

# 糖肽类抗菌药物利用评价标准的建立与应用分析

赵云, 范丽芳(台州恩泽医疗中心集团台州医院, 浙江 临海 317000)

**摘要:** 目的 建立糖肽类抗菌药物(万古霉素和替考拉宁)的药物利用评价标准, 并评价糖肽类抗菌药物临床用药情况。方法 以药品说明书为基础, 参照相关规范和专家共识, 建立万古霉素和替考拉宁药物利用评价标准; 采用回顾性研究方法, 对 2017 年 1 月—6 月 274 例使用万古霉素和替考拉宁的病例进行合理性评价。结果 糖肽类抗菌药物治疗有效率为 75.91%, 用药指征符合率为 92.70%, 剂量正确率为 98.18%, 用法正确率为 91.24%, 疗程合理率为 79.93%, 联合用药合理率为 72.26%。结论 建立的万古霉素和替考拉宁药物利用评价标准可用于规范糖肽类抗菌药物的使用, 该院万古霉素和替考拉宁的使用基本合理。

**关键词:** 糖肽类抗菌药物; 万古霉素; 替考拉宁; 药物利用评价

中图分类号: R969.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)01-0103-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.021

引用本文: 赵云, 范丽芳. 糖肽类抗菌药物利用评价标准的建立与应用分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 103-107.

## Establishment and Application of Drug Use Evaluation Criteria for Glycopeptides Antibiotics

ZHAO Yun, FAN Lifang(Taizhou Hospital of Taizhou Enze Medical Center, Linhai 317000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish drug use evaluation(DUE) criteria for vancomycin and teicoplanin, to evaluate clinical use of glycopeptides antibiotics in a hospital of the three levels of first class. **METHODS** Based on vancomycin and teicoplanin instructions, referring to related specifications and literatures, DUE criteria for vancomycin and teicoplanin were established. The utilization of glycopeptides antibiotics in 274 inpatients of the hospital during Jan 2017–Jun 2017 was evaluated in retrospective study. **RESULTS** The treatment effective rate of glycopeptides antibiotics was 75.91%, the coincidence rate of medication indication was 92.70%, the rate of accuracy dosage was 98.18%, the rate of accuracy administration was 91.24%, the rate of rational duration of treatment was 79.93%, the rate of rational combined drug was 72.26%. **CONCLUSION** Established DUE criteria of vancomycin and teicoplanin can standardize the clinical utilization of glycopeptides antibiotics, clinical use of vancomycin and teicoplanin is basically reasonable in this hospital.

**KEYWORDS:** glycopeptides antibiotics; vancomycin; teicoplanin; drug use evaluation

糖肽类抗菌药物包括万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁等。糖肽类抗菌药物对于革兰阳性菌, 尤其是对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有较强的杀菌作用而广泛用于临床。合理应用抗菌药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及减少和延缓细菌耐药发生的关键。为促进临床合理使用糖肽类特殊使用级抗菌药物, 本研究对万古霉素和替考拉宁的使用病例进行专项点评, 通过制订药物利用评价(drug utilization evaluation, DUE)标准来评价其使用合理性, 以期对糖肽类特殊使用级抗菌药物在临床的合理使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2017 年 1 月—6 月浙江省台州医院及参考其他医院相关使用糖肽类抗菌药物的病例共计 274 例(其中万古霉素 186 例、替考拉宁 88 例)。

病例分布于 29 个科室, 主要集中在重症医学科、血液科、呼吸科、肾内科、急诊重症病区、骨科、胃肠外科、烧伤科、脑外科、胸外科、肝胆外科等。

### 1.2 方法

**1.2.1 万古霉素、替考拉宁标准制订** 以万古霉素、替考拉宁药品说明书为标准, 参照《抗菌药物临床应用管理办法》(2012 年版)、《热病》抗微生物治疗指南(第 42 版)、《浙江省抗菌药物专项整治方案》、《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)、《万古霉素临床应用中国专家共识》2011 版、《替考拉宁临床应用剂量专家共识》2016 版以及相关文献, 广泛征求抗菌药物管理小组各专家的意见, 建立万古霉素、替考拉宁 DUE 标准<sup>[1-8]</sup>, 见 表 1~2。并以此为依据对使用万古霉素、替考拉宁的相关病例进行分析评价。

作者简介: 赵云, 女, 副主任药师 Tel: (0576)85199135 E-mail: zhaoy@tzhospital.com

表 1 万古霉素 DUE 标准

Tab. 1 Criteria of drug use evaluation for vancomycin

评价项目	指标名称	标准内容
管理指标	会诊	由特殊使用级抗菌药物专家小组成员会诊
	医师处方权	由具有特殊使用级处方权医师开具医嘱；特殊情况可越级使用，紧急使用处方量 $\leq 24$ h
	病程记录	万古霉素使用、停用、调整剂量病程中有记录
用药指标	细菌培养和药敏试验	是否进行细菌培养和药敏试验
	预防用药适应证	万古霉素适用于腹膜透析导管置入手术预防用药；适用于 MRSA 检出率高的时期人工关节置换手术
	治疗用药适应证	根据《万古霉素临床应用中国专家共识》2011 版和《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版)判断适应证是否适宜；根据细菌培养、药敏试验和 MIC 值结果判断选用万古霉素是否适宜
用法	给药途径	静脉滴注或微泵输注，肠道艰难梭菌感染采用口服给药
	溶媒选择	溶媒仅可选择生理盐水或 5%葡萄糖注射液
用量	给药剂量	根据说明书，通常 $2\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ，可 $0.5\text{ g}$ ，q6h 或 $1\text{ g}$ ，q12h。可根据年龄、体质量、症状适量增减；重症患者最大日剂量 $4\text{ g}$ ，负荷剂量 $25\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
	滴注时间	滴速： $60\text{ min}$ 以上，或以不高于 $10\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度给药，当每次剂量超过 $1.0\text{ g}$ (如 $1.5\text{ g}$ 或 $2.0\text{ g}$ )时，输注时间应延长至 $1.5\sim 2.0\text{ h}$ ；预防用药时间应在术前 $1\sim 2\text{ h}$ 开始给药
用药疗程	治疗时间	根据美国 MRSA 指南中关于治疗疗程的推荐意见判断
特殊人群	特殊人群	老年人： $1\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ ， $0.5\text{ g}$ ，q12h 或 $1\text{ g}$ ，qd；儿童、婴儿：每天 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，分 2~4 次静滴。不同肾功能状态的给药剂量详见说明书。
药物相互作用	配伍禁忌	与氨基糖苷类抗菌药物、含铂抗肿瘤药物、两性霉素 B、环孢菌素避免联用，若必须合并用药，应有会诊记录、并说明理由
不良反应	不良反应	发生不良反应时积极采取有效手段进行处理，收集整理不良反应信息并上报至医院质量管理体系

表 2 替考拉宁 DUE 标准

Tab. 2 Criteria of drug use evaluation for teicoplanin

评价项目	指标名称	标准内容
管理指标	会诊	由特殊使用级抗菌药物专家小组成员会诊
	医师处方权	由具有特殊使用级处方权医师开具医嘱；特殊情况可越级使用，紧急使用处方量 $\leq 24$ h
	病程记录	替考拉宁使用、停用、调整剂量病程中有记录
用药指标	细菌培养和药敏试验	是否进行细菌培养和药敏试验
	预防用药适应证	替考拉宁说明书中推荐在骨科手术具有革兰阳性菌感染的高危因素时可作预防用药
	治疗用药适应证	根据说明书和《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版)判断适应证是否适宜；替考拉宁适用于 VANB、VABC 型的万古霉素耐药肠球菌感染。根据细菌培养、药敏试验和 MIC 值结果判断选用替考拉宁是否适宜。替考拉宁不用于神经系统感染
用法	给药途径	静脉注射、肌肉注射、静脉滴注
	溶媒选择	溶媒可选择 0.9%NS、5%葡萄糖注射液、
用量	给药剂量	根据说明书：中度感染第一天负荷量 $400\text{ mg}$ ，维持量 $200\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ；严重感染头三剂 $400\text{ mg}$ ，q12h，维持量 $400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ；肾功能不全根据说明书、指南调整剂量。
	滴注时间	静脉注射时间为 $3\sim 5\text{ min}$ ，滴注时间 $\geq 30\text{ min}$ 。
用药疗程	治疗时间	根据美国 MRSA 指南中关于治疗疗程的推荐意见判断。
特殊人群	特殊人群	老年患者无需调整剂量。不同肾功能状态的给药剂量详见说明书。
药物相互作用	配伍禁忌	联用氨基糖苷类抗菌药物、呋塞米、两性霉素 B、环孢菌素等，应有会诊记录并说明理由
不良反应	不良反应	发生不良反应时积极采取有效手段进行处理，收集整理不良反应信息并上报至医院质量管理体系

**1.2.2 疗效评价及用药合理性判断标准** 根据《抗菌药物临床应用指导原则》，结合临床疗效(症状、体征、实验室检查)和细菌学疗效(病原体检查结果)进行糖肽类抗菌药物使用后疗效的评价，分为痊愈、显效、好转、无效 4 个评定等级。痊愈：

感染的症状、体征、实验室检查及细菌学检测 4 项指标均恢复正常；显效：病情明显好转，但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常；好转：临床症状、体征有改善，实验室检查未恢复正常，细菌学检查仍为阳性；无效：用药 72 h 病情未改善或

加重, 需使用其他抗菌药物。合理性评价根据万古霉素和替考拉宁的 DUE 标准分为合理、基本合理和不合理 3 个等级。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

**2.1.1 患者年龄、性别情况** 274 例患者中, 年龄 22~86 岁, 平均年龄 53.56 岁; 男性 236 例, 女性 104 例; 平均住院天数为 17.98 d。

**2.1.2 患者感染情况** 使用万古霉素和替考拉宁的病例中明确的疾病感染以肺部感染和骨科术后感染为主, 其次为颅内感染、血流感染、腹腔感染等; 部分患者长期卧床、发热, 临床未明确诊断感染部位, 见表 3。另外, 万古霉素尚有部分病例用于骨科预防给药。感染原因不明的病例高达 31.02%, 基本为经验用药。

表 3 万古霉素、替考拉宁临床诊断

Tab. 3 The clinical diagnosis of vancomycin and teicoplanin

感染部位	例数/例	百分比/%
肺部感染	118	43.07
骨科术后抗感染	28	10.22
颅内感染	14	5.11
血流感染	10	3.65
腹腔感染	7	2.55
尿路感染	4	1.46
感染原因不明	85	31.02
预防用药	8	2.92
合计	274	100.00

**2.1.3 病原学的检查及药敏试验** 274 例患者中, 235 例治疗用药做了病原学检查, 治疗用药送检率为 87.69%。其中, 病原学检查中送检标本主要来自痰液, 其次为咽拭子、血液、尿液、大便、导管分泌物、引流液和腹水。病原学检测显示阳性的患者仅 79 例, 阳性检出率 33.62%。原因可能是患者外院已使用过抗菌药物或转科前已使用过抗菌药物, 因此病原学检出率偏低。在所有检出的细菌中, 主要的病原菌为溶血葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌属细菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、热带念珠菌、大肠埃希氏菌等。

### 2.2 用药情况

**2.2.1 给药方式和给药剂量** 使用万古霉素和替考拉宁的病例, 基本采用静脉滴注和微泵给药, 仅 1 例万古霉素采用口服给药治疗腹泻。具体给

药剂量分布见表 4~5。

表 4 万古霉素临床给药剂量

Tab. 4 The clinical dosage of vancomycin

万古霉素用法用量	例数/例	百分比/%
1 g, q12h	90	48.39
0.5 g, q8h(ivgtt)	57	30.64
0.5 g, q12h	36	19.35
0.5 g, qd	2	1.08
0.5 g, q8h(po)	1	0.54
合计	186	100.00

表 5 替考拉宁临床给药剂量

Tab. 5 The clinical dosage of teicoplanin

替考拉宁用法用量	例数/例	百分比/%
400 mg, q12h	6	6.82
400 mg, qd	58	65.91
200 mg qd	24	27.27
合计	88	100.00

**2.2.2 用药疗程** 274 例患者中, 疗程最短为 1 d, 最长为 15 d, 平均为 7.05 d。其中, 疗程少于 3 d 的有 2 例, 血液科和肿瘤科各有 1 例, 2 例医嘱均为“替考拉宁针 400 mg, qd\*1 d”, 用药 1 d 即换用亚胺培南西司他丁针剂, 存在随意更换抗菌药物和药物治疗延续性问题。

**2.2.3 联合用药** 在使用万古霉素、替考拉宁的病例中, 未发现单一用药病例, 均为联合用药。其中, 万古霉素和 1 种抗菌药物联用病例 77 例, 占 41.40%, 万古霉素和 2 种及以上抗菌药物联用有 109 例, 占 58.60%。替考拉宁和一种抗菌药物联用 51 例, 占 57.95%, 替考拉宁和 2 种及以上抗菌药物联用有 37 例, 占 42.05%。

### 2.3 临床疗效及合理用药结果

**2.3.1 临床疗效** 根据病程记录统计, 治疗痊愈 50 例(18.25%), 显效 158 例(57.66%), 好转 57 例(20.80%), 无效 9 例(3.28%)。治疗痊愈和显效的合并计算为有效率, 即有效率为 75.91%。

**2.3.2 合理用药** 根据万古霉素和替考拉宁 DUE 评价标准分别统计适应证、用法用量、疗程和联合用药的合理、基本合理、不合理例数。合理和基本合理的合并计算为合理率, 分别为适应证合理率为 92.70%, 给药剂量合理率为 98.18%, 给药途径合理率为 100%, 给药频率合理率为 91.24%, 给药疗程合理率为 79.93%, 联合用药合理率为 72.26。见表 6。

表 6 万古霉素、替考拉宁合理性评价

Tab. 6 The rational evaluation of vancomycin and teicoplanin

项目	合理例数/例	构成比/%	基本合理例数/%	构成比/%	不合理例数/例	构成比/%
适应证	95	34.67	159	58.03	20	7.30
给药剂量	198	72.26	71	25.91	5	1.82
给药途径	274	100.00	0	0	0	0
给药频次	231	84.31	19	6.93	24	8.76
给药疗程	163	59.49	56	20.44	55	20.07
联合用药	148	54.01	50	18.25	76	27.74

## 2.4 不良反应发生情况

274 例患者均未在病程录中发现明确记载的不良反应；药师通过查看化验结果发现有 9 例患者在万古霉素的用药过程中出现不同程度的肌酐升高，但未在病程记录中体现。

## 3 讨论

### 3.1 完善管理指标

本研究显示，糖肽类特殊使用级抗菌药物适应证基本合理，由具有特殊使用级抗菌药物处方权医师开具医嘱，有会诊记录等。但仍存在病程记录中未记载会诊记录及部分病例适应证把控不严等情况。如骨科住院号 78###37，男，22 岁，诊断：骨髓炎。医嘱直接利奈唑胺针 0.6 g，q12h，用药 14 d，药敏结果显示无细菌检出，使用利奈唑胺针剂没有指征，起点太高。利奈唑胺针剂限于治疗由特定微生物敏感株引起的感染，即耐万古霉素的肠球菌引起的感染，包括并发的菌血症。《抗菌药物临床应用管理办法》明确指出，特殊使用级抗菌药物的选用应从严控制，临床应用特殊使用级抗菌药物应当严格掌握适应证，经抗菌药物管理工作组制定的专业技术人员会诊同意后，由具有相应处方权的医师开具。该院抗菌药物医师权限设置和会诊流程已实施信息干预，但对会诊记录的记载及适应证的把控有待信息干预的进一步完善。

### 3.2 加快实现个体化给药进程

本研究显示，临床上糖肽类抗菌药物的用法用量基本上能遵循说明书或抗菌药物临床应用指导原则。但也发现个别病例在用法用量上存在一定问题，如肿瘤科一病例，患者，男，72 岁，质量 60 kg，血肌酐  $63 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，医嘱 0.9%NS

250 mL+万古霉素针 0.5 g，qd+亚胺培南西司他丁针 0.5 g，q12h+伏立康唑针 0.2 g，q12h，静滴，该患者不存在肾功能不全，体质量过轻等情况，万古霉素用量不足，达不到有效治疗浓度，给药频率应该以 q12h 较为适宜；脑外科一病例，患者，女，82 岁，脑内血肿，痰培养溶血葡萄球菌++，万古霉素 MIC= $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，MRSA 基因阴性，医嘱万古霉素针 0.5 g，q8h；对于 MIC= $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的细菌，万古霉素常规使用可能效果欠佳。万古霉素和替考拉宁临床疗效和谷浓度密切相关<sup>[9-10]</sup>。为确保临床抗菌药物使用安全、有效，目前该院正在尝试开展万古霉素、替考拉宁的血药浓度监测，特别是老年患者、重症患者、肾功能不良患者，在血药浓度的监测下实现个体化给药尤为重要<sup>[11]</sup>。

### 3.3 严控抗菌药物的联用

本研究显示，糖肽类抗菌药物与其他抗菌药物联合使用现象较为普遍，且联合使用不合理率高达 27.74%，不合理情况主要表现在大范围的 3 种抗菌药物联用，包括联用亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南、头孢哌酮舒巴坦、头孢地嗪、头孢噻肟舒巴坦、莫西沙星、左氧氟沙星、氟康唑、卡泊芬净、伏立康唑等。《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 版)明确抗菌药物联合应用指征，即病原菌尚未查明的严重感染，包括免疫缺陷者的严重感染；单一抗菌药物不能控制的严重感染，需氧菌和厌氧菌混合感染，2 种及 2 种以上复数菌感染以及多重耐药菌和泛耐药菌感染。如骨科一病例，男，58 岁，诊断右胫骨骨髓炎，引流液培养 MRSA 阳性，医嘱替考拉宁针剂联用头孢他啶针剂，联用不合理。该项工作有待临床药师进一步的干预。

### 3.4 重视不良反应的监测和上报工作

糖苷类药物具有一定的肾、耳毒性，用药期间应定期复查尿常规与肾功能。本研究中发现 9 例患者在万古霉素的用药过程中出现不同程度的肌酐升高，文献报道万古霉素谷浓度与血肌酐值具有线性相关，提示当万古霉素谷浓度值升高到一定范围后，其谷浓度值越高，肾功能下降越明显。因此，应进一步开展血药浓度监测工作，及时调整用药剂量，以有效降低不良反应的发生。

综上所述,该院万古霉素和替考拉宁等糖肽类抗菌药物临床应用基本合理,临床医师根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年)和医院特殊使用级抗菌药物相关规定做好病程记录、会诊、规范采样送检等,但在联合用药、用药疗程、适应证、给药频次、给药剂量方面仍存在部分不适宜情况,需进一步加强特殊使用级抗菌药物临床应用的专点评工作,做好点评结果的告知和反馈,及时纠正临床存在的不适宜情况,进一步规范糖肽类抗菌药物安全、合理使用,以保障患者用药安全。

## REFERENCES

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社,2011: 86.
- [2] 国家卫生计生委,国家中医药管理局,总后勤部卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则:2015版[S]. 2015.
- [3] 国家卫生计生委. 2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案[S]. 2013.
- [4] 佚名. 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): 561-573.
- [5] 佚名. 替考拉宁临床应用剂量专家共识[J]. 中国结核和呼吸

吸杂志,2016,39(7): 500-508.

- [6] LI Y, LV Y, XUE F, et al. Antimicrobial susceptibility surveillance of gram-positive bacterial from Ministry of Health National Antimicrobial Resistant Investigation Net(Mohnarin) 2011-2012 [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2014, 30(3): 251-259.
- [7] WANG F Q, YANG F. Research progress of vancomycin and linezolid on the treatment of central nervous system infections in children [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(2): 301-304.
- [8] LIN Z, CHEN M F, CUI K, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese adult infection patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(1): 101-106.
- [9] TAO L N, QU X Y, ZHANG S X, et al. Analysis of 720 patients of clinical use of vancomycin in our hospital from 2013 to 2014 [J]. China Pharm(中国药业), 2017, 28(12): 1647-1651.
- [10] ZHAO M, LIANG L, JI L W, et al. Analysis on medication rationality of teicoplanin in clinical practices [J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2016, 14(3): 57-60.
- [11] LIANG B B, NI W T, WANG J. et. al. Effectiveness and safety of teicoplanin versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: Meta analysis of randomised controlled trials [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(2): 176-180.

收稿日期: 2018-04-11

(本文责编: 曹粤锋)