

某院万古霉素临床应用情况调查与用药合理性评估[△]

张楠^{1*}, 夏文斌¹, 陆红柳¹, 李桃园¹, 赵怀全², 甄健存^{2#} (1.北京市垂杨柳医院, 北京 100022; 2.北京积水潭医院, 北京 100035)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-2991-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.05

摘要 目的:为促进万古霉素的合理使用提供参考。方法:回顾性调查某院2011年6月—2014年5月期间使用万古霉素的全部住院病历,对药品使用及病原学检查情况进行汇总,并根据所制定的万古霉素临床应用合理性评估标准进行用药合理性评估,对不适宜问题进行分类统计分析。结果:共抽取使用万古霉素的病历328份。万古霉素药物利用指数(DUI)为0.89;微生物送检率为94.8%,按药敏试验结果选择用药率为59.5%;用药不适宜病例共45例(占全部调查病例的13.7%),其中用法用量不适宜(21例,占6.4%)和溶媒使用不适宜(15例,占4.6%)为主要问题。结论:该院万古霉素不存在过度使用现象,微生物送检情况达标,但临床使用中仍存在某些不适宜问题。开展万古霉素临床应用合理性评估有助于发现典型问题,为合理用药干预及持续改进提供参考。

关键词 万古霉素;处方点评;合理用药;药物利用评价

Investigation of Clinical Use of Vancomycin and Evaluation of Medication Rationality in a Hospital

ZHANG Nan¹, XIA Wen-bin¹, LU Hong-liu¹, LI Tao-yuan¹, ZHAO Huai-quan², ZHEN Jian-cun² (1.Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 2.Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide references for rational use of vancomycin. METHODS: All the medical records of inpatients treated with vancomycin from Jun. 2011 to May 2014 were extracted retrospectively. The utilization and microbiological test of vancomycin were investigated. By setting the vancomycin evaluating standard, the medication rationality of vancomycin was evaluated and inappropriate cases were classified and analyzed statistically. RESULTS: There were 328 medical records of vancomycin. DUI of vancomycin was 0.89; the rate of microbial inspection was 94.8% and the rate of choosing vancomycin according to the drug sensitive test result was 59.5%. There were 45 cases of irrational use of vancomycin (13.7%); irrational usage and dosage (21 cases, 6.4%) and unsuitable solvent selection (15 cases, 4.6%) were major problems. CONCLUSIONS: The overuse of vancomycin phenomenon doesn't exist and the microbial inspection rate is qualified in the hospital. There are some problems as inappropriate use of vancomycin. The rationality evaluation of vancomycin use is helpful to discover typical medication problems, which is supposed to provide scientific evidence for intervention and continuous improvement of rational medication.

KEYWORDS Vancomycin; Prescription evaluation; Rational drug use; DUE

万古霉素是东方链球菌产生的糖肽类抗菌药物,对多种革兰阳性菌(G⁺菌)有杀菌活性,如金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(包括甲氧西林耐药菌株)、肺炎链球菌、化脓性链球菌等^[1]。伴随耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染病例的增多,万古霉素应用日趋广泛,然而近年来耐万古霉素肠球菌(VRE)不断出现,耐药水平也迅速上升^[2],万古霉素应用前景令人堪忧。2011年,卫生部《抗菌药物分级管理目录(试行)》中将万古霉素列为“特殊使用级”抗菌药物,提出应进一步加强该类药物的临床应用管理,确保用药安全、有效、经济。本研究回顾性调查某院328份使用万古霉素的住院病历,对药品使用及病原学检查情况进行汇总统计,并对其用药合理性进行评估,以为促进万古霉素合理使用提供参考。

[△] 基金项目:首都医学发展科研基金项目(No.2011-管-23)

* 主管药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:010-67718822-2189。E-mail:18601380676@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:010-58516971。E-mail:zhenjiancun@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息系统(HIS),回顾性抽取某院2011年6月—2014年5月期间使用万古霉素的全部328份住院病历,作为研究资料。

1.2 研究方法

1.2.1 评估标准的建立 在医院抗菌药物合理应用专家小组的指导下,参照《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》、《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2010年版)、药品说明书等资料,制定万古霉素临床应用合理性评估标准。

1.2.2 评价指标的选择 (1)使用情况评价指标:用药频度(DDDs)和药物利用指数(DUI)。DDDs=总用量/限定日剂量(DDD),DDDs值越大,反映临床对该药的选择倾向性越大,即药物应用越广泛。DUI=DDDs/实际用药天数,若DUI>1.0,则说明临床实际使用日剂量大于DDD,存在药物滥用倾向;DUI接近1.0,说明临床实际使用日剂量接近DDD,表明用药合理^[3]。(2)病原学检查情况评价指标:微生物送检率、按照

药敏试验结果选择用药率和病原菌检出情况。其中,按药敏试验结果选择用药的判定依据为:万古霉素对该菌的最小抑菌浓度(MIC)≤2 mg/L,且该菌对甲氧西林耐药。(3)万古霉素使用合理性评价指标:包括药物选择适宜性、用法用量适宜性、溶媒使用适宜性、联合用药适宜性、用药疗程适宜性5个方面。

1.2.3 统计学方法 采用Microsoft Excel软件建立数据库,记录患者性别、年龄、临床科室、病原学检查情况、用法用量、疗程、联合用药、不适宜问题描述及类别,对各项数据进行统计分析。

2 结果

2.1 使用万古霉素的患者基本情况

该院2011年6月—2014年5月期间使用万古霉素的患者共328例,其中男性192例(58.5%),女性136例(41.5%);平均年龄(69±15)岁,其中年龄最大的94岁,最小的9d,且60岁以上的老年患者为271例,占82.6%。

2.2 使用万古霉素的患者在各临床科室分布情况

对328例使用万古霉素的患者在各临床科室分布情况进行统计,结果见表1。

表1 使用万古霉素的患者在各临床科室分布情况

Tab 1 Distribution of patients treated with vancomycin in clinical departments

科室	例数	构成比, %
呼吸内科	159	48.5
ICU	66	20.1
神经内科	34	10.4
神经外科	32	9.8
普通外科	15	4.6
心内科	8	2.4
骨科	7	2.1
消化内科	4	1.2
儿科	2	0.6
心外科	1	0.3
合计	328	100.0

2.3 万古霉素临床应用情况

328例住院患者万古霉素用药总量为5 185.0 g,经计算DDDs为2 592.5, DUI为0.89。

对使用万古霉素病例的给药剂量、用药疗程、给药途径、临床疗效及不良反应情况进行分类统计,结果见表2。

表2 万古霉素临床应用情况分类统计

Tab 2 Classification of clinical use of vancomycin

项目	类别	例数(构成比, %)
给药剂量	2 g/d(1 g, q 12 h)	209(63.7)
	<2 g/d(0.5 g, q 8 h为主)	108(32.9)
	>2 g/d(1 g, q 8 h为主)	11(3.4)
用药疗程(平均8.9 d)	7~14 d	157(47.9)
	<7 d	123(37.5)
	>14 d	48(14.6)
给药途径	静脉滴注	313(95.4)
	口服	9(2.7)
	局部(骨水泥)	6(1.9)
临床疗效	治愈/好转	278(84.8)
	无效/其他	50(15.2)
不良反应(发生率0.91%)	皮疹	2(66.7)
	静脉炎	1(33.3)

2.4 病原学检查情况

328例使用万古霉素的病例中,有311例进行了微生物送检,微生物送检率为94.8%;195例按照药敏试验结果选择用药,占59.5%。

对311例微生物送检样本所分离检测到的主要病原菌(G⁺菌)情况进行分类统计,结果见表3。

表3 311例微生物送检样本所分离检测到的主要病原菌(G⁺菌)情况

Tab 3 The main pathogenic bacteria (G⁺ bacteria) isolated from 311 microbial inspection sample

病原菌菌株	例数(构成比, %)
MRSA	139(44.7)
耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)	21(6.8)
耐甲氧西林溶血性葡萄球菌(MRSH)	12(3.9)
屎肠球菌(E.faecium)	7(2.3)
粪肠球菌(E.faecalis)	10(3.2)
酪黄/母鸡肠球菌(E.casseliflavus/gallinarum)	6(1.9)
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)	5(1.6)
甲氧西林敏感表皮葡萄球菌(MSSE)	1(0.3)
肺炎链球菌	2(0.6)
未检出明确病原菌	81(26.0)
其他(G ⁻ 菌)	27(8.7)
合计	311(100.0)

2.5 万古霉素使用合理性评估结果

对328例病例的万古霉素使用合理性进行评估,共发现45例用药不适宜病例,相关问题详见表4。

表4 万古霉素使用不适宜问题分类统计

Tab 4 Classification of inappropriate use of vancomycin

评价指标	例数(构成比, %)	占有使用万古霉素病例的比例, %
药物选择不适宜	4(8.9)	1.2
用法用量不适宜	21(46.7)	6.4
溶媒使用不适宜	15(33.3)	4.6
联合用药不适宜	3(6.7)	0.9
用药疗程不适宜	2(4.4)	0.6
合计	45(100.0)	13.7

2.6 典型问题分析

2.6.1 药物选择不适宜 该类问题占用药不适宜问题总数的比例为8.9%。对于甲氧西林敏感的葡萄球菌(MSS)引起的感染应优先选择抗葡萄球菌青霉素类或第一代头孢菌素类药物,不应首选万古霉素(仅在β-内酰胺类药物过敏或治疗无效的情况下可以选择)^[4]。在所调查的病例中,万古霉素用于治疗MSS感染的共有6例,其中2例由于β-内酰胺类药物过敏而选择万古霉素,是合理的;其他4例无特殊原因首选万古霉素,用药起点过高,属于药物选择不适宜。

2.6.2 用法用量不适宜 该类问题发生率最高,占用药不适宜问题总数的46.7%。主要是高龄患者未按照内生肌酐清除率(Ccr)个体化减少给药剂量,造成剂量过大,可能造成患者肾功能损害。对于高龄患者,尤其肾功能不全者,临床必须根据患者性别、年龄、体质量、血肌酐计算Ccr,按照相关指南中规定的Ccr对应的剂量给药。

2.6.3 溶媒使用不适宜 该类问题占用药不适宜问题总数的33.3%。主要表现为溶媒体积过小,如1 g万古霉素溶于100 ml 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中静脉滴注,造成万古霉素浓度过高。万古霉素静脉滴注的推荐配制浓度应≤

0.5%,即1g万古霉素应至少溶于200ml溶媒之中,浓度过高可能引起静脉炎或红颈综合征^[5]。

2.6.4 联合用药不适宜 该类问题占用药不适宜问题总数的6.7%。主要表现为对于高龄患者万古霉素与依替米星联合使用(3例),且未调整剂量给药。两药均具有肾毒性及耳毒性,有研究表明,合用氨基糖苷类药物比单用万古霉素发生肾毒性的风险高6.7倍^[6],同时亦会增加听力损害的风险。如需联合抗革兰阴性菌药物,建议联合第三代头孢菌素类或喹诺酮类药物。

2.6.5 用药疗程不适宜 该类问题占用药不适宜问题总数的4.4%。根据美国感染病学会MRSA感染临床实践指南,将肺部感染应用万古霉素超过21d、血流感染应用万古霉素超过6周或不足2周的给药方案判定为用药疗程不适宜,而万古霉素疗程过长也是造成肾损害的危险因素之一^[7]。所调查的病例中有2例MRSA引起的肺部感染万古霉素用药疗程分别为30d及32d,其中1例患者在用药期间曾出现了血肌酐的异常升高。

3 讨论

该院使用万古霉素的住院患者以老年患者为主(82.6%),其中75岁以上高龄患者占42.0%。老年患者常合并糖尿病、高血压、脑血管病等慢性疾病,导致免疫功能降低、代谢紊乱、营养摄入不足,对耐药菌的易感性增加,同时住院时间长、广谱抗菌药物的广泛应用以及各种有创操作如气管插管、留置导尿管、血管内导管等医源性因素更增加了老年患者医院MRSA等耐药菌感染的机会^[8]。由于万古霉素具有肾毒性,老年患者应用万古霉素更应注重个体化给药,根据CCr动态调整给药剂量,并加强用药期间的肾功能监测。

该院住院患者万古霉素主要用于下呼吸道感染,占86.1%,临床诊断以细菌性肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性发作、慢性支气管炎急性发作为主,以呼吸内科、ICU使用最多;其他包括泌尿系统感染、血液系统感染、骨组织感染、皮肤及软组织感染。给药途径以静脉滴注为主(95.4%),也包括口服(2.7%)和局部给药(1.9%),其中口服给药主要用于治疗假膜性肠炎;局部给药主要为骨水泥给药,关节置换术后深部感染是骨科严重并发症,且阳性球菌感染率较高,以适量万古霉素掺入骨水泥中用于治疗骨组织感染是合理的^[9]。另外,有2例新生儿使用万古霉素的病例,分别为MRSE引起的败血症和MRSA引起的肺部感染,年龄分别为9d和21d,临床药师参与了临床治疗方案的制订和评估,并进行全程的药学监护,按照药品说明书及相关指南^[10],根据患儿体质量计算调整给药剂量,用药期间密切监测肾功能及听力情况,最终取得了较好的抗感染治疗效果,2例患儿均痊愈出院。

临床应以微生物检查结果为依据,并通过药敏试验选择用药。该院于2011年7月开始实施“特殊使用级抗菌药物审批制度”,万古霉素纳入特殊使用级抗菌药物管理,要求临床可以取得微生物标本的情况下必须进行送检,否则无法获得审批通过,严格的制度干预使万古霉素的微生物送检率达到94.8%,按药敏试验结果选择用药的比例为59.5%。临床通常希望尽早地经验性应用万古霉素,以提高感染治愈率,但经验性应用的准确率十分有限,因此在经验性用药之前,应及时进行病原学检查和药敏试验。在未确定病原菌前,可经验使用,一旦病原菌明确,应立即针对病因及药敏试验结果再次评价抗菌药物给药方案的适宜性。此外,微生物室应指导临床留

取合格标本,并采用细菌培养联合涂片检查的方法,以提高细菌培养结果的准确性^[11]。

从病原学检查结果看,该院使用万古霉素患者以MRSA感染为主(44.7%),MRSE、MRSH分别占4.8%和2.6%。应特别注意的是,较长的用药疗程情况下应防范万古霉素耐药菌的出现。在使用万古霉素病例中,有2例VRE,分别在接受万古霉素治疗的第21天和第30天出现,之后均更换对VRE敏感的利奈唑胺治疗,效果显著。如微生物培养检出耐甲氧西林葡萄球菌,或较长时间使用万古霉素,特别是入住ICU且存在有创机械通气或放置引流管等侵入性操作的高龄患者,尤其是万古霉素治疗效果不佳时,应警惕万古霉素中敏/耐药金黄色葡萄球菌(VISA/VRSA)及VRE的产生^[12]。

总体来看,该院万古霉素的临床使用在剂量方面不存在过度使用现象。2011年6月—2014年5月期间万古霉素的DUI小于1,总体平均日剂量为1.78g,低于DDD(2g)。其主要原因在于给药剂量的个体化调整,临床使用万古霉素须考虑患者肾功能情况,通常按照Ccr计算给药剂量,老年患者中肾功能减退者居多,这些患者均需减量使用,导致实际使用平均日剂量低于DDD。

值得注意的是,该院万古霉素的使用仍存在不适宜问题。统计结果表明,万古霉素不合理使用率为13.7%,其中以用法用量及溶媒使用不适宜为主。原因主要在于两方面:首先,少数临床医师万古霉素合理使用的知识不足,缺乏对其药理学、药品不良反应的了解,缺少个体化剂量调整的意识,故药师可针对性地进行合理用药培训、制作简明扼要的“医生用药须知”,以帮助临床提高合理用药知识水平;另一方面,部分医师存在不合理的用药习惯,缺乏安全用药意识,常依据自身临床经验用药,对万古霉素剂量、配制浓度等方面存在误区,故药师进行一对一的医师随访是十分必要的,此措施有助于提高医师对药品不良反应及用药安全的正确认识。

对于老年人、新生儿及肾功能减退者在应用万古霉素类药物时,建议进行治疗药物监测(TDM)。万古霉素治疗指数窄、肾毒性强,患者的个体反应差异大,测定其血药浓度,结合药理学原理制订个体化给药方案是提高用药安全性和有效性的重要途径之一,对于特殊病理、生理状况患者更有必要。由于该院未开展万古霉素的TDM工作,尚无进行血药浓度监测的案例。对于万古霉素TDM工作的普及和宣传力度还有待加强。

万古霉素的处方点评与干预工作是长期持续性的,需要医务部门的支持,以及药学、临床、检验等多学科的协作。万古霉素作为MRSA感染的最后防线,严格的保护性使用势在必行。总之,医院药学部门应持续做好万古霉素应用监测及合理性评估工作;临床医师应强化微生物送检、按照药敏试验选择用药以及万古霉素TDM的意识,提升合理用药知识水平;检验部门应设法提高微生物检测的准确性;同时,运用制度干预与技术干预相结合的干预策略,一方面由医务部门建立和实施万古霉素临床使用的审批管理制度,另一方面由药学部门对临床不合理使用进行针对性的用药指导,多方共同努力以抵御细菌耐药,促进万古霉素的合理使用。

参考文献

- [1] S.C.斯威曼.马丁代尔药物大典:原著第37版[M].李大魁,金有豫,汤光,等,译.北京:化学工业出版社,2014:339-340.

甘肃省2011—2013年痰热清注射液致不良反应报告分析[△]

王燕萍^{1*}, 颜晓霞², 王玉玮¹, 谷 军³(1.兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2.兰州市肺科医院, 兰州 730000; 3.甘肃省委党校, 兰州 730070)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-2994-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.06

摘要 目的:揭示痰热清注射液致不良反应(ADR)发生的成因和特点,为临床合理用药提供参考。方法:从甘肃省ADR监测中心数据库中提取2011—2013年痰热清注射液致ADR报告136例,就ADR的相关情况进行回顾性统计分析。结果:儿童(0~14岁)发生ADR最多见(占44.1%);多为一般的ADR(占97.1%),严重的ADR有4例(占2.9%),而所有ADR中新的ADR有30例(占22.1%);ADR累及器官/系统以皮肤及其附件损害最多(占45.1%),其次为全身性损害(占19.5%),排第3位的是消化系统损害(占11.6%);所有病例经停药并积极给予对症治疗ADP症状均好转或痊愈,无死亡病例及后遗症发生。结论:临床应重视痰热清注射液致ADR的各种因素,严格掌握用药适应症、禁忌证,加强用药过程监护,确保临床安全、有效、合理用药。

关键词 痰热清注射液;不良反应;分析

Analysis of ADR Induced by Tanreqing Injection in Gansu Province during 2011-2013

WANG Yan-ping¹, YAN Xiao-xia², WANG Yu-wei¹, GU Jun³(1. Dep. of Pharmacy, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou Pulmonary Hospital, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Provincial Party School, Lanzhou 730070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the cause and characteristics of ADR induced by Tanreqing injection in Gansu province for nearly three years, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: In retrospective study, 136 cases of ADR induced by Tanreqing injection from 2011—2013 were analyzed statistically, which were extracted from ADR monitoring center database in Gansu province. RESULTS: Most of ADR occurred in children (0-14 years old), accounting for 44.1%. Most of them were common ADR, accounting for 97.1%; severe ADR accounted for 2.9% (4 cases); while new ADR accounted for 22.1% (30 cases). Most damages were occurred in skin and its appendents, accounting for 45.1%, followed by systemic damage, accounting for 19.5%. The third was the digestive system damage, accounting for 11.6%. The symptom of ADR were improved or recovered after drug withdrawal and symptomatic treatment; no deaths and complications occurred. CONCLUSIONS: Great importance should be attached to various cause of ADR induced by Tanreqing injection, and master indication and contradiction strictly and strengthen medication process monitoring in order to guarantee safe, effective and rational drug use in the clinic.

KEYWORDS Tanreqing injection; ADR; Analysis

- [2] 张姝,莫非,黄志卓,等.肠球菌属耐药基因检测及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):457.
- [3] 闫庆松,杨悦.药物利用研究在基本药物制度实施中的应用[J].中国药房,2010,21(4):319.
- [4] 桑福德.热病:桑福德抗微生物治疗指南:第42版[M].范宏伟,吕玮,吴东,等,译.北京:中国协和医科大学出版社,2012:69.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品卷[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2011:737.
- [6] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Phar-

macists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. *Clin Infect Dis*, 2009,49(3):325.

- [7] 刘治军,胡欣.万古霉素治疗药物监测和临床应用相关指南解读[J].药品评价,2011,8(8):19.
- [8] 黄琼华.住院患者医院感染调查与控制措施[J].中华医院感染学杂志,2009,19(21):2830.
- [9] 蔡芸,陈超,郭代红,等.我院万古霉素和利奈唑胺临床应用分析[J].中国药师,2011,14(9):1325.
- [10] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Adults and Children: Executive Summary[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011,52(3):285.
- [11] 韩日新.148例痰标本细菌培养结合涂片检查的临床分析[J].检验医学与临床,2010,7(20):2303.
- [12] 冯喆,李有信.耐万古霉素肠球菌感染的临床分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(4):449.

(收稿日期:2014-06-04 修回日期:2014-07-09)

△ 基金项目:甘肃省普通中医药科研基金项目(No.GZK-2011-45)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:Wangyp317@sina.com