

- [4] LINDOR KD, GERSHWIN ME, POUPON H. Primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1):291.
- [5] 何晓霞,陈晶,韩若艺. 熊去胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化应答标准及预后模型[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(4):472.
- [6] CHRISTOPHE C, CARRAT F, PIUJOL-ROBERT A, *et al.* Noninvasive elastography - based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):198.
- [7] 段维佳,张福奎,欧晓娟,等. 原发性胆汁性肝硬化患者对熊去胆酸应答欠佳的影响因素[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(2):118.
- [8] 肖华,陈进伟,谢希,等. 自身抗体检测在原发性胆汁性肝硬化诊断中的价值[J]. *北京大学学报:医学版*, 2012, 44(2):209.
- [9] LAMMERS WJ, VAN BUUREN HR, HIRSCHFIELD GM, *et al.*

Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6):1338.

- [10] 施漪雯,马红. 预后不佳的原发性胆汁性胆管炎相关因素及治疗策略[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(11):870.
- [11] ZHANG LN, SHI TY, SHI XH, *et al.* Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1):264.
- [12] SAMIR S, HUR C, KLEBANOFF M, *et al.* Long-term clinical impact and cost effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(3):920.

(本文编辑 姚仁斌)

[文章编号] 1000-2200(2018)08-1044-04

· 临床医学 ·

美罗培南临床使用情况 120 例分析

马海侠

[摘要] **目的:**分析某医院美罗培南的使用情况,为进一步规范美罗培南临床使用提供依据。**方法:**利用临床药学管理系统,从 2016 年某医院出院病历中随机抽取使用美罗培南的病历 120 例,按照调查表的要求逐项登记,内容包括病历号、病人性别、年龄、临床诊断、住院时间、美罗培南的使用时间、用法用量、疗程、联合用药、配伍禁忌及病原学送检情况等。**结果:**120 例中美罗培南使用完全合理病历 14 例,合格率为 11.67%;依据药品说明书及相关指南适应症符合率及联合用理率分别为 90.83%、93.59%;特殊使用级抗菌药物管理规定规范执行比例为 30.0%;用药前病原学送检率为 47.5%。**结论:**美罗培南在临床上使用合理率较低,尤其在特殊使用级抗菌药物管理规定规范执行和用药前病原学送检方面达标率明显偏低。

[关键词] 美罗培南;药物利用评价;病历调查

[中图分类号] R 978.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.08.20

美罗培南为人工合成的第二代碳青霉烯类抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌活性强、临床疗效好、不良反应少、对 β -内酰胺酶稳定的特点^[1],广泛用于临床,作用机制为通过其共价键与参与细胞壁合成的青霉素结合蛋白结合,从而抑制细菌细胞壁的合成而起抗菌作用,对革兰阳性菌、革兰阴性菌均敏感,尤其对革兰阴性菌有很强的抗菌活性,常用于治疗重症感染和多重感染。由于其为特殊使用级抗菌药物,价格昂贵,有被滥用诱发细菌耐药和花费巨大的可能,因此有必要对其使用现状及合理性进行调查分析。本文就我院 2016 年度住院病人使用美罗培南的病例中随机抽取 120 例进行分析。现作报道。

1 对象与方法

1.1 对象 利用我院临床药学管理系统,从 2016 年出院病历中随机抽取 4 个月份,再从其每个月份使用美罗培南的病历中随机抽取 30 例,最后对所抽取的总计 120 份病例信息按照调查表的要求逐项登记。其内容包括病历号、病人性别、年龄、临床诊断、住院时间、美罗培南的使用时间、用法用量、疗程、联合用药、配伍禁忌及病原学送检情况等。120 例病例中,男 71 例,女 49 例;年龄 3 个月至 92 岁;住院时间 2~97 d;美罗培南使用时间 1~29 d。

1.2 适应证适宜性判断标准 本品适用于由单一或多种敏感细菌引起的成人及儿童的下列感染:肺炎及院内获得性肺炎;尿路感染;腹腔内感染(包括急性胆囊炎及胆道感染、细菌性肝脓肿、急性腹膜炎及急性胰腺炎继发细菌感染等);妇科感染(例如子宫内膜炎);皮肤及软组织感染;脑膜炎;败血症;伴中性粒细胞减低的发热病人的经验性治疗。美罗培

[收稿日期] 2018-03-14 [修回日期] 2018-07-01

[作者单位] 安徽省宿州市立医院 药剂科,234000

[作者简介] 马海侠(1978-),女,主管药师。

南不可用于手术预防用药,也不宜用于治疗对甲氧西林耐药的葡萄球菌感染。具体参见抗菌药物应用指导原则、感染性疾病治疗指南及注射用美罗培南说明书修订要求。

1.3 用法用量适宜性判断标准 (1)溶剂:0.9%氯化钠注射液、5%或10%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液;0.25~0.5 g 美罗培南用 ≥ 100 mL 的溶剂溶解,配制成静脉点滴注射液。(2)剂量:成人,治疗肺炎、尿路感染、妇科感染如子宫内膜炎、皮肤及附属器感染:每次0.5 g,每8 h 1次;治疗院内获得性肺炎、腹膜炎、推断有感染的中性粒细胞减低病人及败血症:每次1 g,每8 h 1次;治疗脑膜炎:每次2 g,每8 h 1次。儿童(3个月至12岁),根据所患感染的类型和严重程度、致病菌的敏感程度及病人的状况,推荐剂量为每次10~20 mg/kg,每8 h 1次。治疗脑膜炎的推荐剂量为每次40 mg/kg,每8 h 1次。对于体质量 > 50 kg的儿童,按照成人剂量给药;对伴有肾功能障碍的病人,按肌酐清除率大小调整剂量;对肝功能不全的病人无需调整剂量。

1.4 联合用药适宜性判断标准 (1)与抗菌药物联合。联合用药的指征:①病原菌尚未查明的严重感染,包括免疫缺陷者的严重感染。②单一抗菌药物不能控制的需氧菌及厌氧菌混合感染,2种或2种以上病原菌感染。③单一抗菌药物不能有效控制的感染性心内膜炎或败血症等重症感染。④药物的协同抗菌作用,如氨基糖类与美罗培南具协同作用,大环内酯类药物罗红霉素、阿奇霉素等能加强美罗培南抗铜绿假单胞菌作用,可用于有铜绿假单胞菌感染危险的病人。美罗培南可以和抗 G^+ 球菌的药物联合应用,如糖肽类万古霉素、磷霉素等,也可与抗厌氧菌药物甲硝唑等、抗真菌药物氟康唑等联合使用,控制混合病原菌感染。美罗培南不可与青霉素类、头孢类、其他 β -内酰胺类联合应用。(2)其他药物联合:美罗培南不可与丙戊酸钠联合应用。与氨溴索、多索茶碱有配伍禁忌,不可同瓶输注。

1.5 疗程适宜性判断标准 参考抗菌药物临床应用指导原则 抗菌药物疗程因感染不同而异,一般宜用至体温正常、症状消失后72~96 h,特殊情况,妥善处理。但败血症(体温正常后7~10 d)、感染性心内膜炎(4~6周)、化脓性脑膜炎等需较长的疗程方可彻底治愈,并防止复发。

2 结果

2.1 使用美罗培南临床科室分布情况

使用完全合格病历14份,合格率为11.67%。共涉及22个临床科室,38个病区。其中美罗培南使用排名前三位的临床科室分别是呼吸内科(27.5%)、普通外科(10.0%)、感染科(8.3%)(见表1)。

表1 使用美罗培南临床科室分布情况

临床科室	n	构成比/%	临床科室	n	构成比/%
呼吸内科	33	27.5	血液内科	4	3.3
普通外科一	12	10.0	骨科一	3	2.5
感染科	10	8.3	泌尿外科	2	1.7
肾脏内科	9	7.5	风湿免疫科	2	1.7
胸心外科	7	5.8	小儿科	2	1.7
神经内科	7	5.8	肿瘤内科	1	0.8
急诊科	6	5.0	神经外科	1	0.8
产科	5	4.2	康复医学科	1	0.8
妇科	4	3.3	手足外科	1	0.8
心血管内科	4	3.3	普通外科二	1	0.8
内分泌科	4	3.3	肿瘤外科	1	0.8

2.2 特殊使用级抗菌药物管理规定执行情况 根据特殊使用级抗菌药物管理规定,本次调查病历中认真规范执行的有36例,其余84例执行不规范,需改进(见表2)。

2.3 病原学送检情况 120例中,用药前送检57例,用药后送检33例,未送检30例。

2.4 美罗培南使用情况评价 120例病历中,适应证适宜性的符合率为90.83%;联合用药合理73例,占93.59%;而病历记录或用药分析记录完整性符合率只有78.33%(见表3)。

2.5 联合使用抗菌药物情况 120份病历中,单独使用美罗培南42例,美罗培南联合使用抗菌药物78例共86次,其中联合使用抗菌药物最多的是糖肽类(替考拉宁粉针、万古霉素粉针)38例,其次为抗真菌药(氟康唑、伏立康唑)13例,硝基咪唑类(奥硝唑氯化钠注射液)9例,喹诺酮类(左氧氟沙星注射液、环丙沙星氯化钠注射液、左氧氟沙星片、莫西沙星片)8例,大环内酯类(阿奇霉素粉针)7例,氨基糖苷类(阿米卡星注射液)3例,头孢菌素类(哌拉西林钠/他唑巴坦钠)、青霉素类(头孢西丁钠针、头孢替安针)各2例,抗结核类(利福平注射液)、四环素类(米诺环素)、单环 β -内酰胺类(氨曲南)、恶唑烷酮类(利奈唑胺)各1例。

2.6 用药目的与临床治疗效果 根据病历记录及相关临床治疗指南,评价美罗培南的用药目的:治疗113例,预防5例,预防+治疗2例;临床疗效:治愈36例,好转76例,无效8例。

表2 特殊使用级抗菌药物管理规定执行情况

特殊使用级抗菌药物管理规定	执行类别	病历例数	涉及科室/份	构成比/%
专科会诊或在病程记录中记录科室抗菌药物小组讨论	认真规范执行	36	骨科一(2)、肾脏内科(3)、内分泌科、呼吸内科(9)、感染科(7)、泌尿外科、儿科、血液内科(2)、产科(2)、肿瘤外科、急诊科、康复医学科、心脏内科、普通外科一(3)、神经内科	30.0
	执行不规范	58	呼吸内科(10)、感染科(3)、胸心外科(6)、神经内科(7)、妇科(4)、普通外科一(8)、泌尿外科、普通外科二、神经外科、血液内科、儿科、风湿免疫科、骨科一、急诊科(5)、内分泌科(2)、心脏内科(3)、产科(3)	48.3
副高以上职称医师下医嘱并在执行医嘱栏签字	认真规范执行	36	骨科一(2)、肾脏内科(3)、内分泌科、呼吸内科(9)、感染科(7)、泌尿外科、儿科、血液内科(2)、产科(2)、肿瘤外科、急诊科、康复医学科、心脏内科、普通外科一(3)、神经内科	30.0
	执行不规范	59	急诊科(3)、骨科一、感染科(2)、神经内科(7)、肾脏内科(3)、心脏内科(2)、手足外科、儿科、血液内科(2)、普通外科二、泌尿外科、风湿免疫科、产科、妇科(3)、普通外科一(6)、肿瘤内科、呼吸内科(14)、内分泌科(2)、胸心外科(7)	49.2

表3 美罗培南使用情况评价

调查指标	评价	n	构成比/%	举例
适应证	适宜	109	90.83	例1:临床诊断败血症
	不适宜	11	9.17	例2:切口感染以G ⁺ 菌为主,使用美罗培南抗菌谱过宽,起点过高
联合用药	合理	73	93.59	例3:美罗培南+左氧氟沙星注射液
	不合理	5	6.41	例4:美罗培南与氨基糖苷类作用机制相同且抗菌谱重叠,无需联合使用,可单用美罗培南
单次剂量	适宜	112	93.33	例5:病人肺部感染使用美罗培南每次0.5g
	不适宜	8	6.67	例6:病人中枢神经系统感染美罗培南的剂量应加大至每次1~2g,而不是每次0.5g
给药频次	适宜	109	90.83	例7:适应证肺炎,给药频次每8h1次
	不适宜	11	9.17	例8:经计算病人肌酐清除率为48 mL/min,给药间隔应调整为每12h1次,而不是每8h1次
溶剂	适宜	118	98.33	例9:病人粒细胞减少发热使用美罗培南0.5g,溶剂0.9%氯化钠注射液100 mL
	不适宜	2	1.67	例10:病人为2型糖尿病,使用溶剂5%葡萄糖注射液100 mL不适宜,应使用0.9%氯化钠注射液
疗程	适宜	117	97.5	例11:肺炎(右下)使用美罗培南+阿奇霉素8d后体温正常
	不适宜	3	2.5	例12:病人使用疗程14d,而病人痰培养药敏提示头孢菌素敏感,可美罗培南经验治疗5~7d后降阶梯治疗
更换药物	合理	75	90.36	例13:根据药敏实验调整用药,美罗培南→头孢哌酮/舒巴坦+替考拉宁
	不合理	8	9.64	例14:由左氧氟沙星更换为美罗培南,无更换指征
配伍禁忌	有	2	1.67	例15:美罗培南配伍丙戊酸钠使用,能降低丙戊酸钠血药浓度,致癫痫发作
	无	118	98.33	例16:无配伍禁忌
病历记录/用药分析	有	94	78.33	例17:有科室抗菌药物小组讨论记录、副主任以上医师下医嘱并执行签字及相关记录
	无	26	21.67	例18:无记录

3 讨论

3.1 特殊使用级抗菌药物管理规定 根据抗菌药

物临床使用管理规定,特殊使用级抗菌药物应有专科会诊或在病程记录中记录科室抗菌药物小组讨论结果;由副高以上职称医师下医嘱并在执行医嘱栏

签字;主治以下医师下医嘱,24 h 内补手续。本次调查的 120 例病历中认真规范执行此规定的只有 30%,其余 70% 执行不到位或不够规范,说明我院有相当的临床科室和临床医师对特殊使用级抗菌药物,尤其是美罗培南的规范使用还认识不足,执行不严,仍需加强学习,以防美罗培南滥用。

3.2 适应证 美罗培南属于第二代碳青霉烯类抗菌药,临床推荐首选用于危及生命的严重感染的经验性治疗;多重耐药 G⁻ 菌(对碳青霉烯敏感)的治疗;需氧菌、厌氧菌混合的严重感染。近年有研究^[2]发现美罗培南治疗呼吸机相关性肺炎疗效显著,对新生儿重症多重耐药菌感染细菌清除率高,临床疗效确切,安全性高^[3],在开颅术后颅内感染治疗中其细菌清除率、临床治愈率略优于亚胺培南^[4]。本次调查结果显示美罗培南治疗性用药 113 例,占比 94.17%,主要用于肺部感染、泌尿系感染、中枢神经系统感染、盆腔感染、胆道感染,适应证符合率达 90.83%,总体把握良好,但也有部分病例对美罗培南的适应证把握不严。例如 2 例支气管扩张病人仅血常规升高或未使用其他抗菌药物就用强效广谱的美罗培南,指征把握不严;另有 1 例用于肝衰竭病人预防感染不适宜,有待改进。另外,美罗培南在我院的使用较为广泛,且用药前病原学送检率仅为 47.5%,与接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院病人抗菌药物使用前微生物送检率不低于 80% 尚有一定差距。因此,临床在选择使用美罗培南前应严格掌握适应证,及时进行病原学检查,根据病原菌种类及药敏实验结果,综合病人的病情和本地区耐药情况制定个体化给药方案,以避免因选药错误延误病情及因药物滥用而导致耐药菌株产生。

3.3 用法用量 美罗培南的用法用量一般为每次 0.5~1.0 g,每 6~8 h 1 次,大于 3 个月的儿童推荐剂量为每次 10~20 mg/kg,每 8 h 1 次,当肾功能受损时应根据肌酐清除率调整剂量。也有研究^[5]认为在保证给药剂量不变的前提下,缩短用药间隔和延长输注时间能提高老年重症感染病人感染控制有效率;美罗培南用于耐药 G⁻ 菌感染最佳输注速度是 33 mL/h^[6];对难治性耐药菌,采用美罗培南 3 h 连续静脉滴注可提高疗效^[7]。在本次调查病例中绝大部分对美罗培南用法用量的把握准确,但仍有少数病例使用不当。主要表现为美罗培南给药频次不适宜,如每天给药 2 次;单次剂量低,如败血症、感染性休克等严重感染单次剂量应为每次 1.0 g;肾功能受损时未能调整剂量,如有 2 例肾功能受损病人未能根据肌酐清除率调整剂量,可能导致药物在体

内蓄积,增加不良反应发生率;未根据病情变化及时调整剂量,如其中 1 例儿童脑膜炎病人美罗培南剂量过低,且症状好转后应继续使用大剂量,不可降低剂量。因此,建议临床医师根据病人所患感染的类型和严重程度、致病菌的敏感程度及病人的病情状况及时准确把握美罗培南的用法用量。有研究^[8]表明,美罗培南在老年病人的主要药动学参数与文献报道健康受试者有较大差异,老年病人临床应用时应监测血药浓度。

3.4 联合用药 在 120 例调查病历中,美罗培南与其他抗感染药物联合使用共有 78 例,其中二联 71 例,三联 7 例,联合用药主要用于病原菌不明或混合菌的严重感染,合理的联合用药占比为 93.59%。联合用药最多的是糖肽类(38 例)和抗真菌类(13 例),合并使用的抗菌药物主要是替考拉宁、氟康唑、奥硝唑、阿奇霉素、阿米卡星、左氧氟沙星等。其中氨基糖苷类或喹诺酮类与美罗培南有协同作用,联合使用可增强抗菌作用;大环内酯类药物如阿奇霉素等能加强美罗培南抗铜绿假单胞菌作用;而氨基曲南、哌拉西林钠/他唑巴坦钠、头孢西丁钠等均为 β-内酰胺类,作用机制与美罗培南相同,且抗菌谱重叠,不但无协同作用,反而增加不良反应的发生率,应避免联用。

3.5 用药疗程 本次调查结果显示美罗培南平均使用天数为 6.5 d,用药疗程适宜的占比为 97.5%,基本令人满意。但也应注意到疗程过长会增加二重感染等不良反应的发生及病人医疗费用,疗程过短可致使感染复发,延长病人的住院时间。

[参 考 文 献]

- [1] 谢本树. 新型碳青霉烯类抗生素美罗培南的临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 456.
- [2] 张文珊. 美罗培南静脉注射联合吸入在呼吸机相关性肺炎疾病治疗中的效果观察[J]. 黑龙江医药, 2017, 30(2): 335.
- [3] 李秋实. 美罗培南治疗新生儿重症多重耐药菌感染临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 60.
- [4] 李晓敏, 孙宇, 梁永利. 亚胺培南西司他丁钠和美罗培南治疗开颅术后颅内感染的比较分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(16): 1396.
- [5] 劳志刚, 吴昊, 王素宁, 等. 美罗培南在老年重症感染病人中的应用研究[J]. 广州医学院学报, 2011, 39(4): 47.
- [6] 丁洪琼, 喻姣花, 左晓艳, 等. 美罗培南用于耐药革兰阴性杆菌感染最佳输注速度的研究[J]. 护理学杂志, 2010, 25(14): 90.
- [7] 陈旭照. 以循证药学指导美罗培南治疗重症感染的临床应用[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(8): 505.
- [8] 陈婷, 黄晓会, 霁晖, 等. 老年病人美罗培南血药浓度监测结果分析及药物动力学研究[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 402.