

# 柳州市妇幼保健院哌拉西林/他唑巴坦 治疗儿童肺炎合理性评价

欧人豪<sup>1,2</sup>, 余毅震<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 武汉 430030; 2. 广西壮族自治区柳州市妇幼保健院药学部, 柳州 545001)

**摘要** 目的 评价柳州市妇幼保健院应用哌拉西林/他唑巴坦(TZP)治疗儿童肺炎的合理性。方法 通过文献分析法和专家咨询法,构建TZP药物利用评价标准,并对柳州市妇幼保健院2014年1-12月儿科726例肺炎患者的TZP使用情况进行回顾性评价。结果 儿科肺炎患者使用TZP 726例中,经验用药556例,有效率91.0%;目标用药170例,有效率87.6%,且经验用药与目标用药有效率差异无统计学意义;在经验用药、用药频次、用药疗程等方面存在较多不足,符合评价标准率分别为49.5%、77.7%、73.0%;用药过程可疑药品不良反应发生率16.1%,主要为轻度胃肠道功能紊乱。结论 TZP治疗儿童肺炎有效,但应注意规范使用。

**关键词** 哌拉西林/他唑巴坦;药物利用评价;肺炎/儿童

**中图分类号** R978.1;R969

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2017)03-0288-05

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.03.011

为了解柳州市妇幼保健院儿科抗菌药物的应用管理状况,促进临床合理用药,笔者通过药物利用评价(drug use evaluation, DUE)标准体系,对儿科肺炎患儿常用的抗菌药物哌拉西林/他唑巴坦(piperacillin tazobactam, TZP),进行合理应用评价。DUE是临床药学工作的重要内容之一,对促进临床安全、有效、适宜地使用药物进行治疗有重要意义。DUE的实施一般过程包括8个基本步骤<sup>[1]</sup>,本研究为阶段性研究,仅进行到第五步,即评价药物利用结果,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 评价指标体系的构建** TZP药物利用评价标准体系的构建主要采用文献分析法和专家咨询法。根据TZP药品说明书、参考文献[1-2]、《中国国家处方集》<sup>[3]</sup>、《中华人民共和国药典·临床用药须知》<sup>[4]</sup>、《临床抗感染药物治疗学》<sup>[5]</sup>、《抗菌药物临床应用管理办法》<sup>[6]</sup>等,并结合该院实际情况初步建立儿童肺炎患者TZP的DUE标准草案。然后向该院和柳州市其他医院长期从事临床医学、护理学、药学和医院感染控制的20位专家进行两轮咨询,根据专家合理意见完善TZP的DUE标准(表1)。

**1.2 研究对象及评价方法** 对2014年1-12月儿科

科所有出院第一诊断为肺炎的病历,利用等距抽样法抽取三分之一共1 055份备查,将其中使用TZP的726份病历作为研究对象。根据DUE标准建立调查表,对以上病历进行回顾性调查,统计分析临床用药实际与评价指标的符合率,以评价TZP在小儿肺炎应用中的合理性。

**1.3 疗效评价标准** 治愈或显效为同时符合以下4项者:①咳嗽明显减轻,一般情况良好;②连续3 d体温正常;③肺部啰音消失;④X线胸片示炎症明显吸收。好转:以上4项有一项不符合者<sup>[8]</sup>。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS18.0版软件对计数资料进行统计分析, $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 DUE标准的确定** 文献分析法确定TZP的DUE标准草案,共有用药指征、用药情况、用药过程监测和治疗结果4个一级评价指标,以及经验治疗、目标菌治疗、处方权限等16个二级评价指标。经两轮专家咨询后,增加4个二级指标,分别为用药禁忌、换用其他抗菌药物、联合用药、药物相互作用,并在用药剂量方面,增加超体质量儿童参照成人用量时的具体剂量。见表1。

### 2.2 实证研究

**2.2.1 研究对象一般情况** 726例使用TZP的肺炎患儿,出院第一诊断均为支气管肺炎或社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)。男472例(65.0%),女254例(35.0%);年龄1个月~7岁,其中 $\leq 1$ 岁459例(63.2%), $> 1 \sim 5$ 岁261例

收稿日期 2016-04-19 修回日期 2016-05-20

**作者简介** 欧人豪(1974-),男,广西宾阳人,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。E-mail: lzorh.6003@163.com。

**通信作者** 余毅震(1965-),男,安徽岳西人,教授,博士,主要研究方向:儿童青少年卫生保健。电话:027-83692709, E-mail: yuyizhen650@163.com。

(36.0%) , >5 ~ 7 岁 6 例(0.8%)。院前使用抗菌药物者 420 例(57.9%) ; 院前病程 ≥ 3 d 者 644 例(88.7%) ; 重症 88 例(12.1%)。

**2.2.2 用药依据** 无使用禁忌证。经验治疗和目标菌治疗分别为 556 和 170 例,符合用药指征标准率分别为 49.5%(275/556)和 100.0%(170/170)。

**2.2.3 用药情况** 处方权限、用药前皮试、给药途径、溶媒选择、肾功能不全时剂量调整、药物相互作用等符合标准率均 100.0% ; 每次滴注时间、初始疗效评价、

出院序贯治疗等符合标准率分别为 92.3%(670/726) , 98.6%(716/726) 和 93.9%(263/280) ; 用药频次、用药疗程、联合用药和换用其他抗菌药物等方面符合标准率较低,分别为 77.7%(564/726) , 73.0%(530/726) 、57.6%(19/33) 和 48.3%(29/60)。TZP 疗程 1 ~ 24 d,平均(6.12 ± 5.21) d。其中 1 ~ 4 d 者 181 例, >4 ~ 7 d 者 376 例, >7 ~ 10 d 者 129 例, >10 d 者 40 例。

表 1 TZP 药物利用评价标准

一级评价指标	二级评价指标	评价依据
用药指征	禁忌证	青霉素或哌拉西林他唑巴坦皮试阳性者禁用
	经验治疗	细菌学检查结果阴性,但血清 WBC + N%、CRP、PCT 有一项较正常值升高
	目标菌治疗	有细菌学检查和药敏结果支持
用药情况	处方权限	限主治以上职称医师使用,住院医师使用不得超过 24 h
	用药前皮试	用药前用青霉素或 TZP 作皮肤过敏试验且应有结果判断
	给药途径	静脉滴注或静脉输液泵注射
	溶媒选择	限 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液
	每次滴注时间	不少于 30 min
	剂量与频次	以 TZP 复合物计算:1 ~ 9 个月儿童 90 mg · kg <sup>-1</sup> , q8h;9 个月以上,且体质量 ≤ 40 kg、肾功能正常儿童,112.5 mg · kg <sup>-1</sup> , q8h;体质量 > 40 kg、肾功能正常,儿童剂量同成人,即 4.5 g, q8 h, 或 3.375 g, q6 h
	用药疗程	≥ 5 d 并在临床症状缓解或体温恢复正常后继续 48 h,除非换用其他药物
	联合用药	根据病原体检查结果、药物抗菌谱、作用机制、不良反应等正确联合使用其他抗菌药物
	换用其他抗菌药物	用法用量合理而初始治疗 72 h 后症状无改善,或一度改善又恶化,或细菌培养及药敏结果提示耐药菌感染,且治疗无进展
	肾功能不全时剂量调整	对肾功能不全儿童未有具体剂量说明,但内生肌酐清除率小于 40 mL · min <sup>-1</sup> 者应视情况酌减
	药物相互作用	除上述溶媒外,不宜与其他药物混合滴注或注射;与肝素等抗凝药合用需监测凝血功能;与丙磺舒合用需调整剂量或给药间隔
	初始疗效评价	用药后 48 ~ 72 h 应对疗效进行评价,以便采取下一步措施
	出院序贯治疗	好转而未痊愈出院者应带药治疗,且符合序贯疗法,住院期间换用其他抗菌药物者除外
用药过程监测	病原体检测	①用药前 72 h 内取痰或肺泡灌洗液作细菌培养,全身症状严重者加血培养,阳性者作药敏试验;初始治疗失败者重复病原学检查。②怀疑真菌感染或长期用药者检测血清真菌葡聚糖,阳性时作真菌痰涂片和培养、药敏试验。③ ≥ 3 个月龄者,检测血清肺炎支原体(MP)抗体滴度。④常规作呼吸道病毒七联检测[呼吸道合胞病毒、流感病毒(甲、乙型)、腺病毒、副流感病毒(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型)]
	生化指标监测	①用药前 48 h 内对血常规、CRP、PCT 均作检测,在治疗过程中根据病情需要进行复检。②用药前 48 h 内对肝肾功能进行检测
治疗结果	药品不良反应监测	发生可疑的相关不良反应时,应根据规定报告,并有正确处理措施
	疗效评价	治愈或显效为同时符合以下 4 项:①咳嗽明显减轻,一般情况良好;②连续 3 d 体温正常;③肺部啰音消失;④X 线胸片示炎症明显吸收。好转:以上 4 项有一项不符合者

WBC. 白细胞计数;N%. 中性粒细胞百分比;CRP. C 反应蛋白;PCT. 血清降钙素原;MP. 肺炎支原体;q8h. 每 8 h 1 次;q6h. 每 6 h 1 次;部分实验室检查正常值:①WBC<sup>[7]</sup>, 婴儿(1 ~ 12 个月):(11 ~ 12) × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 儿童和青少年(1 ~ 18 岁):(8 ~ 10) × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>;②N%<sup>[7]</sup>, 婴儿(1 ~ 12 个月):31% ~ 40%, 儿童和青少年(1 ~ 18 岁):50% ~ 70%;③CRP: ≤ 10 mg · L<sup>-1</sup>;④PCT: ≤ 0.05 ng · mL<sup>-1</sup>, 其中 CRP 和 PCT 为医院实验室给出的参考值

**2.2.4 用药过程监测** 相关病毒、真菌、细菌和 MP 抗体检测符合标准率分别为 100% (726/726), 100% (23/23), 97.5% (708/726), 82.2% (486/591)。病毒检出株以呼吸道合胞病毒为主(43 例, 占 75.4%), 其次为巨细胞病毒(9 例, 占 15.8%), 其他为腺病毒(3 株)和 EB 病毒、副流感病毒(各 1 株), 病毒检出率 7.9% (57 例), 其中病毒和细菌同时检出者 24 例(占 3.3%)。MP 抗体检测阳性 19 例, 占应检测病例(591 例)的 3.2% (19/591)。真菌检测阳性 5 例, 占应检测病例(23 例)的 21.7%。170 例患儿共分离细菌 239 株, 以肺炎克雷白杆菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性菌为主, 具体分布、构成及耐药率分别见表 2 和表 3。

表 2 239 株分离菌的分布及构成比

检出菌	菌株数	构成比/%	检出菌	菌株数	构成比/%
肺炎克雷白杆菌	74	31.0	产酸克雷白杆菌	10	4.2
大肠埃希菌	46	19.2	肺炎链球菌	8	3.3
铜绿假单胞菌	38	15.9	其他	32	13.4
沙雷菌属	19	7.9	合计	239	100.0
金黄色葡萄球菌	12	5.0			

血常规、CRP、PCT 均检测的符合标准率为 78.8% (572 例), 肝肾功能均检测的符合标准率为 98.3% (714 例)。发生可疑药品不良反应共 117 例, 发生率 16.1% (117/726), 主要为胃肠道功能紊乱, 如腹泻或排稀便等, 占 94.0% (110/117), 其他有皮疹 4 例, 荨麻疹、二重感染、药物热各 1 例。

**2.2.5 治疗结果** 将治愈/显效和好转合计为有效, 则总有效率为 90.2% (655/726), 其中经验用药和目标用药患儿的治愈/显效率、好转率和有效率见表 4。经  $\chi^2$  分析, 两者治愈/显效率差异有统计学意义 ( $P = 0.032$ ), 而有效率差异无统计学意义 ( $P = 0.197$ )。经验用药和目标用药患儿因疗效欠佳而换药分别为 6.7% (37/556) 和 11.8% (20/170); 因自动出院而未

好转者分别有 11 和 1 例。

3 讨论

**3.1 TZP 用于儿童 CAP 的指征** 经验用药除根据个人经验外, WBC、N%、CRP、PCT 等实验室指标也是重要参考依据, 因本研究对象多为婴幼儿, 入院前多用过抗菌药物, 且病情多为轻症, 以上指标有时升高不明显或为正常, 考虑到可操作性, 以实验室提供的正常参考值为判断折点, 大于正常值即认为细菌感染可能性较大, 结合临床并根据近年本院儿科临床分离菌的构成和耐药情况, 可给予经验治疗。从调查结果来看, 经验用药符合标准率仅 49.5%, 分析其原因, 主要有: ①院前病程 > 3 d, 即使实验室指标正常, 临床医师仍考虑存在继发细菌感染的可能性; ②细菌培养为阴性, 多考虑院前使用抗菌药物造成的假阴性。对轻症感染者过多予以抗菌药物经验治疗, 会造成药物浪费, 导致药物不良反应增加和患者经济负担加重, 并增加耐药菌产生的风险。

目标治疗病例中有 153 例初始为经验用药, 后获细菌学检查和药敏试验结果支持。目标治疗的病例治愈/显效率较经验用药者高, 说明药敏结果确实有助于提高用药针对性。符合目标菌治疗的比例仅 23.4%, 提示相当部分儿童 CAP 是否为非细菌感染, 值得深入研究。

**3.2 TZP 用药情况** TZP 属于限制使用级抗菌药物, 限于主治医师以上医师使用, 主治医师以下需上级授权方可使用。TZP 虽为限制使用级抗菌药物, 但近年来在柳州市妇幼保健院儿内科用量位居所有抗菌药物之首, 其原因可能是: ①TZP 为广谱抗菌药物, 在柳州市妇幼保健院对儿科常见病原菌抗菌作用优良, 如表 3 所示; ②住院患儿病情较重, 且多已在门诊或外院用过其他抗菌药物, 从经验治疗角度看, 临床倾向于使用更高级的抗菌药物; ③目前临床多用国产 TZP, 价格较低廉, 且对儿童安全性较高; ④即使细菌培养及药敏试验结果提示病原菌对非限制使用级药物如哌拉西林、头孢唑啉、头孢曲松、头孢呋辛等敏感, 但在开始使用 TZP 进行经验治疗并取得疗效后, 患儿家属甚至临

表 3 主要检出菌对 9 种儿科常用抗菌药物的耐药率

检出菌	TZP	头孢他啶	头孢曲松	哌拉西林	头孢唑啉	头孢呋辛	头孢西丁	阿莫西林/克拉维酸	美罗培南
肺炎克雷白杆菌	10.8	25.7	35.1	39.2	36.5	36.5	4.1	28.4	0.0
大肠埃希菌	0.0	37.0	56.5	73.9	—	58.7	2.2	34.8	0.0
铜绿假单胞菌	7.9	5.3	—	21.1	—	—	—	—	—

床医师并不愿意更换用非限制性抗菌药物,而且多数患儿住院 5~7 d 后即好转或治愈出院,在药敏结果出来时,基本已好转。

表 4 TZP 经验用药和目标用药治疗结果比较

用药类别	例数	治愈或显效		好转		有效率/%
		例	%	例	%	
经验用药	556	308	55.4	198	35.6	91.0
目标用药	170	110	64.7	39	22.9	87.6
$\chi^2$			4.620		9.506	1.666
<i>P</i>			0.032		0.002	0.197

TZP 为时间依赖型抗菌药物,通过延长每次输注时间或增加给药频次,可明显提高疗效<sup>[9-10]</sup>,有 56 例所用溶媒量过少或设定滴速过快,使持续滴注时间 < 30 min,可能影响疗效。

有 17 例出院所带抗菌药物不符合序贯疗法,其中 16 例不符合细菌学检查结果,1 例已提示为致过敏药物。说明少数医师对患者整体用药情况缺乏详细了解,存在疏忽现象。

对多数病例在初始治疗 3 d 内及时进行治疗评价,有助于调整用药方案,仅有 3 例改用 TZP 时,未对换药后的疗效作出评价,有 11 例因自动出院疗程不足 3 d,无法评价疗效。

用药频次不合理表现在由每 8 小时 1 次改为每 12 小时 1 次,主要因为部分患者家属对夜间输液有意见,且夜班护士较少,按每 8 小时 1 次操作有一定困难。虽有以上客观原因,但在一定程度上反映了部分医护人员对抗菌药物药动学/药效学(PK/PD)理论重视不够。因 TZP 血浆半衰期约 1 h,根据 PK/PD 理论<sup>[10]</sup>,应增加给药次数或延长滴注时间,使体内血药浓度大于最小抑菌浓度的持续时间延长,维持在给药间歇的 40%~50%,才达最佳杀菌效果。

用药疗程不足主要是患儿家长因各种原因未遵医嘱坚持要求出院。其原因与患儿病情、家长对疾病转归的认知或其经济状况有关,可能也与医师对住院疗程和序贯疗法的认知有关。建立规范的临床路径,给予患儿和家属充分必要的健康教育和关怀,有助于提高患者治疗依从性。

有 13 例 TZP 分别与头孢他啶、头孢曲松和头孢硫脒等头孢菌素类合用,两者作用机制相同,且 TZP 抗菌谱基本覆盖头孢他啶、头孢曲松和头孢硫脒敏感菌株,联用不合理。1 例药敏试验对头孢西丁敏感,对 TZP 耐药,仍联用,亦不合理。

因疗效不佳,有 29 例由 TZP 改用头孢他啶,从抗

菌谱、作用机制及药敏结果来看存在不合理。25 例由 TZP 改用美罗培南,后者较 TZP 具有更广的抗菌谱和更强的抗菌作用<sup>[11]</sup>,对经 TZP 治疗而疗效不佳的严重病例换用美罗培南有其合理性。

3.3 用药过程监测情况 在细菌学、相关病毒和 MP 排查上绝大多数病例均符合评价标准,说明临床对病原体检测较重视。但对细菌培养结果阴性的病例,不应过多考虑为假阴性;对细菌培养及药敏结果与临床治疗结果不符的病例,则有必要考虑污染菌或定植菌造成假阳性的可能<sup>[12]</sup>。

因仅靠 WBC、N%、CRP 或 PCT 其中的一项来确定细菌感染的特异性和敏感性不理想<sup>[13]</sup>,对这些指标进行综合评估可能有助于提高判断准确性<sup>[14]</sup>,故建议血常规、CRP 和 PCT 均作检测。调查结果显示符合率不高,其中费用较高的 PCT 检测率较低,这可能与临床医师的认识和是否医保付费有关。

在所有发生的可疑不良反应中,大部分为腹泻、排稀便等胃肠道功能紊乱,与文献[15]报道有差异。可能是少部分 TZP 从胆汁排泄,对肠道正常菌群产生影响,婴幼儿胃肠道调整功能较差因而易发生。

3.4 治疗结果 从治疗结果来看,目标用药的治愈/显效率比经验用药高,而自动出院率较低,说明目标用药针对性强,有助于提高疗效和患儿的治疗依从性。两者有效率均较高,说明 TZP 在治疗儿童 CAP 上有较好的应用价值。因所有患儿均采取综合治疗措施,对于不符合经验用药指征的病例,即使治疗有效,TZP 是否起到应有的作用,值得探讨。

4 建议

4.1 完善细菌学检查,谨慎解读检查结果 应规范采样操作方法和标本转运流程,以避免标本污染或失效,必要时连续 2 次以上采样送检。对痰标本应进行涂片镜检,采用定量或半定量检测法,以提高准确率。在解读细菌检测结果时,应结合本地细菌流行病学、实验室检测指标和临床症状综合判断,避免误读或过度解读。

4.2 合理运用 WBC、CRP、PCT 等实验室指标 建议在入院初期尽快完善 WBC、CRP、PCT 等的检测,结合个体的具体情况进行综合分析<sup>[14,16]</sup>,对 PCT 正常或轻度升高的病例,根据专家建议<sup>[17]</sup>,可以不使用抗菌药物。

4.3 加强抗菌药物应用管理 儿科住院医师应熟识常用抗菌药物的药理、药动学,包括 PK/PD 理论,合理使用抗菌药物;临床药师亦应深入临床,协助抗感染治疗方案的制订,以达更好的治疗效果。