

· 用药指南 ·

40 例使用替加环素的临床用药分析*

叶伟红, 应小飞, 傅军霞, 郭晶晶, 徐艳艳, 田伟强

(浙江省丽水市中心医院药学部, 丽水 323000)

摘要 **目的** 评价使用替加环素的住院患者临床用药情况。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集浙江省丽水市中心医院 2012 年 1 月 - 2014 年 12 月使用替加环素住院患者的临床资料(基础疾病、细菌学培养结果、联合用药、疗效、不良反应发生情况等), 共 40 例, 并对其应用进行合理性评价。**结果** 该院近 3 年使用替加环素患者的抗感染治疗有效率为 42.5%, 合理使用率 17.5%, 基本合理使用率 77.5%, 不合理使用率 5.0%, 出现不良反应 6 例(15.0%)。**结论** 该院住院患者替加环素的使用基本合理; 替加环素对各类敏感菌引起的感染临床疗效较好, 但不良反应发生率较高, 临床应用过程中应引起关注。

关键词 替加环素; 药物不良反应; 用药分析

中图分类号 R978; R969.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)01-0080-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.01.020

Analysis of Clinical Use of Tigecycline in 40 Cases

YE Weihong, YING Xiaofei, FU Junxia, GUO Jingjing, XU Yanyan, TIAN Weiqiang (Department of Pharmacy, Lishui Central Hospital, Zhejiang Province, Lishui 323000, China)

ABSTRACT **Objective** To evaluate clinical use of tigecycline in hospital patients. **Methods** Basic diseases, pathologic examinations, concurrent medication, therapeutic efficacy and side effects of 40 patients in Lishui Central Hospital of Zhejiang Province from January 2012 to December 2014 were analyzed retrospectively. **Results** The effective rate of patients using tigecycline for anti-infection treatment in hospital was 42.5%. The rates of rational use, basically rational use and irrational use were 17.5%, 77.5% and 5.0%, respectively. Adverse drug reactions occurred in 6 cases of tigecycline use (15.0%). **Conclusion** Clinical use of tigecycline in inpatients was basically reasonable in this hospital. The clinical curative effect of tigecycline was good in a variety of infections caused by sensitive bacteria. However, the incidence of adverse drug reactions was high. Attentions should be paid in clinical application.

KEY WORDS Tigecycline; Adverse drug reactions; Drug analysis

替加环素(tigecycline)是新一类甘氨酸四环素类抗菌药,于2005年6月经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[1]。作为四环素类抗菌药物的衍生物,替加环素在D环上第9位置的侧链接上一个大的取代基(9-叔丁基-甘氨酸氨基),从而产生空间位阻,躲避细菌对四环素类药物耐药的核糖体保护与药物外排的机制,且使抗菌谱更广^[2]。体外实验显示除铜绿假单胞菌外,替加环素对耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌和其他多药耐药革

兰阴性菌均具有良好活性,是迄今为止抗菌谱最广的抗菌药物之一。临床用于治疗社区获得性肺炎、复杂的腹腔内感染、复杂的皮肤组织感染等疾病^[3-5]。目前,对替加环素的研究主要集中在体外抗菌活性、药物合成、有关物质含量测定等方面,临床疗效评价、临床应用方面的研究资料较少^[6-7]。笔者通过对我院近3年来替加环素的临床使用情况进行回顾性分析,以期临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 采用回顾性研究方法,借助医院信息系统(hospital information system, HIS)和合理用药监测系统(prescription automatic screening system, PASS),收集我院2012年1月-2014年12月住院期间使用替加环素抗感染治疗的患者共40例作为研究对象。

1.2 信息收集方法 利用院内局域网连接到 HIS 实施回顾性用药监测。首先制定替加环素用药调查表,包括患者基本信息(编号、病案号、性别、年龄、临床诊断、病情分级、住院时间);用药情况(药品名称、用药

收稿日期 2015-07-21 修回日期 2015-11-25

基金项目 * 丽水市级公益性技术应用项目 (2013JYZB27)

作者简介 叶伟红(1972-),女,浙江丽水人,主任药师,学士,从事医院药学研究。电话:0578-2285712, E-mail: 1310644767@qq.com。

通信作者 田伟强(1963-),男,浙江缙云人,主任药师,学士,从事医院药事管理和医院药学研究。电话:0578-2285700, E-mail: lstianwq@126.com。

途径、单次用药剂量、用药频次、用药疗程、用药原因、联合用药);辅助检查(血常规、胸部 X 线片或 CT 片、细菌培养及药敏试验、肝肾功能等指标)以及不良反应等信息。然后查阅病历,逐一填写表格中的内容,将患者的基本病情及相关的药物治疗情况进行统计分析。

1.3 疗效评价及用药合理性判断标准 按卫生部《抗菌药物临床研究指导原则》中的痊愈、显效、好转、无效 4 个评定等级进行临床疗效评定。痊愈:感染的症状、体征、实验室检查及细菌学检查 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。痊愈、显效计为有效,据此计算有效率。临床应用合理性评价参照卫生部颁发的《抗菌药物临床应用指导原则》为标准,并根据具体情况分为合理、基本合理、不合理 3 种,见表 1。其中有一项为不合理的,即判断为不合理;有一项为基本合理的判断为基本合理;所有项目都合理的判断为合理。

2 结果

2.1 患者基本情况

2.1.1 患者年龄、性别分布 我院近 3 年应用替加环素抗感染治疗资料完整病例共计 40 例,其中男 30 例(75.0%),女 10 例(25.0%);年龄 40~88 岁,平均(67.42±13.24)岁。

2.1.2 原患疾病及感染情况 40 例患者分布在重症

监护病房 35 例、血液科 3 例、呼吸科和神经外科各 1 例;合并基础疾病的情况为:高血压 12 例、糖尿病 7 例、脑梗死 5 例、脑出血 2 例、恶性肿瘤 11 例、慢性肾脏病 8 例、呼吸衰竭 8 例,所有患者都合并有 2 种或 2 种以上的基础疾病。40 例患者中肺部感染 30 例,腹腔感染、血流感染各 1 例,肺部合并其他部位感染 7 例(合并血流感染 2 例,同时合并血流、腹腔感染 3 例,同时合并尿路、腹腔感染 1 例,同时合并血流、尿路感染 1 例),血流感染合并颅内感染 1 例。

2.1.3 病原学检查及药敏试验 40 例患者中有 39 例做了病原学检查,占 97.5%。送检标本包括血液、痰液、引流液、尿液等。各送检标本的病原菌检出情况、培养结果及对替加环素的敏感性见表 2。

2.2 用药情况

2.2.1 替加环素用药情况 40 例患者的替加环素用药方式均为静脉滴注,用药剂量为首剂 100 mg,之后每 12 h 给予 50 mg。用药时间 2~29 d,平均(6.45±5.54) d。

2.2.2 联合用药情况 40 例患者在使用该药物前都有抗菌药物暴露史。单独使用替加环素 14 例(35.0%),联用 1 种抗菌药物 16 例(40.0%),联用 2 种抗菌药物 9 例(22.5%),联用 3 种抗菌药物 1 例(2.5%)。

2.3 临床疗效及合理用药情况

2.3.1 临床疗效 根据病程记录进行统计,治疗痊愈 2 例(5.0%),显效 15 例(37.5%)。根据治疗痊愈、显效计算有效率为 42.5%。

表 1 替加环素合理应用判断标准
Tab.1 Criteria of the rational use of tigecycline

项目	合理	基本合理	不合理
适应证	完全符合药品说明书规定的适应证	非药品说明书上的适应证,但是有相关文献记载的选择	非药品说明书上的适应证,也没有相关文献或临床经验参考
给药剂量	符合药品说明书推荐的给药剂量	剂量不足或超过药品说明书上规定的剂量,但有相关文献或临床经验参考	剂量不足或超过药品说明书上规定的剂量,也没有相关的文献或临床经验参考
给药途径	完全符合药品说明书的给药途径	不符合药品说明书的给药途径,但是有临床需要	不符合药品说明书上的给药途径,也没有临床需要
给药频次	完全符合药品说明书的给药频次	不符合药品说明书的给药频次,但有相关文献或临床经验参考	不符合药品说明书的给药频次,也没有相关的文献或临床经验参考
给药疗程	完全符合抗菌药物临床应用指导原则的规定	不符合抗菌药物临床应用指导原则的规定,但有相关文献或临床经验参考	不符合抗菌药物临床应用指导原则的规定,也没有相关文献或临床经验参考
用药监测	进行及时全面的相关监测	进行相对及时全面的监测	无相关指标的监测
联合用药	抗菌药物的联合应用有明确指征,联合使用 1 或 2 种抗菌药,有协同或相加作用	抗菌药物的联合应用有明确指征,联合使用 3 种抗菌药,有协同或相加作用	无明确指征,联合使用 3 种以上抗菌药,有拮抗作用

表 2 病原菌的检出及对替加环素敏感性

Tab. 2 Pathogenic bacteria and the sensitivity to tigecycline

病原菌	标本来源					检出 菌株	敏感 菌株	菌株 敏感率/%
	血液	痰液	引流液	尿液	脑脊液			
鲍曼不动杆菌	4	25	2	0	1	32	30	93.8
肺炎克雷白杆菌(产 KPC)	—	3	—	—	—	3	2	66.6
肺炎克雷白杆菌(ESBLs)	1	1	—	—	—	2	2	100.0
金黄色葡萄球菌	1	1	1	—	—	3	3	100.0
金黄色葡萄球菌(MRSA)	1	—	—	—	—	1	1	100.0
尿肠球菌	1	—	2	—	—	3	3	100.0
脑膜炎败血黄杆菌	—	1	—	—	—	1	1	100.0
阴沟肠杆菌	—	2	—	1	—	3	2	66.6
铜绿假单胞菌	—	2	—	—	—	2	—	—
弗劳地枸橼酸杆菌	—	—	—	1	—	1	—	—
嗜麦芽窄食单胞菌	—	2	—	—	—	2	—	—
合计	8	37	5	2	1	53	44	90.9

2.3.2 合理用药 根据替加环素合理应用判断标准进行合理用药的判断。除用药监测项外,替加环素应用的适应证、给药剂量、给药途径及联合用药项的合理性均高,结果合理 7 例(17.5%),基本合理 31 例(77.5%),不合理 2 例(5.0%),见表 3。

表 3 40 例患者用药合理性评价

Tab. 3 Rational evaluation of medication in 40 cases

项目	合理	基本合理	不合理
适应证	37	2	1
给药剂量	40	0	0
给药途径	40	0	0
用药监测	7	32	1
给药频次	40	0	0
给药疗程	38	0	2
联合用药	39	0	1

2.4 不良反应发生情况 40 例患者中发生不良反应 6 例,发生率15.0%。其中 4 例与替加环素有较明显的因果关系,表现为全身瘙痒、腹泻、恶心、呕吐等不适,通过减慢滴速和抗过敏对症治疗症状缓解,未对治疗产生影响。另 2 例患者表现为肝功能损伤:①例 1,男,58 岁,因“重症肺炎、呼吸衰竭、鼻咽癌放疗后”入院,痰培养为泛耐药肺炎克雷白杆菌感染,应用替加环素 50 mg,q12h(首剂加倍)联合磷霉素4 g,bid,抗感染治疗。患者原肝脏转氨酶正常(ALT 23 U·L⁻¹、AST 32 U·L⁻¹)、胆红素水平正常(总胆红素水平 10.4 μmol·L⁻¹、直接胆红素 6.0 μmol·L⁻¹、间接胆红素 4.4 μmol·L⁻¹),在抗感染治疗 9 d 后,患者肝酶升

高(ALT 241 U·L⁻¹、AST 146 U·L⁻¹),胆红素水平升高(总胆红素 113.4 μmol·L⁻¹、直接胆红素 88.1 μmol·L⁻¹、间接胆红素 25.3 μmol·L⁻¹),导致病情加重,属严重不良反应,经停药、降酶护肝治疗后患者肝酶、胆红素水平逐渐好转。②例 2,男,40 岁,因“外伤致全身多处挫伤、失血性休克”入院,重症支持治疗,患者右大腿截肢术、胸腰椎骨折固定术后 11 d 痰、血培养提示泛耐药鲍曼不动杆菌,予替加环素 50 mg,q12 h(首剂加倍)抗感染治疗。患者原肝酶正常(ALT 25 U·L⁻¹、AST 20 U·L⁻¹)用药后 3 d 患者的肝酶轻度升高(ALT 95 U·L⁻¹、AST 71 U·L⁻¹),未予特殊处理,用药 4 d 后患者肝酶进一步升高(ALT 164 U·L⁻¹、AST 251 U·L⁻¹),导致病情加重,属严重不良反应,经停药、降酶护肝等对症治疗后患者肝酶逐渐恢复正常。

3 讨论

替加环素临床上用于治疗成人复杂皮肤及软组织感染,包括阑尾炎、烧伤引起的感染、腹腔内的感染性脓肿、深部的软组织感染以及包括溃疡感染在内的成人复杂腹腔内感染等,都有较好疗效^[8],目前替加环素适应证还增加社区获得性肺炎。本次回顾性调查分析结果显示替加环素抗感染治疗有效率42.5%。治疗无效的主要原因为:①患者病情严重,几乎所有患者本身疾病危重。由于危重患者病情复杂,免疫功能受损,合并多脏器功能衰竭,使得抗感染疗效不佳,病情难以有效控制;②疗程不足,多数患者因病情重、预后不佳而放弃治疗,使得替加环素抗感染治疗的疗程不足,难以获得满意疗效;③细菌耐药性,本研究中共检出耐替加环素的菌株 4 例,分别为阴沟肠杆菌 1 株和产 KPC 肺炎克雷白杆菌 1 株以及全耐药鲍曼不动杆菌 2 株,

导致患者最终抗感染治疗失败。

替加环素对产 β -内酰胺酶类的耐药性细菌具有较好的抗菌活性,但对于铜绿假单胞菌的抗菌活性较弱,本研究结果与相关文献记载一致^[9]。检出的 3 株产 ESBLs 肺炎克雷白杆菌体外药敏试验均提示对替加环素敏感,其所致的肺部感染患者抗感染治疗有效。检出的 2 株铜绿假单胞菌株对替加环素均耐药。另有 2 例患者初始痰培养为多重耐药鲍曼不动杆菌,在使用替加环素抗感染治疗 8,15 d 后培养出铜绿假单胞菌,这有可能为使用替加环素后导致的二重感染^[10]。因此,为了减少耐药细菌的出现并维持替加环素的有效性,我院规定替加环素仅用于治疗确诊或高度怀疑细菌所致的感染,在获取病原学及药敏试验结果时根据结果选择或调整抗菌药物治疗。

本调查研究结果显示,替加环素的临床使用基本合理。用药监测方面,尽管多数患者缺乏系统、全面的抗感染治疗监测目标,但进行相对及时全面的监测,根据合理应用判断标准判断为基本合理。虽然国内外有较多研究报道泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染应用替加环素治疗有效的临床结果,由于说明书未记载血流感染的适应证,因此也判断不合理。不合理的因素主要有用药监测、联合用药和给药疗程,因不合理的因素是重叠的,因此不合理用药患者共 2 例,分别为:①1 例患者无明确指征,联合使用 4 种抗菌药物,包括亚胺培南/西司他丁、莫西沙星、伏立康唑,而替加环素的用药疗程只有 3 d,未有充分的更改抗菌药物理由而停用;②另 1 例患者泛耐药鲍曼不动杆菌血流感染,替加环素的用药时间为 29 d,同时抗感染疗效监测不到位,最终患者感染仍未有效控制。根据抗感染药物用药合理性判断标准,笔者认为临床医师在进行抗感染疾病的治疗过程中可以从适应证、给药剂量、给药途径、给药频次、给药疗程、用药监测、联合用药等方面规范医疗行为,促使抗菌药物的合理使用。

替加环素说明书中指出胃肠道反应是替加环素最常见的不良反应,如恶心、呕吐,发生率为 20% ~ 45%^[11];尚有变态反应、肝功能障碍及衰竭、胰腺炎及二重感染等不良反应,并指出替加环素相比其他感染治疗药物有更高的死亡风险。因此,本研究也特别关注替加环素在使用过程中的不良反应及死亡病例。有文献报道替加环素可引起严重腹泻^[12]。本研究中有 2 例患者出现腹泻不良反应,且患者在治疗过程中使用肠内营养液和多种抗菌药物未发生腹泻,使用替加环素后出现腹泻,判断腹泻主要与替加环素相关。医嘱给予蒙脱石散等辅助止泻治疗后症状缓解,未导致

住院时间延长。另 2 例患者使用替加环素后出现严重肝功能损伤,表现为肝转氨酶升高、胆红素升高,与使用替加环素有时间相关性,为可能相关,也可能是因为患者基础疾病较多、用药较多、病情进展等诸多因素叠加所致,经过停药和对症治疗后好转。有 10 例(25.0%)死亡病例,死亡原因不排除与重度感染及患者自身重度基础疾病有关。鉴于 FDA 两次对替加环素相关不良事件发出警告以及国内相关报道^[11],建议临床在使用该药过程中应密切关注,对于高风险人群权衡利弊,降低风险。

参考文献

- [1] 刘文杰,宗在伟,杨建楠,等. 抗生素替加环素的合成研究[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(10): 762-764.
- [2] OLSON M W, RUZIN A, FEYFANT E, et al. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(6): 2156-2166.
- [3] 梁慧,彭国钧,张薇,等. 米诺环素、替加环素对多重耐药菌的体外抗菌活性比较[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(5): 390-392.
- [4] DA SILVA L M, NUNES SALGADO H R. Tigecycline: a review of properties, applications, and analytical methods[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32(3): 282-288.
- [5] BRINK A J, BIZOS D, BOFFARD K D, et al. Guideline summary: appropriate use of tigecycline[J]. S Afr J Surg, 2012, 50(1): 20-21.
- [6] 许宏涛,唐曼娟,陈东科,等. 替加环素对临床常见菌的体外抗菌活性[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 104-110.
- [7] 韩锐,马吉,贾立华,等. 替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的 1 例病例分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(10): 785-786.
- [8] KANJ S S, WHITELOW A, DOWZICKY M J. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against Gram-positive and Gram-negative isolates collected from the Middle East and Africa between 2004 and 2011[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(2): 170-178.
- [9] 沈萍,魏泽庆,陈云波,等. Mohnarín 2011 年度报告: ICU 细菌耐药性监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5472-5477.
- [10] 陈子晞,王弋. 替加环素治疗铜绿假单胞菌的定植与感染[J]. 医药导报, 2014, 33(7): 911-912.
- [11] 李昱霖,梁志欣,王彬,等. 替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 111-115.
- [12] 张晋萍. 替加环素致严重腹泻 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(12): 660-661.