doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.17.030

某院替加环素专档管理及合理用药情况分析*

李 雯,贾 萍,何梦婕,王华飞

(四川省妇幼保健院临床药学科,四川 成都 610041)

摘要:目的 促进替加环素的临床合理使用,规范其专档管理。**方法** 回顾性分析医院2018年1月至2020年12月使用替加环素的住院患者病历资料120份,统计患者的一般资料、感染部位、病原学检查结果、用药情况、临床疗效、给药疗程、药品不良反应(ADR)、超药品说明书用药等,评价用药合理性,并分析用药不合理及疗效不佳的原因。**结果** 120例患者中,治疗总有效率为43.33%(52 / 120),肺部感染率为70.00%(84 / 120);病原学标本送检率为100%,其中阳性结果76份,主要用于治疗鲍曼不动杆菌感染(53.95%);单用替加环素30例,主要联用头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星、环丙沙星,分别为27例、26例、12例;给药疗程不超过3 d的44例(36.67%);替加环素使用合理87例(72.50%),发生ADR 6例(5.00%)。替加环素的使用存在少量不合理现象,原因主要为医师使用替加环素后未及时进行专档管理登记;临床疗效欠佳的原因主要为给药疗程过短。**结论** 该院替加环素的专档管理率较高,通过对使用替加环素的所有患者实施全样本量全程化监管,可及时发现用药问题,提高合理用药水平。

关键词:替加环素;专档管理;合理用药;药学监护

中图分类号:R969.3;R978.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006 - 4931(2022)17 - 0114 - 04

Specialized Management and Rationality Analysis of Tigecycline in a Hospital

LI Wen, JIA Ping, HE Mengjie, WANG Huafei

(Department of Clinical Medicine, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To promote the clinical rational use of tigecycline, and to standardize its specialized management. **Methods** A total of 120 medical records of inpatients treated with tigecycline in the hospital from January 2018 to December 2020 were analyzed retrospectively. The general data, infection part, etiological examination result, drug use, clinical efficacy, treatment course, adverse drug reaction (ADR) and off - label drug use of the patients were counted to evaluate the rationality of drug use, and analyze the reasons for unreasonable drug use and poor efficacy. **Results** Among the 120 patients, the total effective rate of treatment was 43.33% (52 / 120), and the pulmonary infection rate was 70.00% (84 / 120). The examination rate of pathogenic specimens was 100%, of which 76 specimens were positive, and tigecycline was mainly used to treat *Acinetobacter baumannii* infection (53.95%). A total of 30 cases were treated with tigecycline alone, while 27 cases were treated with tigecycline, cefoperazone and sulbactam, 26 cases were treated with tigecycline and amikacin, and 12 cases were treated with tigecycline and ciprofloxacin. Forty - four cases (36.67%) were treated for less than 3 d. Eighty - seven cases (72.50%) used tigecycline reasonably, while six cases (5.00%) had ADR. There were a few unreasonable problems in the use of tigecycline, mainly due to the fact that physicians did not conduct the specialized management registration in time after using tigecycline. The main reason for poor clinical efficacy was the too short course of treatment. **Conclusion** The specialized management rate of tigecycline in the hospital is high. Through the implementation of full - sample and whole - process supervision on all patients treated with tigecycline, we can find the drug use problems in time to promote the rational drug use.

Key words: tigecycline; specialized managemant; rational drug use; pharmaceutical care

抗菌药物在治疗感染性疾病中发挥了重要作用[1],随着抗菌药物的大量使用,多重耐药菌的增多,给临床抗感染治疗带来了严峻挑战,导致患者的医疗费用和死亡率增加。替加环素在米诺环素C - 9位上引入叔丁基甘氨酰胺基,抗菌谱广[2],耐药率低,可覆盖碳青霉烯类抗菌药物和糖肽类抗菌药物难以治疗的病原体,近年临床用量大幅上升。作为基层抗菌药物使用的最后一道防线,为减缓其过度滥用而导致耐药率升高,国家发布相关文件[3 - 4]规范替加环素的使用,要求三级医院对替加环素进行专档管理。大部分医院的专档管理仅限于部分管理或每月进行事后随机抽样点评[5 - 7]。我院对替加环素的使用进行全样本量全程化管理,包括对替加环素使用的合理性和对病历中所有用药进行点评。本研究中分析了我院2018年1月至2020年12月替加环素专档管理中发现的不合理用药问题、使用过程中发生的药品不良反应(ADR)、超药品说明说用药等,为临床合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从医院信息系统获取2018年1月至2020年12月

*基金项目:四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题[2021019]。

第一作者:李雯,硕士研究生,主管药师,研究方向为抗感染药物,(电子信箱)493466722@qq.com。

使用替加环素的住院患者病历资料120份。

1.2 方法

替加环素专档管理：设立替加环素专档管理专职临床药师，对替加环素的使用进行全程化管理。具体措施包括，具有副高及以上职称的医师才有开具医嘱的权限，且在用药前需请具有资质的特殊级会诊专家进行审核；用药过程中临床药师对用药疗效及ADR进行追踪，医师与临床药师可实时沟通，进一步调整治疗方案；停药后，临床药师根据国家点评细则[4]及药品说明书对开具替加环素的病历进行点评，对于可疑不合理用药的病历，进一步组织临床专家、临床药师共同参与审核，将最终审核为用药不合理的病历反馈给医务部，对责任医师进行约谈，并扣除绩效。

回顾性调查方法：统计患者的一般资料、感染部位、病原学检查结果、用药情况、临床疗效、给药疗程、ADR、超药品说明书用药等，并评价用药合理性。其中，参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》[8]，比较治疗前后患者的体温、症状、体征、实验室检测指标等。

疗效评价：分为痊愈、显效、无效（不明显、未好转）、死亡。总有效 = 痊愈 + 显效。

用药合理性评价：根据我国ADR报告规范要求，使用因果关系评价方法评价替加环素相关不良事件的关联性；从管理指标、给药方案、超药品说明书用药三方面综合评价用药合理性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.5统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

120例患者中，男87例（72.50%），女33例（27.50%）；年龄19～90岁，平均（64.23 ± 16.17）岁；分布于13个科室，使用量排名前4位的科室分别为呼吸科（38例）、神经外科（29例）、血液科（27例）、重症医学科（15例）。

2.2 感染部位

120例患者中，肺部感染84例（70.00%），肺部感染 + 脓毒血症20例（16.67%），腹腔感染9例（7.50%），肺部感染 + 粒细胞缺乏6例（5.00%），尿路感染 + 菌血症1例（0.83%）。

2.3 病原学检查

120例患者的标本（包括痰液、脑脊液、肺泡灌洗液、脓液、腹腔积液、血液）均送检，送检率100%。检出76份阳性结果，除1例从血液中检出外，其他均从痰液中检出。培养病原菌分布情况见表1，其中其他11例，包括鲍曼不动杆菌 + 铜绿假单胞菌1例，大肠埃希菌 + 嗜麦芽糖寡养单胞菌2例，肺炎克雷伯菌 + 鲍曼不动杆菌2例，金黄色葡萄球菌 + 洋葱伯克霍尔德菌1例，溶血葡萄球菌 + 金黄色葡萄球菌1例，纹带棒杆菌 + 阴沟肠杆菌复合菌1例，嗜麦芽窄食单胞菌 + 鲍曼不动杆菌1例，大肠埃希菌 + 肺炎克雷伯1例，屎肠球菌 + 大肠埃希菌1例。

表1 培养病原菌分布情况（$n = 76$）

Tab. 1 Distribution of pathogenic bacteria（$n = 76$）

细菌	份数（构成比）	细菌	份数（构成比）
鲍曼不动杆菌	29（38.16）	溶血葡萄球菌	3（3.95）
耐碳氢霉希鲍曼不动杆菌	8（10.53）	表皮葡萄球菌	3（3.95）
肺炎克雷伯菌	7（9.21）	嗜麦芽糖寡养单孢菌	3（3.95）
大肠埃希菌	4（5.26）	屎肠球菌	1（1.32）
铜绿假单胞菌	3（3.95）	纹带棒杆菌	1（1.32）
肺炎链球菌	3（3.95）	其他	11（14.47）

2.4 用药情况

120例患者均因初始抗感染治疗药物疗效不佳而使用替加环素。其中，单用替加环素30例，联用头孢哌酮舒巴坦27例、哌拉西林他唑巴坦1例、阿米卡星26例、亚胺培南西司他丁8例、美罗培南1例、环丙沙星12例、左氧氟沙星9例、抗真菌药物4例、氨曲南1例、头孢他啶1例。

2.5 临床疗效

120例患者中，痊愈3例，显效49例，总有效率43.33%；不明显38例，未好转17例，无效率45.83%；死亡13例，死亡率10.83%。

2.6 给药疗程

120例患者的给药疗程为0.5～18.0 d，平均（6.99 ± 5.38）d。其中，给药疗程不超过3 d的44例（36.67%），4～7 d的26例（21.67%），超过7 d的50例（41.67%）。

2.7 用药合理性

120例患者中，替加环素使用合理87例（72.50%），不合理33例（27.50%）。详见表2。

表2 120例患者替加环素用药合理性评价［例（%）］

Tab. 2 Evaluation of the rationality of tigecycline used by 120 patients［case（%）］

	评价内容	合理	不合理
管理指标	特殊级会诊及医师处方权限	120（100.00）	0（0）
	专档管理登记	94（78.33）	26（21.67）
	用药前送检	120（100.00）	0（0）
	医师处方权	120（100.00）	0（0）
给药方案	品种选择	119（99.17）	1（0.83）
	首剂未加倍	117（97.50）	3（2.50）
	未书写用药分析及疗效评估	118（98.33）	2（1.67）
超药品说明书用药	超剂量	28（23.33）	0（0）
	超适应证	0（0）	1（0.83）

2.8 ADR

120例患者中，发生ADR 6例，包括恶心呕吐、肝功能异常各1例，凝血功能异常4例。凝血功能异常主要为用药前后凝血酶原时间（PT）、国际标准化比值（INR）、部分凝血酶原时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（Fib）水平的异常，经对症治疗好转2例。详见表3。

表3 使用替加环素前后凝血常规指标水平比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 4$）

Tab. 3 Comparison of routine coagulation indexes levels before and after the use of tigecycline（$\overline{X} \pm s$，$n = 4$）

时间	PT(s)	INR	APTT(s)	TT(s)	Fib(g/L)
用药前	12.92±0.51	1.09±0.03	27.40±3.30	18.05±2.07	2.35±0.35
用药后	17.92±3.65	1.52±0.32	34.90±9.72	28.02±16.43	2.20±0.51
*P*值	0.035	0.037	0.224	0.312	0.660

3 讨论

3.1 替加环素用药合理性分析

其他医院替加环素使用不合理主要体现在适应证不合理、用法用量不合理、用药前未送检、专档管理填报率较低等方面[5-6]。我院替加环素使用不合理主要体现在医师使用后未及时进行专档管理登记（21.67%）、首剂未加倍（2.50%）、未书写用药分析及疗效评估（1.67%）。由表1可知，我院标本送检率达100%，主要使用替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染（53.95%），且多为联合用药。符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》中对泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗推荐以替加环素为基础，联合舒巴坦或含舒巴坦复合制剂、碳青霉烯类抗菌药物、多黏菌素E等的建议[9]。但需注意的是，替加环素对铜绿假单胞菌天然耐药。我院使用替加环素治疗铜绿假单胞菌均在痰培养检出前经验性用药，病原学检查结果确定此菌为致病菌后均换用或联用抗铜绿假单孢菌药物，故均判定为用药合理。

3.2 临床疗效不佳原因分析

我院使用替加环素患者的感染部位主要为肺部，分离占比首位的病原体为鲍曼不动杆菌，治疗总有效率仅为43.33%。其原因可能为：1）患者多高龄、基础疾病多、病情危重、免疫功能受损、既往长期使用抗菌药物、病程长，抗感染治疗无法及时控制病情发展。2）给药疗程偏短，36.67%的患者给药疗程不超过3 d。替加环素为时间依赖性抗菌药物，组织渗透性好，给药7 d后才能维持稳定的血药浓度[10]，持续用药时间不足72 h可能导致疗效不佳[11]。对于多耐药或给泛耐药菌感染的医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎的治疗，推荐给药疗程为7 d以上[12]。导致用药疗程过短原因可能与我院在适应证、给药方案等方面管理较严格有关。医师只有在培养结果为多重耐药菌，或使用其他抗菌药物疗效不佳时才会经验性使用，存在用药延迟可能。重症患者在等待培养结果或使用其他抗菌药物时病情都有剧烈演变的可能，部分患者仅使用1次替加环素未达到有效血药浓度，死亡也是导致给药疗程过短的原因之一。3）微生物室有效检出率低。除1例从血液中检出外，其余均从痰液中检出，痰标本污染率及定植率较无菌体液高。4）药物敏感性（简称药敏）试验结果不支持。我院使用的梅里埃革兰阴性细菌药敏卡片（GN13）无替加环素报告，仅从2020年起替换为N333和N335才有替加环素药敏报告，导致2018年至2019年即使培养阳性结果使用替加环素也只是经验性用药。

为提高用药疗效，提高胃肠道耐受性[13]，减少用药后胃肠道不适等ADR，临床药师在进行用药教育时需提醒患者餐后用药。对于耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染，我院使用替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦抗感染治疗比例最高；疗效不佳时可选择替加环素联合亚胺培南，能显著降低各自的最低抑菌浓度，其中表现为协同作用的鲍曼不动杆菌菌株占70%，表现为相加作用的菌株占25%[14]。此外，在加强临床药学、医院感染控制、临床微生物室等学科建设的基础上，建议构建多学科病例讨论团队，针对疑难疾病会诊，加强替加环素在特殊人群中的规范使用，综合考虑和重点关注抗菌药物在特殊病理生理状况人群中的应用。

3.3 超药品说明书用药分析

我院使用替加环素超药品说明书用药患者29例，分析原因：1）超剂量。28例超剂量患者在治疗重症肺部感染时维持剂量为100 mg，每12 h用药1次（药品说明书标识维持剂量为50 mg，每12 h用药1次）。根据《替加环素临床应用评价细则》[4]及文献[15-16]，治疗医院或社区获得性肺炎时，维持剂量增加到100 mg，每12 h用药1次更利于改善临床疗效，故对于重症肺部感染使用时点评为合理。2）超适应证。根据替加环素药品说明书，适应证为复杂性腹腔感染、复杂性皮肤及皮肤软组织感染、社区获得性肺炎。我院超适应证用药的1例患者诊断为尿路感染+菌血症。尿液培养、血培养均示屎肠球菌。对氨苄西林、高水平庆大霉素、链霉素耐药，对万古霉素、替加环素敏感。患者在使用哌拉西林舒巴坦疗效不佳后，选用替加环素治疗。经临床药师讨论判定为不合理。有队列研究肯定了替加环素治疗尿路感染、粒细胞缺乏症合并感染的效果[17-19]，但临床研究较少，且缺乏相关指南推荐；在血中、尿中浓度均很低，且目前药敏试验结果示万古霉素敏感，应首选万古霉素。医师听取临床药师建议后更换治疗方案为万古霉素，患者好转出院。

在全面评估药物使用获益大于风险时，超药品说明书用药是可以被接受的。但超药品说明书用药具有一定风险，建议医师在使用时必须要有理论支持、专家会诊

意见和循证医学证据，用药前患者及家属签署知情同意书，在院内做好超药品说明书用药备案，防范医疗纠纷。

3.4 ADR 分析

我院替加环素发生的 ADR 主要为凝血功能障碍。其作用机制尚未明确，通过查阅文献推测原因可能为：1）与炎症有关[20-21]。替加环素诱导细胞自噬，白细胞介导的促凝血状态在血栓炎性疾病中被强调为血栓形成的重要成分和传播因子，特别是单核细胞和中性粒细胞，通过各种过程激活血小板和凝血级联反应而产生细胞因子，对内皮细胞产生促黏附和促凝血作用，而白细胞趋化性和吞噬功能协调血栓溶解。2）Fib 破坏增加。替加环素血浆蛋白结合率为 71%～89%，与 Fib 广泛结合后形成全抗原并在体内激发产生抗体，破坏体内的 Fib，导致 Fib 减少[22]。

3.5 专档管理特色

我院通过连续 3 年对替加环素的专档管理，在用药过程中发现使用及管理中存在的问题，不断改进管理模式，最终形成这种以“严”为特色的专档管理。其他医院仅对部分替加环素的使用进行管控，我院为全样本量管控，从源头减少替加环素的不合理使用，用药中进行追踪，用药后进行点评反馈，除去部分科室未及时进行专档管理登记，我院替加环素使用合理率较高。全程化管理模式对促进替加环素的合理使用具有重要意义，但此模式仅适用于替加环素用量较小的医院，用量较大临床药师很难实现全程化追踪。

参考文献

[1] 孟秀娟，吴安华．如何应对多重耐药菌医院感染的严峻挑战[J]．中国感染控制杂志，2019，18(3)：185－192.
[2] ZHANEL GG，HOMENUIK K，NICHOL K，et al. The glycylcyclines：a comparative review with the tetracyclines[J]. Drugs，2004，64(1)：63－88.
[3] 国家卫生计生委办公厅．国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知[EB/OL]．(2017－02－27)[2021－12－05]. http：//www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml.
[4] 国家卫生计生委．关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知[EB/OL]．(2018－09－18)[2021－12－05]. http：//www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml.
[5] 蒋　磊，成利娟，张家佳，等．某院碳青霉烯类抗菌药物及替加环素应用情况分析[J]．中国药业，2021，30(13)：119－122.
[6] 周宬玥，张　磊，朱　娜，等．某院碳青霉烯类抗菌药物和替加环素专档管理调查与合理使用情况分析[J]．中国医院用药评价与分析，2020，20(8)：989－992.
[7] 刘雨晴，杨　勇，崔小娇，等．基于“三医联动”的管理模式对碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的管理成效分析[J]．医药导报，2021，40(8)：1036－1041.
[8]《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组．抗菌药物临床试验技术指导原则[J]．中国临床药理学杂志，2014，30(9)：844－856.
[9] 周　华，周建英，俞云松．中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]．中国循证医学杂志，2016，16(1)：26－29.
[10] RELLO J. Pharmacokinetics，pharmacodynamics，safety and tolerability of tigecycline[J]. J Chemother，2005，17(Suppl 1)：12－22.
[11] 辛海莉，刘　强，闫赋琴．替加环素临床应用合理性分析[J]．中国药业，2019，28(23)：81－84.
[12] SHI Y，HUANG Y，ZHANG TT，et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acquired pneumonia and ventilatora-ssociated pneumonia in Chinese adult hospitals (2018 edition)[J]. J Thorac Dis，2019，11(6)：2581－2616.
[13] MEAGHER AK，AMBROSE PG，GRASELA TH，et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline[J]. Clin Infect Dis，2005，41(Suppl 5)：S333－S340.
[14] 单靖岚，郑贵星，邓穗燕．替加环素联合亚胺培南对多重耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性研究[J]．中国药业，2016，25(10)：12－14.
[15] DE PASCALE G，MONTINI L，PENNISI M，et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug－resis－tant bacteria [J]. Crit Care，2014，18(3)：R90.
[16] 吕晓春，蔡国龙，许强宏．替加环素治疗呼吸机相关性肺炎老年危重症患者的疗效观察[J]．中华医学杂志，2016，96(7)：535－538.
[17] MISHRA PP，PRAKASH V，SINGH K，et al. Bacteriological Profile of Isolates From Urine Samples in Patients of Benign Prostatic Hyperplasia and or Prostatitis Showing Lower Urinary Tract Symptoms [J]. J Clin Diagn Res，2016，10(10)：DC16－DC18.
[18] 胡星星，孙爱宁，郑佳佳，等．替加环素治疗 107 例粒细胞缺乏合并感染血液病患者的临床观察[J]．中华血液学杂志，2015，36(7)：583－586.
[19] GRIFFIN AT，HARTING JA，CHRISTENSEN DM. Tigecycline in the management of osteomyelitis：a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database [J]. Diagn Microbiol Infect Dis，2013，77(3)：273－277.
[20] WU PC，WU CC. Tigecycline－associated hypofibrinogenemia：A case report and review of the literature[J]. IDCases，2018，11：56－57.
[21] SWYSTUN LL，LIAW PC. The role of leukocytes in thrombosis[J]. Blood，2016，128(6)：753－762.
[22] GIRYES S，AZZAM ZS，ISMAEL－BADARNEH R，et al. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline－casereport and review of literature [J]. Current Drug Safety，2017，12(1)：7－9.

（收稿日期：2022－01－26；修回日期：2022－03－27）