

我院门诊抗菌药物应用分析

徐 涛, 陈敏玲, 张顺国, 沈安乐 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心药剂科, 上海 200127)

[摘要] 目的 了解我院门诊抗菌药物的使用情况。方法 抽取我院 2009 年 1~12 月门诊处方 747 031 张统计抗菌药物使用情况, 并评价用药合理性。结果 抗菌药物使用处方占统计处方的 53.26%, 共使用抗菌药物 9 类 41 个品种; 头孢菌素类占抗菌药物 DDDs 最高为 52.37%, 其次是大环内酯类为 32.48%。联合用药占抗菌药物处方 23.76%。DDD_s 前 10 位的注射用抗菌药物有 4 种 $DUI > 1.0$, 口服用抗菌药物有 1 种 $DUI > 1.0$ 。结论 我院门诊抗菌药物的使用基本合理, 但仍然存在一些问题, 应进一步加强抗菌药物的应用, 使用药更加安全、有效。

[关键词] 抗菌药物; 药物利用; 合理用药

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2010)06-0456-04

Analysis of antibiotics for pediatric in outpatient department in our hospital

XU Tao, CHEN Minling, ZHANG Shun-guo, SHEN An-le (Department of Pharmacy, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To study the use of antibiotics for pediatric in outpatient department in our hospital. **Methods** 747 031 prescriptions of pediatric outpatient from January to December of 2009 were randomly collected. **Results** Antibiotics took up 53.26% of the total prescriptions and 9 kinds with 41 varieties were used. Cephalosporin medicines took up 52.37% of antiinfection agents DDD_s. Macrolide medicines was 32.48%. The compound administration of antibiotics was 23.76%. DUI of 4 kinds antibiotics in top 10 intravenous injection of DDD_s was higher than 1.0. DUI of 1 kind oral use of antibiotics was higher than 1.0. **Conclusion** The antibiotics were rationally used for pediatric in outpatient department in our hospital, but it still has some problems which should be further standardized.

[Key words] antibiotics; drug utilization; rational drug use

为了解我院门诊抗菌药物使用情况, 加强临床用药的安全性、有效性、合理性, 为合理使用抗菌药物提供依据, 本文对我院门诊处方抗菌药物使用情况进行调查分析。

1 资料与方法

利用 PASS 系统统计我院 2009 年 1~12 月全部门诊处方 747 031 张, 记录患儿年龄、抗菌药物名称、数量、日剂量、用药总量、用药天数及联合用药情况并分析我院门诊抗菌药物应用合理性。经统计患儿平均年龄为 27.2 月, 以此年龄患儿作参照对象, 对处方中抗菌药物的使用采用世界卫生组织 (WHO) 推荐的限定日剂量 (DDD)、用药频度 (DDD_s) 及药物利用指数 (DUI) 作为评价依据进行分析^[1]。本文 DDD 值均以 WHO 推荐的限定日剂量 (DDD)、药品说明书规定的日剂量为准, 计算用药频度 (DDD_s)。DDD_s = 总用药量 / DDD, DUI = DDD_s / 总用药天数, $DUI \leq 1.0$, 药物使用基本合理。

2 结果

2.1 抗菌药物使用情况 747 031 张处方中, 使用抗菌药物处方 397 869 张, 占处方总数的 53.26%, 抗菌药物总金额占处方总金额的 37.44%, 共使用 9 类 41 个品种, 抗菌药物静脉给药处方 196 018 张, 占处方总数的 26.24%, 口服给药处方 201 851 张, 占处方总数的 27.02%。

2.2 抗菌药物使用频率和利用指数

2.2.1 排名前 10 位的抗菌药物利用情况 排名前 10 位的注射用抗菌药物利用情况结果见表 1; 排名前 10 位的口服抗菌药物利用情况结果见表 2。

2.2.2 各类抗菌药物 DDD_s 排序 所应用的各类抗菌药物中, 用药频率最高的是头孢菌素类, 依次为大环内酯类、林可霉素类、青霉素类, 结果见表 3。

2.3 抗菌药物联合用药情况 在统计的处方中, 单一使用抗生素的处方 303 336 张, 占抗菌药物处方的 76.24%; 二联用药处方 90 515 张, 占抗菌药物处方的 22.75%, 联用情况见表 4。三联抗菌药物处方 4 018 张, 多为血液肿瘤科处方, 在二联基础上加用口服抗菌药物治疗。例如急性淋巴性白血病患者感

[作者简介] 徐 涛 (1975-), 男, 大学本科, 主管药师。E-mail: taoyuan@163.com.

染,在静脉滴注头孢他啶 + 阿米卡星注射液的基础上 口服头孢克洛。

表 1 注射用抗菌药物(前 10位)使用频率和利用情况

药品名称	DDD(g)	用药总量(g)	用药天数(d)	DDDs	DDDs排序	DUI
头孢哌酮钠	3	254 737.9	87 539	84 912.6	1	0.97
头孢硫脒	1	44 391.4	46 728	44 391.4	2	0.95
头孢替安	4	84 437.8	19 366	21 109.4	3	1.09
头孢噻肟钠	4	38 251.2	13 100	9 562.8	4	0.73
青霉素钠	3.6	28 157.8	9 656	7 821.6	5	0.81
阿奇霉素	0.5	3 857.8	7 348	7 715.5	6	1.05
克林霉素	1.8	11 231.4	6 178	6 239.7	7	1.01
头孢他啶	4	17 140.8	4 201	4 285.2	8	1.02
阿莫西林 / 克拉维酸钾	1	3 148.8	4 037	3 148.8	9	0.78
美洛西林钠	6	16 406.4	2 940	2 734.4	10	0.93

表 2 口服抗菌药物(前 10位)使用频率和利用情况

药品名称	DDD(g)	用药总量(g)	用药天数(d)	DDDs	DDDs排序	DUI
阿奇霉素	0.3	58 424.3	234 636	194 747.5	1	0.83
头孢克洛	1	139 147.2	151 247	139 147.2	2	0.92
头孢哌酮酯	0.5	60 984.0	134 031	121 968.0	3	0.91
克林霉素磷酸酯	1.2	127 526.4	156 282	106 272.0	4	0.68
乙酰麦迪霉素	1.2	94 694.4	111 144	78 912.0	5	0.71
头孢丙烯	1	48 728.6	51 839	48 728.6	6	0.94
克拉霉素	0.5	10 051.2	16 803	20 102.4	7	0.75
红霉素	1	11 496.0	13 851	11 496.0	8	0.83
磺胺甲噁唑	2	17 252.4	8 062	8 626.2	9	1.07
头孢拉定	2	14 472.0	10 641	7 236.0	10	0.68

表 3 各类抗菌药物 DDDs排序情况

序号	类别	DDDs	占抗菌药物比例(%)
1	头孢菌素类	506 346.0	52.37
2	大环内酯类	314 062.1	32.48
3	林可霉素类	112 511.7	11.64
4	青霉素类	21 870.1	2.26
5	磺胺类	8 626.2	0.89
6	硝基咪唑类	2 229.8	0.23
7	氨基糖苷类	668.2	0.07
8	万古霉素类	307.0	0.03
9	碳青霉烯类	291.6	0.03

表 4 两种抗菌药物(前 10位)联用情况

序号	联用方式	处方数(张)
1	注射用头孢哌酮 + 头孢克洛干混悬剂	17 923
2	注射用头孢替安 + 阿奇霉素混悬剂	15 432
3	头孢硫脒 + 头孢丙烯干混悬剂	14 769
4	注射用头孢噻肟 + 头孢克肟颗粒剂	10 467
5	头孢他啶 + 阿米卡星注射液	6 785
6	阿莫西林 / 克拉维酸钾 + 青霉素钠	5 936
7	青霉素钠 + 美洛西林钠	4 579
8	注射用头孢替安 + 克林霉素磷酸酯颗粒	3 321
9	阿莫西林 + 克拉霉素	2 921
10	注射用头孢噻肟 + 头孢克洛干混悬剂	2 468

2.4 不合理用药分析

2.4.1 给药时间不合理 青霉素、常用头孢菌素类

(除头孢曲松外)属半衰期快速消除类杀菌性抗生素,杀菌作用主要取决于其血药浓度高于最低抑菌浓度的时间,使用原则上应 3~ 4个半衰期给药 1次,日总剂量分 3~ 4次给予^[2]。本次调查中,此类抗生素注射使用 98.27%为 1次/d 不符合时间依从型抗生素药动学、药效学特点。

2.4.2 使用抗菌药物指征不明确 在研究中发现部分处方临床诊断为痤疮、手足口病、感冒、腹痛待查,均使用抗菌药物。

2.4.3 给药剂量和给药次数不合理 在研究中发现我院静脉用抗菌药物的使用剂量偏大,99.13%为 1日量 1次给药。口服抗菌药物使用剂量偏小,特别存在于外科、骨科等科室,例如 20 kg 患儿口服头孢克洛 50 mg/次,每日 3次。同时部分处方给药次数不合理例如阿奇霉素每日给药 3次,头孢地尼每日给药 3次等。

2.4.4 溶媒选择不合理 青霉素、头孢菌素类抗菌药物,选用葡萄糖类注射液为溶媒配伍,会使效价降低,因此宜选用对其稳定性较好的 0.9%氯化钠为溶媒,但在本次研究中发现 37.8%的处方选用葡萄糖注射液做为溶媒。此外我们在研究中还发现部分溶媒规格选择错误,造成浓度过高,易产生不良反应,例如 300 mg克林霉素溶解在 50 ml葡萄糖中。

3 讨论

3.1 我院抗生素使用基本合理 从统计结果看 2009 年我院门诊抗菌药物使用率为 53.26%, 高于一般人群抗菌药物 25% ~ 33% 的比例, 略高于卫生部要求的 50% 的标准, 但低于全国儿童抗生素使用平均水平 73.50%^[3]。我院门诊抗菌药物使用 76.24% 为非限制使用类抗菌药, 符合《抗菌药物临床应用指导原则》的要求。在研究中发现 $DU \geq 1.0$ 的抗菌药物仅有 5 种, 提示此 5 种药品用药量偏大, 可能存在不合理现象; 85.36% 的抗菌药物 $DU < 1.0$ 表明我院大部分抗菌药物使用基本合理。

3.2 合理的抗菌药物选择 作为儿童专科医院, 我院对抗菌药物的选择有严格规定, 从表 1、2、3 显示我院门诊抗生素使用主要以头孢菌素类为主, 其次是大环内酯类。注射用抗菌药物 DDD_s 排序第一的为头孢唑林, 前十位中头孢菌素类占 5 种, 青霉素类占 3 种, 克林霉素类和大环内酯类各 1 种。口服类抗菌药物 DDD_s 排序第一为阿奇霉素, 前十位中大环内酯类和头孢菌素类各 4 种。

头孢菌素由于临床疗效高、毒性小、特别是有明确的儿童用法用量, 因此在我院被广泛应用, 此外阿奇霉素在组织和细胞内浓度比同类药物浓度高, 作用持久, 疗效显著, 适用于敏感菌所致的呼吸道、肺部、口咽部感染, 对支原体和衣原体感染有效, 患儿用药依从性较好, 临床也广泛应用, 但注射用阿奇霉素的儿童用药安全性尚未确立, 我院将其列为限制使用类抗菌药物, 因此此类抗生素多为口服给药。林可类多用于骨科和青霉素过敏的革兰阳性菌感染。

根据儿童独特的生理特点及对药物具有的特殊反应性, 氨基糖苷类抗生素有一定的耳、肾毒性, 儿童慎用, 我院将此类药品列入特殊管理药品, 但在治疗某些疾病中有其突出的临床疗效, 因此有一定用量。其他抗生素, 如喹诺酮类抗生素 (在动物试验中可引起幼龄动物软骨关节病变的不良反应) 虽然疗效确切, 但应尽量避免应用, 因此我院门诊无此类药品。万古霉素、去甲万古霉素等, 若临床有明确应用指征且又无其它毒性低的抗菌药物可供选择, 方可选用, 例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 感染。使用万古霉素同时需要治疗中密切监测血药浓度, 做 TDM, 个体化给药。

3.3 合理的联合用药 由表 4 显示我院门诊抗生素联用 50% 为序贯疗法, 旨在增强患者的依从性。在应用过程中临床提出 β -内酰胺类特别是头孢菌素与大环内酯类联用是否合理, 有资料表明, 二者联合应用, 旨在增加抗菌覆盖面, 尤其是提高非典型病

原体的抗菌活性。大环内酯类抗生素细胞内浓度高, 对细胞内病原体 (如支原体) 有良效, β -内酰胺类抗生素作用于细胞壁, 二者作用部位不同, 所以产生拮抗作用的可能性很小^[4]。

在门诊抗菌药物联合应用应遵循以下原则: 致病菌不明的严重感染; 单一药物不能有效控制的混合感染; 单一药物不能有效控制的严重感染; 单一药物不能有效控制的多重耐药菌株感染; 需要长期用药并防止细菌产生耐药性的感染。因此, 单一抗菌药物即可有效的情况下, 不主张联合用药。若是单一抗菌药物不能控制, 采用联合用药, 宜选用协同或相加抗菌作用的药物; 应将毒性大的抗菌药物剂量减少; 密切注意不良反应。

3.4 严格把握适应证 我院为儿童专科医院, 以呼吸道感染, 腹泻, 咳嗽, 发热等为主。但小儿上呼吸道感染, 约 80% 为病毒所致^[5], 抗生素的使用不能改变疾病的病程和预后, 更不应该用来预防细菌感染^[6]。但是儿科临床上上呼吸道感染抗生素的误用非常严重, 它不仅引起细菌耐药, 而且严重影响小儿的健康, 已被台湾的一项研究所证实^[7], 此外儿童感染性腹泻约有 63% 为轮状病毒和产毒肠杆菌感染, 使用抗生素既不能缩短病程, 亦不能减轻腹泻症状, 反而导致耐药菌株和二重感染的发生^[8]。患儿怀疑为细菌感染时可先做细菌学检查及药敏检查, 化验大便常规及临床诊断对用药尤为重要, 对轻型胃肠性的沙门菌感染不主张用抗菌药物, 因它可抑制肠道正常菌群^[5]。因此患儿就诊时根据症状、体征及血常规、尿常规等实验室检查结果, 可以初步判断是否细菌感染, 避免盲目使用抗生素, 临床医生在使用抗菌药物时, 一定要严格遵守《抗菌药物临床应用指导原则》。

3.5 重视抑菌耐药性 由于细菌耐药性与抗菌药物使用频率之间存在正相关因素, 长期使用抗菌药物可能导致耐药菌株增加, 使抗感染治疗更加困难。2009 年我院微生物室提供数据显示, 革兰阳性菌比例 64.8% 大于革兰阴性菌 34.5%, 临床常见革兰阳性菌与 2008 年基本相同, 前三位分别是链球菌、肠球菌和葡萄球菌, 但耐药率却进一步增加, 特别是对青霉素和头孢菌素的耐药率较高, 这与我院抗菌药物使用品种、频率有关, 同时耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 也占有一定比例, 对此类药物应首选万古霉素治疗。革兰阴性菌位列前三位的分别是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌, 对二、三代头孢的耐药率高达 46.2% ~ 76.9%。由于门诊患儿治疗时间短, 无法根据药敏试验采取给药方案, 在抗菌药物选择上应遵循以下原则: ①能选用窄

谱的药物不应用广谱的药物; ②不要长期滥用广谱抗生素; ③可用一种药物时不应选用两种或多种药物; ④经验治疗已获得确切的临床效果时, 不必急于更改。另外儿童专科医院中大肠埃希菌和克雷伯菌属产 ESBLs 的发生率一直居高不下, 儿童患者由于免疫器官发育还不健全, 抵抗力较低, 极易引起感染, 感染后又常接受三代头孢菌素的治疗。多种因素使得儿童患者易感染产 ESBLs 菌。我院 ESBLs 株在检出的大肠埃希菌中的检出率高达 52.9%, 较国内外^[9]其他报道显著增高, 所以临床应严格掌握和控制使用第三代头孢菌素, 产生 ESBLs 的可选用敏感性较高的碳青霉烯类(耐药率小于 20%), 其中亚胺培南保持着较强大的抗菌作用^[10]。

从上述结果看出, 2009 年我院抗菌药物使用基本合理, 但也存在部分用药过度、品种集中的问题, 我院应根据相关数据分析制定相关措施强化临床对抗菌药物的正确、合理应用, 应重点关注细菌耐药性的问题。严格遵循《抗菌药物临床应用指导原则》和《抗菌药物儿科临床合理应用指导意见》^[11] 制定正确的治疗方案, 从而使抗菌药物应用更趋于合理。

【参考文献】

[1] 邹 豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品 DDD 排序分析的原理

(上接第 417 页)

膦 醋酸钡 (II) 及二(三苯基膦)氯化钡 (II), 同样, 前者反应时间长 (32 h), 收率也仅为 21%; 后者收率较高, 达到 80%。

作者综合参考文献^[6-9]方法, 考虑到芳硼酸制备的难易和成本等因素, 选用了文献^[6]报道的芳硼酸 4 和对碘苯甲酸甲酯的原料组合方法, 但将 Suzuki 偶联催化剂由四(三苯基膦)钯 (0) 改为相对价廉易得的三苯基膦和醋酸钡 (II), 反应溶剂由甲苯改为甲苯-正丙醇 (8: 1) 混合溶剂, 碱由固体 K₂CO₃ 改为 Na₂CO₃ 水溶液。结果, Suzuki 偶联反应收率由 33% 提高到 91.1% ~ 96.7%, 反应时间由 7 h 缩短为 4 h。

另外, 在 4'-烷氧基-1, 1'-联苯-4-硼酸 (4) 的合成中, 除了将溴-金属锂交换反应试剂由文献^[6]使用的仲丁基锂改为更为价廉易得的正丁基锂外, 还通过控制反应时间、温度和正丁基锂滴加速度等实验操作而有效抑制了 4'-烷氧基-4-锂-1, 1'-联苯自身偶联产物的生成。结果, 多批次反应收率稳定且高达 91.4% ~ 98.4%。因此, 该合成路线具有反应时间短、操作简便及收率高等优点。

及应用 [J]. 中国药房, 1996 7(5): 215.

[2] 李 芳. 160 例婴幼儿肺炎抗生素应用方法与疗效关系的探讨 [J]. 中国实用儿科杂志, 1997, 12(2): 100

[3] 杨明娜, 张 燕, 宋 勃. 浙江大学医学院附属儿童医院 2001 年住院患者抗菌药物应用状态调查分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2002 5(2): 266

[4] 何礼贤. 对《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(草案)的几点意见答复 [J]. 中国结核和呼吸杂志, 1999, 22(9): 570

[5] 怀有为, 朱 启. 在儿童中应用抗菌药物应注意的问题 [J]. 新医学, 1999, 30(9): 502

[6] 郭仁宣, 苏东明. 抗生素手册 [M]. 第 3 版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002 5

[7] Huang YH, Huang YC. Use of antimicrobial agents for upper respiratory tract infections in Taiwanese children [J]. Chang Med J 2005, 28(11): 758

[8] 陈 翔, 陈顺顺, 黄汉中. 儿科药物手册 [M]. 北京: 科学出版社, 2002, 1

[9] 上海市细菌耐药性监测协作组. 上海地区细菌耐药性监测 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(1): 1

[10] 朱夫俊, 李珍大, 史利宁, 等. 碳青霉烯类是治疗产 ESBLs 细菌感染的最佳抗生素 [J]. 江苏药学与临床, 2005, 13(5): 31

[11] 中国药学会医院药学专业委员会儿科药学专业组. 抗菌药物儿科临床合理应用指导意见 [J]. 儿科药学杂志, 2005 11(6): 42

[收稿日期] 2010-05-12

[修回日期] 2010-06-16

【参考文献】

[1] Denning DW. Echinocandin antifungal drugs [J]. The Lancet 2003, 362: 1142

[2] Petrlikos G, Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy [J]. International Journal of Antimicrobial Agents 2007, 30: 108

[3] D Nobile M J Moyal M. Caspofungin: the First Licensed Antifungal Drug of the Novel Echinocandin Class [J]. Clinical Microbiology Newsletter 2004, 26: 81

[4] Chandrasekar HI, Sobel JD. Micafungin: A New Echinocandin [J]. Clinical Infectious Diseases 2006 42: 1171

[5] Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A Novel Echinocandin [J]. Clinical Infectious Diseases 2006 43: 215

[6] Debono M, Tumer WW, LaGrandeur L, et al. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB [J]. Journal of medicinal chemistry 1995, 38(17): 3271

[7] Wang W, Li Q, Hasvold L, et al. Discovery, SAR, Synthesis, Pharmacokinetic and Biochemical Characterization of A-192411: A Novel Fungicidal Lipopeptide (I) [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003 13(3): 489

[8] Qian ZR, Su HE. Preparation of polyaryl carboxylic acids [P]. PCT Int Appl WO 2002076382 2002-10-03

[9] Stefan S, Steffen H. Preparation of [1, 1': 4', 11']-terphenyls from aryl boronate esters and biphenyl derivatives [P]. PCT Int Appl WO 2000050375, 2000-08-31.

[收稿日期] 2010-04-28

[修回日期] 2010-05-14