

## 2015—2017年黄石市妇幼保健院住院患者感染MRSA的用药调查

肖晓林<sup>1</sup>, 金星<sup>2\*</sup>, 汪琴庆<sup>1</sup>, 朱锦婷<sup>1</sup>, 朱艳<sup>3</sup>

1. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 药剂科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团黄石市中心医院 药学部, 湖北 黄石 435000

3. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 内科, 湖北 黄石 435000

**摘要:** 目的 了解黄石市妇幼保健院住院患者感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的用药情况。方法 选取2015—2017年该院院内感染MRSA的住院病历410份, 对标本来源、抗菌药名称、用法用量、疗程、联合用药及特殊级抗菌药物临床应用管理等进行调查, 计算抗菌药物用药频度(DDDs)和药物利用度指数(DUI), 并对不适宜用药进行总结。结果 410株MRSA标本主要来自于痰液(51.46%)、脓性分泌物(22.44%)和血液(12.44%)。410份病历中, 共涉及6种抗菌药, 其中替考拉宁使用最多(32.81%), 其次为万古霉素(25.79%)和利奈唑胺(23.08%); 替考拉宁的DDDs最大(1512.35), 其次为利奈唑胺(922.83)和万古霉素(907.20), 所有药物的DUI≤1.0; 用药不适宜病历57份(13.90%), 主要为用法用量不适宜(25份, 43.86%)和溶媒不适宜(16份, 28.07%); 所有特殊级抗菌药物均未越级使用, 但只有38份(9.27%)经专家会诊后使用。结论 万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺是该院治疗MRSA感染的主要药物, 且临床使用较好, 不存在滥用倾向, 但也有必要进一步规范合理用药, 延缓细菌耐药。

**关键词:** 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA); 万古霉素; 用药频度; 抗菌药物; 特殊管理级抗菌药物; 合理用药

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)04-1343-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.036

## Investigation of drug use of MRSA infection in hospitalized patients in Huangshi Maternal and Child Health Care Hospital from 2015 to 2017

XIAO Xiaolin<sup>1</sup>, JIN Xing<sup>2</sup>, WANG Qinqing<sup>1</sup>, ZHU Jinting<sup>1</sup>, ZHU Yan<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Huangshi Maternal and Child Health Care Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

2. Department of Pharmacy Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

3. Department of Physician, Huangshi Maternal and Child Health-Care Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, China

**Abstract: Objective** To investigate the antibacterial utilization of methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) infection in Huangshi Maternal and Child Health Care Hospital. **Methods** A total of 410 inpatients who infected MRSA in Huangshi Maternal and Child Health Care Hospital from 2015 to 2017 were selected. The sources of the specimens, antibiotics name, usage and dosage, medication course, drug combination, and clinical application management of special antibacterial drugs were investigated. The defined daily dose system (DDDs) and drug utilization index (DUI), were calculated, and summarized and the inappropriate use of drugs were analyzed. **Results** A total of 410 specimens of MRSA mainly came from sputum (51.46%), purulent discharge (22.44%), and blood (12.44%). Six kinds of antimicrobial agents were involved in the 410 cases, and the maximum usage was teicoplanin (32.81%), followed by vancomycin (25.79%) and linezolid (23.08%), the maximum of DDDs was teicoplanin (1512.35), followed by linezolid (922.83) and vancomycin (907.20), DUI of all drugs were ≤ 1.0. The 57 cases (13.90%) were inappropriate used, in which inappropriate usage and dosage (25 cases, 43.86%) and inappropriate solvent (16 cases, 28.07%) were the main types. All special grade antibacterial drugs were not leapfrog used, but only 38 cases (9.27%) were used after consultation by experts. **Conclusion** Vancomycin, teicoplanin, and linezolid are the mainstreams of treatment MRSA infection in Huangshi Maternal and Child Health Care Hospital, and the clinical use is better, and no tendency to abuse. But it is necessary to further standardize rational use of drugs and delay the pace of bacterial resistance.

**Key words:** methicillin resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA); vancomycin; defined daily dose system (DDDs); antibacterial agents; special grade antibiotics drug; rational drugs use

收稿日期: 2017-10-06

第一作者: 肖晓林, 男, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18064188508 E-mail: zhiyingli1234@sina.com

\*通信作者: 金星, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为临床药学。Tel: 15826950421 E-mail: 376445011@qq.com

金黄色葡萄球菌(SA)是临床常见的感染致病菌之一,据有关监测显示,我国2015年金黄色葡萄球菌临床分离率位居第3位,仅次于克雷伯菌和不动杆菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)分离率占AS的82.6%<sup>[1]</sup>。近年来由于抗菌药物不合理使用使抗菌药物对MRSA的耐药现象日益严重,在欧美和日本等国家相继出现耐万古霉素的MRSA<sup>[2]</sup>。

为遏制抗菌药物滥用、规范抗菌药物临床合理使用,延缓细菌耐药,国家卫生和计划生育委员会相继颁布多部政策法规,要求对MRSA等常见感染致病菌和万古霉素等特殊级管理抗菌药物进行监测和专项整治。近年来,MRSA在鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院检出率明显增高,且其对万古霉素的最小抑菌浓度(MIC)升高,临床治疗失败率不断增高。为规范临床合理用药和延缓细菌耐药,笔者对鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院2015—2017年住院患者感染MRSA的临床用药进行归纳和分析,评价其临床用药合理性,为临床更加合理使用抗菌素提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性分析黄石市妇幼保健院2015年1月1日—2017年9月31日细菌学培养为MRSA的全部患者住院病历534份,并剔除记录不完整的病历124份,最后纳入410份为研究对象。采用自制Excel表格按照患者性别、年龄、标本来源、抗菌药物名称、用法用量、用药疗程、联合用药等进行分类、排序。

### 1.2 评价指标

**1.2.1 用药频度(DDDs)和药物利用指数(DUI)** 根据世界卫生组织推荐的药品使用限定日剂量(DDD),参考《中国药典》2015年版<sup>[3]</sup>和《新编药理学》(第17版)<sup>[4]</sup>,计算药物的DDDs和DUI值(DDDs=单位时间内某药品的总消耗量/该药的DDD值,DUI=某药品的DDDs值/该药品的实际用药天数)。DDDs值越大,说明该药使用频率越高,反映临床对该药的选择性越大;DUI>1.0,表示使用不合理,存在滥用倾向,DUI≤1.0,表示使用基本合理,DUI越接近1,说明用药越合理。

**1.2.2 用药适宜性评价** 根据疾病诊断,按照药物选择、用法用量、用药疗程、联合用药、药物配伍等方面进行评价。

**1.2.3 特殊级抗菌药物用药管理评价** 使用药物是否存在越级使用(特殊级抗菌药物应由副高以上职称医师开具,特殊情况可越级使用≤24h)和由具有抗感染经验的感染或相关专业专家会诊。

### 1.3 统计学方法

采用Excel 2007进行数据处理和统计,计数资料采用构成比(%)表示。

## 2 结果

### 2.1 MRSA 标本来源分布

410株MRSA菌株中,痰或咽拭子标本检出231株,检出率为56.34%,其次为脓性分泌物,共检出92株,检出率为22.44%,再次为血液,共检出41株,检出率为10.00%,提示MRSA感染部位主要在呼吸道、皮肤及器官腔隙和血液。MRSA在不同标本检出构成比见表1。

表1 MRSA在不同标本检出构成比

Table 1 Composition ratio on MRSA in different specimens

标本	n/例	构成比/%
痰液	211	51.46
脓性分泌物	92	22.44
血液	51	12.44
静脉导管	24	5.85
咽拭子	10	2.44
尿液	5	1.22
脑脊液	3	0.73
其他	14	3.41
合计	410	100.00

### 2.2 抗菌药物使用构成比

410份MRSA感染病历中,378份使用1种抗菌药物,32份使用2种抗菌药物(万古霉素+利福平13份,万古霉素+复方磺胺甲恶唑10份,夫西地酸钠+利福平7份,夫西地酸钠+复方磺胺甲恶唑2份),共涉及6种抗菌药物,其中替考拉宁使用最多,占32.81%,其次为万古霉素,占23.30%,再次为利奈唑胺,占19.68%,见表2(由于存在联合用药,故总例数为442)。

### 2.3 抗菌药物的DDDs值和DUI值

6种抗菌药品中,替考拉宁的DDDs数值最大(1512.35),其次为利奈唑胺(922.83),再次为万古霉素(907.20),利福平的DDDs值最小(117.00),说明临床对替考拉宁选择性最大,其次为利奈唑胺,再次为万古霉素,利福平选择性最小。所有药

表 2 抗 MRSA 感染药品使用例数及构成比

Table 2 Number and composition ratio on anti-MRSA drug

药品名称	n/例	构成比/%
替考拉宁	149	33.71
万古霉素	114	25.79
利奈唑胺	102	23.08
夫西地酸钠	45	10.18
利福平	20	4.52
复方磺胺甲恶唑	12	2.71
合计	442	100.00

表 3 抗 MRSA 感染药品的 DDDs 值和 DUI 值

Table 3 DDDs and DUI values for various anti-MRSA drugs

抗菌药物名称	DDD 值/g	累积用量/g	DDD <sub>s</sub>	用药时间/d	DUI
替考拉宁	0.4	604.94	1 512.35	1 728	0.9
万古霉素	2	1 814.40	907.20	1 210	0.8
利奈唑胺	1.2	1 107.40	922.83	1 107	0.8
夫西地酸钠	1.5	657.23	438.15	572	0.8
利福平	1.2	140.40	117.00	234	0.5
复方磺胺甲恶唑	6.08	1 022.30	168.14	176	1.0

表 4 抗 MRSA 药品不适宜用药表现

Table 4 Not suitable for medication of anti-MRSA drugs

不适宜用药表现	n/例	构成比/%	药品名称 (不适宜用药例数)
用法用量	25	43.86	万古霉素 (14), 替考拉宁 (11),
溶媒	16	28.07	万古霉素 (10), 替考拉宁 (4), 夫西地酸 (2)
用药疗程	7	12.28	万古霉素 (5), 利奈唑胺 (2)
配伍禁忌	5	8.77	万古霉素 (3), 夫西地酸 (2)
药物选择	4	7.02	万古霉素 (2), 利奈唑胺 (2)
合计	57	100.00	

业医师开具,但只有 78 例由具有抗感染经验的感染或相关专业专家会诊后开具,会诊率为 19.02%。

### 3 讨论

#### 3.1 MRSA 病原菌分布

金黄色葡萄球菌是人体皮肤和鼻腔的常见定植菌,也是引起临床感染的常见致病菌,既可引起局部化脓性感染,也可引起肺炎、骨髓炎、脑膜炎、化脓性关节炎、心内膜炎及脓毒症、败血症等全身性感染。自 1961 年发现第一株 MRSA 以来,MRSA 在临床的感染率和分离率不断增加,现已成为全球院内感染的首要病原菌<sup>[5]</sup>。鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院为三级甲等妇幼保健专科医院,产科和新生儿科为省级重点学科,儿童重症医学科为市级重

点的  $DUI \leq 1.0$ ,说明所有抗菌药品的使用基本合理,不存在滥用倾向。见表 3。

#### 2.4 不适宜用药分析

410 份病历不适宜用药 57 份,占总数的 13.90%,主要表现为药物选择、用法用量、溶媒、用药疗程和配伍禁忌等。不适宜用药情况见表 4。

#### 2.5 特殊级抗菌药物用药管理分析

6 种抗菌药品中,万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺为特殊级管理药品。本次调查显示,所有万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺均由副高以上职称的执

点学科,全院年住院量达 2 万余人次,其中 80%以上为儿童红柔孕产妇,肺炎和高龄产妇剖宫产术后腔道感染是常见感染病种,因此 MRSA 检出率最高的标本为痰液、脓性分泌物和血液,感染部位主要在呼吸道、皮肤及器官腔隙和血液。郑州大学第一附属医院 MRSA 检出率最高的标本为痰液、分泌物和血液,最常见部位为呼吸道、胃肠道和泌尿道<sup>[6]</sup>。徐艳等<sup>[7]</sup>报道,贵州省人民医院 MRSA 检出率最高的标本为痰液和分泌物,常见感染部位为烧伤骨外科和呼吸道。说明 MRSA 检出标本和感染部位存在医院类别(专科或综合医院)、地域(南方或北方)等差异。

#### 3.2 抗菌药的品种分析

本文调查显示,万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺是鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院治疗 MRSA 感染的主体,替考拉宁的用药比例大于万古霉素,说明替考拉宁超越万古霉素成为治疗 MRSA 感染的首选;替考拉宁和利奈唑胺的 DDDs 均大于万古霉素,这是因为该院患者以儿童为主,替考拉宁和利奈唑胺的安全性较万古霉素好,因此临床选择替考拉宁和利奈唑胺的倾向大于万古霉素。夫西地酸钠在该院属于临时采购,因此 DDDs 较小,利福平和复方磺胺甲恶唑主要与万古霉素和夫西地酸钠联合用药,与相关治疗指南和专家共识推荐基本一致<sup>[2]</sup>。

万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺是治疗 MRSA 感染的经典药品,万古霉素使相关指南和专家共识推荐治疗 MRSA 感染的首选药品,替考拉宁和利奈唑胺宜作为万古霉素治疗无效的患者或不能耐受万古霉素毒副作用的二线用药,MRSA 感染患者过早给予替考拉宁和利奈唑胺易加速细菌耐药性<sup>[8-9]</sup>。夫西地酸钠为梭链孢酸类抗菌药,与其他抗菌药品无交叉耐药性,循证研究显示夫西地酸钠静脉滴注治疗 MRSA 感染的临床疗效和细菌清除率与万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺等均无显著性差异<sup>[5]</sup>,由于其产生耐药的基因屏障较低和易引起血栓性静脉炎和静脉痉挛等不良反应,因此临床应用较少。所有抗菌药的  $DUI \leq 1.0$ ,说明用药基本合理,无滥用倾向。

### 3.3 不适宜用药分析

尽管大部分药品的用法用量、溶媒、配伍禁忌等符合药品说明书要求,但仍存在部分不适宜用药现象,主要表现在以下 5 个方面:

(1) 药品用量不适宜。专家共识推荐万古霉素的谷浓度为 10~20 mg/L 以上,成人常规用法用量为每次 1 g,每 12 h 给药 1 次,肾功能正常患者推荐给药方案为 15~20 mg/kg,每 12 h 给药 1 次<sup>[8]</sup>。替考拉宁半衰期为 70~100 h,起效较慢,因此初始负荷剂量 800~1 800 mg 有助于快速达到最佳血药浓度<sup>[10]</sup>。本次调查结果显示该院对个别患者未按体质质量指数个体化给药,万古霉素给药方案均为每次 1 g,每 12 h 给药 1 次;替考拉宁未初始未给予负荷剂量等。

(2) 溶媒不适宜。万古霉素、替考拉宁和夫西地酸钠说明书均推荐先用适量灭菌注射用水溶解后,再用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释。本次调查结果显示个别患者医嘱均为将抗菌药

物直接用 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释;夫西地酸钠说明书指出,该药 500 mg 应稀释至 250~500 mL 静脉输注,该院有个别患者为 500 mg 应稀释至 100 mL 静脉输注。

(3) 疗程不适宜。根据文献报道,万古霉素治疗 MRSA 感染应在患者体温正常、症状消失和细菌培养阴性后再用药 3 d 停药(防止用药时间过短,残留 MRSA 形成耐药菌)<sup>[11]</sup>。本调查发现个别患者在临床体征基本消失,细菌学再培养阴性后仍继续给予抗菌药物超过 3 d,有的甚至超过 10 d;个别患者用药 < 2 d 就更换抗菌药品等。

(4) 配伍禁忌。夫西地酸钠与维生素 B<sub>6</sub> 存在配伍禁忌<sup>[12]</sup>,但是本次调查发现 2 例患者给予夫西地酸钠与维生素 B<sub>6</sub> 注射液配伍使用。为了预防过敏反应,3 例患者给予万古霉素与地塞米松磷酸钠注射液配伍使用。

(5) 药物选择不适宜。2 例肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者给予万古霉素,肾毒性是万古霉素主要不良反应之一,因此中重度肾功能不全患者建议慎用,可选择肾毒性小的替考拉宁<sup>[13]</sup>。血液系统毒性是利奈唑胺的主要不良反应,包括血小板减少症、贫血和白细胞减少等。国内外文献报道利奈唑胺致血小板减少症的发生率约 2.4%~64.7%<sup>[14-15]</sup>,因此血小板异常者慎用。本次调查中有 2 例患者在血小板计数 < 50 × 10<sup>9</sup>/L 时给予利奈唑胺。

### 3.4 特殊级管理药品及专家会诊分析

《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》规定,特殊使用级抗菌药物须经医疗机构药事管理委员会认定、具有抗感染临床经验的感染或相关专业专家委员会会诊同意,由具有高级专业技术职务任职资格的医生开具后方可使用<sup>[16]</sup>。本次调查未发现万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺医师越级使用者,这主要与该院加强特殊级抗菌药物临床应用监管有关,医院信息科对具有副高级职称以上医师给予开具特殊级抗菌药物的权限。只有 19.02%的病历在病程中有相关专家查房或会诊意见,说明这项工作在今后的临床实践中需加强。

## 4 结语

本次调查显示万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺是我院治疗 MRSA 感染的主体,且临床使用较好,无明显滥用倾向。但也存在一些问题,需要临床药师对抗菌药物基本知识宣传力度,进一步规范合理用药。如:(1) 严格按照说明书推荐的溶媒种

类和配制方法,做到现用现配;(2)严格按照说明书和参考专家共识及相关治疗指南推荐的用量,根据患者生理和病理情况做到个体化给药;(3)严格按照规范疗程用药,待病情平稳后采用降阶梯给药方案,以延缓细菌耐药的时间;(4)所有抗菌药品均单独滴注,避免与其他药物混合使用;(5)密切关注用药过程中可能发生的不良反应,并及时给予干预措施。只有严格遵守上述规定,才可避免或减少抗菌药品不合理使用给患者及家属带来的痛苦与负担,又可延缓细菌耐药步伐。

#### 参考文献

- [1] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015年CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 685-690.
- [2] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 中华医学会感染与抗微生物治疗策略高峰论坛: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略—专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-415.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [5] 脱鸣富,王晓军,马纯一,等. 夫西地酸钠治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(5): 366-371.
- [6] 闫虹. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性及其分型研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [7] 徐艳,杨怀,杨锦玲,等. 医院感染金黄色葡萄球菌的临床分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(12): 1803-1805.
- [8] 陈佰义,管向东,何礼贤,等. 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-575.
- [9] 谭湘萍,严鹏科,王颖,等. 基于指南评估我院治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的抗菌药物应用[J]. 中国药房, 2013, 24(22): 2054-5056.
- [10] 孙芳. 应用蒙特卡洛模拟法优化利奈唑胺、替考拉宁和万古霉素在ICU患者治疗MRSA感染的给药方案[J]. 中国抗生素杂志, 2016, 41(10): 796-800.
- [11] 石彬彬,焦平,林阳. 某院2015年上半年万古霉素的使用情况调查与用药合理性评价[J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2071-2073.
- [12] 王梅崔,玉顺. 注射用夫西地酸钠与维生素B6注射液存在配伍禁忌[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(36): 8949-8950.
- [13] Rose W E, Kaatz G W, Sakoulas G, et al. Teicoplanin pharmacodynamics in reference to the accessory gene regulator in *Staphylococcus aureus* using an in vitro pharmacodynamic model[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(5): 1099-1102.
- [14] 李佳,罗慧敏,范玉华,等. 某综合教学医院利奈唑胺的临床应用适宜性、有效性及安全性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(3): 300-304.
- [15] Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, et al. Retrospective analysis of the risk factors for Linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients[J]. Int J Clin Pharm, 2014, 36(4): 795-799.
- [16] 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[S/OL]. (2015-08-27)[2017-02-02]. <http://www.nhfp.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2015/09/20150928170007470.pdf>.