骨科患者万古霉素使用的专项点评

刘子昀, 刘冬, 张晓钰, 张晋, 姜凤丽, 乌伊萍(陕西省宝鸡市中心医院临床药理学室, 陕西 宝鸡 721008)

摘要: 目的 通过骨科万古霉素使用情况的专项点评, 促进其合理使用。方法 调取本院骨科 2011—2013 年使用万古霉素的病历, 对其适应症、用法用量、疗程、序贯治疗、病原学检查 5 个方面进行合理性点评。结果 本院骨科不存在滥用万古霉素, 重视病原学检查。但存在选药或疗程不合理、药液稀释浓度高以及医师对病原学检查认识不全面等现象。结论 开展万古霉素的专项点评, 及时干预使用过程中存在的问题, 从而促进其合理使用。

关键词: 万古霉素; 专项点评; 骨科; 住院患者

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0344-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.021

Special Evaluation about the Use of Vancomycin in the Orthopedics Department

LIU Ziyun, LIU Dong, ZHANG Xiaoyu, ZHANG Jin, JIANG Fengli, WU Yiping(Department of Clinical Pharmacology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To perform the special prescription evaluation about the use of vancomycin in orthopedics department, to promote its rational clinical application. **METHODS** Obtaining the medical records of orthopaedic inpatients with vancomycin from 2011 to 2013, and evaluating of the rationality in the five following aspects: indication of vancomycin, usage and dosage, treatment course, curative effect and etiology examination. **RESULTS** There was no abuse of vancomycin in orthopedics department, physicians value the etiology examination. But individual records existed that drug choice or treatment course was not reasonable and solution diluted concentration was too high, physicians acquainted incompletely themselves with etiology examination, and so on. **CONCLUSION** Carrying out the special prescription evaluation, the pattern benefits correcting existing problems in clinical use, and standardizes the rational use of drug.

KEY WORDS: vancomycin; special prescription evaluation; orthopedics; inpatients

近年来在医院感染中, 革兰氏阳性菌感染比例呈上升趋势, 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的感染更加引人瞩目。万古霉素是目前临床治疗 MRSA 的最主要的抗菌药物, 被誉为“抗菌药物的最后一道防线”。我国卫生行政部门为了保护好这一有效的老药, 使之对临床抗菌治疗的贡献更加持久, 将其列为“特殊使用级抗菌药物”, 要求严格控制使用, 避免细菌过快产生耐药。处方点评是促进合理用药的重要手段之一, 国家卫生部门多项规定中均明确要求医疗机构通过处方点评工作促进合理用药, 提高医疗质量。陕西省宝鸡市中心医院作为卫生部处方点评监测网成员单位之一, 非常重视此项工作的开展和实施, 并进行了万古霉素的专项点评。笔者对该院骨科住院患者应用万古霉素的情况进行专项调查和评

价, 旨在通过点评, 及时发现并干预临床用药中存在的问题, 从而促进其合理使用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性调查方法, 调取 2011—2013 年骨科万古霉素静脉给药的电子病历共 29 份。将患者资料、用药方案、病原学检查等相关信息逐项录入 Excel 表并进行统计分析。

1.2 点评依据

根据《万古霉素临床应用中国专家共识》2011 版、《甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略-专家共识》2011 版、《国家抗微生物治疗指南》(第 1 版)、万古霉素的药品说明书等制定万古霉素的点评标准。

1.2.1 骨科适应症 万古霉素适用于 MRSA 检出

基金项目: 陕西省卫生厅卫生科研项目(2010H42)

作者简介: 刘子昀, 女, 副主任药师 Tel: (0917)3397540

E-mail: LZ700404@163.com

率高的医疗机构进行的人工关节置换手术^[1]；MRSA 或肠球菌属细菌引起的骨关节感染的目标治疗^[2]；化脓性骨髓炎与关节炎、早发或急性的人工装置相关骨关节感染的经验治疗^[3-4]。

1.2.2 用法用量 万古霉素的日剂量和用药频次要求：成人通常 $2\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，可 q6h 或 q12h 给予；老年人 $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，q12h 或 qd 给予^[3]；儿童、婴儿 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分 2~4 次静滴。溶媒选择、稀释浓度要求：仅可选择生理盐水或 5%葡萄糖注射液做溶媒，稀释浓度 $\leq 0.5\%$ 。滴注速度要求：应给药时间 $\geq 60\text{ min}$ 或速度 $\leq 10\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ ^[5]。

1.2.3 疗程 MRSA 骨髓炎的推荐疗程至少 8 周，慢性感染或未施行手术者可能更长^[6]；化脓性关节炎疗程为 3~4 周；对于有植入物的相关感染疗程 3~6 月^[7]。一般情况下预防用药的疗程 $\leq 24\text{ h}$ ，个别情况可延长至 48 h ^[2]。粉碎性骨折内固定术后可继续用药 1~3 d，开放性骨折内固定术后可继续用药 5~10 d^[8]。

1.2.4 病原学检查 接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率 $\geq 80\%$ ^[9]。另外，所有慢性骨髓炎的患者，除非病情紧急，应根据细菌培养及药敏结果用药并给予手术治疗，不推荐经验用药^[8]。

1.2.5 序贯治疗 对于 MRSA 引起的骨关节感染，推荐的口服药物及用法用量：克林霉素 $600\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}\cdot\text{tid}$ ；复方磺胺甲噁唑 $3.5\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{次}^{-1}$ 、bid 或 tid；利福平 $600\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}$ ，qd 或 $300\sim 450\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}$ ，bid；利奈唑胺 $600\text{ mg}\cdot\text{次}^{-1}$ ，bid^[10]。

2 结果

2.1 整体情况

2.1.1 万古霉素的使用人数和消耗量占全院比率调查期间，骨科静脉使用万古霉素的患者有 29 人，消耗万古霉素 819 支；同期全院有 297 人使用万古霉素 5 522 支。骨科使用万古霉素人数占全院使用人数的比率为 9.76%，而其万古霉素消耗量占全院的 14.8%，消耗量比率高于人数比率符合骨科感染治疗疗程相对长的特点。

2.1.2 患者情况 使用万古霉素的 29 例病历中男 18 例，女 11 例，平均年龄 (46.92 ± 17.18) 岁，65 岁以上患者 5 人，儿童 2 人。

2.1.3 病原学检查情况 29 例病历中 27 例属治疗用药，治疗病历中有 24 例做了病原学检查，送检

率 88.9%，符合卫生部 37 号文中微生物送检率的要求。19 例培养出阳性结果：MRSA 16 例；耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)2 例；甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)1 例。11 例慢性骨髓炎病历有 9 例送检，未达到全部送检，不符合国家抗微生物治疗指南的要求。

2.1.4 治疗结果 依照指南^[4]判定用药结果，2 例预防用药是有效的，27 例治疗用药中有 23 例好转，1 例中途转院，3 例因同一部位 2 次甚至 2 次以上感染而再次入住骨科。

2.2 用药点评结果

按照指南要求的点评内容^[4]对 29 例病历进行点评，依据上述评判标准，万古霉素使用合理率为 44.83%(13 例)。具体不合格情况表现在：①适应证不适宜的病历占 3.45%(1 例)，即使用万古霉素治疗 MSSA 引起的髌窝脓肿；②用法用量不适宜的占 27.59%(8 例)，主要存在 4 例稀释浓度过高，2 例滴速过快，1 例是术后预防用药，1 例用药频次不合理，2 例日剂量不合理；③疗程不适宜 10.34%(3 例)，2 例预防用药疗程过长，1 例治疗疗程过短；④7 例联合或序贯治疗的病历中有 6 例(85.71%)存在不合理之处，占全部病历的 20.69%。表现在 5 例联合或序贯治疗时使用利福平日剂量不合理；4 例所选药物不合理。

3 讨论

3.1 万古霉素治疗 MSSA 感染

在 1 例髌窝脓肿的病历中，标本培养结果提示 MSSA，仍继续使用万古霉素治疗。针对 MSSA，万古霉素对其的杀菌作用明显慢于 β -内酰胺类，使用万古霉素治疗 MSSA 感染疗效显著低于 β -内酰胺类^[5]，并且 β -内酰胺类药物的安全性比万古霉素高。因此应根据药敏及时换用对 MSSA 敏感的 β -内酰胺类药物。

3.2 溶媒量与滴速

万古霉素不同于头孢类抗菌药物，快速滴注易引起神经阻滞、红颈综合症等不良反应(ADR)，带来治疗风险，同时该药 $t_{1/2}$ 较长，即便术前 2 h 缓慢静滴，也能保证切皮时有效的药物浓度。因此无论治疗用药，还是术前的预防用药，均应缓慢滴注，同时溶媒量也应遵照要求。此次抽调的病历中有 2 例病历，在使用万古霉素的过程中因出现 ADR 而换药，不良反应均表现为大片皮疹(其

中 1 例伴发热), 类似红人综合症的临床特点, 这和快速滴注密切相关。为此建议临床医师在医嘱中注明正确的滴注速度, 便于护士依嘱执行, 减少 ADR 的发生。

3.3 日剂量与用药频次

相关指南和共识^[3, 5-6]明确指出: 预测万古霉素临床与细菌学疗效的 PK/PD 参数为 AUC_{0-24h}/MIC , 对于肾功能正常的成年人, 万古霉素按照说明书给药方案治疗金黄色葡萄球菌感染时可达 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ 靶值、 $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的有效谷浓度。而日剂量过小或 qd 用药时难以达到靶值和有效谷浓度。对于老年患者, 由于器官功能衰退和感染, 多数患者(>65 岁)有不同程度的肾功能受损, 除非肌酐清除率检测证实为肾功能正常, 否则剂量应该按照轻度肾功能不全调整日剂量^[11], 说明书中也对老年患者用法用量做了明确规定。万古霉素使用剂量过高易出现毒性反应, 剂量不足易促使不敏感株产生^[12]。而骨关节感染的特点决定了其治疗疗程往往较长, 用药安全性问题尤其重要。目前我院条件所限, 无法监测血药浓度, 因此更应严格按指南或说明书要求的剂量用药。

3.4 序贯治疗

由于骨科感染的长疗程, 口服序贯治疗是很必要的, 而且药物的选择及用法和前期的静脉药物治疗同样不容忽视。本次调查此方面存在的主要问题: ①序贯治疗所选药物不合理, 选择 β -内酰胺类药物头孢硫脒、五水头孢唑啉钠、阿莫西林克拉维酸钾, 大环内酯类药物罗红霉素等。MRSA 对目前已经上市的所有 β -内酰胺类(不包括五代头孢菌素)都耐药^[5]。而近年来葡萄球菌对大环内酯类耐药率也不断上升, 2011 年 CHINET 监测结果提示 MRSA 对红霉素的耐药率达到了 85.3%^[13], 对红霉素耐药可以预测对罗红霉素的耐药^[14]。选用对 MRSA 无效的药物序贯治疗很可能造成治疗失败。在指南中明确指出 MRSA 引起的骨关节感染, 初始治疗后继以利福平为基础, 联用氟喹诺酮类、复方磺胺甲噁唑、四环素类序贯治疗^[10], 没有建议大环内酯类和 β -内酰胺类, 为此建议临床医师序贯或联合用药时宜选对 MRSA 有效的药物。②利福平是骨关节感染联合或序贯治疗的常用药物, 或许是肝药酶诱导作用

以及药动学方面的因素, 利福平在治疗 MRSA 感染时日剂量要求 600~900 mg。本次调查发现在使用利福平治疗的 5 例病历中, 日剂量为 300 mg 的有 3 例; 2 例为 450 mg, 均偏小, 为此提醒医师使用该药时注意剂量问题。

3.5 病原学检查方面

《热病》提示对于骨髓炎的治疗, 病原学诊断至关重要, 窦道分泌物培养不能预测骨组织培养结果^[15]。送检的 9 例骨髓炎病历均是分泌物或脓液, 未做骨组织培养。如拇指骨髓炎患者分泌物培养阴性, 行左拇指骨髓炎截指术时未取死骨做培养, 造成无法目标治疗, 这是应引起重视的。此外, 对骨科迟发性感染, 病灶清除物的细菌培养时间应为 7 d 或更长。Clank 等^[16]报道, 细菌培养 72 h 者阳性率 10%, 而延至 7 d 者阳性率可达 91%。在此提醒医师应了解骨科标本取样和细菌培养的特点, 对于阴性的病灶清除物标本, 多与相关科室沟通, 可适当延长培养时间, 以提高细菌培养阳性率, 便于目标治疗。

3.6 疗效方面

3 例病历患者 3 年内因同一部位感染 2 次甚至 2 次以上入住骨科。究其原因, 其一是药物的选择或换用存在问题, 如 1 例右腘窝脓肿患者, 及时手术并给予头孢替安治疗, 术后培养结果出来示 MRCNS。由于外科清创手术的作用, 患者症状改善明显, 医师未充分重视及时换药, 造成了复发而二次入院。序贯治疗选药不合理引起的复发也存在。其二疗程不足也是复发重要因素之一, 骨关节感染治疗的疗程较长^[5], 患者对此认识不足, 擅自停药而造成复发。此外, 对于一些特殊病历, 尤其是无法取出植入物的病历, 应考虑长期口服抗菌药物治疗^[10]。如一病历, 因外伤造成腰椎骨折, 在外院手术后引起腰椎化脓性脊柱炎, 由于患者身体状况差, 家属及本人不愿再行手术治疗, 结果患者 3 年内 4 次入院治疗。对于此类患者, 建议医师要充分宣教, 告诫坚持用药的重要性, 减少复发。

综上所述, 我院骨科能做到及时送检, 尽可能目标治疗。问题严重的是序贯治疗的药物选择, 预防用药的疗程, 其次是对病原学检查认识不足, 药物的使用因担心其 ADR 而谨小慎微。近年来 MRSA 检出率逐渐增高, 万古霉素因对其敏感且

价格相对低廉而成为指南或共识推荐的一线药物。而对于骨科感染又需长期用药,血药浓度的监测至关重要。因此建议医院推进此项目的开展,解除医师使用万古霉素的后顾之忧,利于该药更合理的使用。

REFERENCES

- [1] 卫生部办公厅. 关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009-03-25.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2004-10-09.
- [3] 黄仲义, 肖永红, 张菁, 等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版) [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-564.
- [4] 万古霉素/去甲万古霉素病历点评指南(试行)[S]. 卫生部医院处方点评监测网工作手册, 2012: 43.
- [5] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2011, 5(3): 66-72.
- [6] LIU C, BAYER A, SARA E, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary [S]. *MRSA Treatment Guidelines*. CID 2011, 52: 287-290.
- [7] 肖永红. 美国感染病学会耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗指南要点[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(2): 53-57.
- [8] 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 82-83.
- [9] 卫生部. 卫生部办公厅关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知[S]. 卫医发[2013]37 号文.
- [10] [陈春辉, 李光辉. 美国感染病学会治疗成人及儿童甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床实践指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 428-435.
- [11] LEWIS J H, AHMED M, SHOBASSY A, et al. Drug-induced liver disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2006, 22(3): 221-225.
- [12] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略-专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-416.
- [13] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 321-329.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]: Twenty-three informational supplement, 2013, M100-S23 Vol 33 No.1.
- [15] SANFORD J. 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 167-168.
- [16] CIANK C E, SHUFFLEBARGER I F L. Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 1999(24): 1909-1912.

收稿日期: 2014-07-10

补肾中药改善 IVF-ET 周期卵巢储备功能和子宫内膜容受性的 Meta 分析

谭湘萍¹, 潘智超², 麦泳仪¹, 伍敏生¹, 梅峥嵘^{1*} (1. 广州医科大学附属第三医院, 广州 510150; 2. 广州医科大学, 广州 510182)

摘要: 目的 通过 Meta 分析对补肾中药改善 IVF-ET 周期卵巢储备功能和子宫内膜容受性的机制进行科学评价, 为临床治疗提供客观研究证据。方法 通过检索中国知网(2000—2014)和万方(2000—2014)等数据库有关补肾中药改善 IVF 患者卵巢储备功能和子宫内膜容受性的临床随机对照研究文献资料, 按照纳入和排除标准选择入选文献资料, 使用 RevMan 5.2 统计软件进行 Meta 分析[计数资料采用比值比(Odds Ratio, OR)分析、计量资料采用 Mean Diffence 分析]分析其 95% 的置信区间和统计得出的森林图。结果 共纳入 12 篇文献, 试验患者均自愿接受补肾中药的治疗, 并接受 IVF 术。通过对 795 名患者的获卵数、HCG 注射日雌激素水平、受精率、优质胚胎率、子宫内膜厚度、子宫血脉搏动指数、子宫血脉阻力指数、临床妊娠率等数据进行 Meta 分析, 结果显示实验组(补肾中药+西药)对改善 IVF-ET 周期的卵巢储备功能和子宫内膜容受性的疗效优于对照组(西药)。结论 采用补肾中药联合西药治疗的 IVF 患者, 在改善卵巢储备功能和子宫内膜容受性的疗效上明显优于单纯西药治疗。因此, 补肾中药的使用可以提高 IVF 患者的临床妊娠率。由于本 Meta 分析纳入的文献大部分是 Jadad 评分为 3 分的文献, 所以支持这一结论的证据有限, 期待有更多高质量的临床随机对照试验来进一步证实本研究结果。

关键词: 补肾中药; 卵巢储备功能; 子宫内膜容受性; 体外受精胚胎移植

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)03-0347-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.022

基金项目: 广东省建设中医药强省科研课题(20142098)

作者简介: 谭湘萍, 女, 硕士, 副主任药师 Tel: (020)81292702
主任药师 Tel: (020)81292709 E-mail: meizhengrong@126.com

E-mail: 785421205@qq.com *通信作者: 梅峥嵘, 女, 博士, 副