

替考拉宁临床应用合理性分析

赵明, 梁良, 纪立伟, 张亚同, 陈頔, 朱愿超

(北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

【摘要】 目的: 调查和分析临床应用替考拉宁的用药合理性, 为替考拉宁的临床合理应用提供参考依据。方法: 通过电子病历系统筛选 2015 年 1 月至 12 月期间使用替考拉宁的住院患者, 提取患者临床资料并进行统计分析。结果: 108 例患者应用替考拉宁治疗, 以肺部感染为主, 占 68.52%。病原学标本送检率达 98.1%, 送检样本阳性率为 45.4%, 根据细菌培养和药敏试验结果选用替考拉宁的 37 例 (34.3%)。47 例 (43.5%) 患者替考拉宁用药存在不合理之处, 主要表现为未予起始负荷量 (89.4%)、负荷剂量给药方案不合理 (17.0%) 以及未根据肾功能水平调整剂量 (19.1%) 等。结论: 应继续规范替考拉宁的临床使用及给药方案, 特别是负荷剂量及肾功能不全患者的剂量调整, 提升替考拉宁合理使用水平。

【关键词】 替考拉宁; 用药合理性; 负荷剂量

【中图分类号】 R978.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0057-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.014

Analysis on medication rationality of teicoplanin in clinical practices

ZHAO Ming, LIANG Liang, JI Li-wei, ZHANG Ya-tong, CHEN Di, ZHU Yuan-chao

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital; Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drug Risk and Individualized Application; National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: This study is designed for surveying and analyzing medication rationality of teicoplanin in clinical practices in order to provide references for clinical rational use of teicoplanin. **Methods:** Inpatients using teicoplanin from January to December 2015 were screened using digital medical record system and included. Clinical data of included patients were extracted and analyzed. **Results:** 108 cases were finally included in this study and the administration of teicoplanin in 68.5% cases were for the treatment of pulmonary infection. The submission test ratio of microbial specimens reached 98.1% while the positive ratio of microbial specimens was 45.4% and 37 cases (34.3%) adopted teicoplanin based on bacterial culture and antimicrobial susceptibility test. There were inappropriate usage of teicoplanin found in 47 cases (43.5%), including no loading dose (89.4%), incorrect loading dosing protocol (17.0%) and no adjustment according to renal function of patients (19.1%). **Conclusion:** Clinical use of teicoplanin and its dosing protocol should be further standardized in order to raise the rational use level of teicoplanin, especially in the aspect of loading dose and adjustment according to renal function of patients.

【Key words】 Teicoplanin; medication rationality; loading dose

替考拉宁 (teicoplanin) 是一种新型糖肽类抗菌药物, 对革兰阳性细菌具有强大的抗菌活性, 临床主要用于对青霉素或头孢菌素耐药的革兰阳性细菌所致的严重感染。因其抗菌作用强、肾毒性低的

优势, 临床应用日益增多, 特别是常用于肾功能不全的老年严重感染患者的治疗^[1]。本调查对北京医院 2015 年 1 月至 12 月期间住院患者应用替考拉宁情况进行回顾性分析, 评价其用药合理性, 为临床

[收稿日期] 2016-04-15

[基金项目] 临床药学科国家临床重点专科建设项目 (2014-2018 年)

[作者简介] 赵明, 女, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床合理用药、循证药学、药物基因组学; Tel: (010)85133637; E-mail: mingbaby1111@163.com

合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本调查回顾性分析北京医院自 2015 年 1 月至 12 月期间应用替考拉宁的住院患者的用药合理性。本调查的纳入标准包括：①患者应用替考拉宁的连续给药时间不少于 3 d；②患者应用替考拉宁期间监测过肾功能水平；③患者病历中记录应用替考拉宁治疗的疗效。根据上述标准共纳入 108 例患者，采集患者基本资料、用药指征、用法用量、疗效及不良反应、病原微生物检测等信息，采用 Excel 数据处理系统进行统计。其中男性 70 例，女性 38 例，年龄 31~102 岁，平均 76.1 岁，其中 65 岁以上患者共 87 例，占 80.6%。

1.2 疗效判定标准

疗效评价参照卫计委《抗菌药物临床应用指导原则》分为：痊愈、显效、进步、无效 4 级评定^[2]。痊愈：症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项指标均恢复正常；显效：病情明显好转，但上述 4 项指标中有 1 项未完全恢复正常；进步：用药后病情好转，但不够明显；无效：用药 72 h 后病情无明显进步或有所加重。痊愈与显效合计为有效，计算有效率。

1.3 用药合理性评价

参照替考拉宁说明书（赛诺菲安万特制药有限公司生产，修订日期：2013 年 5 月 17 日）、国家卫生和计划生育委员会颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》等，从适应证、用法用量、疗程、疗效及不良反应等方面，结合细菌培养和药敏试验结果，进行分析评价，制定临床应用合理性分析标准，综合判断结果为合理、基本合理、不合理。

2 结果

2.1 感染部位分布

108 例患者应用替考拉宁治疗，以肺部感染为主，占 68.5%；其他部位感染治疗包括尿路、腹腔、血流、骨关节、皮肤及软组织、原因不明等，占 31.5%，见表 1。

2.2 细菌培养结果与适应证

表 1 患者感染部分分布及构成比

感染部位	例数	构成比 /%
肺部感染	74	68.5
尿路感染	7	6.5
血流感染	16	14.8
腹腔感染	4	3.7
皮肤及软组织感染	2	1.8
骨关节感染	1	0.9
原因不明	4	3.7
总计	108	100.0

108 例应用替考拉宁患者中，106 例标本送检进行病原学检查，送检率为 98.1%。感染较重、经验性应用替考拉宁 59 例（54.5%），根据痰涂片结果选用 12 例（11.1%），根据送检培养的病原菌结果选用 37 例（45.4%），细菌培养和药敏结果见表 2。

2.3 临床疗效与不良反应

根据疗效判定标准，108 例患者应用替考拉宁治疗患者中，替考拉宁治疗有效 76 例，有效率为 70.4%。在 59 例经验性使用替考拉宁治疗的病例中，治疗有效 35 例（59.3%）；在 49 例因病原学检查结果阳性而使用替考拉宁治疗的病例中，治疗有效 41 例（83.7%）。7 例患者出现不良反应，分别为皮疹 2 例，肾功能损害 5 例，血小板进行性减少 1 例，均予立即停药或减量处理。

2.4 用药合理性评价

替考拉宁说明书推荐，中度感染应给予首剂 400 mg 的负荷剂量，维持剂量为每日 200 mg；严重感染应给予起始负荷剂量（400 mg q12h × 3 次），维持剂量为每日 400 mg。肾功能受损患者前 3d 仍然按照常规剂量给药，从第 4 天开始根据患者肌酐清除率水平进行调整。在本调查中，47 例患者的替考拉宁用药不合理（43.5%），其中 42 例患者未予起始负荷量，占不合理病例总数的 89.4%。2 例肾功能正常的脓毒血症患者，维持剂量为 0.2 g qd，剂量低于说明书推荐的 0.4 g qd。9 例患者未根据肾功能情况予以剂量调整。8 例患者的负荷剂量给药方案不合理，见表 3，其中 1 例使用 0.2 g qd，2 例使用 0.2 g q12h × 3 次，5 例为 0.2 qd × 3 次，均不符合说明书中推荐的给药方案。

表2 送检标本细菌培养和药敏结果分布及构成比

病原菌	例数	构成比 /%
痰涂片革兰阳性球菌	12	24.5
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	24	49.0
表皮葡萄球菌(耐甲氧西林)	5	10.2
尿肠球菌	4	8.2
粪肠球菌	2	4.1
溶血性葡萄球菌(耐甲氧西林)	1	2.0
科氏葡萄球菌(耐甲氧西林)	1	2.0
合计	49	100.0

表3 替考拉宁使用不合理分布及构成比

用法用量不合理情况	例数($n=47$)	构成比 /%
适应证不强	2	4.3
未予负荷剂量	42	89.4
负荷剂量给药方案不合理	8	17.0
维持剂量与感染程度不符	2	4.3
未根据肾功能调整剂量	9	19.1

3 讨论

3.1 重视病原学检查, 严格掌握适应证

EUCAST 2011 年抗菌药物敏感性试验专家共识中指出: 替考拉宁对多种革兰阳性球菌敏感, 包括科氏葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、其他凝固酶阴性金黄色葡萄球菌、链球菌、肠球菌、棒状杆菌等^[3]。从本调查来看, 目前替考拉宁在临床上主要用于呼吸道感染、泌尿道感染、导管相关血流感染、感染性心内膜炎、腹腔感染、脓毒血症、骨关节感染、皮肤软组织感染等考虑耐甲氧西林革兰阳性球菌感染疾病。

在本调查中, 除 2 例患者未送检样本进行病原学检查外, 其余 106 例患者均进行相关微生物病原学检查, 送检率达 98.1%。但送检样本病原学检查阳性者仅 49 例 (45.5%), 临床半数以上的替考拉宁应用仍为初始经验性使用。12 例患者根据痰涂片发现革兰阳性球菌而经验性使用替考拉宁, 这里需要注意的是, 因为痰涂片结果特异性不强, 仅当涂片合格且提示可能是特异性而非口腔定植细菌时, 如患者感染较重, 方可结合患者临床病情选用特殊使用级抗菌药物。一旦痰培养和药敏结果明确时, 应及时调整抗菌药物。37 例患者通过体液培养明确相应的病原菌并给予针对病原菌的治疗。结合病原学检查阳性结果使用替考拉宁治疗的有效率 (83.7%) 明显高于经验性使用替考拉宁治疗的有效率 (59.3%)。需要注意的是, 替

考拉宁作为特殊使用级抗菌药物, 为加强控制医院感染、延缓耐药菌的产生, 仍需从严把握应用指证。因此结合临床情况, 参考病原学检查结果选择用药是非常必要的。

3.2 规范给药方案, 重视负荷剂量

糖肽类抗菌药物的杀菌曲线为相对缓慢的时间依赖型, 其抗菌作用更大程度上依赖于给药间隔内药物浓度超过 MIC 的时间^[4], 即与抗菌疗效密切相关的最重要参数是谷浓度。目前认为, 替考拉宁谷浓度 $>10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 适用于绝大多数严重感染, 而对于感染性心内膜炎和骨或假体感染, 谷浓度应达到 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[5]。替考拉宁的血浆蛋白结合率高 (90% 以上), 游离浓度低, 肾功能正常的患者消除半衰期为 70~100 h, 需数天才能达到稳态, 因此需要给予起始负荷剂量才能使多数患者达到治疗相关谷浓度 ($\geq 10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。Schentag 等^[6]研究发现, 在抗感染治疗的早期阶段, 替考拉宁如果没有达到有效治疗浓度以上, 可能会对最终治疗效果产生影响。Weinbren 等^[7]进一步发现, 在低于有效治疗浓度的情况下, 会诱发细菌耐药和治疗失败。

早期给予足够的负荷剂量对于获得较好的抗感染疗效至关重要, 可以缩短达到平稳谷浓度的时间, 避免延误治疗时机。但在本调查中, 一个比较突出的问题是, 42 例 (38.9%) 患者未予起始负荷剂量, 8 例患者起始负荷剂量给药方案不合理, 这些不合理的给药方案会影响替考拉宁血药浓度不能尽快达到有效浓度, 从而影响临床疗效。另外, 有 7 例肾功能不全患者未予根据肌酐清除率水平调整维持剂量, 这说明临床维持剂量给药方案仍有待规范。

3.3 监测不良反应, 谨慎联合用药

替考拉宁作为一种新型糖肽类抗生素, 与万古霉素疗效相当, 与万古霉素相比具有不良反应发生率低、肾毒性小的优势^[8-11]。该院应用替考拉宁的患者以 65 岁以上老年人为主 (占 80.6%), 老年人肾功能下降, 因此临床使用替考拉宁主要考虑其肾毒性较万古霉素低的优点。在本调查中, 共 7 例患者出现不良反应, 其中肾功能损害 5 例。2 例患者用药前无明显肾功能不全 (肌酐清除率 $>60 \text{ mL/min}$), 使用替考拉宁期间肌酐水平平均升高超过 100%, 其中 1 例患者联用依替米星, 1 例患者联用复方磺胺甲恶唑。由于替考拉宁潜在肾毒性风险, 因此应避免与具有肾毒性的氨基糖苷类和磺胺类抗

菌药物联用。另外3例患者用药前已存在明显肾功能不全(肌酐清除率5~51 mL/min),这3例患者在初始使用替考拉宁时未根据肌酐清除率调整给药剂量,用药期间肾功能进一步恶化。因此,尽管替考拉宁的肾毒性发生风险较低,但在老年患者中使用时,应避免与具有潜在肾毒性的药物联用,同时必须根据患者肾功能水平调整维持剂量。

总之,作为一种特殊级抗菌药物,目前在临床中替考拉宁仍存在不合理之处,应严格掌握适应证,重视病原学检查,规范给药方案(特别是重视负荷剂量),同时监测不良反应,谨慎联合用药。从上述方面提高替考拉宁临床应用合理性,将有助于提升替考拉宁治疗的有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] 李昊, 田刚, 王雪. 肾功能不全患者替考拉宁药物浓度监测的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(11): 815-819.
- [3] Leclercq R, Canton R, Brown D F J, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(2): 141-160.
- [4] Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 941-945.
- [5] Chambers H F, Kennedy S. Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1990, 34 (4): 510-514.
- [6] Schentag J J. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 100-110.
- [7] Weinbren M, Struthers K. Emergence of staphylococcus aureus(MRSA) with reduced susceptibility to teicoplanin during therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50(2): 306-307.
- [8] Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4069-4079.
- [9] Cavalcanti A B, Goncalves A R, Almeida C S, et al. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 16(6): CD007022.
- [10] 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): 18-23.
- [11] 肖永红. 抗耐药革兰阳性菌药物研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8 (3): 38-43.

皮试阴性的头孢曲松不良反应文献分析

赵珊珊, 李静*

(煤炭总医院药学部, 北京 100028)

【摘要】目的: 分析皮试阴后使用头孢曲松而发生不良反应的特点, 为临床安全合理用药提供参考。**方法:** 对1998—2015年检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库及万方医学网中报道的头孢曲松皮试阴性的不良反应病例进行统计分析。**结果:** 共收集到45例不良反应报告, 大部分发生在开始用药后5~10 min以及连续用药后>24 h, 以呼吸系统(31.54%)、皮肤及附件(19.46%)和心血管系统(18.79%)损害表现为主。**结论:** 头孢曲松的使用和皮试需进一步规范; 即使皮试结果为阴性, 在使用时仍应做到严密监护, 以保证用药安全。

【关键词】 头孢曲松; 皮试阴性; 药物不良反应; 过敏; 文献分析性

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)03-0060-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.015

[收稿日期] 2016-01-19

[作者简介] 赵珊珊, 女, 博士, 主管药师; 研究方向: 药剂学和临床药学; Tel: (010)64667755-2127; E-mail: shanshanzhao201210@163.com

[通讯作者]* 李静, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)64667755-2127; E-mail: lijing0127@sina.com