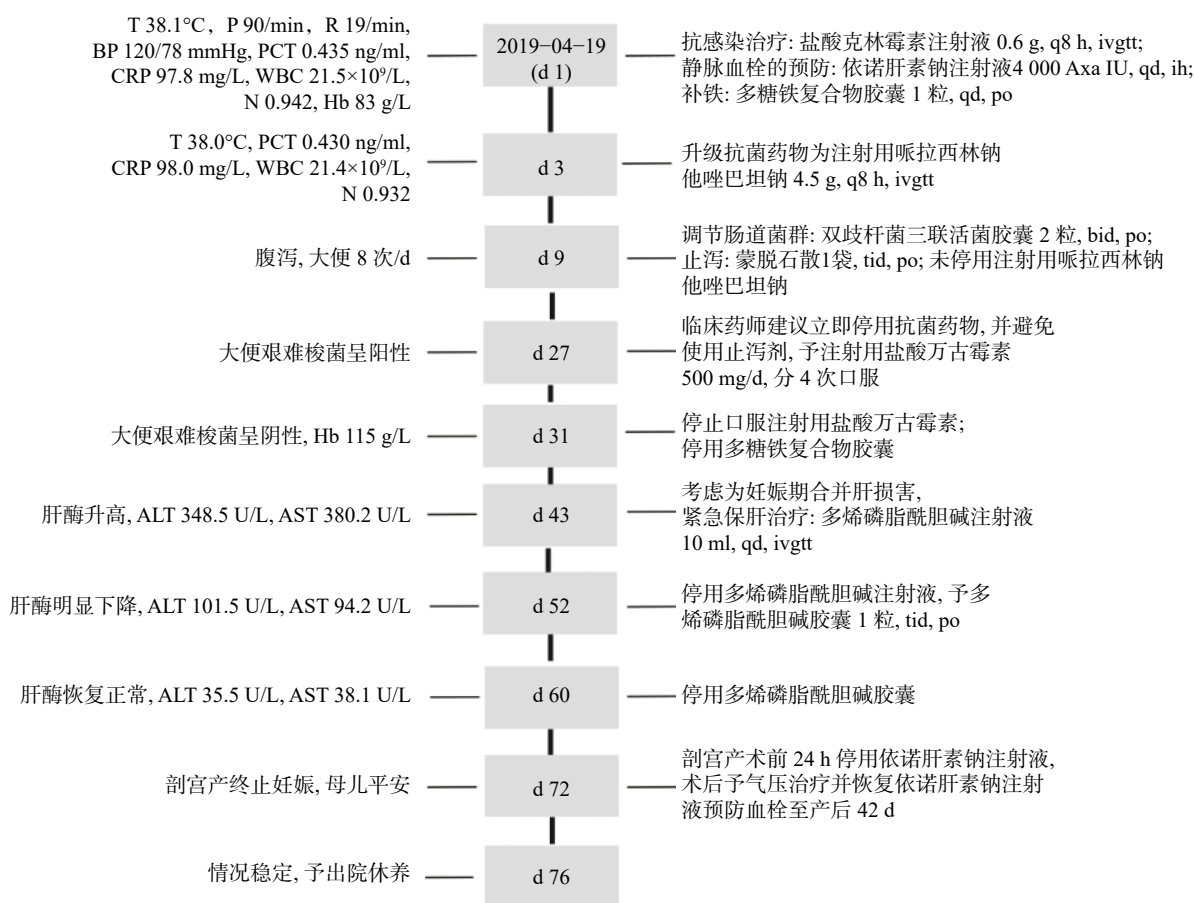


图 1 患者住院期间的重要临床信息及治疗时间轴

T: 体温; WBC: 白细胞计数; N: 中性粒细胞占比; PCT: 降钙素原; CRP: C 反应蛋白; BP: 血压; R: 呼吸; P: 脉搏; Hb: 血红蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶

## 2 药学监护与讨论

妊娠期患者机体各系统和脏器均发生了一系列生理改变, 胎儿在不同的发育阶段对药物的敏感性和反应也不同, 因此, 妊娠期用药需全面考虑对母体和胎儿的影响。临床药师从不同角度对该患者在院期间的用药进行监护, 确保了母子安全。

### 2.1 艰难梭菌感染的诊疗策略和监护

#### 2.1.1 艰难梭菌感染的高危因素

以下几类患者发生艰难梭菌感染的风险较高, 包括: ①老年患者; ②住院时间长; ③患严重基础疾病; ④长期使用广谱抗菌药物; ⑤使用质子泵抑制

剂或其他抑酸剂; ⑥机体存在免疫抑制(包括恶性肿瘤和器官移植等因素)等<sup>[7]</sup>。该患者住院时长达 2 个多月, 确诊艰难梭菌感染之前曾应用盐酸克林霉素注射液和注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 且诊断为妊娠合并子宫肌瘤变性, 存在多项艰难梭菌感染的高危因素。因此, 出现难治性腹泻时, 高度怀疑是艰难梭菌感染。确认艰难梭菌感染后, 根据《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识》<sup>[8]</sup>, 临床药师建议立即停用注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 并避免使用止泻剂。

#### 2.1.2 艰难梭菌感染的药物治疗和监护

2018 年美国感染病学会指南推荐, 非重度艰

难梭菌感染治疗首选万古霉素或非达霉素。若这两种药物无法获得,可选用甲硝唑<sup>[9]</sup>。然而,万古霉素价格昂贵且可能增加耐万古霉素肠球菌的产生,非达霉素尚未广泛进入我国市场,故而甲硝唑仍具有一定临床优势,需结合患者的综合情况进行考虑。

《中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识》推荐,不同程度艰难梭菌感染的治疗方案有所差异:①轻-中度感染:可给予甲硝唑 500 mg, q8 h。②重症感染:给予万古霉素 125 mg 溶液(口服或胃管入), q6 h。③重症感染伴并发症:首先需外科、感染内科医生会诊,评估结肠切除手术指征;给予万古霉素 500 mg, q6 h, 配伍甲硝唑 500 mg, q8 h;患者一旦病情稳定,万古霉素立即减量至 125 mg, q6 h, 同时停用甲硝唑;口服给药受限或完全性肠梗阻的患者,可经 Foley 导管给予万古霉素 500 mg 直肠保留灌肠, q6 h, 配伍甲硝唑 500 mg, 静脉输注, q8 h。

艰难梭菌感染治疗的注意事项包括:①疗程:10~14 d。②以下情况可考虑万古霉素或去甲万古霉素溶液:服用甲硝唑治疗 5 d 无效;复发性艰难梭菌感染;妊娠;≥65 岁的患者;存在其他甲硝唑治疗禁忌证及显著不良反应者。③尽可能避免使用止泻剂和质子泵抑制剂<sup>[8]</sup>。

本例患者处于妊娠的特殊生理时期,甲硝唑的妊娠安全性分级为 B 级,说明其动物生殖研究未能证明对胎儿有风险,但并未在设对照的妊娠妇女中得到证实,故口服甲硝唑对胎儿存在一定风险。注射用盐酸万古霉素在静脉给药时的安全性分级为 C 级,为中度风险。而将注射用盐酸万古霉素溶于生理盐水中口服,可直接作用于患者肠道中的艰难梭菌,且基本不吸收入血,采用 125 mg, 口服 4 次/d, 粪便中药物浓度次日达 67~760 mg/g, 第 4 天则可达 152~880 mg/g, 且药物浓度稳定,全身不良反应较小<sup>[10]</sup>。因此,口服万古霉素不会突破胎盘屏障对胎儿造成影响,且无需进行血药浓度检测。该方案既能满足疾病治疗的需要,又确保了母子安全。

临床药师指导护士将 500 mg 注射用盐酸万古霉素溶于 500 ml 0.9% 氯化钠注射液中混匀,每次给患者服用 125 ml, 每日 4 次。另外,临床药师教育患者密切关注并记录腹泻情况,及时向医生反馈。实践证明治疗效果颇佳,用药 14 d 后,艰难梭菌毒素测定中各项指标皆为阴性,在院期间未再复发。

## 2.2 妊娠期护肝的药学监护

患者 2019-06-10 出现妊娠合并肝损害, ALT

为 348.5 U/L, AST 为 380.2 U/L, 医生开具多烯磷脂酰胆碱注射液 2 支, qd 静滴给药,用于紧急降低肝酶。多烯磷脂酰胆碱注射液辅料中含有的苯甲醇可穿透胎盘,可能对胎儿造成伤害<sup>[11]</sup>。临床药师告知医师该潜在风险,并给出建议,一旦患者肝酶水平得到改善,即可将多烯磷脂酰胆碱注射液静脉滴注改为多烯磷脂酰胆碱胶囊口服。当 ALT 和 AST 水平明显下降,立即停用多烯磷脂酰胆碱注射液,予多烯磷脂酰胆碱胶囊 1 粒, tid 口服给药, 2019-06-27 生化检查提示患者肝酶恢复正常, ALT 为 35.5 U/L, AST 为 38.1 U/L, 予停用多烯磷脂酰胆碱胶囊。在护肝用药期间,临床药师密切关注患者肝酶指标和胎儿情况,及时建议调整药物,在改善肝功能的同时降低药物对胎儿的风险。

## 2.3 妊娠期补铁的药学监护

贫血对母体可增加妊娠期高血压、胎膜早破、产褥期感染等疾病的发病风险,对胎儿可增加胎儿生长受限、胎儿缺氧、早产等发病风险<sup>[12]</sup>。该患者入院后初次血常规检查提示,血红蛋白值为 83 g/L, 低于正常范围,临床药师建议口服铁剂补铁,医生开具医嘱予多糖铁复合物胶囊 1 粒, qd 给药。临床药师监护患者的血红蛋白水平,以及是否出现胃肠道不适等不良反应,教育患者餐后服用铁剂可缓解胃部不适并且安抚患者情绪,大便颜色轻微变深为服用铁剂后的正常现象,不必惊慌。服用铁剂一段时间后,血常规结果提示血红蛋白上升至 115 g/L, 有效纠正了患者的血红蛋白水平。

## 2.4 围产期抗凝的药学监护

妊娠本身即是发生静脉血栓栓塞症(VTE)的一项危险因素,妊娠期母体存在静脉血流淤滞、血管内皮损伤和高凝状态的特点,均可造成 VTE 风险增加<sup>[13]</sup>。本例患者妊娠合并子宫肌瘤变性,且卧床时间较长,均为 VTE 的高风险因素。依据相关指南推荐,对该患者启动抗凝方案预防 VTE 发生<sup>[14]</sup>。肝素类药物不会穿过胎盘,不会引起胎儿出血或致畸<sup>[15]</sup>。该患者住院期间予依诺肝素钠注射液 4 000 Axa IU 皮下注射,至剖宫产术前 24 h 停用。术后予气压治疗并恢复依诺肝素钠注射液预防血栓至产后 42 d, 住院期间患者未出现血栓或出血倾向,围生期抗凝方面用药合理。药师全程监护患者的血栓及出血风险,协助医生选择合适的抗凝药物,为抗凝管理提供理论支持。

## 2.5 临床药师参与治疗的积极作用

该病例为妊娠患者长期使用广谱抗菌药物导致的艰难梭菌感染,临床药师建议病原学检测。并

根据相关指南,建议医生及时调整治疗方案,同时对治疗药物的有效性、安全性、不良反应进行全程监护,在医、护、药三方努力下,成功治愈艰难梭菌感染。因此,临床药师应积极参与临床治疗,并通过临床典型病例进行总结和分析,以丰富临床治疗经验。

### 3 总结

艰难梭菌感染以其高发病率、致死性和广泛的波及范围已引起医务人员高度重视。在妊娠期这一特殊生理时期若发生艰难梭菌感染,治疗方案应同时考虑母、儿安全。临床药师建议该病例采用口服万古霉素的治疗方案,最终取得较满意的临床效果,可为妊娠期发生艰难梭菌感染类似病例的治疗提供参考。

#### 【参考文献】

- [1] PARSONS A S, BURGER A, PAHWA A K. Clinical guideline highlights for the hospitalist: diagnosis and management of *Clostridium difficile* in adults[J]. *J Hosp Med*, 2020, 15(2): 95-96.
- [2] ELLIOTT B, ANDROGA G O, KNIGHT D R, et al. *Clostridium difficile* infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology[J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 49: 1-11.
- [3] HE M, MIYAJIMA F, ROBERTS P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1): 109-113.
- [4] MAGILL S S, EDWARDS J R, BAMBERG W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1198-1208.
- [5] 谢和宾, 曾鸿, 尹柯, 等. 我国住院腹泻患者艰难梭菌感染率的荟萃分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(5): 961-964.
- [6] 徐亚青, 邓敏. 难辨梭状芽胞杆菌医院感染的流行病学特征及感染控制现状分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(20): 5073-5075.
- [7] BASSETTI M, VILLA G, PECORI D, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. *Expert Rev Anti - Infect Ther*, 2012, 10(12): 1405-1423.
- [8] 程敬伟, 刘文恩, 马小军, 等. 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(Z1): 131-138.
- [9] JOHNSON S, LOUIE TJ, GERDING DN, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(3): 345-354.
- [10] MCDONALD L C, GERDING D N, JOHNSON S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA)[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(7): 987-994.
- [11] HALLIDAY H L. Useless perinatal therapies[J]. *Neonatology*, 2010, 97(4): 358-365.
- [12] 段涛. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(7): 451-454.
- [13] BATES S M, GREER I A, MIDDELDORP S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e691S-e736S.
- [14] JAMES A, COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS. Practice bulletin No. 123: thromboembolism in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(3): 718-729.
- [15] STEINBERG Z L, DOMINGUEZ-ISLAS C P, OTTO C M, et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(22): 2681-2691.

[收稿日期] 2020-08-05 [修回日期] 2020-11-01

[本文编辑] 李睿曼