

某院住院患者利奈唑胺超说明书用药分析

李卫¹, 江慧贤², 黄华英¹, 钟洪兰¹, 李祥^{1△}

(1. 广东省广州市胸科医院, 广东 广州 510095; 2. 广东省食品药品职业技术学校, 广东 广州 510663)

摘要:目的 了解医院住院患者利奈唑胺超说明书用药情况, 为临床合理用药和进一步的超说明书研究提供依据。方法 统计广州市胸科医院 2015 年至 2016 年使用利奈唑胺住院患者的用药情况, 按药品说明书判断其超说明书用药情况。结果 共分析 196 条医嘱信息, 其中超说明书用药占 84.18%, 利奈唑胺超说明书用药共涉及超适应症(56.90%)、超用法(25.86%)、超用量(1.38%)、超疗程(15.86%), 超说明书用药人数前 3 的科室为儿科、内一科、内四科。结论 利奈唑胺超说明书用药情况较常见, 均有指征和证据支持, 但超用法用量和疗程尚无统一意见, 需进一步形成高质量循证医学证据。

关键词:利奈唑胺; 超说明书; 循证医学证据; 合理用药

中图分类号: R969.3; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)23-0093-03

Analysis of Off-Label Use of Linezolid Among Inpatients in a Hospital

Li Wei¹, Jiang Huixian², Huang Huaying¹, Zhong Honglan¹, Li Xiang¹

(1. Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou, Guangdong, China 510095; 2. Guangdong Food and Drug Vocational - Technical School, Guangzhou, Guangdong, China 510663)

Abstract: Objective To analyze the situation of off-label use of linezolid in our hospital, so as to provide reference for rational drug use and developing off-label drug use policy. **Methods** The drug use of linezolid for inpatients in Guangzhou Chest Hospital from 2015 to 2016 was analyzed. The situation of off-label drug use was analyzed according to drug label. **Results** A total of 196 doctors' orders were collected and analyzed to discover the occurrence of off-label use was 84.18%. The types of off-label drug use included off-indication (56.90%), off-usage (25.86%), off-dosage (1.38%) and off-course (15.86%). The top 3 departments of off-label use of linezolid were Department of Paediatrics, The First Department of Medicine and The Fourth Department of Medicine. **Conclusion** Off-label use of linezolid is common in our hospital, which is supported by indications and evidence. However, there is no consensus on the off-usage, off-dosage and off-course, and high-quality evidence based on medical evidence needs to be further developed.

Key words: linezolid; off-label use; medical evidence; rational drug use

利奈唑胺是噁唑烷酮类抗菌药物, 临床用于治疗革兰阳性球菌引起的各种感染。目前, 利奈唑胺已被推荐为临床治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的首选药物, 尤其是治疗 MRSA 引起的院内获得性肺炎(HAP)有显著优势。利奈唑胺具有良好的抗结核分枝杆菌(MTB)作用^[1], 对耐药菌株和非结核分枝杆菌也有强大的抗菌活性^[2-3], 抗结核作用在耐药结核的治疗中已得到肯定^[4]。但超说明书使用利奈唑胺仍有许多问题, 用药风险较高。本研究中回顾性调查广州市胸科医院住院患者利奈唑胺超说明书用药情况, 为了解我国医疗机构利奈唑胺超说明书用药提供参考, 为进一步开展全国多中心超说明书用药研究提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从电子病历系统中收集 2015 年至 2016 年所有使用利奈唑胺住院患者的病历资料, 排除资料不完整的病历、医嘱及出院带药医嘱。

1.2 超说明书用药判定标准

以广东省药学会 2010 年 3 月 18 日出台的我国首个《药品未注册用法专家共识》中对“药品未注册用法”做出的定义为判定标准, 超说明书用药又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”, 指药品使用的适应症、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法。根据国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的最新版利奈唑胺药品说明书, 从用药人群、适应症、用量(剂量、剂量范围)及用法(给药次数、给药途径、疗程、配伍、浓度)判断患者用药医嘱超说明书情况。将治疗非说明书内适应症的定为超适应症, 将除每 8 小时 1 次和每 12 小时 1 次(每日 2 次)外的用法定为超用法, 将使用时间超过 28 d 的定为超疗程, 将使用剂量每次超过 0.6 g 的用量定为超剂量。

1.3 统计学处理

采用 Microsoft Excel 2007 软件采集病历号、入院时间、科室、年龄、性别、出院诊断、用药医嘱(包括医嘱类

第一作者: 李卫, 女, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)961964276@qq.com。

△通信作者: 李祥, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药理学和临床药学, (电子信箱)life2012@163.com。

型、药品名称、剂量、给药次数、给药途径、疗程)等临床资料,按用药患者性别、年龄、住院科室、药品剂型、用法用量、使用时间分析利奈唑胺使用情况。

2 结果

2.1 患者纳入情况

共筛选出医院 2015 年至 2016 年使用利奈唑胺的住院患者医嘱 464 条,排除不完整医嘱、出院带药和重复医嘱 268 条,共纳入 196 条利奈唑胺用药医嘱。涉及患者中男 124 例,女 72 例;年龄 1~87 岁,平均 (38.9 ± 24.5) 岁。

2.2 患者疾病类型

广州市胸科医院是华南地区最大的结核病专科医院,也是华南地区重要的结核病临床转诊中心,收治患者主要为各类结核病患者,使用利奈唑胺的也多为结核病患者,占 84.18% (165/196),非结核病患者相对较少,占 15.82% (31/196)。详见表 1。

表 1 纳入患者疾病类型分布(例, $n=196$)

疾病类型	例数	疾病类型	例数
非结核分枝杆菌	29	肠结核	1
继发性肺结核(耐药、耐多药)	53	淋巴结核	1
继发性肺结核、肺部感染	40	血播型肺结核	2
结核性脑膜炎	29	肺部感染	30
结脑、肺部感染	10	感染性心内膜炎	1

2.3 超说明书用药类型

根据利奈唑胺药品说明书和患者用药情况,共收集 290 例次超说明书用药,其中,利奈唑胺超适应证情况发生率最高,为 165 例(56.90%),超用法 75 例次(25.86%),超疗程 46 例次(15.86%),超用量 4 例(1.38%)。

2.4 各科室超说明书用药情况

我院住院患者利奈唑胺超说明书用药发生率为 71.43% (140/196),居前 3 位的科室分别为内六科、内一科和内八科;超说明书用药人数居前 3 的科室是儿科、内四科和内一科。详见表 2。各科发生利奈唑胺超说明用药的情况与各科诊疗特点有关。

表 2 各科室超说明书用药情况($n=196$)

住院科室	超说明书用药发生率(%)	住院科室	超说明书用药发生率(%)
重症监护室	32.35(11/34)	内六科	100.00(3/3)
儿科	82.61(38/46)	内二科	50.00(7/14)
内一科	85.71(36/42)	内八科	85.71(6/7)
内四科	78.72(37/47)	呼吸科	66.77(2/3)

3 讨论

本调查结果显示,利奈唑胺超说明书用药主要表现在超适应证用药,利奈唑胺通常的适应证为革兰阳性菌引起的感染,但近来的研究发现也具有较强的抗分枝杆

菌作用。体外试验发现,其抗分枝杆菌的最低抑菌浓度值为 $0.125 \sim 1 \text{ mg/L}$,对敏感菌株和耐药菌株具有同等的抗菌活性,对快速增值期和静止期菌群均有抗菌作用,且选择出耐药菌株的可能性很小^[5]。多项临床试验提示,利奈唑胺联合常规抗结核治疗方案治疗耐多药和广泛耐药肺结核的疗效优于常规抗结核治疗方案,且安全性与常规抗结核方案相当^[6]。此外,由于利奈唑胺对脑脊液穿透性强,可显著改善脑膜炎患者的症状和指标^[7];利奈唑胺对速生型非结核分枝杆菌具有 73.2% 的敏感性^[8]。因此,在目前的临床实践中除将利奈唑胺用于常规革兰阳性菌感染外,也常用于耐药结核、非结核分枝杆菌感染和结核性脑膜炎患者,特别是对那些结核合并阳性菌感染的患者,使用利奈唑胺的临床获益要好于万古霉素。

虽然利奈唑胺的超适应证用药有较充分的临床证据支持,但超用法用量和超疗程的使用方式仍存在较多争议。药品说明书推荐的成人用法用量为 600 mg、每 12 小时 1 次,儿童 10 mg/kg 、每 8 小时 1 次,建议疗程最长 28 d,而超说明书用于治疗耐药结核时,有推荐 600 mg、每 12 小时 1 次,4~6 周后减量为 600 mg、1 日 1 次,如出现严重不良反应时还可减为 300 mg、1 日 1 次,总疗程为 9~24 个月^[9];也有研究提示,利奈唑胺(日总量 600 mg)联合其他抗结核药可加快痰菌转阴,4 个月后日总量减至 300 mg,治疗 18 个月患者有良好的耐受性^[10];结核性脑膜炎患者在标准治疗基础上加用利奈唑胺(1200 mg/d)4 周可有较好获益^[7];对治疗非结核分枝杆菌的研究较少,利奈唑胺的用法用量基本参考抗耐药结核的方案^[3]。可见,在利奈唑胺治疗结核相关感染时的用法用量和疗程存在差异,无较高质量的临床证据。同时,由于利奈唑胺治疗结核感染时一般疗程较长,不良反应甚至严重不良反应发生率高,超用法用量使用给临床带来一定风险。

超说明书用药发生情况多的科室是与其收治患者特点有关,儿科、内四科和内一科是发生人数居前三的科室,分别主要收治结核性脑膜炎或耐药结核患者和非结核分枝杆菌感染患者,对这些患者超说明书使用利奈唑胺已有较多临床经验和研究证据支持,尤其是儿童结核患者,当一线抗结核药无效时,由于喹诺酮类禁用于儿童,可选择的二线抗结核药更少,只能对部分药品超说明书使用。其他科室的超说明书用药也均是针对耐药结核、非结核分枝杆菌或肺结核合并阳性菌感染患者。各科的利奈唑胺超说明书用药均符合相关专家共识与建议。

药品说明书是临床医师处方的重要依据之一,但因药物上市时研究范围的局限,导致在没有补充新的临床研究的情况下,药品说明书无较大更新,因此临床中往往不可避免超说明书用药有其科学性与合理性的争议。超说明书用药甚至有时成为挽救生命的唯一手段,超说