

亚胺培南药物利用评价标准的建立及应用

黄艳芳*, 吴柳婷, 罗洁丽, 马冬晴, 李 璐, 胡 钰(武汉市普仁医院/武汉科技大学附属医院药学部, 武汉 430081)

中图分类号 R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0271-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.43

摘 要 目的:为临床合理使用亚胺培南提供参考。方法:参考DUE标准建立方法,采用文献研究和专家咨询法,建立亚胺培南药物利用评价(DUE)标准。设计调查表,收集我院使用的亚胺培南使用病例资料,评估该药物使用情况。结果:建立的亚胺培南DUE标准包括用药指征、用药过程、治疗结果三部分。我院亚胺培南在用药过程部分的肝/肾功能监测、联合用药、给药疗程及药品不良反应监测等方面存在不合理现象。结论:建立的亚胺培南DUE标准实用性好,可为临床药师开展工作提供参考。

关键词 亚胺培南; 药物利用评价; 评价标准; 合理用药

Establishment and Application of the Drug Use Evaluation Criteria on Imipenem

HUANG Yanfang, WU Liuting, LUO Jieli, MA Dongqing, LI Lu, HU Yu (Dept. of Pharmacy, Wuhan Puren Hospital/Affiliated Hospital of Wuhan Science & Technology University, Wuhan 430081, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide basis for the reasonable use of imipenem. METHODS: Referring to the methods to establish DUE criteria, by literature study and expert consultation, DUE criteria was established and questionnaire was designed to collect the data of imipenem use, in order to evaluate the use of imipenem. RESULTS: Established DUE criteria contained medication indications, medication process and treatment results. Unreasonable use of imipenem in our hospital was found in fields of liver/renal function test, drug use, treatment course and ADR monitoring. CONCLUSIONS: The established DUE criteria of imipenem shows strong practicability, and provide reference for the work development of clinical pharmacists.

KEYWORDS Imipenem; Drug use evaluation; DUE criteria; Reasonable

药物利用评价(Drug use evaluation, DUE)是美国医院药师学会(ASHP)于1987年提出的概念,指进行有组织的、持续的并经过授权的质量保证方案设计,以保证药物使用合理、安全、有效的质量保证程序。DUE提供鉴别药物使用问题和纠正问题的方法,从而促进合理的药物治疗。DUE能评估药物治疗中给药、发药的 actual 过程,包括适宜的指标、药物选择、剂量、给药途径、疗程和药物相互作用等,并评价治愈的疾病情况、临床参数的降低水平等治疗结果^[1]。碳青霉烯类抗生素抗菌谱广、抗菌活性强,临床将其作为治疗多重耐药菌感染的最后一道防线,其滥用的后果严重^[2-3]。亚胺培南对革兰阳性、阴

性的需氧和厌氧菌均具有抗菌作用。保护性地使用亚胺培南,延缓耐药菌株出现和扩散,应成为临床医务人员高度重视的问题。笔者按照DUE的评价方法^[4],参考药品说明书及相关指南、文献^[5-7],制订亚胺培南DUE标准并实践,旨在为临床合理使用亚胺培南提供参考。

1 研究方法

1.1 DUE标准的建立

实施DUE需确定以下标准^[6]: (1)诊断标准; (2)实验室检查标准; (3)药-药联用/相互作用标准; (4)药-患者禁忌证标准; (5)给药途径标准; (6)日剂量标准; (7)疗程/剂量标准; (8)合

照说明书中的溶剂种类及剂量要求进行配制; (4)完善医院PASS系统功能,及时更新中药注射剂使用说明,设置提示相关注意事项; (5)落实奖惩制度,将处方点评作为重要指标纳入医师考核指标体系,对未按照规定开具处方的医师,给予通报批评、限期整改,屡教不改者,列入绩效考评,并与医师晋升、晋级相关联。

综上所述,医院中药注射剂的临床合理应用还有许多工作要做,通过对住院患者中药注射剂专项处方进行点评,逐步规范中药注射剂的应用,对提高医疗服务质量与保证患者用药安全、合理、有效具有重要意义。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:附录13.
[2] 黄爱萍. 中药注射剂不良反应的原因及预防[J]. 中国实用

医药, 2011, 6(10):145.
[3] 苗苗, 刘俊, 徐文科. 某“三甲”医院2010—2012年中药注射剂应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(8):734.
[4] 朱静, 高小坤, 孙家艳. 我院2010—2013年中药注射剂应用分析[J]. 中国药房, 2014, 25(43):4 110.
[5] Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005, 60(9):1 147.
[6] 吴丹娜, 凌春燕, 方芸. 我院常用19种中药注射剂配伍及使用情况分析[J]. 中国药房, 2013, 24(35):3 356.
[7] 梅全喜, 高玉桥, 胡世林. 应理性对待含马兜铃酸类中药[J]. 中国药房, 2006, 17(7):554.

*副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学与医院药学。电话:027-86360092。E-mail:huangyanfang1234@163.com

(收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-04-28)
(编辑:陶婷婷)

理/不合理或推荐/不推荐的药物标准。本研究采用文献研究和专家咨询法,对拟定的亚胺培南DUE标准草稿,逐条从科学性、实用性、可行性等方面进行讨论和修改,结合我院实际情况,征求DUE实践临床科室意见,形成可用于临床的亚胺培南DUE标准,详见表1。

表1 亚胺培南DUE标准
Tab 1 DUE criteria of imipenem

项目名称	标准内容	预期目标
用药指征	1.用于多重耐药的革兰阴性杆菌感染,严重需氧菌与厌氧菌混合感染的治疗以及病原菌未查明的严重感染,免疫缺陷者感染的经验治疗;	90%
	2.不宜用于治疗社区获得性感染;	100%
	3.不宜预防性用药;	90%
	4.不宜用于中枢神经系统感染,不适用于脑膜炎;	100%
	5.不宜用于肌酐清除率≤5 ml/min(若患者48 h内进行血液透析可用);	100%
用药过程	6.每日至少记录1次生命体征指数(体温、血压、脉搏);	100%
	7.使用前72 h内行细菌培养及药敏试验;	90%
	8.使用前72 h和后24 h内行肝功能测定,必要时治疗过程行肝功能监测;	90%
	9.每周至少1次监测全血和白细胞计数;	100%
	10.使用前72 h行肾功能或尿肌酐清除率测定,必要时治疗过程行肾功能监测;	90%
	11.合适的给药方法:	100%
	(1)总剂量根据感染类型和严重程度而定,并按照病原菌的敏感性、患者肾功能和体质量将每日总剂量分次给予;	
	(2)推荐每日总剂量≤50 mg/kg或每日4 g,选择较低剂量;老年人及肾功能损害者通过测定肌酐清除率作为给药剂量指导;	
	(3)给药频率无需严格精确到小时,但不能有太大偏差;	
	(4)疗程一般为3~7 d;	
	12.一般不需要联合给药,特殊情况根据患者病情和检查指标联合使用其他抗菌药物和抗真菌药物,并在病历中详细记录;	90%
	13.亚胺培南+丙戊酸/双丙戊酸会使丙戊酸浓度低于治疗浓度范围,一般不联用,联用时应补充抗惊厥治疗;	95%
	14.密切监测药品不良反应,采取有效措施预防处理,如,对应用抗菌药物时间较长患者应及时使用肠道微生态制剂;	95%
用药结果	15.用药后72 h内体温减低>1℃,除非:(1)未发热;(2)发热非感染造成,原因未清除;(3)发现/怀疑新的感染源;(4)患者死亡;	95%
	16.用药后细菌培养转为阴性,除非:(1)无法进行细菌培养;(2)患者不能进行重复细菌培养/康复出院;(3)患者死亡;	95%
	17.白细胞计数恢复正常范围,除非:(1)治疗前患者中性粒细胞减少症;(2)已知/怀疑其他影响白细胞计数的原因;(3)患者死亡;	95%
	18.临床症状明显改善。	95%

1.2 DUE标准的应用

1.2.1 收集数据 选取我院2013年1—12月使用亚胺培南的病例资料共计223例,按照随机抽样方法抽取100例,其中呼吸内科27例,肿瘤科12例,肾内科11例,综合病区9例,重症医学科7例,普外科7例,神经外科6例,心内科4例,神经内科4例,消化内科3例,心胸外科3例,骨科2例,内分泌科2例,泌尿外科2例,肝病科1例。采用回顾性调查方法,对患者使用亚胺培南情况进行统计分析与评价。

1.2.2 设计调查表 根据亚胺培南DUE标准,设计患者使用情况调查表,内容包括:患者基本情况、诊断、亚胺培南使用情

况(包括溶剂、剂量、疗程、给药途径、药物配伍)、联用情况、更换药品情况、用药前细菌培养及药敏结果、治疗期间肝/肾功能监测、治疗期间血药浓度监测、药品不良反应监测、不宜选择该药的情况以及治疗效果等项目。

2 结果

2.1 亚胺培南DUE标准评价结果

亚胺培南DUE标准评价结果见表2。抽取病例中涉及与亚胺培南联合用药54例,联用氟康唑16例(有依据11例),联用左氧氟沙星12例(有依据12例),联用万古霉素9例(有依据9例),联用夫西地酸3例(有依据1例),联用奥硝唑3例(有依据3例),联用氨曲南2例(有依据0例),联用阿米卡星2例(有依据1例),联用替考拉宁1例(有依据1例),联用伏立康唑1例(有依据1例),联用万古霉素+伏立康唑片3例(有依据3例),联用莫西沙星+氟康唑2例(有依据2例)。

表2 亚胺培南DUE标准评价结果

Tab 2 Imipenem evaluation results by using DUE criteria		
项目名称	DUE标准内容	符合标准患者例数
用药指征	符合使用指征中任一项,无不宜使用亚胺培南的4种情况	92
用药过程	每日至少记录1次生命体征指数	100
	第1次使用前72 h内行细菌培养及药敏试验	80
	每周至少1次监测全血和白细胞计数	72
	肝/肾功能监测	47
	用法、剂量符合标准	87
	给药途径符合标准	100
	疗程符合标准	62
	静脉注射溶液配制和滴注时间合理	100
	联合用药符合标准	44
用药结果	药物相互作用符合标准	99
	药品不良反应监测符合标准	15
用药结果	符合用药结果中任一项	78

2.2 用药指征

亚胺培南对引起脑膜炎的常见病原菌效果明显,但其致抽搐的发生率为33%^[8],使其在中枢神经系统感染治疗上受限。我院亚胺培南用药指征不符合标准的病例8例,其中2例初始治疗符合标准,但后续治疗中药敏结果提示耐药时仍继续使用;3例为肿瘤患者,临床症状表现为发热和/或双肺呼吸音粗,全血检查及病原学结果均不支持感染;3例年轻患者为社区获得性感染(2例肺部感染,1例急性化脓性咽峡炎)。临床药师应尽量参考药敏试验及耐药情况选择抗菌药物,除非感染程度严重,无需扩大碳青霉烯类抗生素使用范围,以免加重耐药情况^[9]。

2.3 用药过程

我院患者生命体征监测、静脉输液配制、给药途径及给药频率等指标完成较好;用药前72 h内行药敏试验比例为80%,2012年,原卫生部《抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中要求,接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者病原学送检率应>80%,我院还应加强送检。

用药过程中对全血、白细胞及肾功能监测有助于评估疾病严重程度和药物治疗效果,以便及时调整用药方案和剂量。同时,亚胺培南可引起血小板和白细胞减少症,以及肝酶升高及肾损害等药品不良反应,应加强监测。本次调查中只有15例记录了亚胺培南的不良反应,也反映出临床药师对其重视不够。

患者给药剂量超标13例。亚胺培南说明书中明确指出,当患者肌酐清除率为6~20 ml/min时,使用剂量达500 mg可

使癫痫危险性增加,如,1例尿毒症患者超量使用亚胺培南2 d后,出现精神症状及癫痫发作。肾功能不全、超剂量给药、老年、血脑屏障损害以及合并使用肾毒性药物等均是诱发癫痫的危险因素^[10]。

亚胺培南对耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)、肠球菌属无抗菌活性,常用于非革兰阳性菌作首选抗菌药物,不能用于阳性菌的严重感染^[11]。亚胺培南联合万古霉素、夫西地酸、替考拉宁均可覆盖上述革兰阳性菌。

亚胺培南抗菌谱广,若需联合用药应有痰培养、血培养等病原学支持,或患者病情危重,使用亚胺培南后临床症状改善仍不明显,怀疑合并真菌、非典型病原菌/MRSA感染,可经验性给予联合用药。如,1例亚胺培南联用阿米卡星的患者,纤支镜吸痰培养示铜绿假单胞菌感染,临床药师建议亚胺培南治疗时,应与氨基糖苷类等其他具有抗铜绿假单胞菌活性药物联用^[12]。联用氟康唑16例病例中,仅5例有痰培养和血培养结果支持。对于体质差、基础疾病严重的患者,在应用亚胺培南等广谱抗菌药的同时给予抗真菌药进行预防,可以减少真菌感染发生^[13]。

联用奥硝唑3例病例中,1例为急性腹膜炎合并急性胆囊炎,腹腔感染重,为加强抗厌氧菌给予亚胺培南+奥硝唑;2例为重症急性胰腺炎(SAP),《美国急性胰腺炎临床指南》^[14]指出,如果CT引导经皮抽吸提示革兰阴性菌感染,在培养及药敏结果未确定前可选用抗菌药物包括碳青霉烯类、氟喹诺酮+甲硝唑或第三代头孢霉素+甲硝唑。我国《急性胰腺炎诊治指南(草案)》推荐喹诺酮类+甲硝唑为SAP的一线治疗药^[15];而Dambrauskas Z等^[16]的Meta分析显示,SAP患者预防使用抗菌药物(碳青霉烯类)可显著降低患者感染坏死率、败血症发生率和需手术干预的风险。

本研究用药疗程符合标准率为62%,平均用药时间5.56 d,其中<3 d的13例,为用药后患者死亡或转院;3~7 d的62例,8~10 d的16例,>10 d的9例。近年来,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药呈现逐年上升趋势^[17]。刘萍等^[18]的多因素Logistic回归分析结果表明,连续使用亚胺培南、联合用药和频繁更换用药是造成铜绿假单胞菌产金属 β -内酰胺酶并导致耐药菌株蔓延的独立危险因素。

3 讨论

DUE是以事先制订的标准为基础,按照一定方法来促进合理用药的程度,而目前大多数的DUE并没有最终实现这一目标,可能与我国缺乏合理性DUE标准有关^[19]。

通过开展DUE可发现药物使用过程中的合理与不足,并提出改良措施。本研究制订了亚胺培南DUE标准并予以实践,在实际运用中有较好的实用性和可操作性,并对我院亚胺培南利用评价提出以下改良措施:(1)临床药师严格掌握亚胺培南使用指征,并在病程记录中详细分析理由;(2)临床药师重点干预亚胺培南使用过程,如剂量超标,肝/肾功能监测及药品不良反应监测;(3)进行持续性DUE研究,继续监测亚胺培南在我院使用情况;(4)药品说明书中的给药剂量及方法为通用标准,庞晓军等^[20]的研究基于蒙特卡罗模拟结果^[21],认为在危重感染情况下延长亚胺培南滴注时间可使患者更大获益。根据蒙特卡罗模型计算,当亚胺培南的输注时间由30 min延长至2 h,可使药物浓度高于最小抑制浓度(MIC)的时间($T > MIC$)延长, $MIC = 4.0 \text{ mg/L}$ 的高病原菌感染,可采用亚胺培南负荷剂量2.0 g,2 h静脉泵入的输注方式提高疗效。

在未来的指标设计中,我院将最大程度地扩大病例,同时采取更可靠、客观的综合评价方法对指标进行验证,设计出更

为科学的DUE标准体系,以为将来临床药师制订其他DUE标准提供借鉴,进一步规范临床用药。

参考文献

- [1] 石庆平,许善初,刘雁,等.DUE临床药学工作模式的建立及应用[J].中国药房,2010,21(22):2 104.
- [2] 英恒敏,张亮.肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药性与其使用量的相关性研究[J].中国感染控制杂志,2013,12(5):336.
- [3] 周鹏,洪云月,孙渊.碳青霉烯类药物安全性与细菌耐药性研究进展[J].医药导报,2010,29(6):750.
- [4] 蒋学华.药物现代评价方法[M].北京:人民卫生出版社,2008:49-51.
- [5] 袁浩宇,易红,胡明,等.头孢吡肟DUE标准的建立[J].中国药房,2010,21(26):2 479.
- [6] 袁浩宇,林勇,胡明,等.药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J].中国药房,2010,21(22):2 101.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司,卫生部合理用药专家委员会.国家抗微生物治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2012:32-36.
- [8] Miranda J, Tunkel AR. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis[J]. *Infect Dis N Am*, 2009,23(4):925.
- [9] 刘辉国,刘瑾,熊盛道,等.对碳青霉烯耐药或不耐药的铜绿假单胞菌多药耐药情况与相关因素分析[J].医药导报,2006,25(12):1 326.
- [10] 袁进,赵树进.亚胺培南西司他汀诱发癫痫28例文献分析[J].药物流行病学杂志,2007,16(3):165.
- [11] 杨伟业,吴秀荣,林焕泽,等.亚胺培南对革兰阴性杆菌的耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2013,23(4):897.
- [12] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:100-102.
- [13] 邹明.亚胺培南/西司他丁致肠道二重感染的分析与防治[J].中国药师,2007,10(9):904.
- [14] 廖家智,王家骥.美国急性胰腺炎临床指南[J].中国消化内镜,2007,1(10):37.
- [15] 王雨田,陈岳祥.中国急性胰腺炎诊治指南:草案解读[J].中国实用内科杂志,2009,6(4):317.
- [16] Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Medicina: Kaunas*, 2007, 43(4):291.
- [17] 芮晓燕,胡杰贵,熊自忠.耐亚胺培南鲍曼不动杆菌耐药性分析[J].临床肺科杂志,2010,15(8):1 070.
- [18] 刘萍,张志伦,倪丹妮,等.铜绿假单胞菌产金属 β -内酰胺酶因素分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(23):5 058.
- [19] 刘妮,尹桃.国内近5年药物利用定量研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(12):1 062.
- [20] 庞晓军,杜正隆,曾德福,等.基于蒙特卡罗模拟结果基础上合理应用亚胺培南的临床研究[J].中国现代应用药学,2010,27(12):1 134.
- [21] 张娟娟,王英,张睢扬,等.成人脓毒血症患者不同负荷量的亚胺培南西司他汀药动学/药效学参数差异的研究[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2013,6(3):210.

(收稿日期:2015-02-03 修回日期:2015-04-22)
(编辑:陶婷婷)