

## 某院替加环素药物利用评价标准的建立与应用分析<sup>△</sup>

王桂凤<sup>1\*</sup>,李雪芹<sup>1#</sup>,刘锐锋<sup>1</sup>,李运景<sup>1</sup>,黎一山<sup>2</sup>,何慧清<sup>3</sup>(1.中山市人民医院药学部,广东中山 528403;2.中山市人民医院呼吸内科,广东中山 528403;3.中山市人民医院血液内科,广东中山 528403)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1892-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.06

**摘要** 目的:建立替加环素药物利用评价(DUE)标准,为临床合理使用替加环素提供参考。方法:以替加环素药品说明书为基础,参照相关规范和文献,建立替加环素DUE标准;并以此为依据,采用回顾性研究方法,对某院2012年11月—2016年10月179例住院患者替加环素使用的管理指标、用药指征、用药过程、用药结果等进行综合评价分析。结果:该院替加环素DUE标准评价结果显示,病历中有会诊记录的患者比例为83.2%(目标值为100%),微生物送检率为90.5%(目标值为80%);用药指征符合标准百分率为98.9%(目标值为90%);溶剂选择、给药途径、药物相互作用、配伍禁忌、特殊人群用药符合标准百分率为100%(目标值为100%);处方权限符合标准百分率为20.1%(目标值为100%);给药剂量和给药间隔符合标准百分率为7.3%(目标值为100%);有效率为54.7%(目标值为80%)。结论:本研究所建立的替加环素DUE标准可用于规范替加环素的临床使用。

**关键词** 替加环素;合理用药;药物利用评价

### Establishment and Application of DUE Criteria for Tigecycline in a Hospital

WANG Guifeng<sup>1</sup>, LI Xueqin<sup>1</sup>, LIU Ruifeng<sup>1</sup>, LI Yunjing<sup>1</sup>, LI Yishan<sup>2</sup>, HE Huiqing<sup>3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Municipal People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China; 2. Dept. of Respiratory Medicine, Zhongshan Municipal People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China; 3. Dept. of Hematology, Zhongshan Municipal People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish drug use evaluation (DUE) criteria for tigecycline, and to provide reference for rational use of tigecycline. METHODS: Based on tigecycline instructions, referring to related specifications and literatures, DUE criteria for tigecycline was established. And on a basis of it, referring to DUE criteria, in retrospective study, the utilization of tigecycline in 179 inpatients of some one hospital during Nov. 2012-Oct. 2016 was evaluated and analyzed in respects of management indexes, medication indication, medication duration, medication results, etc. RESULTS: The results for DUE of tigecycline in this hospital was that the proportion of patients with consultation records was 83.2% (aiming at 100%); microbial inspection rate was 90.5% (aiming at 80%); the coincidence rate of medication indication was 98.9% (aiming at 90%); the rates of solvent selection, administration route, drug interaction, incompatibility, drug use in special populations meeting the criteria were all 100% (aiming at 100%); the rate of prescribing authority was 20.1% (aiming at 100%); the rate of drug dosage and medication interval meeting the criteria were 7.3% (aiming at 100%); response rate was 54.7% (aiming at 80%). CONCLUSIONS: Established DUE criteria of tigecycline can standardize the clinical utilization of tigecycline.

**KEYWORDS** Tigecycline; Rational use of drug; Drug use evaluation

抗菌药物的使用导致细菌耐药性的产生,而抗菌药物的不合理使用更使细菌耐药性成为全球性医疗问题<sup>[1]</sup>。替加环素为甘氨酸环素类抗菌药物,除对铜绿假单胞菌无效外,对其他多种耐药菌显示出很好的抗菌活性,使其在临床重症感染中发挥着重要作用。本文对住院患者替加环素使用情况作回顾性研究,通过制订药物利用评价(DUE)标准来评价其使用合理性,以期替加环素在临床中的合理使用提供参考。

△ 基金项目:中山市科技计划项目(No.2015B1117)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物临床试验。电话:0760-89880360。E-mail:12418676@qq.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学、药物临床试验。电话:0760-89880363。E-mail:zsygcp@sina.com

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取2012年11月—2016年10月某院使用替加环素的住院患者共179例,年龄14~96岁,平均年龄57.76岁,18岁以下2例(占1.1%),60岁以上97例(占54.2%);男性136例(占76.0%),女性43例(占24.0%);均为病情危重患者,平均住院天数为50.56 d。患者来自28个科室:主要包括血液内科45例(占25.1%)、呼吸内科43例(占24.0%)、烧伤整形美容科16例(占8.9%)、急诊病房14例(占7.8%)等。

### 1.2 方法

1.2.1 替加环素DUE标准制订 以替加环素的药品说明书为基础,参照《2012年全国抗菌药物临床应用专项

整治活动方案》<sup>[2]</sup>(以下简称“方案”)、《抗菌药物临床应用管理办法》<sup>[3]</sup>(以下简称“办法”)、《抗菌药物临床应用指导原则》<sup>[4]</sup>(以下简称“指导原则”)以及相关文献<sup>[5-9]</sup>建立替加环素 DUE 标准,请专家对标准修订后,以此为依

据,对替加环素管理指标、用药指征、用药过程(用法、给药剂量和给药间隔、疗程、联合用药、配伍禁忌)、不良反应、治疗结果进行评价分析。替加环素 DUE 标准及评价结果见表 1。

表 1 替加环素 DUE 标准及评价结果

Tab 1 DUE criteria and evaluation result of tigecycline

评价项目	指标名称	标准内容	预期目标值, %	符合标准的患者数	符合标准百分率, %	无法评价的患者数
管理指标	会诊	由特殊使用级抗菌药物专家小组成员会诊	100	149	83.2	0
	医师处方权限	①三线医师开具处方(医嘱) ②特殊情况紧急使用不超过 24 h	100	36	20.1	0
用药指征	细菌培养和药敏试验结果	①已进行细菌培养和药敏试验 ②药敏试验结果提示对替加环素敏感	80	162	90.5	0
	疾病诊断	①替加环素适用于:由敏感菌引起的复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染、社区获得性肺炎 ②替加环素超说明书用于:由敏感菌引起的医院获得性肺炎、血液感染、颅内感染、尿路感染、外科手术感染、脓毒血症 ③无其他药物可选 ④不适用于:轻度感染;预防用药 ⑤禁忌证:禁用于已知对本品任何成分过敏的患者;对四环素类抗菌药物过敏的患者可能对替加环素过敏	90	177	98.9	0
联合用药用法	联合用药	组织分布广泛,血药浓度、脑脊液浓度低,需联合用药	90	9	40.9	0
	病程记录	病程记录中用药指征可查	100	177	98.9	0
	给药途径	静脉给药	100	179	100	0
	溶剂选择	①替加环素 5 mg 加入到 100 mL 静脉输液袋(0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸钠林格注射液)中进行配制 ②静脉输液袋中药物的最高质量浓度应为 4 mg/mL	100	179	100	0
用量	滴注时间	30~60 min	100			179
	给药剂量和给药间隔	①首剂 100 mg, 然后每 12 h 给药 50 mg ②重度肝功能损害患者(Child-Pugh 分级 C 级), 首剂 100 mg, 然后每 12 h 给药 25 mg ③超说明书剂量: 100 mg, q12 h	100	13	7.3	0
特殊人群	特殊人群	①不用于孕产妇 ②儿童用药:无其他可用抗菌药物情况下可选用,最大剂量每 12 h 50 mg	100	2	100	0
疗程	治疗时间	①疗程 5~14 d, 可根据患者感染严重程度及部位、临床和病原学进展情况酌情延长 ②疗程大于 72 h	95	164	91.6	0
药物相互作用	相互作用	①替加环素与华法林合用,可致华法林峰浓度( $c_{max}$ )升高,合用时应监测凝血酶原时间或进行其他合适的抗凝试验 ②替加环素与口服避孕药同时使用,可致口服避孕药作用降低	100	179	100	0
配伍禁忌	配伍禁忌	与两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、地西洋、氯丙嗪、甲泼尼龙、伏立康唑、艾美拉唑、奥美拉唑存在配伍禁忌	100	179	100	0
药品不良反应	药品不良反应	①发生药品不良反应,采取有效手段进行处理	100	35	100	0
		②收集药品不良反应,整理分析并及时上报广东省药品不良反应监测系统	100	1	2.9	0
临床疗效及监测	症状	医疗记录显示症状明显改善	80	98	54.7	0
	体征	体征恢复正常或明显改善,例如:体温等				
	实验室检查 病原学检查	实验室指标恢复正常或明显改善,例如:血常规中白细胞计数等 细菌培养结果阴性				

1.2.2 疗效判定标准 疗效评定标准分为痊愈、好转及无效,其中痊愈及好转合并为有效——痊愈:感染的症状、体征、影像学及病原学检查 4 项指标均恢复正常;好转:病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;无效:用药 72 h 后病情未改善甚至加重。细菌学疗效评定——细菌清除:治疗中及停药后第 1 天细菌培养无病原菌生长;细菌未清除:疗程结束后依然检测出原病原菌<sup>[10]</sup>。

## 2 结果

该院替加环素 DUE 标准评价结果显示,病历中有会诊记录的患者比例为 83.2% (目标值为 100%),微生物送检率为 90.5% (目标值为 80%);用药指征符合标准百分

率为 98.9% (目标值为 90%);溶剂选择、给药途径、药物相互作用、配伍禁忌、特殊人群用药符合标准百分率为 100% (目标值为 100%);医师处方权限符合标准百分率为 20.1% (目标值为 100%);给药剂量和给药间隔符合标准百分率为 7.3% (目标值为 100%);有效率为 54.7% (目标值为 80%)。

### 2.1 替加环素的使用管理

“办法”规定,特殊使用级抗菌药物需经抗菌药物管理工作组指定的专业技术人员会诊同意后,由具有相应处方权的医师开具处方。医院规定仅三线医师具有替加环素处方权,因紧急情况,可以越级使用但不应超过

24 h,并需在病程记录中注明用药指征。本研究中149例病历具有会诊记录,实际符合标准百分率为83.2%。143例替加环素医嘱非三线医师所开具,但病程记录中均有三线医师的用药指示。医务科在审核特殊使用级抗菌药物处方权限中应予以重视,对无正当理由由开具特殊使用级抗菌药物的医师提出警告,避免随意用药现象的发生。

## 2.2 用药指征

2.2.1 微生物送检率 替加环素属于特殊使用级抗菌药物,“方案”规定住院患者使用特殊使用级抗菌药物治疗前微生物送检率应不低于80%,实际送检率为90.5%,说明该院医师根据药敏试验结果指导用药意识较强。

2.2.2 疾病诊断 临床治疗中,面对重症感染,医师往往会将替加环素用于说明书以外的感染治疗。大量研究报告,替加环素被用于医院获得性肺炎、血液感染、颅内感染、尿路感染、脓毒血症等<sup>[4-7,11-12]</sup>,故DUE标准中将有望可循的超说明书用药情况亦列入用药指征。实际符合标准百分率为98.9%。该研究中病例均为重症患者,多数病例在药敏试验结果显示无药可用或其他广谱抗菌药物使用效果不佳的情况下换用替加环素。2例不适当用药均为肾移植患者术后使用替加环素预防感染。肾移植术因移植肾经历了热缺血、冷缺血、再灌注损伤、移植肾功能脆弱等,同时考虑抗菌药物肾毒性,通常首选第三代头孢菌素作为预防感染的药物<sup>[13]</sup>。使用替加环素预防感染不符合“指导原则”的要求,预防使用抗菌药物起点过高。

## 2.3 联合用药

替加环素组织分布广泛,血液及脑脊液浓度低,常需要联合用药,以提高疗效<sup>[9]</sup>。而研究中22例血液感染及颅内感染患者,仅有9例联合用药进行治疗,符合标准百分率为40.9%,远低于预期目标值90%,提示尚需加强对医师抗菌药物药理学相关知识的培训。

## 2.4 用药过程

2.4.1 用法 本研究中替加环素溶剂选择、给药途径、配伍禁忌及药物相互作用均符合标准。病历中未记录滴注时间,无证可循。

2.4.2 用量 本研究中仅13例患者的给药剂量和给药间隔符合标准,实际符合标准百分率为7.3%。不符合标准具体表现在未采用首剂加倍(150例)、每天给药1次(1例)、给药间隔不符合标准(15例)。

替加环素说明书中推荐的给药方案为首剂100 mg,然后每12 h给药50 mg<sup>[9]</sup>。未采用首剂加倍,导致血药浓度不能迅速达到有效浓度,可能为细菌快速繁殖留下时间,使细菌产生耐药性。每天给药1次及每天给药2次,给药间隔未按照说明书中规定,不能达到预期治疗效果。建议在引进新药尤其是特殊使用级抗菌药物后,临床药师应充分查阅文献资料,整理注意事项,并发送至各临床科室,组织医护人员进行学习。另外,医院信息系统(HIS)对药物的合理应用等有预警信息提示,保证

药物的正确使用。

已有研究报道,替加环素使用高剂量(100 mg,q12 h)治疗肺部感染具有较好的治愈率和细菌清除率<sup>[5,8]</sup>。故本研究将超说明书剂量用药(100 mg,q12 h)列入DUE标准。本研究中1例肺部感染患者使用替加环素100 mg,q12 h。该患者诊断为重症人H7N9禽流感病毒感染、急性呼吸窘迫综合征、慢性乙型病毒感染。痰培养药敏试验结果显示耐亚胺培南泛耐药鲍曼不动杆菌,对替加环素中介,对多黏菌素B敏感。由于医院未购进多黏菌素B,故医师考虑使用高剂量替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗感染。用药13 d,治疗效果欠佳,换用其他抗菌药物。9 d后病情危重继续使用高剂量替加环素联合环丙沙星、头孢哌酮钠舒巴坦钠抗感染治疗。感染控制效果欠佳,该患者最终死亡。该患者感染鲍曼不动杆菌对替加环素中介,对其他抗菌药物(除多黏菌素B)均耐药,高剂量替加环素并无法有效抑制对其中介的泛耐药鲍曼不动杆菌。该患者于第二次使用替加环素后出现腹泻,而替加环素使用前已使用万古霉素、美罗培南、头孢哌酮钠舒巴坦钠20余天,且此次是与2种抗菌药物联合使用,故腹泻与替加环素的使用并无直接关系。

2.4.3 药品不良反应 179例患者出现药品不良反应35例,其中腹泻22例,恶心、呕吐4例,腹痛1例,血小板减少3例,低血糖2例,肝功能异常2例,皮疹1例,对症处理后均好转。其中,3例腹泻,1例恶心、呕吐临床判断与替加环素使用很可能相关,其他不排除使用替加环素引起的药品不良反应。35例不良反应中,仅1例上报至广东省药品不良反应监测中心,其余未上报。提示医师仍需要提高药品不良反应监测及上报意识。

2.4.4 特殊人群 替加环素用于儿童尚无循证医学证据支持,说明书中规定无其他抗菌药物可用的情况下,替加环素可用于儿童。本研究中替加环素被用于2例18岁以下患者,均为白血病,且处于病情晚期,感染严重,均在使用其他广谱抗菌药物不能控制感染的情况下使用替加环素。由于原发病病情危重,2例患者最终死亡。

2.4.5 疗程 本研究中,疗程最短0.5 d,最长54.5 d,平均10.88 d。其中,疗程少于72 h 15例,1例由于使用替加环素期间转科未继续使用,14例患者在出院前使用替加环素,尚未完成疗程,自动出院后导致停药。

## 2.5 临床疗效

本研究中替加环素有效率为54.7%。可能与纳入的患者多数合并多种慢性基础疾病、合并用药品种较多,且老年患者偏多、免疫力低下、感染严重、各器官功能生理性或病理性下降有关。

## 3 结语

目前国内尚无替加环素DUE标准,笔者以其药品说明书作为依据,参考“方案”“办法”“指导原则”以及相关文献,结合临床实际使用情况,制订替加环素DUE标准,并请专家进行修订。所建立的替加环素DUE标准能基本满足临床使用需求,可用以规范替加环素的临床使用。但超适应证及超剂量用药尚需大量循证医学证据

# 我院2013—2015年住院患者抗凝血药应用合理性分析<sup>Δ</sup>

李丽莉<sup>1\*</sup>, 鄢丹<sup>1</sup>, 田宗梅<sup>2</sup>, 顾红燕<sup>1#</sup>(1.首都医科大学附属北京世纪坛医院药剂科, 北京 100038; 2.首都医科大学附属北京世纪坛医院信息中心, 北京 100038)

中图分类号 R969.2;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)14-1895-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.14.07

**摘要** 目的:为抗凝血药临床合理使用提供参考。方法:从医院信息系统提取我院2013—2015年住院患者抗凝血药使用的医嘱信息,计算和分析该类药品的销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)以及各科室使用情况。结果:2013—2015年,低分子肝素钙注射液(6 000 AXaIU)、依诺肝素钠注射液(6 000 AXaIU)、达肝素钠注射液(5 000 IU)和利伐沙班片(10 mg)的金额比呈上升趋势,那屈肝素钙注射液(6 150、4 100 AXaIU)和磺达肝癸钠注射液(2.5 mg)的金额比呈下降趋势。那屈肝素钙注射液(4 100 AXaIU)、达肝素钠注射液(5 000 IU)和依诺肝素钠注射液(6 000 AXaIU)的DDDs位居前3位。利伐沙班片的DDC值最高,为167.60~180.25元。那屈肝素钙注射液(6 150、4 100 AXaIU)、低分子肝素钙注射液(6 000 AXaIU)、磺达肝癸钠注射液(2.5 mg)和华法林钠片(3 mg)3年内使用同步性较好,B/A值为0.50~1.50。血管外科的利伐沙班销售金额及使用率均居第1位。结论:结合医院疾病谱及各种药品的特点和不良反应,我院近3年抗凝血药使用趋于合理,但其使用情况仍应作为常规药理学监测内容。

**关键词** 抗凝血药;低分子肝素;利伐沙班;合理用药

## Rationality Analysis of the Utilization of Anticoagulant Drugs in the Inpatients of Our Hospital during 2013-2015

LI Lili<sup>1</sup>, YAN Dan<sup>1</sup>, TIAN Zongmei<sup>2</sup>, GU Hongyan<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2.Dept. of Information Centre, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of anticoagulant drugs in the clinic. METHODS: Medical orders of anticoagulant drugs were collected from hospital information system of our hospital during 2013-2015. Those medical orders

支持,有待进一步规范。

### 参考文献

- [1] 卓超,钟南山.抗菌药物与临床合理应用概述[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(5):682-686.
- [2] 卫生部.2012年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[S].2012-03-05.
- [3] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-24.
- [4] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则:2015年版[S].2015-07-24.
- [5] 曲晓宇,张四喜,闫荟羽,等.替加环素治疗感染性疾病安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(3):142-147,151.
- [6] 宋昭,徐永革,夏小雨,等.替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌致颅内感染2例[J].中华神经创伤外科电子杂志,2015,1(4):57-58.
- [7] 董薇,谢筱琪,康焰.替加环素合理用药指南解读[J].中国循证医学杂志,2016,16(1):30-32.
- [8] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4):1756-1762.
- [9] Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6):967-970.
- [10] 何群,朱宇,蒋芬芬,等.替加环素治疗呼吸机相关肺炎患者泛耐药鲍曼不动杆菌感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(6):1229-1231.
- [11] 陈红伟,娄元华,李晓勇,等.替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗耐药鲍曼不动杆菌颅内感染临床研究[J].中国感染控制杂志,2016,15(6):384-392.
- [12] 任微,李晓红,褚美玲,等.颅内感染鲍曼不动杆菌的耐药性及危险因素分析[J].华南国防医学杂志,2016,30(3):156-159.
- [13] 刘蔚,郑军,陈婵.我院128例肾移植术患者围术期抗菌药物应用分析[J].中国药房,2013,24(30):2796-2799.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-02-23)

(编辑:晏妮)

Δ 基金项目:首都医科大学附属北京世纪坛医院重点发展学科项目(No.2015)

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:010-63926038。E-mail:weilian777@sina.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:010-63926034。E-mail:ghyhappycpu@163.com