

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.05.008

· 论 著 ·

住院患者多糖肽类抗生素临床应用分析与评价

陈萍, 刘丁

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所重庆市感染控制中心, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨多糖肽类抗生素在住院患者中的临床应用情况, 评价其用药合理性, 为临床合理用药提供参考依据。**方法** 采用回顾性调查方法调查某院 2014 年 1—12 月使用多糖肽类抗生素的住院患者, 记录其相关临床资料。**结果** 共纳入病例 727 例, 其中感染患者 471 例(占 64.79%)。社区感染与医院感染均以呼吸道为主(分别占 39.17%、45.98%)。多糖肽类抗生素用药天数平均 6.06 d(4 403/727)。重症监护病房(ICU)、肿瘤科及神经外科患者使用例数最多, 分别为 148 例(20.36%)、88 例(12.10%)、81 例(11.14%)。单用糖肽类患者 338 例(46.49%), 联用种类平均达 4.43 种, 三联及以上达 99 例(13.62%), 联用频率最高的为第二代头孢菌素类(20.48%)。多糖肽类抗生素中使用万古霉素 450 例(61.90%), 使用替考拉宁 260 例(35.76%), 万古霉素与替考拉宁同用 17 例(2.34%)。共分离病原体 847 株, 主要为鲍曼不动杆菌(111 株, 13.10%)、肺炎克雷伯菌(80 株, 9.45%)、铜绿假单胞菌(68 株, 8.03%)及金黄色葡萄球菌(54 株, 6.37%), 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 50 株。经多糖肽类抗生素治疗后有效 490 例, 有效率为 67.40%。727 例患者中, 用药合理 86 例(11.83%), 基本合理 315 例(43.33%), 不合理 326 例(44.84%)。**结论** 该院多糖肽类抗生素使用情况基本合理, 但对适应证的把握有待加强。

[关键词] 多糖肽类; 抗菌药物; 合理用药; 临床应用

[中图分类号] R978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)05-0429-05

Clinical application of glycopeptide antibiotics in hospitalized patients

CHEN Ping, LIU Ding (Center for Infection Control, Daping Hospital, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To survey the clinical application of glycopeptide antibiotics in hospitalized patients, and evaluate the rationality of drug use, so as to provide reference for rational clinical drug use. **Methods** A retrospective study was conducted to investigate the application of glycopeptide antibiotics among inpatients in a hospital from January to December in 2014, relevant clinical data were recorded. **Results** A total of 727 cases were included, 471 (64.79%) of which were infected cases. Respiratory tract infection was the main site of both healthcare-associated infection and community-associated infection (39.17% and 45.98%, respectively). The average days of glycopeptide antibiotic use were 6.06 day (4 403/727). Patients who used glycopeptide antibiotics were mainly from intensive care unit, department of oncology, and department of neurosurgery, accounting for 20.36% ($n = 148$), 12.10% ($n = 88$), and 11.14% ($n = 81$) respectively. Glycopeptide was used in 338 patients (46.49%), the average types of combined use was 4.43, triple and above was used in 99 patients (13.62%), combination of the second generation cephalosporins was the highest (20.48%). 450 (61.90%) patients used vancomycin, 260 (35.76%) used teicoplanin, 17 (2.34%) used both vancomycin and teicoplanin. A total of 847 pathogenic strains were isolated, the major were *Acinetobacter baumannii* ($n = 111$, 13.10%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 80$, 9.45%), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 68$, 8.03%), and *Staphylococcus aureus* ($n = 54$, 6.37%), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was 50 strains. 490 (67.40%) patients treated with glycopeptide antibiotics were effective. Of 727 patients,

[收稿日期] 2016-05-24

[作者简介] 陈萍(1962-), 女(汉族), 四川省宜宾市人, 主任技师, 主要从事医院感染流行病学研究。

[通信作者] 刘丁 E-mail: liudingcq@sohu.com

86 (11.83%) used antibiotics rationally, 315 (43.33%) basically rational, and 326 (44.84%) irrationally.

Conclusion Application of glycopeptide antibiotics in this hospital is basically rational, but indications should be paid attention.

[Key words] glycopeptides; antimicrobial agent; rational antimicrobial use; clinical application

[Chin J Infect Control, 2017, 16(5): 429 - 433]

多糖肽类抗感染药物,是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)与表皮葡萄球菌、肠球菌属、耐青霉素肺炎链球菌等所致重症感染的首选,在临床治疗上占据重要地位,一般是在使用其他抗菌药物无效后,才考虑使用此类药物。由于此类药物的不良反应较多,其合理应用问题引起了医药界的高度关注,2004 年国家卫生部颁布了《抗菌药物临床应用指导原则》,将此类定为“特殊使用级”的抗菌药物,强调其使用应遵从适应证标准。为此,本研究对 2014 年 1—12 月某院住院患者多糖肽类抗生素使用情况进行调查分析,为加强多糖肽类抗生素的管理及评价考核,为其合理应用提供依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 应用医院信息系统(HIS)、医院感染实时监测系统(杏林软件)收集某医院 2014 年 1—12 月所有住院患者使用多糖肽类抗生素的记录。

1.2 调查方法 采用回顾性调查方法,查阅病历,记录患者相关临床信息,即年龄、性别、临床诊断、科室、剂量、用法、使用时间、病原学检查、药敏试验、联合用药情况等。

1.3 评价标准

1.3.1 适应证标准 参照卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》和药品说明书,多糖肽类药物的适应证标准为:(1)耐药革兰阳性菌所致的严重感染,特别是耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)与 MRSA、耐药肠球菌属及青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)所致感染;(2)青霉素过敏患者的严重革兰阳性球菌感染;(3)粒细胞缺乏症高度怀疑革兰阳性球菌感染;口服甲硝唑治疗无效的艰难梭菌所致假膜性肠炎;短期(≤ 5 d)经验性治疗疑似 MRSA 感染,再根据药敏结果降阶梯治疗的病例,视为适应证^[1]。

1.3.2 合理用药标准 依据《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》、《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》、万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)及药品说明书,对具体应用情况分为合理、基本合理和不合理^[2]。见表 1。

表 1 抗菌药物合理应用的判定标准

Table 1 Criteria for rational use of antimicrobial agents

给药方案	合理	基本合理	不合理
适应证	绝对适应证 细菌对药物敏感	相对适应证 细菌对药物中敏	无适应证 细菌对药物耐药
治疗疗程	>3 d, <10 d	>2 d, <14 d	<1 d, >14 d
剂量	合适	相对合适	过高或过低
给药途径	正确	相对正确	不当
联合用药	有明确指征 两种以内有协同	指征不明确 无拮抗和无禁忌	无指征 3 种以上,有禁忌
预防用药	术前 <2 h, 术后 <3 d	手术当日, 术后 <5 d	术前 >1 d, 术后 >5 d

1.3.3 疗效判定标准 依据卫生部颁发的《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》的规定,临床疗效依据症状、体征、实验室检查及病原学检查等 4 项标准核定。(1)痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查均转为正常。(2)显效:病情明显好转,但上述 4 项有 1 项未完全恢复正常。(3)好转:用药后病情有所好转,但不够明显。(4)无效:用药 72 h 后病情无进步或加重者。临床有效 = 痊愈 + 显效 + 进步^[3]。

1.3.4 医院感染诊断标准 依据我国卫生部 2001 年颁发的《医院感染诊断标准(试行)》进行判定^[4]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 15.0 对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 共收集 2014 年 1—12 月使用多糖肽类抗生素的住院患者 827 例,剔除病历信息不符要求的 100 例,共纳入病例 727 例。727 例患者中,男性 478 例,女性 249 例。年龄 1 d~100 岁,平均(47.58 \pm 1.43)岁, <10 岁 70 例(其中新生儿 66 例), 10~19 岁 30 例, 20~29 岁 56 例, 30~39 岁 42 例, 40~49 岁 118 例, 50~59 岁 120 例, 60~69 岁 154 例, 70~79 岁

97例,80~89岁33例,≥90岁7例。疾病种类:肿瘤疾病158例(21.73%)、呼吸系统疾病136例(18.71%)、中枢神经系统疾病95例(13.07%)、创伤与消化系统疾病各45例(各占6.19%)、骨关节疾病62例(8.53%)、眼科疾病44例(6.05%)、泌尿系统疾病48例(6.60%)、感染性疾病31例(4.26%)、心血管疾病16例(2.20%)、血液性疾病22例(3.03%)、其他(中毒、内分泌疾病、生殖疾病、精神障碍、免疫缺陷疾病等)25例(3.44%)。

2.2 患者感染情况 727例患者中感染患者471例(占64.79%),其中社区获得性感染(包括其他医疗机构获得性感染)174例(23.93%),入院后在社区感染基础上又发生医院感染的135例(18.57%),以基础疾病入院后发生医院感染的297例(40.85%),只有基础疾病入院未发生感染的256例(35.21%)。社区获得性感染共174例次,主要涉及11个感染部位,包括呼吸道、消化道、泌尿道、中枢神经系统、眼部等。医院感染共646例次,涉及12个感染部位,主要以呼吸道(呼吸机相关肺炎占15.42%)、血液(导管相关血流感染占13.39%)、泌尿道(导尿管相关泌尿道感染占48.57%)、消化道(抗菌药物相关性腹泻占9.09%)、手术部位等为主;仅发生单个部位医院感染的患者302例(69.91%),2个部位的68例(15.74%),3个部位的40例(9.26%),4个及以上医院感染部位的22例(5.09%)。见表2。

表2 住院患者医院感染与社区感染部位分布

Table 2 Distribution of healthcare-associated infection and community-associated infection in hospitalized patients

感染部位	医院感染		社区感染	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
呼吸道	253	39.17	80	45.98
血液	127	19.66	10	5.75
泌尿道	105	16.25	19	10.92
消化道	44	6.81	25	14.37
手术部位	41	6.35	1	0.57
中枢神经系统	35	5.42	15	8.62
皮肤软组织	23	3.56	5	2.88
眼部	7	1.08	15	8.62
生殖道	6	0.93	1	0.57
口腔	3	0.47	0	0.00
骨关节	1	0.15	2	1.15
心血管系统	1	0.15	1	0.57
合计	646	100.00	174	100.00

2.3 抗菌药物使用情况 727例住院患者多糖肽类抗生素用药天数在1~35d,平均6.06d(4403/

727), <2d有192例(26.41%), 2~5d有196例(26.96%), 6~10d有209例(28.75%), 11~15d有86例(11.83%), 16~19d有24例(3.3%), ≥20d有20例(2.75%)。使用多糖肽类抗生素的患者例数位于前十位的科室依次为:重症监护病房(ICU),148例(20.36%)、肿瘤科(88例,12.10%)、神经外科(81例,11.14%)、呼吸内科(69例,9.49%)、新生儿重症监护病房(NICU),68例(9.35%)、血液科(58例,7.98%)、眼科(46例,6.33%)、关节科(35例,4.81%)、创伤科(32例,4.40%)及神经内科(23例,3.16%)。联合用药种类共12类41种,每例患者使用种类为2~9种,平均达4.43种(3217/727)。单用糖肽类338例(46.49%),二联用药290例(39.89%),三联用药81例(11.14%),四联用药15例(2.06%),五联用药3例(0.41%)。多糖肽类抗生素中使用万古霉素450例(61.90%),使用替考拉宁260例(35.76%),万古霉素与替考拉宁同用17例(2.34%)。见表3。

表3 727例使用多糖肽类抗生素患者联合用药情况

Table 3 Combined use of antimicrobial agents in 727 patients receiving glycopeptide antibiotics

抗菌药物	联用次数	构成比(%)
碳青霉烯类	406	16.31
酶抑制剂	96	3.86
第三代头孢菌素	351	14.10
第二代头孢菌素	510	20.48
第一代头孢菌素	68	2.73
第四代头孢菌素	5	0.20
头霉素类	153	6.14
头孢烯类	20	0.80
单环类	31	1.25
青霉素类	14	0.56
喟米唑类	129	5.18
喟啉酮类	406	16.31
氨基糖苷类	25	1.00
抗真菌类	196	7.87
大环内酯类	29	1.17
喟烷酮类	20	0.80
甘氨酸环素类	24	0.96
磺胺类	7	0.28
合计	2490	100.00

2.4 病原体检出情况 727例住院患者中515例送病原学检查,病原学送检率为70.84%,其中检出病原体的427例。共分离病原体847株,其中革兰阴性菌442株(52.18%),主要为鲍曼不动杆菌(111株,13.11%)、肺炎克雷伯菌(80株,9.45%)、铜绿假单胞菌(68株,8.03%)等;革兰阳性菌319株

(37.66%), 主要为金黄色葡萄球菌(54 株, 占 6.38%, 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 50 株), 其他葡萄球菌(130 株, 其中耐甲氧西林的其他葡萄球菌 34 株), 屎肠球菌(44 株, 5.19%), 其他肠球菌(9 株, 占 1.06%, 其中耐万古霉素肠球菌 2 株), 肺炎链球菌(6 株, 占 0.71%, 均为多重耐药菌)等; 真菌 85 株(10.04%); 人型支原体 1 株(0.12%)。见表 4。

表 4 住院患者感染的病原体分布

Table 4 Distribution of pathogens in hospitalized patients

病原体	株数	构成比(%)
革兰阴性菌	442	52.18
鲍曼不动杆菌	111	13.10
肺炎克雷伯菌	80	9.45
铜绿假单胞菌	68	8.03
嗜麦芽窄食单胞菌	35	4.13
大肠埃希菌	44	5.19
洋葱伯克霍尔德菌	17	2.01
流感嗜血杆菌	16	1.89
阴沟肠杆菌属	15	1.77
变形杆菌属	9	1.06
产气肠杆菌	6	0.71
沙雷菌属	6	0.71
嗜水气单胞菌	4	0.47
其他革兰阴性菌	31	3.66
革兰阳性菌	319	37.66
金黄色葡萄球菌	54	6.37
屎肠球菌	44	5.19
粪肠球菌	10	1.18
棒状杆菌	7	0.83
艰难梭菌	7	0.83
肺炎链球菌	6	0.71
其他葡萄球菌	130	15.35
其他链球菌	30	3.54
其他肠球菌	9	1.06
其他革兰阳性菌	22	2.60
真菌	85	10.04
曲霉菌	21	2.48
酵母菌属	64	7.56
人型支原体	1	0.12
合计	847	100.00

2.5 临床疗效与合理用药 727 例住院患者经多糖肽类抗生素治疗后有效 490 例, 有效率为 67.40%, 即痊愈 150 例、显效 228 例、好转 112 例、无效 192 例(死亡 86 例)、无法评判 45 例。根据抗菌药物合理应用的判定标准, 727 例患者合理用药评价结果: 合理 86 例(11.83%), 基本合理 315 例(43.33%), 不合理 326 例(44.84%)。不合理用药主要表现为 5 个方面, 见表 5。

表 5 多糖肽类抗生素使用不合理的主要表现

Table 5 The main manifestations of irrational use of glycopeptide antibiotics

不合理用药	例次	构成比(%)
非敏感菌用药	83	15.01
盲目或经验用药	212	38.34
用药时间不规范	125	22.60
联合用药不规范	116	20.98
同类药物重复叠加使用	17	3.07
合计	553	100.00

3 讨论

近年来, 革兰阳性菌感染逐年上升, 特别是 MRSA 已成为医院感染的重要病原菌, 临床只有少数抗感染药物如多糖肽类可治疗此类感染, 但广泛应用此类抗菌药物又会造成药物毒性的另一隐患加重, 因此如何科学合理、规范化使用糖肽类抗生素已成为临床迫切需要解决的问题^[5]。

本次调查 727 例应用多糖肽类抗生素的患者中, 感染患者 471 例(64.79%), 未发生感染患者 256 例(35.21%)。使用的多糖肽类抗菌药物主要以万古霉素与替考拉宁为主, 其中使用万古霉素 450 例(61.90%), 替考拉宁 260 例(35.76%), 万古霉素与替考拉宁同用 17 例(2.34%)。科室涉及全院 26 个科室, 主要分布在 ICU、肿瘤科、神经外科、呼吸科、NICU、血液科、眼科等, 可能与这些科室收治的多为危重症患者有关, 但无适应证也应用的现象应引起高度重视, 使用多糖肽类抗生素时, 应确保在临床使用中合理、安全, 真正达到治疗作用^[6-7]。

727 例住院患者的病原学送检率为 70.84%, 经多糖肽类抗生素治疗后有效 490 例, 有效率为 67.40%, 表明大部分医生对实验室检测指导下的用药很重视, 治疗有效率显著, 但未进行病原学检查用药者占 29.16%。对甲氧西林敏感的葡萄球菌感染病例, 在药敏试验结果提示对其他抗菌药物敏感的情况下, 仍继续使用多糖肽类, 可能与个别医生认为糖肽类抗生素的抗菌活性高于 β -内酰胺类有关^[8]。多糖肽类抗生素属特殊级使用药物, 临床治疗应重视病原学送检与参照药敏试验结果规范用药^[9-10]。

住院患者经多糖肽类抗生素治疗后总有效率达 67.40%, 在合理用药的判断中, 本次联合使用抗菌药物达 53.51%, 低于 Roustit 等^[11]的报道。联用种类平均达 4.43 种, 三联以上达 13.62%; 联用频

率最高的是第二代头孢菌素类(占 20.48%)、其次是碳青霉烯类与喹诺酮类(各占 16.31%),再次是第三代头孢菌素类(占 14.10%)。不合理用药主要表现在非敏感菌用药(未送病原检测或检测阴性或真菌生长)、重复叠加用药(万古霉素与替考拉宁同时使用)、联合用药不规范(培养为阳性菌还联合使用抗阴性菌药物)、用药时间不规范(时间过短或过长)等,这些与临床医生未完全掌握使用糖肽类抗生素的适应证与抗菌药物使用的基本原则有关^[12]。提示医院相关部门应加强临床医生的抗菌药物合理使用的相关培训,实行感染科医生会诊制,利用现有软件信息系统优势,采用前瞻性调查方法,及时与临床医生沟通,对合理用药做出更为客观准确的评价,有效提高抗菌药物合理应用水平^[13-14]。

总之,多糖肽类抗生素作为特殊级使用抗菌药物,不仅需要严格的适应证,用法用量、疗程、联合用药等都有明确规定。因此,临床医生在使用过程中应根据要求合理应用,加强此类药物的药学监测,逐步实现个体化给药,提高疗效^[15]。

[参考文献]

- [1] Alfandari S, Levent T, Descamps D, et al. Evaluation of glycopeptides use in nine French hospitals[J]. *Med Mal Infect*, 2010, 40(4): 232-237.
- [2] 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): 561-573.
- [3] 中华人民共和国卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[J]. *中国临床药学杂志*, 2005, 14(3): 7-12.
- [4] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[S].北京, 2001.
- [5] 郭利涛,刘昱,王雪,等.利奈唑胺治疗糖肽类药物治疗无效

MRSA的感染分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2012, 37(2): 149-152.

- [6] Parlato M, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Philippart F, et al. CD24 Triggered caspase-dependent apoptosis via mitochondrial membrane depolarization and reactive oxygen species production of human neutrophils is impaired in sepsis[J]. *J Immunol*, 2014, 192: 2449-2459.
- [7] 储森,徐志宏,蒋青.替考拉宁致血小板减少[J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14(1): 47-48.
- [8] Wang JT, Liao HI, Wu LL, et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(5): 416-420.
- [9] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(5): 321-330.
- [10] 董亚琳,董海燕,魏友霞,等.替考拉宁的药物利用评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(22): 1934-1936.
- [11] Roustit M, Francois P, Sellier E, et al. Evaluation of glycopeptides prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital[J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42(3): 177-184.
- [12] 钱春艳,许建平,陈荣.糖肽类抗菌药物应用合理性调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(11): 2392-2394.
- [13] Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(1): 71-78.
- [14] 王崇薇,邓明影,史天陆,等.围手术期预防用抗菌药物的调查与分析[J]. *安徽医学*, 2012, 33(12): 1673-1676.
- [15] 李六亿,陈美恋,吴安华,等.耐万古霉素肠球菌感染流行病学多中心研究[J]. *中国感染控制杂志*, 2015, 14(8): 518-523.

(本文编辑:周鹏程)