

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)04-0011-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.003



基于适应证优化分层的莫西沙星药物利用评价标准建立与应用*

杨雪婷¹, 何波², 闫鸿丽³, 郭吉芬¹, 李萍¹, 普燕芳^{1△}

(1. 云南省第一人民医院·昆明理工大学附属医院药学部, 云南 昆明 650032; 2. 昆明医科大学药学院·云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500; 3. 云南中医药大学药剂教研室, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 优化莫西沙星的临床使用管理。方法 以莫西沙星药品说明书为基础,参照相关指南、共识及指导原则,并通过医院抗菌药物管理小组审核,从用药的指征、过程、结果和管理4个方面建立莫西沙星的药物利用评价(DUE)标准,对于用药指征中的各适应证,根据临床指南循证证据分级(I级、II级和III级),按治疗地位分层为一线治疗(用于慢性支气管炎急性发作及社区获得性肺炎)和替代治疗。通过医院电子处方系统调出医院2021年1月1日至6月30日含有莫西沙星的处方,从中随机抽取30d(151例患者)的病历,以建立的DUE标准评价莫西沙星用药合理性。结果 151例患者中,轻中度感染134例,重度感染17例。莫西沙星DUE适应证优化分层评价结果显示,该药一线治疗使用率为45.03%,与预期目标值(70.00%)有一定差距,也低于用于替代治疗时的54.97%;该药总有效率为70.86%,其中用于一线治疗时为95.59%,大幅高于用于替代治疗时的50.60%。结论 莫西沙星用于一线治疗的效果明显优于其用于替代治疗,但该院莫西沙星一线治疗使用率相对偏低,需优化;该优化分层标准的建立,有助于促进临床合理使用该药。

关键词:莫西沙星;适应证;循证证据;优化分层;药物利用评价;合理用药

Establishment and Application of Drug Utilization Evaluation Criteria of Moxifloxacin Based on the Optimization and Stratification of Indications

YANG Xueting¹, HE Bo², YAN Hongli³, GUO Jifen¹, LI Ping¹, PU Yanfang¹

(1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Yunnan Province · The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan, China 650032; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University · Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming, Yunnan, China 650500; 3. Teaching and Research Office of Pharmacy, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, China 650500)

Abstract: **Objective** To optimize the management of clinical use of moxifloxacin. **Methods** Based on the package insert of moxifloxacin, the relevant guidelines, consensus and guiding principles, and the review of the hospital antibacterial drug management team, the drug utilization evaluation (DUE) criteria of moxifloxacin were established from the four aspects of medication indication, medication process, medication results, and medication management. Indications optimized in medication application were divided into three levels of evidence (I, II and III) according to the evidence-based evidence classification in clinical guidelines and two therapies [first-line therapy (for acute attack of chronic bronchitis and community-acquired pneumonia) and alternative therapy] according to the therapy status. The prescriptions containing moxifloxacin in the hospital from January 1 to June 30, 2021 were retrieved through the hospital electronic prescription system, and the medical records of 151 patients in 30 d were randomly selected from these prescriptions to evaluate the medication rationality of moxifloxacin by the established DUE criteria. **Results** Among 151 patients, 134 patients had mild to moderate infection and 17 patients had severe infection. The evaluation results of the optimization and stratification of indications in the moxifloxacin DUE criteria showed that the utilization rate of moxifloxacin in the first-line therapy was 45.03%, which was somewhat lower than the target value (70.00%), and was also lower than 54.97% when it was used for alternative therapy. The total effective rate of moxifloxacin was 70.86%, of which 95.59% when it was used in first-line therapy, which was significantly higher than 50.60% when it was used for alternative therapy. **Conclusion** The effect of moxifloxacin in first-line therapy is significantly better than that in alternative therapy, but the use rate of moxifloxacin in the first-line therapy in this hospital is relatively low, which needs to be optimized. The establishment of the criteria for the optimization and stratification of indications of moxifloxacin is helpful to promote rational drug use in the clinic.

Key words: moxifloxacin; indications; evidence-based evidence; optimization and stratification; drug utilization evaluation; rational drug use

随着抗菌药物专项整治的持续开展,抗感染指南与管理的分层方面^[1-2]。分层治疗与管理有助于建立个体化(及优化)临床治疗策略。莫西沙星为氟喹诺酮类

*基金项目:国家自然科学基金[81860665];云南省科技厅科技计划项目[202101AZ070001-036];云南省教育厅科学研究基金项目[2016ZDX022];白求恩·医学科学研究基金[B19112DS]。

第一作者:杨雪婷,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)374095634@qq.com。

△通信作者:普燕芳,女,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)841475074@qq.com。

抗菌药物,对大多数革兰阳性菌(G^+)、革兰阴性菌(G^-)及厌氧菌的抗菌作用强,并对非典型病原体及结核杆菌亦有效,美国食品和药物管理局(FDA)批准的适应证为急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(CAP)、皮肤和软组织感染及复杂腹腔感染。近年云南省第一人民医院莫西沙星的用量逐渐增大,为进一步规范其应用,建立了医院住院患者莫西沙星分层使用标准,通过制订药物利用评价(DUE)标准^[3]来评价其使用的合理性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院电子处方系统调出医院2021年1月1日至6月30日应用莫西沙星片剂和注射剂(药品均产自拜耳医药保健有限公司)患者的病历,从中随机抽查并选取30 d的病历,共151例患者。

1.2 DUE 标准的制订

以莫西沙星药品说明书为基础,参照《2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》(以下简称“方案”)、《合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识》《抗菌药物临床应用指导原则》建立莫西沙星DUE标准,由我院抗菌药物管理小组审核,对莫西沙星用药的指征、过程、结果、管理进行评价与分析。所建标准见表1。需注意,表中证据分级由临床指南级别推荐:I级为一个设计良好的随机对照临床试验中获得的证据;II级包括,从设计良好的非随机对照试验中获得的证据,从设计良好的队列研究或病例对照研究(最好是多中心研究)中获得的证据,从多个带有或不带有干预的时间序列研究得出的证据,非对照试验中得出差异极为明显的结果有时也可作为证据;III级为来自临床经验、描述性研究或专家委员会报告的权威意见。

表1 建立的莫西沙星DUE标准
Tab.1 Established DUE criteria of moxifloxacin

评价项目	评价指标	标准内容	预期目标值(%)
使用指征	适应证	病种:AECB;CAP	证据分级:I级
		急性细菌性鼻窦炎;腹腔内感染;皮肤软组织感染	I级
		细菌性脑膜炎;结核	II级
		医院获得性肺炎;呼吸机相关性肺炎;尿路感染;急性心内膜炎	III级
	禁忌证	哺乳期;妊娠期;<18岁;肝功能损伤和转氨酶升高大于5倍正常值上限;有喹诺酮治疗相关肌腱疾病/病症病史;与其他延长QT间期的药物同服;暴露于莫西沙星后曾观察到心脏电生理改变,表现为QT间期延长(有下列情况之一者会引起QT间期延长,需禁用:会导致先天性或证明有获得性QT间期延长;电解质紊乱,尤其是未纠正的低钾血症;有临床意义的心动过缓;有临床意义的心力衰竭并伴有左心室射血分数降低;既往发生过症状的心律失常)	70
使用过程	病原学检查	使用莫西沙星前有相应病原学送检,或有院外有效的病原学证据,并可应用莫西沙星	30
		药敏结果提示对莫西沙星敏感	100
治疗过程	监测	每日至少记录1次生命体征(体温、脉搏、血压、呼吸频率);血常规,使用前应检测1次,病情平稳后每周至少检测1次	95
		肝功能,使用前检测1次,以后每周检测1次	95
		降钙素原(PCT),使用前及用药后6~24 h各检测1次,随后每24~48 h检测1次	90
使用方法		轻中度感染可首选口服给药;有静脉治疗指征治疗好转后序贯口服给药。莫西沙星注射给药指征:不能口服或不能耐受口服给药(如吞咽困难);存在明显可能影响口服药物吸收的情况(如呕吐、严重腹泻、胃肠道病变或肠道吸收功能障碍等);需在感染组织或体液中迅速达到高药物浓度以达杀菌作用(如感染性心内膜炎、化脓性脑膜炎等);感染严重、病情进展迅速,需予紧急治疗(如重症肺炎等);对口服治疗的依从性差	90
		口服给药/静脉滴注(90 min)给药0.4 g,每日1次。轻、中、重度或终末期肾病患者及轻、中度肝功能不全患者(Child Pugh A,B级)均无须调整剂量	100
使用疗程		急性细菌性鼻窦炎,10 d;AECB,5 d;CAP,7~14 d;非复杂性皮肤和皮肤组织感染,7 d;复杂性皮肤和皮肤组织感染,7~21 d;复杂性腹腔内感染,5~14 d;其他,根据症状的严重程度或反应决定	90
		联合用药	有耐药药结核、多重耐药菌的治疗、重症的混合感染时可考虑
相互作用		含有多价阳离子药物(如抗酸药、硫糖铝、多种维生素等),应在口服或静脉滴注盐酸莫西沙星8 h前或至少4 h后使用;华法林及其衍生物,合用时应密切监控	90
		凝血酶原时间、国际标准化比值(INR)做其他合适的抗凝测试;抗糖尿病药,合用时密切监测血糖,如发生低血糖,需立即停药并对症治疗;非甾体类抗炎药,避免合用,以防增加患者中枢神经系统刺激和抽搐的风险;延长QT间期药物,避免与I A类和III类抗心律失常药同用	100
药品不良反应		常见的有胃肠道反应、过敏反应、皮疹、软骨毒性、肌腱炎、头痛、头晕、意识障碍或精神异常、失眠、焦虑、抽搐、QT间期延长、室性心动过速等,对症处理	100
		填写药品不良反应报告表并上报药学部,并上报不良反应监测网	100
使用结果	疗效判定标准	医疗记录显示症状改善,体征(如体温)恢复正常或明显改善,实验室指标(白细胞计数、中性粒细胞百分比、PCT等)正常或明显改善,影像学检查示病灶明显吸收,细菌培养结果为阴性。上述5项均达标为痊愈,有1项未完全恢复正常为显效,5项均有好转但不明显为进步,用药72 h后病情未改善甚至加重为无效	90
		使用管理	处方权
使用管理	处方权	处方医师需有主治医师以上职称(本院规定)	100
		特殊情况紧急下,使用不超过24 h	100

一线治疗,指莫西沙星为该适应证首选治疗药物;替代治疗,指莫西沙星某适应证一线治疗药物对某患者为禁用或不适宜应用时,可换用莫西沙星治疗。

2 结果

2.1 患者基本情况

151例患者中,男94例(62.25%),女57例(37.75%);年龄22~97岁,中位年龄63岁;来自14个科室,主要包括感染性疾病科(64例,42.38%)和内科(45例,29.80%);44例有抗生素过敏史。

2.2 治疗分层及疗效

结果见表2。其中轻中度感染134例,重度感染17例。疗效评价中,有效=痊愈+显效。该药一线治疗使用率为45.03%,低于预期目标值(70.00%)及替代治疗(54.97%);总有效率为70.86%,一线治疗时为95.59%,替代治疗时为50.60%。替代治疗中,I级、II级、III级证据占比分别为12.58%,5.30%,37.09%,其中用于医院获得性肺炎(HAP)/呼吸机相关性肺炎(VAP)的占28.48%。

表2 莫西沙星分层情况及疗效(n=151)

Tab. 2 Hierarchical use and efficacy of moxifloxacin (n = 151)									
治疗地位	证据分级	适应证	分布 [例(%)]	疗效(例)					有效率(%)
				痊愈	显效	进步	无效		
一线治疗	I级	AECEB	22(14.57)	8	13	1	0		95.45
		CAP	46(30.46)	42	2	0	2		95.65
替代治疗	I级	急性细菌性鼻窦炎	2(1.32)	2	0	0	0		100.00
		腹腔内感染	14(9.27)	0	10	2	2		71.43
		皮肤软组织感染	3(1.99)	0	1	1	1		33.33
	II级	细菌性脑膜炎	1(0.66)	0	1	0	0		100.00
		结核	7(4.64)	0	3	4	0		42.86
	III级	HAP	34(22.52)	0	12	12	6		35.29
		VAP	9(5.96)	0	3	3	3		33.33
		尿路感染	12(7.95)	6	3	3	1		75.00
		急性心内膜炎	1(0.66)	0	1	0	0		100.00

2.3 临床项目

病原菌检出情况:送检标本17例,其中痰培养7例(41.18%),血培养4例(23.53%),导管培养3例(17.65%),分泌物培养2例(11.76%),组织培养1例(5.88%);检出病原菌包括鲍曼不动杆菌6例(35.29%),表皮葡萄球菌、伤寒沙门菌各3例(17.65%),副流感嗜血杆菌2例(11.76%),星链球菌、微小链球菌、鸢鸡肠球菌各1例(5.88%)。

联合用药:莫西沙星与多价金属离子药物联用较多,其中与铝碳酸镁、铝镁加、布洛芬、吡哆美辛、华法林分别联用7,5,4,3,1例;与抗菌药物联用18例,其中与β-内酰胺类(包括美罗培南、头孢哌酮舒巴坦、头孢美唑、头孢甲肟、头孢曲松他唑巴坦)联用12例,与糖肽类(万古霉素)、抗真菌药(伏立康唑、氟康唑)联用各

3例;无使用指征比例为38.89%(7/18)。

口服和注射应用情况:有口服指征31例(20.53%),注射指征18例(11.92%),注射后序贯应用指征4例(2.65%),无注射指征而注射应用98例(64.90%)。

莫西沙星疗程:1~22 d,平均(6.27±3.82)d;其正确情况见表3。

莫西沙星DUE符合情况:结果见表4。

表3 莫西沙星治疗不同类型感染时疗程使用正确情况

Tab. 3 Correct use of moxifloxacin in the treatment of different types of infections			
感染类型	例数	疗程正确例数	占比(%)
急性细菌性鼻窦炎	2	0	0
AECEB	22	14	63.64
CAP	46	33	71.74
非复杂性皮肤和皮肤组织感染	1	0	0
复杂性皮肤和皮肤组织感染	2	2	100.00
复杂性腹腔内感染	14	9	64.29
其余感染	64	23	35.94
合计	151	81	53.64

表4 莫西沙星DUE符合情况(n=151)

Tab. 4 DUE compliance of moxifloxacin (n = 151)			
评价项目	评价项目	例数	占比(%)
使用指征	符合一线治疗	68	45.03
	符合替代治疗	83	54.97
使用过程	有病原学证据和及时送检	93	61.59
	每日至少记录1次生命体征	151	100.00
	血常规检查合规	132	87.42
	肝功能监测合规	129	85.43
	PCT检查合规	80	52.98
	符合口服和静脉给药标准	53	35.10
	用法用量正确	151	100.00
使用疗程合理	使用疗程合理	81	53.64
	抗菌药物联用合理(n=18)	11	61.11
	无药物相互作用	131	86.75
	发生不良反应时上报监测网(n=9)	9	100.00
使用结果	治疗有效	107	70.86
管理指标	符合处方权管理	138	91.39

药品不良反应:共出现9例,其中胃肠道反应5例(腹泻3例,呕吐2例),中枢神经系统症状(幻视、神志不清、失眠)2例,凝血功能异常、面部发红各1例。

3 讨论

3.1 给药途径与联合用药

给药途径:莫西沙星生物利用度很高(90%),对于多数轻、中度感染患者(除外不能口服给药或存在药物相互作用等情况),口服是首选给药途径。不仅服用方便、能减轻患者痛苦,还能减轻其经济负担。医院52.98%(80例)无莫西沙星口服禁忌证患者采用静脉给药,这与

其他氟喹诺酮类药物使用情况相似^[4],均有待优化。

联合用药:有报道显示,治疗CAP感染时,莫西沙星的疗效与头孢曲松联合阿奇霉素相近,病原体清除能力相当,且对于重症CAP,单独治疗与联合治疗效果无明显差异,故一般建议莫西沙星单独使用^[5]。莫西沙星联合用药可用于治疗耐多药结核^[6]、多重耐药菌感染^[7]、重症混合感染^[8]。医院莫西沙星与 β -内酰胺类抗菌药联用率最高,主要用于重症感染和混合感染,但仍有38.89%(7/18例)无用药指征,需提高警惕。

3.2 优化分层的依据

莫西沙星在支气管黏膜衬、肺泡巨噬细胞或肺组织中的浓度显著高于其在血液中的浓度^[9]。且其对社区相关性呼吸道感染(如CAP, AECB)常见病原菌活性较高。根据莫西沙星的药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)特性及其微生物特性,其成为社区相关呼吸道感染的一线选择治疗药物^[10],所以将CAP, AECB定义为一线治疗的I级证据分级。除根据证据水平外,莫西沙星的“治疗地位”还应考虑当地的微生物流行病学、抗生素耐药情况、抗感染管理小组专家意见,以及限制滥用和减少耐药等因素。虽然急性鼻窦炎、复杂性软组织感染、腹腔感染作为适应证的证据分级为I级,但医院药物目录中其他药物也可治疗,且莫西沙星已广泛用于社区相关呼吸道感染,综合考虑,医院将此3种适应证作为替代治疗。另外,莫西沙星对结核、细菌性脑膜炎有一定疗效^[11-12],但基于莫西沙星的PK/PD特点、不良反应、耐药问题及治疗的循证医学证据等的综合评估^[6,13],将此2种适应证定义为替代治疗的II级证据。莫西沙星给药量的45%以原形排泄,20%经肾脏排出,在治疗泌尿系统感染中可发挥作用,但相关指南中很少有此推荐^[14]。莫西沙星用于心内膜炎的临床资料很少,仅在患者对头孢菌素类及青霉素类过敏的情况下用于替代治疗^[15]。故将二者感染定为替代治疗的III级证据。莫西沙星一般经验性用于无危险因素的多重耐药病原菌HAP/VAP患者^[7]。但未见I级分级证据支持的文献,且为减少莫西沙星的过度使用和潜在的耐药问题,抗生素管理小组将莫西沙星治疗HAP作为替代治疗的III级证据。

3.3 优化结果

依据循证证据级别对莫西沙星实行分层管理,不但可优化临床疗效,减少和延迟抗菌药物耐药性产生,还能降低抗菌药物的临床使用强度并节约费用。本研究结果显示,医院莫西沙星用于替代治疗居多,一线治疗比例与目标值仍有一定差距,有待后期继续改进。

疗效方面,莫西沙星用于一线治疗的总有效率超95%,大幅高于用于替代治疗时(约50%);替代治疗中有I级证据时的有效率接近莫西沙星总有效率,且有II级、III级证据时有效率逐层降低,说明莫西沙星按循

证证据分层使用对于改善疗效有一定的参考价值 and 意义,尤其用于一线治疗的优势较显著。

4 本研究价值

DUE是药物治疗过程中系统评价使用安全性、合理性及有效性的方法,是药学服务的重要组成部分。它能指导临床合理优化用药方案,提高药物疗效,降低用药风险和整体医疗费用,并有效延缓细菌耐药的发生^[16]。本研究中依据莫西沙星药品说明书及相关指南建立科学的DUE标准并优化,依据循证证据级别并按适应证对莫西沙星实行分层管理,结果显示,莫西沙星按循证证据分层使用对于改善疗效有一定的参考价值 and 意义,尤其用于一线治疗的优势较显著。可见,本研究可能有助于规范莫西沙星的临床用药模式和完善其用药监控评价,促进其临床合理使用。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 1-26.
- [2] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.
- [3] 石庆平, 许善初, 刘雁, 等. DUE临床药学工作模式的建立及应用[J]. 中国药房, 2010, 21(20): 2104-2106.
- [4] SCHUETZ P, BEISHUIZEN A, BROYLES M, et al. Procalcitonin (PCT) - guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(9): 1308-1318.
- [5] RAHMEL T, ASMUSSEN S, KARLIK J, et al. Moxifloxacin monotherapy versus combination therapy in patients with severe community - acquired pneumonia evoked ARDS [J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 78.
- [6] CHIEN JY, YU CJ, HSUEH PR. High incidence of fluoroquinolone resistance and effect of efflux pump inhibitors on moxifloxacin resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates causing urinary tract infection in Taiwan [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(3): 491-495.
- [7] KALIL AC, METERSKY ML, KLOMPAS M, et al. Management of Adults with Hospital - acquired and Ventilator - associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.
- [8] DABID NG, HENRY FC, GEORGE ME, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (48th Edition) [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2019: 40-41.
- [9] 王里. 莫西沙星治疗老年呼吸道感染的有效性安全性评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(10): 2216-2218.
- [10] ÖBRINK - HANSEN K, HARDLEI TF, BROCK B, et al. Moxifloxacin pharmacokinetic profile and efficacy evaluation in empiric treatment of community - acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(4): 2398-2404.
- [11] TUNKEL AR, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 Infec-