

某院住院患者甲硝唑联用情况分析

肖尔佳^{1,2*}, 张亮^{1#}, 钟明康¹(1.复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040; 2.复旦大学药学院, 上海 201203)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0744-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.23

摘要 目的:为提高甲硝唑的临床合理用药水平提供参考。方法:查阅2012年7—12月某院使用过甲硝唑的住院患者的病历资料,统计其联合用药情况并进行分析。结果:共546例患者使用过甲硝唑,以预防为目的的用药占47.81%(261例),以治疗为目的的用药占52.19%(285例)。有97.80%(534例)的患者使用甲硝唑时联用了其他抗菌药物,共联合用药599次,其中不合理联用占20.70%(124次)。使用次数最多的联用方案为甲硝唑+头孢唑啉,不合理联合用药次数最多的方案为甲硝唑+头孢哌酮/舒巴坦。结论:甲硝唑的不合理联合用药在临床中比较常见,亟需引起临床工作者足够的关注,进一步规范抗厌氧菌药物的合理应用。

关键词 甲硝唑;联合用药;合理用药;使用情况

Analysis of the Combination of Metronidazole in the Inpatients from a Hospital

XIAO Er-jia^{1,2}, ZHANG Liang¹, ZHONG Ming-kang¹(1.Dept. of Pharmacy, The Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China; 2.School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of rational use of metronidazole in the clinic. METHODS: Medical records of inpatients receiving metronidazole during Jul.-Dec. in 2012 were retrospective reviewed and information about drug combination was extracted and analyzed statistically. RESULTS: 546 patients were treated with metronidazole, prophylactic drug use accounted for 47.81% (261 cases) and drug treatment accounted of 52.19% (285 cases). In most of patients, metronidazole was prescribed combining with other drugs, which accounted for 97.80% (534 cases). The total number of drug combination with metronidazole was 599 times, 20.70% (124 case) of which was irrational. The most frequent combination was metronidazole+cefuroxime, while the most frequent irrational combination was metronidazole+cefepime/sulbactam. CONCLUSIONS: Irrational drug combination of metronidazole has become a very common problem in clinic, especially in some special departments, which should be attached more importance by clinical medical staffs.

KEYWORDS Metronidazole; Drug combination; Rational drug use; Application

随着耐药菌的不断出现,联合用药已成为临床上抗感染治疗的一种普遍现象,也是抗菌药物监管项目(Antibiotic stewardship program, ASP)管理的重点之一。合理的联合用药方案能够提高临床疗效、降低医疗成本、减少耐药菌的产生;然而,不合理的联合用药不仅不能提高临床疗效,反而会带来一些负面的后果,如增加抗菌药物的成本,增加诱导细菌产生耐药性的风险,甚至还会增加产生药物不良反应的风险等。

甲硝唑又名灭滴灵,是硝基咪唑类抗菌药物,早年主要用于治疗原虫感染如滴虫病、阿米巴原虫及贾第鞭毛虫等。20世纪60年代,该药被发现对厌氧菌具有强大的抗菌作用,此后便被广泛用于治疗各类厌氧菌的感染。有研究指出,在一般情况下,联合使用甲硝唑和另外一个具有抗厌氧菌的药物并不能提高临床疗效^[1]。目前,针对广谱抗菌药物合理应用方面的研究非常多,但是关于评价抗厌氧菌药物应用合理性方面的研究却较少^[2]。因此,笔者对某“三甲”综合医院2012年7—12月甲硝唑的应用情况进行了调查,统计了其联合用药情况,

以为提高甲硝唑临床合理用药水平提供参考。

1 资料与方法

收集某“三甲”综合医院2012年7月1日—2012年12月31日期间使用过甲硝唑的599例住院患者的资料进行回顾,分析其病历,并对甲硝唑的使用情况及其用药指征进行确认。联合用药的判断标准为:与甲硝唑联合给药至少一剂则纳入联合用药的统计,同一患者不同时间段的联合用药都单独算一次联合用药,最终纳入了546例使用过甲硝唑的患者,共联合用药599次。不合理联合用药判断标准为除了在以下两种情况下,甲硝唑联合了任何一种具有抗厌氧菌活性的药物^[3-4]:(1)用于艰难梭菌相关疾病(Clodidium difficile-associated disease, CDAD)的治疗;(2)用于急性胆囊炎或者急性胆管炎的治疗。接受过至少一次不合理的甲硝唑联合用药治疗的病例则记为不合理联合用药病例。

2 结果

2.1 甲硝唑总体应用情况

应用甲硝唑的546例患者中有534例(97.80%)接受过甲硝唑与其他抗菌药物联合应用的治疗。其中,以预防为目的的用药占47.81%(261例),消化道手术以及肝胆手术的预防用药占大多数;以治疗为目的用药占52.19%(285例),以治疗

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 11211030065@fudan.edu.cn

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:021-52888712。E-mail: cathyzhangliang@yeah.net

腹腔感染最为频繁。使用甲硝唑最频繁的科室为普外科,占50.55%。应用甲硝唑的科室分布见表1。

表1 应用甲硝唑的科室分布(例)

Tab 1 Distribution of clinical application of metronidazole in different departments(case)

| 科室名称 | 使用过甲硝唑的病例 | 联合用药病例 | 不合理联合用药病例 | 不合理联合用药占科室联合用药的比例,% | 占不合理联合用药总病例的比例,% |
|------|-----------|--------|-----------|---------------------|------------------|
| 普外科 | 276 | 274 | 41 | 14.96 | 48.24 |
| 神经外科 | 34 | 34 | 9 | 26.47 | 10.59 |
| 胰脾外科 | 13 | 13 | 2 | 15.38 | 2.35 |
| 消化科 | 17 | 14 | 3 | 21.43 | 3.53 |
| 传染科 | 30 | 30 | 15 | 50.00 | 17.65 |
| 泌尿科 | 20 | 20 | 2 | 10.00 | 2.35 |
| 其他 | 156 | 143 | 13 | 9.09 | 15.29 |
| 总计 | 546 | 449 | 85 | | 100.00 |

2.2 甲硝唑联合应用抗菌药物的种类

本研究中,546例患者共接受了599次联合用药治疗,其中90.98%为二联用药。二联用药中,与甲硝唑联用最常见的抗菌药物为头孢菌素类,占62.10%,其中应用最多的用药方案为甲硝唑+头孢呋辛。除二联用药外,还有8.35%(50次)为三联用药,甚至有4次为四联用药。甲硝唑与抗菌药物的联用方案统计详见表2。

表2 甲硝唑与抗菌药物的联用方案统计

Tab 2 Drug combination of metronidazole with antibiotics

| 联合用药方案 | 联合用药次数 | 联合用药方案 | 联合用药次数 |
|---------------|--------|---------------|--------|
| 甲硝唑+头孢呋辛 | 167 | 甲硝唑+美罗培南 | 4 |
| 甲硝唑+氨基曲南 | 80 | 甲硝唑+头孢吡肟 | 4 |
| 甲硝唑+头孢哌酮/舒巴坦 | 72 | 甲硝唑+氨苄西林/舒巴坦 | 3 |
| 甲硝唑+头孢曲松 | 58 | 甲硝唑+莫西沙星 | 3 |
| 甲硝唑+头孢唑啉 | 51 | 甲硝唑+万古霉素 | 3 |
| 甲硝唑+庆大霉素 | 29 | 甲硝唑+亚胺培南/西司他丁 | 2 |
| 甲硝唑+左氧氟沙星 | 22 | 甲硝唑+青霉素 | 2 |
| 甲硝唑+头孢他啶 | 18 | 其他二联用药 | 8 |
| 甲硝唑+头孢美唑 | 9 | 三联用药 | 50 |
| 甲硝唑+哌拉西林/他唑巴坦 | 8 | 四联用药 | 4 |

2.3 甲硝唑不合理联合用药情况

本次统计发现,该院不合理联合用药病例数有85例,共124次,占总联合用药次数的20.70%。其中,次数最多的不合理联合用药方案为甲硝唑+头孢哌酮/舒巴坦,占12.02%;其次为甲硝唑+头孢美唑、甲硝唑+哌拉西林/他唑巴坦。就总体不合理联合用药病例来说,普外科最多,占48.24%;其次为传染科(17.65%),且传染科的甲硝唑联合用药不合理率最高,达50.00%;而神经外科和消化科的不合理率也都在20%以上。

3 讨论

3.1 该院甲硝唑应用中存在的问题

3.1.1 用药指征不正确 本次调查发现,该院有47.81%的用药为预防用药。2009年,卫生部发布的《关于抗菌药物临床应用管理相关问题的通知》^[9]中推荐甲硝唑作为手术常规预防用药应仅限于阑尾切除术、结肠手术、经口咽部黏膜切口的大手术以及阴道手术,此外用于治疗女性压力性尿失禁的经阴道尿道中断悬吊术也可予甲硝唑进行预防用药。而该院不少病例超出了此范围,且手术预防用药的用药疗程过长,而国内、外的指南都推荐手术预防用药应在术后24h内停药。因此,甲硝唑的预防用药问题亟需引起临床医务人员足够的重视。

3.1.2 不合理联合用药 本研究中不合理的甲硝唑联合用药率高达20.70%。而本研究中与甲硝唑联用的头孢哌酮/舒巴坦、头孢美唑、哌拉西林/他唑巴坦、美罗培南、氨苄西林/舒巴坦、莫西沙星以及亚胺培南/西司他丁等药物都具有很好的抗厌氧菌效果,单用就能够同时覆盖到需氧菌和厌氧菌,而对于一般的感染,目前尚未有明确证据推荐这种双重抗厌氧菌治疗。尽管对于中、重度的急性胆囊炎和急性胆管炎,国外的指南^[4,6-7]推荐可以在另一种具抗厌氧菌活性药物的基础上加用甲硝唑治疗,然而也有人对这种用药方案提出质疑^[8],因此还需要大样本的临床试验来验证。

甲硝唑的不合理联合用药可能带来一系列的问题,如细菌耐药性等。尽管到目前为止,厌氧菌对大部分抗厌氧剂的耐药性还较好,但是耐药厌氧菌如甲硝唑耐药的拟杆菌属已经出现^[9],且近年来拟杆菌属对β-内酰胺类的耐药率呈上升趋势,对克林霉素和莫西沙星的耐药率已经分别达到了60%和80%以上^[10]。虽然厌氧菌的耐药性问题还没有对临床诊治造成威胁,但是需氧菌耐药问题足以警示临床对这个问题的重视。

甲硝唑的不合理联合用药可能还会增加产生药物不良反应或者药物相互作用的风险。甲硝唑最常见的不良反应为胃肠道反应,一般反应较轻,停药后症状即可消失,无需特殊处理。除此之外,甲硝唑还可引起神经系统、泌尿系统、心血管系统的不良反应以及过敏反应等^[11]。因此,临床更需要关注其合理应用问题。

另外,甲硝唑的不合理联合用药还会增加直接甚至间接的医疗成本,不必要的联合用药本身就是增加医疗成本的一种现象。其次,由不合理联合用药带来的一系列问题都会给患者带来心理及经济的压力。因此,临床用药时要充分从患者的利益出发,合理使用或联用甲硝唑。

3.2 甲硝唑不合理联合用药的科室和患者分布

由表1可见,使用甲硝唑最多的科室为普外科,且不合理联合用药最多的科室也是普外科。由于厌氧菌所致的最常见的感染有腹腔感染、妇科感染、皮肤软组织感染、中枢神经系统感染、呼吸系统感染以及牙周炎、牙龈炎等^[12],因此这些病种分布的科室使用甲硝唑的频率会较其他科室高。普外科甲硝唑联合用药不合理率高的原因可能是该科临床医师对单药治疗“不放心”或者缺乏相关知识,没有意识到与甲硝唑联用的另一个药物也具有较强的抗厌氧菌活性。

综上所述,不管是对于需氧菌还是厌氧菌的治疗,规范合理用药都是必须的。临床在关注需氧菌治疗的同时也应该关注厌氧菌治疗的合理用药问题。同时,目前广泛开展的抗菌药物监管项目也应该将抗厌氧菌的使用纳入监管,并重视对医务工作人员开展相关知识培训,加强其合理用药的意识,提高其合理用药水平。

参考文献

- [1] Brook I. Treatment of anaerobic infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5(6):991.
- [2] Rattanaumpawan P, Morales KH, Binkley S, et al. Impact of antimicrobial stewardship programme changes on unnecessary double anaerobic coverage therapy[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(11):2 655.
- [3] Huttner B, Jones M, Rubin MA, et al. Double trouble:

HPLC法同时测定甘草中18 α -甘草酸和18 β -甘草酸的含量^Δ

陈莹*,赵博,乔佳,张慧[#](辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116600)

中图分类号 R284.1;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)08-0746-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.08.24

摘要 目的:建立同时测定甘草中18 α -甘草酸和18 β -甘草酸含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Ecosil-C₁₈柱,流动相为乙腈-0.1%磷酸盐缓冲液(80:20, V/V, pH 7),流速为1.0 ml/min,检测波长为250 nm,柱温为30 ℃,进样量为10 μ l。结果:18 α -甘草酸和18 β -甘草酸检测质量浓度分别在3.042~304.2、3.084~308.4 μ g/ml范围内与各自峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.9999$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD $\leq 1.02\%$;平均加样回收率分别为99.76%、99.35%,RSD分别为0.70%、0.93% ($n=6$)。结论:该方法准确、可靠、简单、快速,可用于不同商品规格甘草药材的质量评价。

关键词 18 α -甘草酸;18 β -甘草酸;甘草;高效液相色谱法;含量测定

Simultaneous Determination of 18 α -glycyrrhizic Acid and 18 β -glycyrrhizic Acid in Glycyrrhiza Uralensis by HPLC

CHEN Ying, ZHAO Bo, QIAO Jia, ZHANG Hui (College of Pharmacy, Liaoning University of TCM, Liaoning Dalian 116600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid in Glycyrrhiza uralensis. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Ecosil-C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.1% phosphate buffer (80:20, V/V, pH 7) at flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 250 nm and column temperature was 30 ℃. The sample size was 10 μ l. RESULTS: The linear range of 18 α -glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhizic acid were 3.042-304.2 μ g/ml and 3.084-308.4 μ g/ml ($r=0.9999$). RSDs of precision, reproducibility and stability tests were all lower than 1.02%; the average recoveries were 99.76% (RSD=0.70%, $n=6$) and 99.35% (RSD=0.93%, $n=6$), respectively. CONCLUSIONS: The method is accurate, reliable, simple and rapid. It is suitable for the quality control of different specifications of G. uralensis.

KEYWORDS 18 α -glycyrrhizic acid; 18 β -glycyrrhizic acid; Glycyrrhiza uralensis; HPLC; Content determination

how big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in Veterans Affairs medical centres?[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012,67(6):1537.

[4] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Surg Infect: Larchmt*, 2010, 11(1):79.

[5] 卫生部办公厅.关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S].2009.

[6] Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007,14(1):59.

[7] Yoshida M, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholecystitis: Tokyo Guidelines[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007,14(1):83.

[8] Maves RC, Halsey ES. Anaerobic coverage in intra-abdominal and biliary infections[J]. *Surg Infect: Larchmt*, 2011,12(2):149.

[9] Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data: 2005 - 2007[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(Suppl 1):26.

[10] Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Update on resistance of Bacteroides fragilis group and related species with special attention to carbapenems 2006 - 2009[J]. *Anaerobe*, 2011,17(4):147.

[11] 徐春玲.甲硝唑临床应用中的不良反应[J]. *中国医药指南*, 2008,6(16):336.

[12] 许惠君,马培琴,熊永娣,等.厌氧菌感染的临床特点及药物选用[J]. *中华医院感染学杂志*, 1995,5(4):56.

(收稿日期:2013-10-12 修回日期:2013-12-04)

^Δ 基金项目:辽宁省科技厅博士启动基金计划项目(No.20101069)
^{*} 硕士研究生。研究方向:中药质量评价与创新药物。E-mail: yingmcgrady@163.com
[#] 通信作者:教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:中药质量评价与创新药物。电话:0411-87586003。E-mail: syyyccs@163.com