

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.015

❖ 临床研究 ❖

# 122 例替加环素临床使用合理性分析

汪慧芳, 王培培, 张文, 李越然, 栾家杰

(皖南医学院第一附属医院·弋矶山医院临床药学科, 安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:** 分析替加环素临床使用的合理性。**方法:** 选取 122 例使用替加环素的住院患者资料, 从抗菌药物的管理、适应症、用药方案、病原学、联合用药、临床疗效及不良反应等方面评价替加环素临床使用的合理性。**结果:** 血液内科和重症监护病房为替加环素的主要使用科室, 主要用于肺部感染和腹腔感染。122 例患者中, 病原学检测 121 例, 其中检出病原微生物 92 例, 标本送检率 99.18%, 检出率 76.03%; 发生不良反应 7 例 (5.74%); 治疗有效 92 例 (75.41%); 存在不合理用药 77 例次, 主要表现为超说明书用药 56 例次 (72.73%), 其中超适应症用药 5 例次, 没有首剂加倍 39 例次, 浓度 > 1 mg/mL 12 例次; 联合用药抗菌谱重叠 16 例次 (20.78%); 多药耐药菌未联合用药 4 例次 (5.19%); 使用替加环素治疗铜绿假单胞菌 1 例次。**结论:** 替加环素临床使用在抗菌药物管理、病原学送检、适应症方面基本合理, 超说明书用药和联合用药合理性有待提高, 应根据说明书及相关指南规范替加环素的使用, 促进临床合理用药。

**【关键词】** 替加环素; 超说明书用药; 联合用药; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3 **【文献标志码】** A

## Analysis of the rationality of clinical use of tegacyclin in 122 cases

WANG Hui-fang, WANG Pei-pei, ZHANG Wen, LI Yue-ran, LUAN Jia-jie

(Department of Clinical Pharmacy, Yijishan Hospital, the first Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective:** To analyze the rationality of clinical use of tegacyclin. **Methods:** 122 hospitalized cases of tigeicycline used were selected to evaluate the rationality of clinical use of tigeicycline from the aspects of antimicrobial management, indications, drug regimen, etiology, combined drug use, clinical efficacy and adverse reactions. **Results:** The department of hematology and intensive care unit were the main departments where tegacyclin was used, mainly for pulmonary infection and abdominal infection. In 122 patients, 121 cases were detected for pathogens, pathogenic microorganisms were detected in 92 patients. The sample delivery rate was 99.18%, and the detection rate was 76.03%. Adverse reactions occurred in 7 patients (5.74%). 92 patients were treated effectively, the clinical effective rate was 75.41%. There were 77 cases of irrational drug use; 56 cases (72.73%) were used beyond the instructions, 16 cases (20.78%) had overlapping antibacterial spectrum of combined drugs, 4 cases (5.19%) of multidrug resistant bacteria were not treated with combination therapy, 1 case of pseudomonas aeruginosa was treated with tegacycline. In 56 cases of drug use beyond the instructions, there were 5 times of over indication medication, 39 times of no first dose doubling, and 12 times of concentration exceeding 1mg/ml. **Conclusion:** The clinical use of tigeicycline is basically reasonable in terms of antimicrobial drug management, etiological examination, and indications. The rationality of drug use beyond the instruction manual and combined drug use needs to be improved. The use of tigeicycline should be standardized according to the instruction manual and relevant guidelines to promote clinical rational drug use.

**【Key words】** Tegacyclin; Off-label drug use; Combined medication; Rational use

替加环素为新型甘氨酸环素类抗菌药物, 于 2012 年在我国上市, 因对阳性球菌 (甲氧西林耐药葡萄球菌、屎肠球菌等)、阴性杆菌 (鲍曼不动杆菌、碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌等)、非典型病原体、厌氧菌等具有良好的抗菌活性, 被临床广泛用于腹腔感染、皮肤软组织感染、肺部感染<sup>[1-2]</sup>。本研究根据

国家卫生健康委 2017 年发布的《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》<sup>[3]</sup>、2018 年发布的《替加环素临床应用评价细则》<sup>[4]</sup>等通知精神, 参考替加环素药品说明书和相关指南, 对皖南医学院第一附属医院 122 例替加环素使用的合理性进行了分析与评价。

基金项目: 安徽省 2021 年度高校自然科学基金项目 (KJ2021A0844)

作者简介: 汪慧芳 (1984 - ), 女, 主管药师。E-mail: wzzfhh525@163.com

通讯作者: 栾家杰。E-mail: 1097719163@qq.com

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年6月皖南医学院第一附属医院收治的使用替加环素的住院患者病例资料,剔除入院72 h内患者死亡或自动出院、用药疗程<3 d、资料不完整的病例,共收集病例122例。

### 1.2 方法

1.2.1 信息收集 查阅医院信息系统,收集患者性别、年龄、感染诊断、医嘱医生处方权限、是否有专家会诊、微生物送检结果、用药方案、联合用药、不良反应、临床疗效评估等信息。

1.2.2 用药合理性评价标准 以替加环素说明书为基础,参考国家卫健委发布的《替加环素临床应用评价细则》<sup>[4]</sup>、《抗菌药物超说明书用法专家共识》<sup>[5]</sup>,结合相关疾病诊疗指南及替加环素相关前沿研究等为参考,结合该院实际情况,从适应症、给药方案、联合用药及疗效评估等方面制定替加环素临床合理应用评价标准。

1.2.3 治疗效果判定标准 临床疗效判定标准参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》<sup>[6]</sup>,结合患者用药前后的症状、体征、感染性指标、影像学检查和病原学结果等进行效果评估,分为治愈、好转和无效。(1)治愈,患者感染的症状、体征及相关辅助检查指标均恢复正常;(2)好转,患者病情明显好转,但实验室检查未恢复正常,细菌学检查仍为阳性;(3)无效,患者用药72 h后病情未改善或病情加重,需改变治疗方案或使用其他抗菌药物。临床有效率=(治愈病+好转病)例数/总病例数×100%。

## 2 结果

### 2.1 病例基本情况

122例患者中,男性76例(62.30%),女性46例(37.70%);年龄(58.10±16.49)岁;住院天数(27.38±11.63)d。患者来自全院11个科室,其中血液内科52例(42.62%),重症监护病房(ICU, EICU)36例(29.51%),呼吸与危重症医学科10例(8.20%),烧伤整形科9例(7.38%),感染性疾病科7例(5.74%),神经外科3例(2.46%),风湿免疫科两例(1.64%),急诊内科、胃肠外科和消化内科各1例(0.82%)。单一部位感染80例,占65.57%;≥两个部位感染42例,占34.43%。感染部位前3位分别是肺部感染63例(51.64%)、腹腔感染28例(22.95%)、皮肤软组织感染20例(16.39%)。见表1。

表1 感染部位分布

感染部位	例数	百分比(%)
肺部感染	63	51.64
腹腔感染	28	22.95
皮肤软组织感染	20	16.39
败血症	6	4.92
尿路感染	3	2.46
颅内感染	2	1.64

部分患者为混合感染;表内仅列出与使用替加环素相关的感染诊断。

### 2.2 使用管理

替加环素在皖南医学院第一附属医院为特殊管理级抗菌药物,在HIS系统嵌入了特殊管理级抗菌药物使用流程:具备高级技术职称的医师获得特殊级抗菌药物处方权限以后才能开具替加环素长期医嘱;开具医嘱时须同时开具病原学检查医嘱后为暂存状态,由特殊级抗菌药物会诊专家审核通过以后医嘱方能执行。122例病例中,107例病例符合要求,达标率87.70%。

### 2.3 病原菌检出情况

121例患者进行微生物标本送检,92例患者获得病原学阳性结果,病原菌检出率76.03%,检出病原菌151例次。送检标本前4位为痰液62例(41.06%)、血液24例(15.89%)、分泌物22例(14.57%)和尿液15例(9.93%)。151例次病原学结果中,前3位是鲍曼不动杆菌31例次(20.53%)、肺炎克雷伯菌26例次(17.22%)和大肠埃希菌18例次(11.92%);革兰阴性菌109例次(占72.19%),其中耐碳青霉烯菌株59例次(56.73%),主要为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。见表2。

### 2.4 不合理用药和联合用药情况

122例患者中,存在不合理用药77例,主要表现为超说明书用药56例次(72.73%),其中超适应症用药5例次,没有首剂加倍39例次,浓度>1 mg/mL 12例次;联合用药抗菌谱重叠16例次(20.78%);多药耐药菌未联合用药4例次(5.19%);使用替加环素治疗铜绿假单胞菌1例次;替加环素单药治疗17例次。

联合用药105例次,联合用药131种(部分病例联合2种抗菌药物),其中联合亚胺培南西司他丁34例次(25.95%)、头孢哌酮舒巴坦23例次(17.56%)和头孢他啶13例次(9.92%)。见表3及表4。

表 2 送检标本及病原学情况

病原菌	标本来源(例)									检出菌株 (例次)	百分比(%)
	痰液	血液	分泌物	尿液	腹水	拭子	脑脊液	导管尖端	胆汁		
鲍曼不动杆菌	21	0	5	1	1	0	2	1	0	31	20.53
肺炎克雷伯菌肺炎亚种	10	7	1	2	2	4	0	0	0	26	17.22
大肠埃希菌	5	4	4	1	2	2	0	0	0	18	11.92
铜绿假单胞菌	2	0	1	1	1	1	0	0	0	6	3.97
洋葱伯克霍尔德菌	5	1	0	0	0	0	0	0	0	6	3.97
嗜麦芽寡养单胞菌	4	1	0	0	0	0	0	0	0	5	3.31
奇异变形杆菌	0	0	3	0	1	0	0	0	0	4	2.65
阴沟肠杆菌复合菌	1	0	1	0	0	2	0	0	0	4	2.65
粘质沙雷菌	2	1	0	0	1	0	0	0	0	4	2.65
产酸克雷伯菌	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1.32
其他阴性杆菌	2	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1.99
金黄色葡萄球菌	3	1	3	0	0	0	0	0	0	7	4.64
尿肠球菌	1	1	0	1	2	1	0	0	0	6	3.97
表皮葡萄球菌	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3	1.99
粪肠球菌	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	1.32
溶血葡萄球菌	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1.32
其他阳性球菌	0	2	1	0	0	0	0	1	0	4	2.65
近平滑念珠菌	3	2	0	2	1	0	0	0	0	8	5.30
白念珠菌	2	0	0	3	0	1	0	0	0	6	3.97
光滑念珠菌	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1.99
克柔念珠菌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0.66
合计	62	24	22	15	12	11	2	2	1	151	100

痰液包括一般痰液和纤支镜术中痰;分泌物包括伤口渗出液和脓液;拭子包括咽拭子、皮肤拭子和鼻拭子。部分患者为混合感染,培养细菌例次大于患者例数。

### 2.5 不良反应

122 例患者中,7 例发生不良反应(5.74%),表现为胃肠道不适:纳差、恶心呕吐、腹泻;血凝异常:凝血酶原时间、国际标准化比率升高;抗菌药物相关性腹泻,与说明书一致。

### 2.6 疗效

122 例患者中,临床治疗有效 92 例(75.41%),无效 30 例(24.59%),死亡 16 例,全因死亡率 13.11%。

表 3 不合理用药情况

不合理情况	例数	百分比(%)
没有首剂加倍	39	50.65
联合用药不合理	16	20.78
浓度 > 1 mg/mL	12	15.58
超适应症	5	6.49
耐药菌未联合用药	4	5.19
治疗铜绿假单胞菌	1	1.30

表 4 联合使用抗菌药物情况

联合用药名称	例数	百分比(%)
亚胺培南西司他丁	34	25.95
头孢哌酮舒巴坦	23	17.56
头孢他啶	13	9.92
利奈唑胺	10	7.63
哌拉西林他唑巴坦	8	6.11
复方磺胺甲噁唑	8	6.11
依替米星	7	5.34
左氧氟沙星	6	4.58
万古霉素	5	3.82
阿米卡星	5	3.82
美罗培南	3	2.29
硫酸多粘菌素 B	2	1.53
甲硝唑	2	1.53
利福平	1	0.76
莫西沙星	1	0.76
克林霉素	1	0.76
达托霉素	1	0.76
哌拉西林舒巴坦	1	0.76

### 3 讨论

本研究中,111例患者适应症合理,其中10例患者为血液肿瘤患者化疗后粒细胞缺乏继发感染。血液肿瘤相关指南指出对于粒细胞缺乏伴发热患者经验治疗前需进行耐药危险因素评估,既往有耐药菌感染或定植、接触过广谱抗菌药物、长期和(或)反复住院等均为感染耐药菌的危险因素,考虑碳青霉烯耐药菌感染的患者选择替加环素、多粘菌素等联合治疗<sup>[7-8]</sup>。上述患者为血液肿瘤患者,有反复入院使用抗菌药物史,有感染耐药菌的诸多危险因素,经替加环素治疗后感染得到控制,使用合理。6例超适应症感染诊断为败血症,5例血培养阳性,1例为临床诊断。《抗菌药物超说明书用法专家共识》中指出,替加环素超适应症可用于继发性菌血症,因此该6例患者有替加环素的适应症。3例患者使用替加环素治疗尿路感染,适应症不合理。研究<sup>[9]</sup>显示,替加环素约59%经胆道/粪便排泄,约22%经尿液排泄,尿药浓度低,用于治疗尿路感染并无优势。两例患者用于耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌所致颅内感染,《替加环素临床应用评价细则》指出,替加环素可用于多重耐药鲍曼不动杆菌感染,但不包括中枢神经系统和尿路感染。由于替加环素表观分布容积较大,组织分布广泛,透过血脑屏障能力较差,脑脊液浓度远低于治疗所需浓度<sup>[10]</sup>,目前文献报道替加环素用于颅内感染仅限于鞘内注射联合多种药物进行治疗,疗效和安全还需更多大样本数据研究<sup>[11]</sup>。1例患者为骨髓增生异常综合征行异基因造血干细胞移植后继发肛周脓肿,肛周分泌物培养出铜绿假单胞菌,替加环素无抗铜绿假单胞菌的作用,应停用,根据药敏结果进行目标治疗。

122例患者中,43例患者按说明书首剂100 mg,后维持剂量50 mg/12 h进行治疗。39例维持剂量(100 mg/12 h)超过说明书剂量。《抗菌药物超说明书用法专家共识》、《中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识》等<sup>[12-13]</sup>指出提高替加环素剂量,即首剂给药200 mg之后100 mg/12 h静脉滴注,能提高临床有效率和微生物清除率。因此,39例患者100 mg/12 h维持剂量合理。替加环素为时间依赖性、长抗菌药物后效应的药物,C<sub>max</sub>及AUC值均随给药剂量线性增加,药物半衰期>40 h<sup>[14-15]</sup>。此类药物从第一剂给药到达稳态血药浓度所需时间较长,首剂加倍可以尽快达到有效治疗浓度,起到杀菌作用同时缩小细菌突变选择窗避免诱导细菌耐药。因此,未按要求首剂加倍39例患者用药方案欠妥,应加强宣传指导。

本研究中,检出病原菌以革兰阴性菌为主,其中耐碳青霉烯菌株59例次(56.73%),主要为鲍曼不动杆菌31例,均为耐碳青霉烯菌株;肺炎克雷伯菌26例,耐碳青霉烯菌株11例,铜绿假单胞菌6例,耐碳青霉烯菌株5例,耐药菌分布与文献一致<sup>[16]</sup>。本研究耐碳青霉烯检出率较高,可能是因为病例主要来源于血液内科和重症监护病房,患者多次入院有广谱抗菌药物暴露史或合并多种基础疾病。Ni等<sup>[17]</sup>提示,替加环素用于耐药菌需要联合用药,用于鲍曼不动杆菌推荐联合舒巴坦制剂、碳青霉烯等。联合用药前2位为亚胺培南和头孢哌酮舒巴坦,与文献相符。122例患者中,3例为耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌,1例为耐碳青霉烯嗜水气单胞菌,使用替加环素单药治疗。《替加环素临床应用评价细则》指出耐药菌感染不提倡单药治疗,故判定不合理。革兰阳性菌前3位是金黄色葡萄球菌、屎肠球菌和表皮葡萄球菌,对替加环素均敏感。122例患者中联合利奈唑胺10例,万古霉素5例,达托霉素1例,三种药物用于治疗金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感及耐药)、粪肠球菌、屎肠球菌等,替加环素对上述细菌具有较强抗菌活性,联合使用抗菌谱重叠,不推荐。

替加环素常见的不良反应有胃肠道不适,过敏反应,凝血功能障碍,严重不良反应有肝衰竭、严重皮肤反应等,长期使用应注意艰难梭菌相关性腹泻<sup>[18-19]</sup>。7例不良反应患者中,一般胃肠道不适4例,停药对症处理后好转;血凝异常两例,需要补充凝血因子;1例ICU患者使用亚胺培南西司他丁、替加环素等多种广谱抗菌药物10 d后出现反复腹泻,疑似艰难梭菌感染,给予抗菌药物降阶梯,万古霉素鼻饲加甲硝唑治疗后稍有好转,后患者转院,应引起重视。

综上,皖南医学院第一附属医院替加环素临床使用在抗菌药物管理、病原学送检、适应症方面基本合理,超说明书用药和联合用药合理性有待提高。医院各科室(如血液科、重症医学科)应加强《替加环素临床应用评价细则》、抗菌药物临床应用相关文件指南的学习,规范使用替加环素,保护该药敏感性,避免耐药菌产生。

#### 参考文献

- [1] 黄琪. 替加环素临床应用疗效及合理性评价[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(19): 2332-2336.
- [2] 辛海莉, 刘强, 闫赋琴. 替加环素临床应用合理性分析[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 81-84.
- [3] 国家卫生计生委办公厅. 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知: 国卫办医发[2017]10号[EB/

- OL]. (2017-02-27) [2022-09-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml>.
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局. 关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等 3 个技术文件的通知; 国卫办医函 [2018]822 号 [EB/OL]. (2018-09-18) [2022-09-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- [5] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用药专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444.
- [6] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [7] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 血液肿瘤患者碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌 (CRE) 感染的诊治与防控中国专家共识 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(11): 881-889.
- [8] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 969-978.
- [9] Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, *et al.* Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(5): 1003-1022.
- [10] 梅升辉, 朱乐婷, 杨莉, 等. 替加环素治疗颅内耐药菌感染的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(14): 2005-2008.
- [11] 宁俊凯, 吴朝晖, 庞素秋. 替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌颅内感染的可行性分析 [J]. 医药导报, 2020, 39(8): 1156-1158.
- [12] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
- [13] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Once daily high dose tigecycline-pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(3): 257-267.
- [14] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsvieriotis KP, *et al.* Effectiveness and safety of high dose tigecycline containing regimens for the treatment of severe bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1): 1-7.
- [15] 李文超, 白向荣, 李晓玲, 等. 替加环素在治疗感染性疾病中的群体药代动力学/药效学研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(11): 1265-1272.
- [16] 孙丽娟. 2018 至 2020 年六安市中医院多重耐药菌株分布、标本来源及科室分布 [J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 288-294.
- [17] Ni W, Han Y, Liu J, *et al.* Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): 26-31.
- [18] 王炎, 乔逸, 杨志福, 等. 替加环素致不良反应文献分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(2): 109-112.
- [19] Wu PC, Wu CC. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: a case report and review of the literature [J]. *ID Cases*, 2018, 12(11): 56-57.
- (收稿日期: 2022-09-06 修回日期: 2022-11-02)

(上接第 202 页)

- [12] Zhong H, Wang Y, Wang Y, *et al.* Comparison of the effect and clinical value in general anesthesia and combined spinal-epidural anesthesia in elderly patients undergoing hip arthroplasty [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(6): 4421-4426.
- [13] Gurunathan U, Parker SL, Maguire R, *et al.* Population pharmacokinetics of periarticular ketorolac in adult patients undergoing total hip or total knee replacement surgery [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2019, 129(3): 701-708.
- [14] Jian C, Shen Y, Fu H, *et al.* Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block with dexmedetomidine combined with ropivacaine of the same dose and different concentrations on analgesic effect and rehabilitation quality of patients undergoing thoracoscopic wedge resection of the lung: a prospective, randomized, controlled trial [J]. *BMC Anesthesiology*, 2022, 22(1): 225.
- [15] Ran X, Zhou S, Cao K, *et al.* Optimization of programmed intermittent epidural bolus volume for different concentrations of ropivacaine in labor analgesia: A biased coin up-and-down sequential allocation trial [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2022, 22(1): 590.
- [16] 骆丽华, 许立倩, 蔡锦华, 等. 影响老年全麻手术患者苏醒期躁动的因素分析 [J]. 护理实践与研究, 2021, 18(9): 1388-1390.
- [17] 丁生权, 刘勇, 马力杰, 等. 低浓度罗哌卡因腰硬联合麻醉在老年髋关节置换术中的应用研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(5): 532-534.
- (收稿日期: 2022-09-20 修回日期: 2022-11-09)