

## 干预前后氨曲南的临床应用及安全性评价

吴健, 李颖, 李翔, 高家荣\*, 罗欢(安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

**摘要:** 目的 通过分析干预前后氨曲南的使用情况, 为临床合理用药提供依据。方法 采用回顾性调查方法, 对 2012 年和 2013 年第 2 季度笔者所在医院氨曲南的使用情况和不良反应进行分析。结果 干预前有无适应证选药、用法用量错误及联合用药不合理等现象, 干预后氨曲南使用基本合理, 不良反应发生率为 0.67%。结论 氨曲南临床应用干预效果明显, 干预后氨曲南应用不合理情况明显降低。

**关键词:** 氨曲南; 抗菌药物; 临床应用; 安全性评价; 干预

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1259-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.025

### Clinical Application and Safty Assessment of Aztreonam Before and After Intervention

WU Jian, LI Ying, LI Xiang, GAO Jiarong\*, LUO Huan(*The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To analysis the utilization in patients in order to promote rational use of antimicrobial agents before and after intervention. **METHODS** By retrospective study, the use and ADR of aztreonam in outhers' hospital during April to June period of 2012 and 2013 were analyzed. **RESULTS** Before intervention, in some cases, the use of aztreonam was irrational in drug choice, dosage, administration and drug combination, etc. After intervention, the use of aztreonam in outhers' hospital was rational, the incidence of ADR was 0.67%. **CONCLUSION** The intervention on clinical use of aztreonam achieved remarkable outcome, unreasonable use of aztreonam reduced significantly after intervention.

**KEY WORDS:** aztreonam; antibacterial agents; clinical application; safety evaluation; intervention

氨曲南为单酰胺环类  $\beta$ -内酰胺抗菌药物, 主要作用于敏感的革兰阴性菌所致的感染, 包括肺炎、胸膜炎、腹腔、胆道、骨关节及皮肤软组织感染, 对尿路感染尤为适用<sup>[1]</sup>。氨曲南对于质粒传导的  $\beta$ -内酰胺酶有较好的耐受性, 在稳定性方面优于第 3 代头孢菌素, 临床应用较为广泛。笔者所在医院氨曲南的使用量排名一直位于前 5 位。由于氨曲南抗菌谱较窄, 一般不作为一线抗菌药物, 2012 年 7 月下发的《安徽省抗菌药物分级管理目录》将其列为特殊使用级抗菌药物。笔者所在医院对氨曲南临床应用情况进行干预, 为了解干预前后的合理使用情况及初步安全性分析, 笔者采取回顾性研究的方法, 分别对 2 个年度同一时间的氨曲南使用情况和不良反应情况进行统计、分析, 为临床医师提供用药参考<sup>[2-4]</sup>。

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例资料

从 HIS 数据库中调取笔者所在医院 2012 年和 2013 年第 2 季度所有使用氨曲南的患者病例, 填写《氨曲南临床应用评价表》, 发生不良反应的再填写《药品不良反应/事件报告表》, 详细了解氨曲南的合理使用、不良事件及其相关情况。

#### 1.2 合理性评价方法

依据《新编药理学》等工具书和《抗菌药物临床应用指导原则》以及药品说明书等法规性文件等对氨曲南的使用合理性进行评价。

#### 1.3 药品不良反应评价

不良反应因果关系评价采用国家不良反应监测中心制定的六级标准, 将关联性评价为肯定、很可能、可能的不良事件评定为药品不良反应

**基金项目:** 国家中医药重点学科(临床中药学)建设项目(国中医药人教发(2012)32号); 国家中医药管理局“十二五”重点专科(临床药学)培育项目(国中医药医政发(2012)2号)

**作者简介:** 吴健, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0551)62838553  
药师, 硕士 Tel: (0551)62835556 E-mail: zyfygj2006@163.com

E-mail: wujian7997@163.com \*通信作者: 高家荣, 男, 硕士, 主任

(ADR)。ADR 累及的器官/系统参照《WHO 药品不良反应术语集》<sup>[5]</sup>分类。

#### 1.4 样本量的确定<sup>[6]</sup>

药品说明书载明氨曲南的全身性 ADR 发生率为 1%~1.3%，假设 ADR 发生符合二项分布，设定 ADR 发生率为 0.5%，利用概率论原理计算药物 ADR 发生例数的概率为 80%时，所需要的样本量为 322 例。

#### 1.5 干预方法

根据《安徽省抗菌药物分级管理目录》修订《医院抗菌药物分级管理办法》及其目录；医师开具医嘱需有感染科高级职称医师或抗感染专业临床药师会诊；在 HIS 系统中设置医嘱开具权限，仅限高级职称医师开具，其他医师越级开具的需在 24 h 内补充说明及专家会诊意见，否则 HIS 锁定该医师权限并记录；临床药师对医师进行抗菌药物临床应用(特别是特殊级药物)的专项培训，对 ICU、普外等重点科室派驻临床药师；药学部加强对医嘱的审核力度，事前沟通和干预；医务处和质管科对全院应用情况进行月度汇总，将结果纳入科室质量考核，并进行全院通报。

#### 1.6 数据汇总与统计处理

将《氨曲南临床应用评价表》中的性别、年龄、科室、住院时间、费用情况、既往史、过敏史、诊断、用药时间、合并用药情况、停药原因、重要病程记录及相关实验室检查指标等输入 Excel 表中，双人复核。采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理，一般信息采用描述性统计分析，ADR 可能的影响因素采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 病例情况

干预前 595 例中，男性 328 例，女性 267 例；住院天数 1~203 d，平均(18.73±18.34)d；用药天数 1~30 d，平均(6.59±3.96)d；既往史中有 181 例合并其他疾病，其中肝病史 5 例，肾病史 22 例。干预后病例 581 例，男性 317 例，女性 264 例；住院天数 5~160 d，平均(17.14±15.09)d；用药天数 2~19 d，平均(7.29±3.58)d；既往史中有 203 例合并其他疾病，其中肝病史 7 例，肾病史 26 例。干预前后病例数及男女性别比例无统计学意义。

### 2.2 患者性别与年龄分布

干预前平均(48.74±23.97)岁；<16 岁的 82 例，>70 岁的 138 例；男性平均年龄(45.62±24.83)岁，

女性平均年龄(52.57±22.36)岁。干预后平均(46.55±24.13)岁；<16 岁的 91 例，>70 岁的 124 例；男性平均年龄(44.91±22.19)岁，女性平均年龄(50.87±21.75)岁。经独立样本 *t* 检验，干预前后患者性别与年龄分布无统计学意义。

### 2.3 患者药物及食物过敏史

干预前 595 例患者中 86 例有过敏史，占 14.45%，其中药物过敏史 83 例，食物过敏史 3 例(海鲜 2 例，芒果 1 例)。对青霉素过敏 46 例(7.73%)，对头孢菌素过敏 23 例(3.87%)。干预后 581 例患者中 79 例有过敏史，占 13.60%，其中药物过敏史 77 例，食物过敏史 2 例(海鲜)。对青霉素过敏 42 例(7.23%)，对头孢菌素过敏 29 例(4.99%)。干预前后患者过敏史资料无统计学意义。

### 2.4 用法用量及用药时间分布

干预前所有患者均为静脉滴注给药，用药天数为 1~30 d，平均用药时间为(6.59±3.96)d。给药频次分布情况为：qd 给药 45 例，bid 给药 514 例，st 给药 36 例。干预后患者亦均为静脉滴注给药，用药天数为 2~19 d，平均(7.29±3.58)d。给药频次分布情况：qd 给药 8 例，bid 给药 573 例。

### 2.5 联合用药情况

干预前 595 例中，单独使用氨曲南 314 例(52.77%)，联合使用 280 例(47.06%)，其中二联使用 262 例(44.03%)，三联使用 17 例(2.86%)，四联使用 1 例(0.17%)。干预后 581 例中，单独使用氨曲南 204 例(35.11%)，联合使用 377 例(64.89%)。其中二联使用 369 例(63.51%)，三联使用 8 例(1.38%)。

### 2.6 患者住院费用情况

干预前患者平均住院费用为(19 655.93±24 513.79)元，平均药品费用为(8 093.97±11 889.03)元，药费占住院费用比例为 41.18%；患者平均抗菌药物费用为(2 886.68±1 964.97)元，占药费的 35.66%，占总住院费用的 14.69%；患者平均使用氨曲南费用为(1 073.56±721.82)元，占抗菌药物费用的 37.19%，占药费的 13.26%。干预后患者平均住院费用为(16 591.35±9 852.94)元，平均药品费用为(6654.58±8861.32)元，药费占住院费用的比例为 40.11%；患者平均抗菌药物的费用为(2 056.52±1 307.14)元，占药费的 30.90%，占总住院费用的 12.40%；患者平均使用氨曲南的费用为(682.35±589.17)元，占抗菌药物费用的 33.18%，占药费的 10.25%。患者住院费用下降 15.59%，平

均药品费用下降 17.78%，抗菌药物费用下降 28.76%，氨曲南的使用费用下降 36.44%。

## 2.7 合理用药评价

**2.7.1 合理性评价标准** 根据患者用药时的体征及实验室相关检查，明确有无感染，将其分为预防性用药和治疗性用药。治疗性用药时，指有明确的细菌感染，体温升高，外周血白细胞总数和中性粒细胞比例升高或肿瘤及血液病患者化疗后粒细胞减少的发热，病原学培养阳性等<sup>[7]</sup>。预防性用药是指在上述明确指征时使用氨曲南。干预前 595 例患者中，治疗性应用 416 例，占 69.92%；手术预防性应用 179 例，占 30.08%；干预后 581 例中均为治疗性应用，无预防性应用的病例。治疗性用药主要用于下呼吸道感染、尿道感染及胆道感染等。干预前 595 份病历中，治疗性用药的 416 例进行病原学培养，392 例(94.23%)对氨曲南敏感，中介 16 例(3.85%)，耐药 8 例(1.92%)。干预后 581 例患者均进行病原学检测，敏感 540 例(92.94%)，中介 22 例(3.79%)，耐药 19 例(3.27%)。具体用药目的见表 1。

**2.7.2 不合理应用情况** 干预前 595 例中，不合理病例 154 份，不合理率为 25.88%，主要原因为 I 类切口预防性使用无适应证给药、联合给药不当、给药频次不合适和药物配制浓度不当。干预后 581 例中，不合理病例 13 例，不合理率为 2.23%，主要为给药频次及联合用药不当。结果见表 2。

## 2.8 ADR 发生情况

干预前 595 例中，共发生 ADR 4 例，均为皮疹和皮肤瘙痒，发生率为 0.67%。干预后未监测到 ADR 报告。结果见表 3。

表 3 ADR 相关情况

Tab. 3 ADR information of aztreonam

序号	年龄	性别	原患疾病	过敏史	合并用药	用法用量	ADR 类别	发生时间	临床表现	累及器官/系统	转归	关联性评价
1	50	男	腰椎间盘突出症	芒果	天麻素 舒血宁	2 g bid	一般	输液时	四肢散发红疹	皮肤附件系统	治愈	很可能
2	4	男	支气管炎 过敏性紫癜	无	阿糖腺苷 阿奇霉素	0.9 g bid	一般	输液后 5 min	四肢及躯干皮肤 瘙痒	皮肤附件系统	治愈	很可能
3	6	男	支气管炎	无	无	1 g bid	一般	输液后 10 min	全身皮肤瘙痒、 红疹	皮肤附件系统	治愈	很可能
4	70	男	前列腺增生 伴感染	无	川芎嗪生 脉注射液	2 g bid	一般	输液后 30 min	全身多发红疹	皮肤附件系统	治愈	可能

## 3 讨论

### 3.1 氨曲南临床应用适应证

氨曲南为单环  $\beta$ -内酰胺类窄谱抗菌药物，主

表 1 治疗与预防性应用氨曲南的主要临床诊断

Tab. 1 Therapy and prevention of main clinical diagnosis of aztreonam

用药目的	诊断	干预前		干预后		
		病例数	构成比/%	病例数	构成比/%	
预防性用药	扁桃体切除术	40	6.72			
	人工关节置换术	33	5.55			
	骨折内固定术	30	5.04			
	阑尾切除术	21	3.53	0	0.00	
	胆囊切除术	18	3.03			
	盆腔清扫术	14	2.35			
	肠癌根治术	12	2.02			
	其他	11	1.85			
	治疗性用药	支气管炎	120	20.17	187	32.16
		尿道感染	98	16.47	124	21.34
慢性阻塞性肺病		55	9.24	97	16.71	
糖尿病足感染		31	5.21	31	5.34	
胆囊炎及/或结石		26	4.37	41	7.06	
肠梗阻		24	4.03	22	3.79	
急性阑尾炎		19	3.19	42	7.23	
其他		43	7.23	37	6.37	
合计		595	100.00	581	100.00	

表 2 不合理用药情况分析

Tab. 2 The drug analysis of irrational use

不合理原因	干预前		干预后	
	病例数	构成比/%	病例数	构成比/%
无适应证	63	40.91	0	0
给药频次不当	45	29.22	8	61.54
联合用药不合理	38	24.68	5	38.46
浓度配制不当	8	5.19	0	0
合计	154	100	13	100

要用于大肠杆菌、克雷伯杆菌等革兰阴性菌感染，对革兰阳性菌无作用。由于其与青霉素类无交叉过敏反应，在使用过程中，临床医师常用于青霉

素类过敏患者。本次调查中, 干预前不合理的无适应证用药主要发生在骨科手术中。手术部位感染主要为革兰阳性菌感染, 临床选药主要应以金黄色葡萄球菌为主。针对适应证选择不当的问题, 药学会会同医务处进行了干预, 对骨科及普外科医师进行重点培训, 临床药师进驻科室与医师沟通, 在 HIS 系统中进行设定, 手术预防性使用抗菌药物的系统将氨曲南屏蔽, 不显示于处方目录中。经过干预, 现已不存在预防性使用的情况。

### 3.2 氨曲南的用法用量

氨曲南静脉给药后血浆半衰期为 1.6 h, 属时间依赖型抗菌药物, 即给药期间血药浓度超过致病菌的最低抑菌浓度时间越长, 抗菌活性越强, 在最低抑菌浓度之上与血药浓度无相关性。正常用法用量: 成人 3~4 g·d<sup>-1</sup>, 分 2~3 次给予; 严重感染 2 g·次<sup>-1</sup>, 3~4 次·d<sup>-1</sup>; 儿童 30 mg·kg<sup>-1</sup>, 3~4 次·d<sup>-1</sup> 给药; 肾功能减退者, 酌情减量。本研究发现, 干预前 45 例(7.56%), 干预后 8 例(1.38%), 1 次·d<sup>-1</sup> 给药, 显然不能维持全天的有效血药浓度, 反而易导致耐药的发生。干预后给药频次的错误有所减少, 但仍存在, 需要进一步完善干预措施。

氨曲南药品说明书载明: “静脉滴注时, 氨曲南浓度不得超过 2%”。调查中发现, 干预前有 2 例患者为 2 g 用 5% 葡萄糖溶液 50 mL 溶解, 6 例为 2 g 用 0.9% 生理盐水 50 mL 溶解, 浓度均为 4%, 超过规定最大浓度 1 倍, 属于严重安全用药隐患; 干预后, 临床药师与处方医师及护理人员沟通、反馈, 同时药学会静脉药物配制中心加强医嘱审核, 对不符合配制要求的拒绝调配并通知处方医师, 经过努力干预后的 581 例中未再出现浓度不当的问题。

### 3.3 氨曲南联合用药情况

干预前 47.06% 的病例联合使用其他抗菌药物, 以头孢菌素类、喹诺酮类和硝咪唑类最多, 占联合用药的 75.36%。不合理联用主要为氨曲南与头孢三代及其复方制剂之间的联用问题, 头孢三代为广谱抗菌药物, 其与氨曲南都为  $\beta$ -内酰胺类, 都是作用于青霉素结合蛋白, 通过细菌细胞壁与青霉素结合蛋白结合抑制细菌细胞壁的合成, 导致细胞溶解死亡, 二者的联用没有必要, 反而易致耐药性和不良反应的发生<sup>[8]</sup>。干预后不合理联合用药仍有 5 例, 原因亦为与头孢菌素复方制剂之间的联用, 可能是医师将二者联用的观念

没有完成转变。

### 3.4 ADR 可能的影响因素<sup>[9]</sup>

干预前 595 例中共发生 ADR 4 例, 发生率为 0.67%, 均为皮肤附件损害。对 ADR 发生的各种影响因素的比例进行  $\chi^2$  检验, 结果 ADR 的发生率与年龄、过敏史、合并用药以及用法用量等无显著相关性。但发生 ADR 的 4 例中, 有 2 例为 10 岁以下儿童、1 例为 70 岁老人, 可能与其特殊人群的生理功能(耐受性差)有关, 提醒医护人员在使用时应特别予以监护。4 例 ADR 中, 有 1 例患者对芒果过敏, 1 例为过敏性紫癜患者, 为过敏性体质人群, 氨曲南虽对青霉素、头孢菌素无交叉过敏反应, 但对过敏性体质者仍应慎用。干预后未监测到 ADR 报告。

通过对笔者所在医院 2012 年和 2013 年第 2 季度用药数据分析, 表明抗菌药物特别是特殊使用级抗菌药物的临床应用过程中, 临床药师参与干预是非常有必要的。笔者所在医院住院人数 2013 年第 2 季度较 2012 年第 2 季度增长了 20% 以上, 但使用例数却基本持平, 表明临床使用率有所下降。通过干预, 临床使用合理性有较大提高(23.64%), 但仍需医师、药师加强对有关政策、诊疗指南的学习, 加强对《抗菌药物临床应用指导原则》的宣传和探讨, 强化抗菌药物合理应用观念, 提高用药水平, 减少耐药菌的产生, 减少医药资源的浪费, 保障医疗安全。

## REFERENCES

- [1] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G, et al. New Pharmacology(新编药理学) [M]. Vol 17. Beijing: People's Health Publishing House, 2011: 69.
- [2] HE M, KONG Y, ZHANG X Y, et al. Application of perioperative antimicrobial in patients undergoing cesarean section before and after intervention [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(3): 237-239.
- [3] YU H H, WAN X F, LIU H H, et al. Application of antimicrobial in clean operations prevention before and after intervention [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(21): 1763-1765.
- [4] YUAN H H, ZHANG L, CAO C, et al. Intervention and effect of perioperative antimicrobial application in patients undergoing aseptic operation prophylactic [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(6): 670-675.
- [5] National Adverse Drug Reaction Monitoring Center. WHO Adverse Drug Reaction Terminology Collection(WHO 药品不良反应术语集) [M]. Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 2003: 103-172.
- [6] WU S X, WANG C X. Estimation of Sample Size in Clinical

Research(临床研究样本含量估算) [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2008: 102-120.

- [7] Health Department, State Administration of TCM, General Logistics Department of Health. Guidelines for Clinical Use of Antibacterials(抗菌药物临床应用指导原则) [S]. 2004: 285
- [8] ZHAO C, PAN X H, YAO G Q. Analysis on perioperative use

of aztreonam in a hospital [J]. J China Pharm(中国药房), 2010, 21(26): 2424-2426.

- [9] LI Y, WU J, LI X, et al. Preliminary safety evaluation for clinical application of Shengmai injection [J]. J China Pharm(中国药房), 2013, 24(16): 1504-1507.

收稿日期: 2013-12-11

## 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的疗效和安全性 Meta 分析

孙云峰, 应茵, 夏仲尼(浙江省立同德医院, 杭州 310012)

**摘要:** 目的 评价帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症疗效和安全性的差异。方法 应用循证医学方法对符合标准的 16 项研究进行分析, 评价帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症过程中有效率、治疗后量表评分及不良反应等的差异。结果 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的有效率和治疗后量表评分的差异均有统计学意义; 两者治愈率差异无统计学意义; 帕利哌酮组锥体外系反应、失眠、泌乳及月经紊乱、肝功能异常的发生率明显低于利培酮组, 两者具有显著性统计学差异。结论 帕利哌酮疗效优于利培酮, 不良反应的发生率明显低于利培酮。

**关键词:** 精神分裂症; 帕利哌酮; 利培酮; 疗效; 安全性; Meta 分析

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1263-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.026

### Comparison of Efficacy and Safety of Paliperidone and Risperidone in Treatment of Schizophrenia by Meta Analysis

SUN Yunfeng, YING Yin, XIA Zhongni(Tongde Hospital of Zhejiang, Hangzhou 310012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To compare the efficacy and safety of paliperidone and risperidone in treatment of schizophrenia. **METHODS** Standard 16 studies were analyzed by evidence-based medicine, differences in efficiency, cure rate, scale score and adverse reactions of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia were evaluated. **RESULTS** There were significant differences in efficiency and scale score of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia. The incidence of extrapyramidal reactions, insomnia, lactation and menstrual disorders, abnormal liver function in paliperidone group was significantly lower than risperidone group. **CONCLUSION** Paliperidone is more effective than risperidone, and has lower incidence of adverse reactions.

**KEY WORDS:** schizophrenia; paliperidone; risperidone; efficacy; safety; Meta analysis

精神分裂症发病日益增多, 但其发病机制至今未被阐明<sup>[1]</sup>。帕利哌酮是一种新型非典型抗精神病药, 为利培酮的活性代谢物, 即 9-羟利培酮, 对于精神分裂症阴性症状和阳性症状均有显著疗效<sup>[2]</sup>。虽然国内有关于帕利哌酮和利培酮治疗精神分裂症的研究报道, 但基于循证医学关于两药疗效与不良反应的评价报道较少。本研究对国内帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的疗效与安全性进行 Meta 分析, 探讨其疗效与安全性差异, 为临床选择治疗方案提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

通过对万方数据库、维普数据库、CNKI 数据库采用不同的检索策略(时间: 2000 年—2012 年; 关键词: 帕利哌酮、利培酮、精神分裂症)对已公开发表的文献数据进行检索, 同时联合手工对国内的专业杂志, 包括《中华精神科杂志》、《中国神经精神疾病杂志》、《上海精神医学》、《临床精神医学杂志》、《中国心理卫生杂志》、《中国临床心理学杂志》、《神经疾病与精神卫生》、