

万古霉素 DUE 标准的建立及其应用

石庆平¹, 许善初¹, 程鹏¹, 朱锦秀¹, 丁峰¹, 袁浩宇² (1.蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽 蚌埠 233004; 2.成都市核工业四一六医院药剂科, 成都 610051)

摘要: 目的 万古霉素药物利用评估(drug use evaluation, DUE)标准的建立及其应用。方法 通过 DUE 标准基本框架的构建, 结合专家咨询法和参考国内外万古霉素临床应用指南, 建立万古霉素 DUE 标准, 设计数据收集表收集某三甲医院万古霉素使用病例资料, 评估该药物使用情况。结果 DUE 标准基本框架涵盖了医、药、护三方对药物治疗过程和用药结果的责任; 通过实施 DUE 程序, 可以发现万古霉素应用好的方面和不理想的地方。结论 通过开展 DUE 研究, 有助于促进临床药学的发展和提高药物的临床应用水平, 使药物应用更加经济、合理、规范化。

关键词: 药物利用评估; 万古霉素; DUE 标准; 临床药学服务

中图分类号: R978.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)05-0455-05

Establishment and Application of the Drug Use Evaluation Criteria on Vancomycin

SHI Qingping¹, XU Shanchu¹, CHENG Peng¹, ZHU Jinxiu¹, DING Feng¹, YUAN Haoyu² (1.Department of Pharmacy, Hospital Affiliated of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China; 2.Department of Pharmacy, The 416th Hospital of Chengdou, Chengdou 610051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the drug use evaluation criteria on vancomycin, and use the criteria to carry out pharmaceutical care. **METHODS** Referring to expert advice and guide of clinical application of vancomycin at home and abroad, the drug use evaluation criteria on vancomycin was established, and a data form was designed to collect the information of vancomycin-use and to assess the drug use in a top three hospital. **RESULTS** Through the implementation of DUE procedures, clinical pharmacists can find the advantage or unsatisfactory aspects of clinical application, and then propose concrete measures for improvement on these issues. **CONCLUSION** Drug use evaluation is helpful in promoting the development of clinical pharmacy and raising the level of clinical application of drugs, and make the drug applications more economical, rational, standardized.

KEY WORDS: drug use evaluation; vancomycin; DUE criteria; pharmaceutical care

药物利用评估(drug use evaluation, DUE)是指“进行有组织的、持续的并经过授权的质量保证方案设计, 用于确保药物使用合理、安全和有效”。DUE 能评估药物治疗给药或发药的实际情况(包括适宜的指标、药物选择、剂量、给药途径、疗程和药物相互作用等), 并评价治疗结果(如疾病治愈情况、临床参数降低水平等)。DUE 研究的重要内容之一是建立 DUE 标准。美国临床药理学杂志从 1990 年 7 月起, 开辟了“药物利用评估标准”新栏目, 以方便各医院开展 DUE 研究的实施^[1-4]。笔者通过对 DUE 标准基本内容的构建, 结合专家咨询法和参考国内外万古霉素的临床应用指南, 建立万古霉素的 DUE 标准, 并参考该标准评估该药物在某三甲医院

的应用情况, 现报道如下。

1 DUE 标准的建立

1.1 DUE 标准基本框架的构建

根据美国医院药剂师协会(American society of Hospital Pharmacists, ASHP)对 DUE 标准的基本要求, DUE 标准应体现医、药、护三方对药物的使用、药物的治疗过程和用药结果的责任, 其基本框架应包含: 使用(正确的药品适应证, 无禁忌证)、选择(适合临床表现的药品)、剂量(适合临床适应证的剂量、间隔时间及疗程)、药物相互作用(无药物之间、药物与食物之间及药物与实验室检验之间的相互作用)、准备(包括准备使用药品的步骤)、应用(包括调配和用药的步骤)、患者教育(向患者介绍特

基金项目: 安徽省卫生厅应用研究立项课题(09C170)

作者简介: 石庆平, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: 13855288331

E-mail: sir_shi@126.com

定药品和疾病的指导)、监测(临床及实验室监测)、结果(体温恢复正常、白细胞计算恢复正常、细菌培养阴性等)。

1.2 DUE 标准建立的方法

通过文献研究, 参考美国疾病预防和控制中

心万古霉素应用标准、《抗菌药物临床应用指导原则》、临床药物治疗学等资料^[5-8], 结合该院实际情况而制定 DUE 初步标准。

1.3 DUE 标准的基本内容

万古霉素 DUE 标准见表 1。

表 1 万古霉素 DUE 标准

Tab 1 DUE criteria

项目名称	标准内容	期望目标
使用理由		
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葡菌(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-内酰胺类抗生素高度过敏革兰阳性球菌感染的危重患者。	
3	粒细胞缺乏症高度怀疑革兰阳性菌感染的患者。	
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-内酰胺类抗生素过敏者预防用药。	
5	在 MRSA 或 MRSE 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、全髋关节置换)时预防用药。	
6	经甲硝唑治疗无效的抗生素相关性腹泻或病情严重危及生命者。	
使用方法		
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，用以消除患者消化道的病原微生物；②消除 MRSA 定植状态(MRSA 带菌者)；③抗生素相关腹泻的首选治疗；④低体重婴儿(体重低于 1 500 g)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局部使用万古霉素或冲洗；⑧妊娠和哺乳期；⑨肾功能不全且对 β-内酰胺类抗生素敏感的革兰阳性菌感染；⑩万古霉素过敏史。	100%
8	第 1 次使用前 48 h 以内细菌培养。	90%
9	第 1 次使用前应检查其血肌酐。血肌酐在正常范围内时，最少也 1 周进行 1 次血肌酐测试。	90%
10	护士每次交班时，最少 1 次测试体温。	100%
11	最少 1 周 1 次 WBC 计数。	95%
12	对于肾功能障碍患者、血液透析及帕金森患者，需要每周检测 1 次血药浓度。	90%
13	使用理由 1，2，3 给药剂量、疗程及每日给药次数为：成人：500 mg，q6 h 或 1 000 mg，q12 h，7~14 d；老人：500 mg，q12 h 或 1 000 mg，q24 h，7~14 d；儿童、婴儿：每天 40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2~4 次；新生儿：每次给药量 10~15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，q8~12 h。	90%
	使用理由 4 和 5 的给药剂量、疗程及每日给药次数为：于术前 1 h 给药 1 000 mg，8 h 后重复给药 1 次，最长不超过 2 d。	
	使用理由 6 的给药剂量、疗程及每日给药次数为：口服，125~500 mg，q6 h，治疗 5~10 d，每日剂量不宜超过 4 g。有用药指征的肾功能不全、老年人、新生儿、早产儿或原有耳、肾疾病患者应根据肾功能减退程度调整剂量。	
14	静脉滴注，使用理由 6 的给药途径最好为口服给药。	100%
15	一般将 1 次量的药物先用 10 mL 灭菌注射用水溶解，再加入到适量等渗盐水或葡萄糖输液中，静滴持续时间不少于 1 h。如采取连续滴注给药，则可将 1 d 用量药物加到 24 h 所用的输液中给予。	100%
16	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(氨基糖苷类抗生素、顺氯氨铂、两性霉素 B、环孢霉素等)合用；与全身麻醉药(硫喷妥钠等)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，注意观察血压。	90%
17	密切监测药物不良反应，避免出现如下 ADR 和药源性损害：静脉炎或药物过敏、耳毒性(耳鸣，听力丧失，头晕，眩晕，或共济失调)、肾毒性、皮肤反应、低血压等。	95%
治疗结果		
18	白细胞计数正常或体温恢复正常。	95%
19	围手术期预防用药无继发感染。	
20	细菌培养结果阴性或患者医疗记录显示症状改善。	

2 DUE 标准的应用

2.1 监测和数据收集

根据万古霉素 DUE 标准, 对万古霉素临床应用病例进行监测和数据收集, 设计数据收集表,

内容包括: 患者基本情况、诊断、万古霉素使用情况、同时使用其他的药物、更换药品情况、万古霉素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、ADR 监测、

不宜选择该药的情况等 10 项。

2.2 DUE 研究及其结果

回顾性调查某三甲医院 2009 年 7 月 1 日-8 月 31 日期间使用万古霉素的 17 例患者,对抽取的病例资料进行数据收集与统计,结果见表 2。

表 2 万古霉素 DUE 研究结果

Tab 2 Report of drug use evaluation of vancomycin

评价项目名称	符合标准 患者数	符合标准 百分率/%
使用理由		
符合使用理由中的任何一项	10	58.82
使用方法		
排除万古霉素不宜应用的 10 种情况	11	64.71
第 1 次使用 48 h 以内细菌培养	13	76.47
血肌酐实验室检查	10	58.82
护士每次交班时,最少 1 次测量体温	17	100.00
最少 1 周 1 次 WBC 计数	15	88.24
血药浓度监测	15	88.24
用法、用量与用量疗程符合标准	13	76.47
给药途径符合标准	17	100.00
静脉注射溶液的配制方法和给药时间符合标准	16	94.12
药物相互作用符合标准	15	88.24
ADR 监测符合标准	13	76.47
用药结果		
符合用药结果中任何一项	14	82.35

2.4 DUE 报告

从表 2 可知,万古霉素临床应用有好的和不理想的方面:①万古霉素的临床应用范畴超过 DUE 标准中使用理由,其中以细菌培养和药敏试验举证的患者有 10 例与标准相符,而剩下的 7 例患者中有 3 例患者是因粒细胞缺乏伴发热患者的常规经验用药,在细菌培养中都没有检出任何细菌;有 2 例是应用于肾功能不全且对 β -内酰胺类抗生素敏感的革兰阳性菌感染;另外 2 例患者是没有革兰氏阳性菌感染的体征和临床症状而使用该药的。②在使用方法方面:第 1 次使用前 48 h 内,细菌培养项目的符合率是 76.74%;第 1 次使用前血肌酐或清除率项目内的符合率是 58.82% (当天出现的和使用前 72 h 内出现的结果也符合)。如果血肌酐是正常范围,在最少 1 周 1 次的血肌酐测试项目上是 100%;在血中浓度测试项目上是 88.24%;用药量使用适宜的患者是 76.47%,最少 1 周内 1 次 WBC 计数项目的是 88.24%;在每次护士交班时,最少也进行了 1 次体温测试项目的是 100%。③从药品不良反应方面来讲,未出现严重过敏反应,如血压下降和(或)斑丘疹爆发,在

面部、上胸部、颈部及四肢末端出现皮疹等项目上是 76.47%;在 4 例药品不良反应患者中,有 2 例患者是使用后立即引起全身不适症状;有 1 例患者是引起注射部位静脉炎;还有 1 例患者出现一定的肾功能损害。④从使用结果来看,在 17 例使用前发烧至 37℃ 以上的患者中,有 10 例患者使用后,3 d 以内最少降低了 1℃;有 3 例患者的发烧温度未降低。细菌培养结果出现阴性的患者有 2 例,有 6 例患者出现临床症状的改善。在 11 例白血球数值异常的患者中,有 8 例患者的白血球数值恢复正常,有 3 例患者未恢复正常。

2.5 改良使用的措施并评价改良措施的有效性

课题组根据本次 DUE 研究,提出如下药物使用改良措施:①为了对医师的处方产生一定的约束力,要制定出万古霉素的 DUE 标准;为了得出最有效的方法,应需要进行持续性的药物利用评估研究。对于万古霉素的 DUE 标准,可以通过医院药事委员或院治疗委员会定期根据药物利用评估研究结果决定。②为了医院能检查万古霉素耐药菌、预防传播、管理感染及防止菌集落,需通过院感染科、医院药事委员或院治疗委员会、药剂科、微生物检测室、临床各科、护理部等部门的协同作业来达到上述目的。③万古霉素使用指南应被作为医院质量提高程序的一部分来制作,并且此制作过程应有药剂科、医院药学调查负责人、感染管理负责人、感染科专门医生、内科专门医生、外科专门医生的参与。

3 讨论与展望

万古霉素与替考拉宁一起作为在革兰氏阳性菌感染上被最终选择的糖肽类药物,且因万古霉素耐药菌发生感染时,能够对此进行有效治疗的有效抗生素目前还没有。由于上述原因,卫生部等行政管理部门将万古霉素被划分为“特殊使用”抗菌药物,并规定须经由院药事管理委员会认定、具有抗感染临床经验的感染或相关专业专家会诊同意,由具有高级专业技术职务任职资格的医师开具处方后方可使用万古霉素。此外,由于万古霉素的不良反应与不适宜的使用方法有密切关系,因此需要对其的使用理由及使用方法相关内容进行持续性评估(使用评估)、调查。在使用的正当性项目方面,58.82%的对象患者获得了正当性使用,与以往文献报道基本接近^[9],这是因在各种调查评估中虽然发现存在的问题,但并未对万古

霉素的使用正当性进行相应教育,也没有为了达到正确使用目的而增加限制部分。因此,如果不进行教育及增加限制,要提高使用的正当性是非常困难的。对照 DUE 标准可发现,在严重感染方面,当怀疑有革兰氏阳性菌感染时,可看出该院是倾向于使用万古霉素的。在使用前的细菌培养与否方面,即使不出现甲氧西林耐药金葡菌,对万古霉素的使用也在增长。目前,糖肽类耐药性肠球菌的数量不断增多,2002 年 7 月美国疾病预防控制中心确证并公布了万古霉素耐药金黄色葡萄球菌,保护性使用万古霉素类药物,延缓耐药菌株的出现和扩散,已经成为医药人士高度重视的一个问题。因此,根据卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》结合国内医院实际情况制定并执行一个可行的万古霉素 DUE 标准,将有助于减少盲目的经验性用药,提高万古霉素类药物临床应用的合理性。

DUE 的重要内容之一是建立 DUE 标准。所建立的 DUE 标准不仅可用于药物利用评估工作的开展,也是医疗机构用药的指导和参考,DUE 标准应涵盖医生的医嘱及处方;护士的用药记录,包括对服药后患者的各种反应及各项指标的记录;药师对用药的审查建议及监测记录^[10-11]。DUE 标准不仅包括医、药、护三方给药的治疗过程和用药结果,还需对每项指标都设定了界限值^[12],通常以百分数来表示,如使用理由的预期目标是 90%,即预期 90%的患者符合使用理由这项标准。通过 DUE 标准的建立及其应用,有助于临床药师在开展临床药学服务过程中发现药物应用中好的方面和不足之处,并分析其原因,提出改良措施,使好的方面得以保持,不理想的方面得以改进,无论是对医院的管理者还是对医护人员都有一个监督和促进作用,有利于提高对患者的服务水平^[13]。DUE 标准的应用包括:前瞻法、当前法、回顾法^[14],临床药师在开展临床药学服务时可以根据该标准开展即时性和回顾性应用分析,本研究通过开展典型病例药物应用分析和回顾性药物应用评估,对该院万古霉素的应用现状有了基本的了解。临床药师在查房与会诊、药物利用研究及药物合理性评价等工作中根据 DUE 标准指出药物应用中存在的问题,从而提高临床药师药学服务水平、提升自身价值。

当代的药学服务要求临床药师通过与患者和

其他专业人员合作,能发现潜在的或实际存在的用药问题;解决实际发生的用药问题;防止潜在的用药问题发生。而根据美国药物和治疗位会员 DUE 培训指南对 DUE 目的解释^[15],就是发现、解决和防止潜在的药品疾病禁忌、非专利药替代治疗、药物剂量不正确、不适当的药物治疗时间、药物的相互作用、临床滥用/误用等问题。因此,DUE 程序正是我们临床药师开展临床药学服务的一个很好的工具。在中国医院大力推广和施行各类药物或疾病 DUE 标准的建立及其应用,对促进临床药学的发展、促进临床规范合理用药将会产生深远的影响。

REFERENCES

- [1] National Prescribing Service Limited. Drug use evaluation-antipsychotic use in the management of dementia in aged care homes [S]. 2007: 1-42.
- [2] LELORIER J, FITZSIMON C, KERESTECI M, et al. Drug utilization review of celecoxib in Ontario [J]. *Rheumatology*, 2003, 42(Suppl 3):iii11-iii16.
- [3] THAMES W, YAO B, SCHEIFELE A, et al. Drug use evaluation of darbepoetin alfa in anemic patients undergoing chemotherapy supports a fixed dose of 200 µg given every 2 weeks (Q2W) [J]. *J Support Oncol*, 2003, 1(Suppl 1): 14-15.
- [4] GRÉGOIRE J P, MOISAN J, POTVIN L, et al. Effect of drug utilization reviews on the quality of in-hospital prescribing: a quasi-experimental study [J]. *BMC Health Serv Res*, 2006, 6(33): 1-11.
- [5] KANG B C, LEE E S, KYUNG H P, et al. Drug use evaluation on vancomycin [J]. *J Kor Soc Hosp Pharm*, 1998, 15(3): 331-344.
- [6] BOUCHER M, VAILLANCOURT R, MCCARTHY A. Drug use evaluation of oral antibiotics prescribed in the ambulatory care setting in the Canadian armed forces [J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2003, 10(1): 5-10.
- [7] AL-NIEMAT S I, BLOUKH D T, AL-HARASIS M D, et al. Drug use evaluation of antibiotics prescribed in a Jordanian hospital outpatient and emergency clinics using WHO prescribing indicators [J]. *Saudi Med J*, 2008, 29(5): 743-748.
- [8] BURK M, FURMAGA E, DONG D, et al. Multicenter drug use evaluation of tamsulosin and availability of guidance criteria for nonformulary use in the veterans affairs health system [J]. *J Manag Care Pharm*, 2004, 10(5): 423-432.
- [9] BURK M, FURMAGA E, DONG D, et al. Multicenter drug use evaluation of tamsulosin and availability of guidance criteria for nonformulary use in the veterans affairs health system [J]. *J Manag Care Pharm*, 2004, 10(5):423-432.
- [10] SHI Q P, SUN L H, DING Y W. Investigation of the drugs used for malignant lymphoma in our hospital using DUR and DUE [J]. *Chin Pharm(中国药房)*, 2006, 17(21): 1630-1632.
- [11] SHI Q P, XU S C, LIU Y, et al. Drug use evaluation in the antibiotics precaution against patients with surgical operations during perioperative period [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2009, 29(19): 1666-1668.
- [12] ANDERSON K L, BROWNIE C, LUGINBUHL J M, et al. Drug use survey and evaluation of quality assurance training

for meat goat producers [J]. Intern J Appl Res Vet Med, 2004, 2(4): 261-268.

- [13] LIGY J, JACQUELINE M B. A retrospective medication use evaluation of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus in a county health care system [J]. Hosp Pharm, 2008, 43(1): 35-42.

- [14] PHILLIPS M S, GAYMAN J E, TODD M W. ASHP

guide-lines on medication-use evaluation [J]. Am J Health Sys Pharm, 1996, 53(16): 1953-1955.

- [15] Drug and Therapeutics Committee Training Course-Trainer's Guid [J/OL]. Developed in Collaboration with the World Health Organization Geneva, Switzerland., 2007: 1-14. <http://www.msh.org/rpmpplus>.

收稿日期: 2009-09-27