

我院万古霉素药物利用评价

邓芳*,彭其胜#,陈欢,穆瑶(重庆市涪陵区中心医院,重庆 408000)

中图分类号 R969.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3442-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.25

摘要 目的:为临床合理使用万古霉素提供参考依据。方法:抽取2013年1月1日—6月30日我院使用万古霉素的出院患者病历,参照国内万古霉素药物利用评价标准,并结合我院实际情况设计的患者使用万古霉素调查表,采用回顾性分析方法,评价万古霉素的使用情况。结果:我院万古霉素临床使用过程中,在患者治疗前后体温监测、白细胞计数、第1次使用48 h以内细菌培养等方面符合标准率均为100%;在用药指征、用法用量及用药疗程、药物相互作用等方面存在不合理现象,其中用药指征符合标准率为63.33%,用法用量及用药疗程符合标准率为51.67%,药物相互作用符合标准率为61.67%。结论:通过开展万古霉素药物利用评价,可发现临床用药过程中存在的问题或不足,有利于促进万古霉素的合理使用。

关键词 万古霉素;药物利用评价;标准;合理用药

Drug Utilization Evaluation of Vancomycin in Our Hospital

DENG Fang, PENG Qi-sheng, CHENG Huan, MU Yao (Chongqing Fuling District Central Hospital, Chongqing 408000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the reasonable use of vancomycin in our hospital. METHODS: According to the domestic drug utilization evaluation (DUE) criteria of vancomycin, combined with the actual situation of our hospital, the data form was designed to collect the information of vancomycin use in discharged medical records during Jan. 1th—Jun. 30th, 2013, and the utilization of vancomycin in our hospital was evaluated and analyzed retrospectively. RESULTS: During the utilization of vancomycin in our hospital, the qualified rates of temperature monitoring before and after treatment, white blood cell count and bacterial culture within 48 hours after first application were 100%; there were also some unreasonable use of vancomycin such as medication indications, usage and dosage, medication course and drug interaction, among which the qualified rate of the medication indications were 63.33%, that of usage and dosage 51.67%, medication course 51.67%, and drug interaction 61.67%. CONCLUSIONS: Problems or defects can be found in the clinical medication by DUE of vancomycin in our hospital, which is of great significance to the promotion of reasonable use of vancomycin.

KEYWORDS Vancomycin; Drug utilization evaluation; Criteria; Rational drug use

药物利用评价(Drug use evaluation, DUE)是按照预定的标准,评价、分析和解释一个给定的医疗卫生制度下药物利用的模式。医疗机构开展DUE的范围一般是消耗量大或者价格昂贵的药物、治疗风险较大的药物、需长期应用的药物以及易被滥用的药物^[1]。发达国家对抗菌药物的利用评价已广泛展开,我国正逐步开展特殊使用级抗菌药物的DUE标准的建立及应用。万古霉素作为特殊使用级抗菌药物^[2],在临床的应用日渐增多,其不合理使用现象也较突出。笔者根据国内的相关万古霉素DUE标准,对本院万古霉素的使用情况进行评价,以期发现临床用药过程中存在的问题或不足,从而促进临床合理使用万古霉素。

1 资料与方法

1.1 万古霉素DUE标准

参照卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》^[3]、药品说明书、国内文献资料^[4-5]等,收集可用于评价万古霉素临床使用合理性的标准,详见表1。

1.2 收集病例资料

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-72235029。E-mail:fang7345@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:023-72235029

抽取2013年1月1日—6月30日使用万古霉素的出院患者病历,纳入标准包括:具备详细的使用万古霉素的用药记录;基本情况记录齐全;用药时间与疗程、用法与用量记录清楚;患者病程记录完整等。

1.3 设计患者使用万古霉素调查表

根据万古霉素DUE标准,设计患者使用万古霉素调查表,主要包括:患者基本资料、诊断、万古霉素用药指征、使用情况、用药前的细菌培养及药敏结果、治疗期间肾功能监测、治疗期间血药浓度监测、不良反应监测、不宜选择该药的情况等9项。

1.4 回顾性应用调查方法

参照DUE标准,并根据结合我院实际情况设计的患者使用万古霉素调查表,采用回顾性分析方法,对患者使用万古霉素的相关情况进行统计、分析及评价。

2 结果

2.1 病例资料收集结果

共收集有效病历60份,其中男性34例,女性26例;年龄最小20 d,最大91岁;用药时间最短1 d,最长22 d;患者住院共涉及9个临床科室,其中外科28例、内科32例。

2.2 万古霉素DUE结果

60例使用万古霉素病例DUE符合标准情况详见表2。

表1 万古霉素 DUE 标准

Tab 1 DUE criteria of vancomycin

项目	标准内容	期望目标, %
用药指征	1. 耐药革兰阳性菌所致的严重感染, 特别是甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)或甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、肠球菌属及耐青霉素肺炎链球菌所致感染	90
	2. 对β-内酰胺类抗菌药物高度过敏革兰阳性菌感染的危重患者	90
	3. 粒细胞缺乏症高度怀疑为革兰阳性菌感染的患者	90
	4. 有并发细菌性心内膜炎高危因素的某些手术, 并且患者对β-内酰胺类抗菌药物过敏的情况下预防用药	90
	5. 在MRSA或MRCNS检出率高的情况下, 进行假体或人工材料植入(如心血管材料)时预防用药	90
	6. 经甲硝唑治疗无效的抗菌药物相关性腹泻或病情严重危及生命者	90
	7. 排除万古霉素不宜应用的10种情况: ①选择性消化道去污染, 用以清除患者消化道的病原微生物; ②消除MRSA定植状态; ③抗菌药物相关性腹泻的首选治疗; ④低体质量婴儿(体质量低于1500g)的常规预防用药; ⑤连续非卧床腹膜透析或血液透析者常规预防用药; ⑥粒细胞缺乏伴发热患者的常规经验用药; ⑦局部使用抗菌药物冲洗; ⑧妊娠和哺乳期妇女; ⑨肾功能不全且存在对β-内酰胺类抗菌药物敏感的革兰阳性菌感染; ⑩有万古霉素过敏史	100
用药过程	8. 第1次使用48h以内细菌培养	90
	9. 第1次使用应检查其血肌肝, 血肌肝在正常范围内时, 最少也应1周进行1次血肌肝检查	90
	10. 护士每次交班时, 最少1次测量体温	90
	11. 最少1周1次白细胞(WBC)计数	100
	12. 对于肾功能障碍患者、血液透析患者及帕金森病患者, 需要每周检测1次血药浓度	90
	13. 给药剂量、疗程及每日给药次数为: 成人, 500 mg, q6h或1000 mg, q12h, 7~14d; 老人, 500 mg, q12h或1000 mg, q24h, 7~14d; 儿童、婴儿, 每天40 mg, 分2~4次; 新生儿, 每次给药10~15 mg, q8h~12h	90
	14. 一般将1次量的药物先用10 ml灭菌注射用水溶解, 再加入至适量0.9%氯化钠注射液或葡萄糖注射液中, 静滴持续时间不少于1h; 如采取连续滴注给药, 则可将1d所用药物量加到24h所用输液中给予	100
	15. 用药过程中避免出现如下药物相互作用: 与有肾毒性和耳毒性药物合用; 与全身麻醉药合用时, 可能引起血压下降, 必须合用时, 两药应分瓶滴注, 并减缓万古霉素滴注速度, 同时注意观察血压	90
	16. 密切监测药品不良反应, 避免出现如下不良反应和药源性损害: 静脉炎或药物过敏、耳毒性、肾毒性、皮肤反应、低血压等	95
用药结果	17. WBC计数正常或体温恢复正常	95
	18. 围手术期预防用药无继发感染	95
	19. 细菌培养结果阴性或患者医疗记录显示症状改善	95

从表2可知: (1)在用药指征方面, 有38例与标准相符, 其余22例中有9例是用作粒细胞缺乏伴发热患者的常规经验用药, 而在细菌培养中没有检出任何细菌; 有7例是细菌培养中没有检出革兰阳性菌感染且未见临床相关症状而使用该药; 有6例是应用于肾功能不全且存在对β-内酰胺类抗菌药物敏感的革兰阳性菌感染的患者。(2)在用药过程方面, 第1次使用48h以内细菌培养项目的符合标准率为100%; 第1次血肌肝实验室检查项目的符合标准率是91.67%(当天出现的和使用前72h内出现的结果也符合); 最少1周1次WBC计数项目的符合标准率是100%; 护士每次交班时, 最少1次检测体温项目的符合标准率是100%; 用法、用量与疗程项目符合标准率为

表2 60例使用万古霉素病例DUE符合标准情况

Tab 2 The qualified rate of 60 cases of vancomycin use according to DUE criteria

评价项目	符合标准例数	符合标准率, %
用药指征		
符合用药指征中的任何一项	38	63.33
用药过程		
有禁忌证	7	11.67
第1次使用48h以内细菌培养	60	100.00
第1次血肌肝实验室检查	55	91.67
护士每次交班时, 最少1次测量体温	60	100.00
最少1周1次WBC计数	60	100.00
血药浓度监测	0	0
用法、用量与疗程	31	51.67
给药途径	60	100.00
溶媒选用和滴注时间	52	86.67
药物相互作用	37	61.67
药品不良反应监测	0	0
用药结果		
符合用药结果中任何一项	50	83.33

51.67%; 药物相互作用项目符合标准率为61.67%; 抽查的患者用药期间均未有不良反应报告记录, 也无血药浓度监测; (3)在用药结果方面, 使用前发烧至37℃以上的患者中, 有24例使用后体温恢复正常, 有5例体温未降至正常范围; 细菌培养结果出现阴性的有1例; 有41例的WBC计数恢复正常; 有50例出现临床症状改善。

3 讨论

万古霉素是糖肽类窄谱抗菌药物, 主要对革兰阳性菌感染有效。至今仍然是MRSA和表皮葡萄球菌、肠球菌耐药引起的重症感染的首选药物。卫生行政管理部门将该药划分为“特殊使用级”抗菌药物, 并对其适应证有严格规定。此次DUE中, 36.67%的病例用药指征不符合标准, 存在无指征使用、适应证不符、凭经验用药等情况, 仅有63.33%符合标准, 说明医师选用万古霉素的针对性欠佳。

万古霉素具有耳、肾毒性, 故临床应用时必须严格掌握适应证, 并根据患者的病理、生理情况调整其给药方案, 使其血药浓度能在一个相对安全的范围。本次DUE发现, 60例病例中, 超剂量用药13例; 低于理论剂量用药5例; 2例用药时间小于3d, 6例大于14d, 最长使用时间为22d。万古霉素半衰期($t_{1/2}$)为4~11h, 静脉给药时几乎完全经肾排泄, 未发育完全的小儿肾功能不全, 万古霉素 $t_{1/2}$ 延长, 极易产生蓄积中毒, 造成肾损伤^[6]。而对万古霉素血药浓度监测目前尚未开展, 这对患儿使用万古霉素治疗带来一定的风险。另有文献报道, 万古霉素对金黄色葡萄球菌的杀灭作用不呈剂量依赖性, 过高的血药浓度并不能增强药物对细菌的杀灭作用, 只需保持浓度大于最低抑菌浓度, 就既能维持疗效, 又可减少剂量相关性毒性的发生^[7]。目前有研究表明, 万古霉素治疗MRSA感染疗效降低的原因之一即剂量不足导致^[8], 而本次DUE即发现有5例病例低于理论剂量用药。因此, 在我院目前无法对万古霉素进行血药浓度监测的情况下, 建议严格按照推荐剂量用药。

由本研究结果可见, 上述万古霉素DUE标准不仅可用于相关评价工作的开展, 也可作为医疗卫生机构用药的指南。参照万古霉素DUE标准对该药临床使用合理性进行评价, 可发现临床用药过程中存在的问题或不足, 以便针对存在的问题对医师进行万古霉素合理性使用的专项培训, 及时纠正临

毛细管气相色谱法测定奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中的甲苯残留量

刘慧颖*,滕怀凤(辽宁省药品检验检测院,沈阳 110023)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3444-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.26

摘要 目的:建立一种同时测定奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的方法。方法:采用毛细管气相色谱法。毛细管柱为HP-5,载气为N₂,检测器为氢火焰离子化检测器,柱温为50℃,进样口温度为200℃,检测器温度为250℃,分流比为10:1,溶剂为二甲亚砜,内标物为异辛烷,以内标法计算残留溶剂甲苯的含量。结果:甲苯检测质量浓度在9.266~111.192 μg/ml范围内同甲苯与内标峰面积的比值呈良好的线性关系($r=0.9994$);检测限和定量限分别为0.593 μg/ml和1.464 μg/ml;精密度、稳定性、重复性试验的RSD≤5.79%;奋乃静和盐酸氟奋乃静中的平均加样回收率分别为104.77%(RSD=3.39%, $n=9$)和108.31%(RSD=1.09%, $n=9$);两种原料药各3批样品检测甲苯残留量均未超标。结论:该方法结果准确、可靠,可用于奋乃静和盐酸氟奋乃静原料药中甲苯残留量的测定。

关键词 毛细管气相色谱法;有机残留;甲苯;内标法;奋乃静;盐酸氟奋乃静

Determination of Residual Methylbenzene in Perphenazine and Fluphenazine Hydrochloride by Capillary GC
LIU Hui-ying, TENG Huai-feng (Liaoning Institute for Drug Control, Shenyang 110023, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for simultaneous determination of residual methylbenzene in perphenazine and perphenazine hydrochloride. METHODS: Capillary GC method was adopted. HP-5 capillary column was used with the column temperature of 50 °C. Using N₂ as carrier gas, FID was used as detector with temperature of 250 °C. The temperature of injector was 200 °C and split ratio was 10:1. Using dimethyl sulfoxide as solvent and isooctane as internal standard, the content of residual methylbenzene was calculated by internal standard method. RESULTS: The linear range of methylbenzene was 9.266 -111.192 μg/ml ($r=0.9994$); the limits of detection and quantitation were 0.593 μg/ml and 1.464 μg/ml; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 5.79%. Average recovery of perphenazine and perphenazine hydrochloride were 104.77% (RSD=3.39%, $n=9$) and 108.31% (RSD=1.09%, $n=9$), respectively. The contents of residual methylbenzene in 3 batches of perphenazine or perphenazine hydrochloride were all within the standard limit. CONCLUSIONS: The method is accurate and reliable, and can be used for the determination of residual methylbenzene in perphenazine and perphenazine hydrochloride.

KEYWORDS Capillary GC; Residual organics; Methylbenzene; Internal standard; Perphenazine; Perphenazine hydrochloride

奋乃静(Perphenazine)和盐酸氟奋乃静(Fluphenazine hydrochloride)均为吩噻嗪类抗精神病药物中较为经典的品种,

可用于治疗精神分裂症及其他精神躁狂症^[1-2]。相关文献及生产企业提供的资料显示,二者的合成工艺较为相似,即均以N-

床存在的不合理使用现象。目前,糖肽类耐药肠球菌的数量不断增多,保护性使用万古霉素类药物,延缓其耐药菌株的产生,已成为业界必须高度重视的一个问题。因此,有必要制定一个完善、可行的万古霉素DUE标准,并在全中国范围内推广、执行。医疗卫生机构借助相关DUE标准对万古霉素的使用指征及使用的各环节进行持续性评价,将有助于规范医师用药行为,对促进临床合理用药具有重要指导意义。

参考文献

- [1] 蒋学华.药物现代评价方法[M].北京:人民卫生出版社,2008:213.
- [2] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[S].2012-04-24.

- [3] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-08-19.
- [4] 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):2479.
- [5] 石庆平,许善初,程鹏,等.万古霉素DUE标准的建立及其应用[J].中国现代应用药学,2010,27(5):455.
- [6] 张石革,孙路路.抗感染药物临床应用指南[M].北京:化学工业出版社,2003:281.
- [7] 季闽春,沈晓英,杨耀芳.万古霉素的药代动力学研究进展[J].中国临床药理学杂志,2008,24(6):529.
- [8] 赵卫国.137例次老年住院患者万古霉素用药分析[J].海峡药学,2013,25(6):258.

* 主管药师,硕士。研究方向:化学药品质量控制和标准。电话:024-25435807。E-mail: wzmlhy@163.com

(收稿日期:2014-03-21 修回日期:2014-08-25)