

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.026

替加环素临床应用合理性分析

辛海莉¹, 刘 强², 闫赋琴¹

(1. 中国人民解放军总医院药学部, 北京 100853; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 为替加环素的临床合理使用提供参考。方法 回顾性分析某军队医院2017年应用替加环素抗感染治疗的106例患者的病历资料,参考相关标准评价有效性、安全性及合理性。结果 替加环素治疗有效率为72.64%;主要使用科室为呼吸内科(31例)和肝胆外科(18例),主要用于肺部感染;病原学检验103例,送检率为97.17%;临床合理使用率为93.34%,发生不良反应23例(21.69%),药物利用指数(DUI)为1.41。结论 该院替加环素临床使用基本合理,肺部感染和胸腹腔严重感染疗效较好。存在超说明书用药,在临床使用中应重点关注。

关键词:替加环素;抗感染治疗;合理性分析;药品不良反应

中图分类号:R969.3;R978

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0081-04

Rationality of Clinical Application of Tigecycline

XIN Haili¹, LIU Qiang², YAN Fulin¹

(1. Department of Pharmacy, PLA General Hospital, Beijing, China 100853; 2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016)

Abstract: Objective To provide reference for clinical rational use of tigecycline. **Methods** The data of 106 patients given the anti-infection treatment of tigecycline in a military hospital in 2017 were analyzed retrospectively. The validity, safety and rationality of the data were evaluated according to the relevant standards. **Results** The effective rate of tigecycline was 72.64%. Tigecycline was mainly used in the Department of Respiratory(31 cases) and the Department of Hepatobiliary Surgery(18 cases), and it was mainly used for pulmonary infection. Totally 103 cases were examined by etiology, the rate of delivery was 97.17%. The clinical rational use rate of tigecycline was 93.34%, the adverse drug reactions were 23 cases(21.69%), and the drug utilization index(DUI) was 1.41. **Conclusion** The clinical use of tigecycline in the hospital is reasonable, and it has good effect on the pulmonary infection and severe infection of the thoracic and abdominal cavity. The off-label use of tigecycline is existed, and it should be paid more attention to in the clinic.

Key words: tigecycline; anti-infection treatment; rationality analysis; adverse drug reactions

替加环素是新型的甘氨环素类9-叔丁基甘氨酸胺基米诺环素,是通过与细菌核糖体30s亚基结合,阻碍氨酰-tRNA进入核糖体A位点,抑制细菌蛋白质的合成及细菌的生长^[1-3],具有超广谱抗菌活性,对革兰

阳性或阴性需氧菌、非典型致病菌及厌氧性细菌,尤其是耐药致病菌具有较高的活性^[4-6]。替加环素于2012年在我国上市,批准的适应证为复杂的成人腹腔内感染、复杂的皮肤感染和社区获得性肺炎。本研究回顾

第一作者:辛海莉,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)xiao63@163.com。

- Pacific region (2013-2014) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 88(2): 177-183.
- [9] MIYOSHI - AKIYAMA T, TADA T, OHMAGARI N, et al. Emergence and Spread of Epidemic Multidrug - Resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Genome Biol Evol*, 2017, 9(12): 3238-3245.
- [10] SAEED M, RASHEED F, AFZAL RK. *Pseudomonas aeruginosa*: Evaluation of Pathogen Burden and Drug - Resistance Trends in a Tertiary Care Hospital [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28(4): 279-283.
- [11] 张 健, 邓 芳, 张世勇, 等. 我院2007年至2011年铜绿假单胞菌临床分布及耐药分析[J]. *中国药业*, 2014, 23(5): 24-25.
- [12] 陈 越, 孙景勇, 倪语星, 等. 2012年中国CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(3): 199-203.
- [13] SUBEDI D, VIJAY AK, WILLCOX M. Overview of mechanisms

- of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective [J]. *Clin Exp Optom*, 2018, 101(2): 162-171.
- [14] 孙 磊, 尹延青, 李睿超, 等. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(18): 2727-2732.
- [15] 谢双双, 胡 粟, 明 星, 等. 铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用强度的相关性研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(11): 646-649.
- [16] 万永艳. 铜绿假单胞菌对不同抗菌药物的耐药性与碳青霉烯类抗菌药物使用的相关因素分析[J]. *抗感染药学*, 2018, 15(2): 203-206.
- [17] ROBICSEK A, STRAHILEVITZ J, JACOBY GA, et al. Fluoroquinolone - modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase [J]. *Nat Med*, 2006, 12(1): 83-88.

(收稿日期:2019-02-25)

性分析替加环素的使用情况,评价其临床疗效及安全性,以促进合理用药,减少抗生素滥用,确保用药安全,为替加环素合理用药提供重要参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采取回顾性分析法,通过医院信息系统收集 2017 年 106 例住院患者中使用替加环素抗感染治疗患者的病历资料。排除入院后 72 h 内死亡、恶性肿瘤终末期、临时用药、病例资料不完整者。

1.2 方法与评价标准

根据 2015 年版《中国药典》《抗菌药物临床研究指导原则》《抗菌药物临床试验技术指导原则》和药品说明书进行临床疗效评临床用合理性评价^[7],参考《抗菌药物临床应用监测网抗菌药物分类及限定日剂量》确定限定日剂量(DDD)值。药物利用指数(DUI)=用药频度(DDDs)÷实际用药天数,判断临床用药是否合理。DUI>1.0,说明用药方案日剂量大于 DDD,用药可能存在不合理。

2 结果

2.1 一般情况

收集病例 138 例,排除 32 例,最终纳入 106 例。其中,男 78 例(73.58%),女 28 例(26.42%);年龄 4~98 岁,平均(64.93±19.52)岁;肺部感染及其合并其他感染 72 例(67.92%),替加环素主要用于肺部感染,与药品说明书中的适应证(复杂胸腔感染、社区获得性肺炎)相符,病原学检测结果提示,主要病原菌为鲍曼不动杆菌、草绿色链球菌等病原菌,药物敏感性试验结果提示对替加环素敏感。病例主要涉及呼吸内科、肝胆外科、神经内科等,其中呼吸科患者分布较多,详见表 1。

表 1 患者涉及科室分布(n=106)

科室	例次	百分比 (%)	累计百分比 (%)	科室	例次	百分比 (%)	累计百分比 (%)
肝胆外科	18	16.98	16.98	生物治疗病区	1	0.94	80.19
骨科	2	1.89	18.87	心血管外科	1	0.94	81.13
呼吸内科	31	29.25	48.11	胸外科	2	1.89	83.02
急诊科	3	2.83	50.94	血管外科	1	0.94	83.96
介入放射科	2	1.89	52.83	血液病科	11	10.38	94.34
普通外科	1	0.94	53.77	造血干细胞移植病房	1	0.94	95.28
神经内科	13	12.26	66.04	肿瘤内科	3	2.83	98.11
神经外科	6	5.66	71.70	重症医学科	2	1.89	100.00
肾内科	8	7.55	79.24				

106 例患者中,103 例进行了病原学检查,送检率为 97.17%,均为用药前进行病原学检查。检验标本主要来源于痰液、血液、引流液等,检出病原菌主要有鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、草绿色链球菌和铜绿假单胞菌等,

与替加环素抗菌谱一致。

2.2 替加环素用药情况

2.2.1 替加环素用药方案

106 例患者中,静脉注射 105 例,给药间隔 12 h,椎管内注射 1 例,用药天数 1~31 d,平均(8.39±5.74)d。诊断为肺部感染合并颅内感染,给药途径与药品说明书不一致,虽未发生不良反应,颅内感染好转,治疗有效,但仅为特殊病例,无文献支持,也不推荐临床应用。用法用量见表 2。药品说明书推荐用法用量为首剂量为 100 mg,长期剂量为 50 mg,溶剂为 100 mL 0.9% 氯化钠注射液。符合药品说明书推荐用法用量的 36 例,其余均有用法用量调整,包括首剂剂量、长期剂量、溶剂种类和用量等。0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液均为药品说明书推荐溶剂,且对溶剂 pH 无特殊要求,药物最大质量浓度应为 1 g/L,溶剂种类和用量调整均应遵循上述推荐。

2.2.2 超说明书用药情况

106 例患者中,仅 29 例(27.36%)严格按照药品说明书用药,其余均有超说明书给药现象,其中超剂量给药情况最常见,超说明书用药多数有文献支持或临床需要。详见表 3。

2.2.3 联合用药情况

106 例患者中,单用替加环素的 17 例(16.04%),联合使用 1 种抗菌药物的 70 例(66.04%),联用 2 种抗菌药物的 13 例(12.26%),联用 3 种抗菌药物的 5 例(4.72%),联用 4 种抗菌药物的 1 例(0.94%),常用联用抗菌药物品种有注射用头孢哌酮舒巴坦钠、注射用亚胺培南西司他丁钠、注射用美罗培南等。抗菌药物的选用主要是基于药物敏感性试验结果和病原学检查结果,不同作用机制的抗菌药物联合应用具有协同效应^[8]。

2.3 用药分析评价

2.3.1 有效性评价

痊愈 10 例(9.43%),好转 67 例(63.21%),无效 29 例(27.36%),临床治疗有效率为 72.64%。

2.3.2 安全性评价

详见表 4。参考不良反应与药物因果关系 5 级分类标准进行评定。其中,4 例血小板减少,2 例胆红素升高、2 例皮疹、9 例胃肠道反应在用药后出现异常,停药并给予对症治疗后均恢复至正常,因此该不良反应与替加环素应用很可能有关。1 例血小板减少同时应用替加环素和头孢哌酮舒巴坦钠,两种药物均有可能出现血小板减少^[9-12],停用两种药物,改用美罗培南,症状缓解,因此该不良反应与药物应用可能有关。本调研中出现 4 例药物性肝损害,主要表现为肝功能异常,血清白蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶等指标均明显异

表2 替加环素用法用量统计结果($n=106$)

用法用量	例次	百分比(%)	累计百分比(%)
1.5 mg(10 mL NS),椎管内注射	1	0.94	0.94
100 mg,ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1)	20	18.87	19.81
100 mg/50 mg,ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,50 mg 续静脉滴注)	2	1.89	21.69
50 mg,ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1)	36	33.96	55.66
50 mg/100 mg,ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,50 mg,后调整 100 mg)	1	0.94	56.60
50 mg(250 mL NS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1)	1	0.94	57.54
50 mg(50 mL NS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1)	1	0.94	58.49
100 mg(100 mL 5% GS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,100 mL 5% GS)	1	0.94	59.43
50 mg(100 mL 5% GS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,100 mL 5% GS)	4	3.77	63.20
100 mg(250 mL NS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,250 mL NS)	2	1.89	65.09
50 mg(250 mL NS),ivd,q12 h,(首剂 100 mg × d1,250 mL NS)	2	1.89	66.98
100 mg,ivd,q12 h,(首剂 200 mg × d1)	2	1.89	68.86
100 mg(100 mL NS + 100 mL 5% GS),ivd,q12 h,(首剂 200 mg × d1)	1	0.94	69.81
100 mg,ivd,q12 h,(首剂 50 mg × d1)	1	0.94	70.75
30 mg(50 mL NS),ivd,q12 h,(首剂 50 mg × d1)	1	0.94	71.69
50 mg,ivd,q12 h,(首剂 50 mg × d1)	9	8.49	80.19
100 mg,ivd,q12 h	12	11.32	91.51
100 mg/50 mg,ivd,q12 h(100 mg,后调整为 50 mg)	1	0.94	92.45
100 mg(100 mL 5% GS),ivd,q12 h	1	0.94	93.39
50 mg,ivd,q12 h	6	5.66	99.05
50 mg/100 mg,ivd,q12 h(50 mg,后调整为 100 mg)	1	0.94	100.00

注:NS为0.9%氯化钠注射液,GS为葡萄糖注射液,ivd为静脉滴注,q12 h为每12 h 1次,d1为第1天。

表3 超说明书用药情况($n=77$)

项目	例次	百分比(%)	累计百分比(%)
超剂量	44	57.14	57.14
超适应证	14	18.18	75.32
剂量/疗程不足	13	16.88	92.20
超疗程	5	6.49	98.70
给药方式	1	1.30	100.00

表4 不良反应发生情况($n=23$)

不良反应	例次	百分比(%)	累计百分比(%)
药物性肝损害	4	17.39	17.39
胆红素升高	2	8.70	26.09
皮疹	2	8.70	34.78
肾损伤	1	4.35	39.13
胃肠道反应	9	39.13	78.26
血小板下降	5	21.74	100.00

常,4例药物性肝损害中有1例与替加环素的应用很可能有关,3例与替加环素的应用可能有关。1例肾损害表现为血肌酐升高,患者联用更昔洛韦、复方磺胺甲噁唑均有可能导致脏器损伤,停药后,继续应用替加环素,肾损伤缓解,因此该肾损伤与替加环素的应用可能无关。

2.3.3 合理性评价

该院替加环素的临床应用合理性较高,详见表5和表6。

表5 用药合理性判断(例次, $n=106$)

项目	合理	基本合理	不合理
适应证	92	14	0
给药剂量	51	49	5
给药途径	105	1	0
给药频率	106	0	0
给药疗程	100	5	1

表6 用药合理性判定结果($n=106$)

判定结果	例次	百分比(%)	累计百分比(%)
合理	30	28.30	28.30
基本合理	70	66.04	94.34
不合理	6	5.66	100.00

2.3.4 DUI

106例患者总用药时间为889 d,总用药量为125.65 g,DDD为0.1 g,DDDs为1256.5,DUI为1.41。

3 讨论

3.1 临床疗效与合理性

替加环素临床有效率达72.64%,临床使用合理及基本合理率达94.34%,不良反应发生率为21.69%,临床使用基本合理。

本研究中,替加环素主要用于治疗肺部感染,也多用于术后感染的治疗和腹腔感染治疗,对于鲍曼不动杆

菌、肺炎克雷伯菌、草绿色链球菌等主要院内感染病原菌的抑制效果良好。临床使用合理率较高,在44例超剂量病例中,39例有专家共识或文献支持,可判定为合理或基本合理;在5例超疗程病例中,4例有文献支持或临床需要,可判定为合理或基本合理;其余超说明书用药病例均有专家共识或文献支持。

3.2 超说明书用药

本研究DUI为1.41,主要原因是超剂量使用。药品说明书推荐长期用量50 mg,严重感染加量至100 mg。《抗菌药物超说明书用法专家共识》(简称《共识》)中提到,替加环素在治疗医院获得性肺炎时用量可增加至75~100 mg;对继发性菌血症有良好的治愈率且安全性无差异;不伴骨髓炎的糖尿病足感染治愈率较高,在治疗糖尿病足时疗程可延长至28 d^[13];《共识》对部分超说明书用药提供了文献支持。超剂量的情况占比最高,其次为超适应证用药、剂量或疗程不足的用药。替加环素是时间依赖性抗菌药物,临床应用存在持续用药时间不足72 h的情况,也会导致疗效不佳。超说明书须有专家共识或循证医学结果支持,存在一定风险,危重患者超说明书使用时应做深入研究,以促进合理用药,减少耐药菌的出现。

3.3 不良反应情况分析

根据药品说明书及文献[14-16],常见不良反应为恶心、呕吐;罕见不良反应包括全身性不良事件、血栓静脉炎、食欲减退、低钙血症、嗜睡、血小板减少、肝脏胆汁淤积等。106例患者中,不良反应发生率为21.69%,以胃肠道反应最常见。不良反应类型有药物性肝损害、胆红素升高、皮疹、胃肠道反应、血小板下降,与药品说明书中列出的不良反应相一致。凝血功能异常也是发生率较高的不良反应,特别是联合头孢哌酮舒巴坦钠时更要警惕其发生。

4例药物性肝损伤的病例均有超剂量使用情况,推测不良反应的发生可能与超剂量、超疗程用药相关,因此在应用替加环素时要尤为关注。除非临床需要,否则不建议超剂量给药。

3.4 建议

临床医师在使用替加环素抗感染时应严格把握抗菌药物使用指征,且仅在已知和怀疑不宜使用其他抗菌药物治疗时才使用替加环素进行治疗。给药剂量应严格遵照药品说明书,疗程充足(>72 h),剂量、疗程的调整应有文献或专家共识支持。医院应加强处方权限管理,替加环素是特殊使用级抗菌药物,临床使用时应有处方权限限制并在会诊后使用,不得超权限使用。充分发挥

临床药师在临床用药方案制订中的作用,及时对医嘱进行点评和干预,严密监测可能发生的不良反应,规范使用。对于高风险人群权衡利弊,降低风险,实现个体化用药。随着替加环素临床应用数据的积累,医药护工作者需加强学习,更新知识体系,促进抗菌药物合理使用。

参考文献:

- [1] 李银甲. 132例患者使用替加环素的用药合理性分析[J]. 中国药师, 2017, 20(12): 2209-2213.
- [2] 尹寿祥, 赵晓娟. 我院替加环素的临床应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(7): 118-120.
- [3] 黄琪. 替加环素临床应用疗效及合理性评价[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(19): 2332-2336.
- [4] 叶伟红, 应小飞, 傅军霞, 等. 40例使用替加环素的临床用药分析[J]. 医药导报, 2017, 36(1): 80-83.
- [5] 彭评志, 蒙光义, 严浩林, 等. 替加环素的临床评价及不良反应[J]. 人民军医, 2017, 60(3): 310-313.
- [6] 崔娜, 杨丽珍, 于占彪, 等. 替加环素与亚胺培南西司他丁治疗医院获得性肺炎疗效比较[J]. 中国药业, 2018, 27(8): 62-64.
- [7] 中华医学会, 中华医院管理学会药事管理专业委员会, 中国药学会医院药学专业委员会. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(22): 2026-2056.
- [8] 杭景仙, 魏群, 宋艳梅, 等. 医院感染多重耐药菌变化趋势及耐药分析[J]. 中国药业, 2018, 27(6): 93-95.
- [9] 王为, 曹爱霖, 钱皎. 1例头孢哌酮舒巴坦钠致患者血小板减少的用药分析与药学监护[J]. 中南药学, 2018, 16(9): 1315-1318.
- [10] 王佳, 骆霞, 王林海, 等. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的meta分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 38-42.
- [11] 龙鼎, 喻莉, 杨军辉. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌老年肺部感染疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 512-514.
- [12] 刘宪军, 付娜. 109例头孢哌酮舒巴坦钠不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(6): 355-357.
- [13] 单爱莲, 马序竹, 童荣生, 等. 《抗菌药物超说明书用法专家共识》解读[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2489-2491.
- [14] 林琳. 治疗革兰阳性菌感染的新型药物[J]. 中国药业, 2009, 18(13): 84-86.
- [15] 崔红霞, 于苏文. 125例替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(8): 489-492.
- [16] 杨双嘉, 邝敏, 黄丽莎, 等. 替加环素治疗危重患者多重耐药菌感染的临床效果及不良反应发生率分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(23): 54-56.

(收稿日期: 2019-04-27)