

479 例老年患者替加环素应用合理性分析[△]

秦艳^{1*}, 黄婕芸^{1,2}, 邹焯¹, 陈喆¹, 叶岩荣^{1#}, 蔡思诗^{3#} (1. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032; 2. 上海健康医学院药学院, 上海 201318; 3. 复旦大学附属中山医院感染科, 上海 200032)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1381-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.019



摘要 目的: 调查医院使用替加环素的情况, 评价临床用药合理性, 以促进替加环素的规范管理, 加强老年患者用药安全。方法: 采用回顾性分析方法, 收集 2022 年 1 月至 2023 年 11 月复旦大学附属中山医院使用替加环素治疗的老年患者的电子病历, 记录患者的基本信息、病原学和实验室检查结果等数据, 并进行统计分析。以替加环素的药品说明书为基础, 结合指南和参考文献作为主要评价依据, 对适应证、病原学、给药方案和联合用药进行合理性评价, 并评估其疗效和不良反应发生情况。结果: 共纳入 479 例患者, 用药合理率为 53.9% (258 例); 221 例患者存在不合理用药, 主要包括无指征用药、用法与用量不合理、联合用药不适宜以及无会诊记录。不良反应方面, 低纤维蛋白原血症发生率为 26.9% (129 例), 其他凝血指标异常发生率为 34.0% (163 例), 血小板减少症发生率为 19.6% (94 例), 肝损伤发生率为 6.9% (33 例), 肾损伤发生率为 2.1% (10 例)。仅 11 例患者进行了治疗药物监测, 替加环素谷浓度均在 0.13~0.87 mg/L。结论: 该院老年患者应用替加环素的合理性需要进一步提高, 应注意用药适应证、药物剂量以及抗菌药物的联合应用情况。值得注意的是, 该院替加环素的治疗药物监测率较低, 需进一步加强, 以期降低不良反应发生率, 保障老年患者的用药安全。

关键词 替加环素; 老年患者; 用药合理性; 不良反应

Application Rationality of Tigecycline in 479 Elderly Patients[△]

QIN Yan¹, HUANG Jieyun^{1,2}, ZOU Ye¹, CHEN Zhe¹, YE Yanrong¹, CAI Sishi³ (1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 3. Dept. of Infectious Disease, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the application of tigecycline in the hospital and evaluate the rationality of clinical application, so as to promote the standardized management of tigecycline and strengthen the medication safety in elderly patients. **METHODS:** Retrospective analysis method was used to collect the electronic medical records of elderly patients treated with tigecycline in Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University from Jan. 2022 to Nov. 2023. The basic information, etiology, laboratory test results and other data of patients were recorded and analyzed statistically. Based on the drug instructions of tigecycline and combined with the guidelines and references as the main evaluation basis, the rationality of the indications, etiology, dosing regimen and drug combination were evaluated, the efficacy and adverse drug reactions were evaluated. **RESULTS:** A total of 479 patients were included, the rational rate of medication was 53.9% (258 cases). There were irrational medication in 221 patients, which mainly included non-indicated medication, improper usage and dosage, inappropriate drug combination and no consultation records. In terms of adverse drug reactions, the incidence of hypofibrinogenemia was 26.9% (129 cases), abnormal incidence of other coagulation indicators was 34.0% (163 cases), the incidence of thrombocytopenia was 19.6% (94 cases), the incidence of liver injury was 6.9% (33 cases), and the incidence of kidney injury was 2.1% (10 cases). Eleven patients underwent therapeutic drug monitoring, and the trough concentration of tigecycline was from 0.13 to 0.87 mg/L. **CONCLUSIONS:** The application rationality of tigecycline in elderly patients in the hospital needs to be further improved. Attention should be paid to the indications, dosage and combination of antibiotics to promote rational clinical application. In addition, the study of therapeutic drug monitoring should be strengthened during clinical treatment to reduce the risk of adverse drug reactions and ensure the medication safety of elderly patients.

KEYWORDS Tigecycline; Elderly patients; Medication rationality; Adverse drug reactions

△ 基金项目: 上海市临床重点专科项目 (No. shslczdk06504)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: celeryan@163.com

通信作者 1: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: ye.yanrong@zs-hospital.sh.cn

通信作者 2: 主治医师。研究方向: 感染性心内膜炎。E-mail: cai.sishi@zs-hospital.sh.cn

替加环素为新型甘氨酸四环素类广谱抗菌药物,对多数革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌均具有抗菌活性,抗菌谱更广,抗菌活性较强^[1]。替加环素被批准用于复杂性腹腔内感染、复杂皮肤及软组织感染、社区获得性肺炎及多重耐药菌感染^[2]。随着替加环素在临床的广泛应用,耐药菌检出率逐渐升高,提示需进一步加强细菌耐药性监测,规范抗菌药物的使用。此外,给药剂量或疗程的不足也会提高细菌对替加环素的耐药型。因此,提高临床使用替加环素的合理性,对防止耐药菌的产生、改善患者的临床结局具有重要意义。老年患者作为特殊人群,其生理功能会有一定程度的减退,从而导致不良反应的发生风险增加。目前,临床上对于替加环素在老年人群中的用药合理性尚未有系统研究。本研究通过评价老年患者使用替加环素的合理性,评估其疗效并统计不良反应发生情况,对加强替加环素的规范化使用、延缓耐药性的产生以及保障老年患者安全用药具有一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过复旦大学附属中山医院的电子病历系统,收集 2022 年 1 月至 2023 年 11 月使用替加环素的老年患者的电子病历。

表 1 替加环素临床合理应用评价标准

| 项目 | 合理 | 不合理 |
|----------------|--|------------------------------------|
| 适应证 | (1)药品说明书规定范围;(2)超说明书用药,但有相关文献支持 | 预防性用药;不符合药品说明书规定范围,无参考文献或无临床治疗需要 |
| 给药方案 | (1)药品说明书规定的范围;(2)超说明书用药,但有相关文献支持;(3)临床治疗需要 | 不符合规定给药剂量、给药频次、疗程,无参考文献或临床治疗需要 |
| 病原学检查 | 有送检记录和动态微生物学检查 | 不符合规定;替加环素治疗铜绿假单胞菌感染 |
| 联合用药 | (1)治疗广泛耐药革兰阴性菌感染时,不宜单药治疗;(2)联合应用 1~3 种抗感染药,抗菌谱无重复;(3)文献支持联合应用的药物 | 单药治疗广泛耐药革兰阴性菌;4 种及以上抗感染药联合应用,抗菌谱重叠 |
| 特殊使用级抗菌药物处方与会诊 | (1)处方由高级职称医师开具,有信息化支持;(2)及时请院内或院外特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊,并有会诊记录;(3)越级使用仅限 24 h 内,并有相应病程记录,进行专档登记 | 不符合规定 |

1.4 疗效评价标准

(1)临床疗效判定标准参考相关文献和指南,对患者用药前后的症状、体征、病原学检查、影像学检查和感染指标等进行评估,分为治愈、好转和无效^[4,6]。①治愈:症状、体征及相关辅助检查指标均恢复正常;②好转:病情明显好转,但实验室检查指标未恢复正常,细菌学检查仍为阳性;③无效: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 = (治愈病例数 + 好转病例数) / 总病例数 × 100%。(2)细菌学疗效评价标准参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》,将细菌学清除情况分为清除、未清除、假定清除、假定未清除和其他^[7]。

1.5 药品不良反应评价标准

本研究分析替加环素对凝血系统、血小板、肝肾功能的影响,根据患者用药前后相关实验室检查指标的变化,评估其不良反应发生情况。此外,对不良反应发生后的治疗措施和转归情况进行汇总分析。(1)低纤维蛋白原血症的判断标准为 FIB < 2.0 g/L;其他凝血系统指标水平升高的判断标准为 APPT > 50 s, PT > 17 s, TT > 24 s, INR > 1.5^[8];血小板减少症的判断标准为 PLT 低于基线值的 75%,且低于正常值下限(即 PLT < 100 × 10⁹/L)^[9]。(2)药物性肝损伤分为 3 种类型,即肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型,并根据严重程度分为 5 级^[10];急性肾损伤的判断标准为 48 h 内 Scr 升高 ≥ 26.5 μmol/L,或 7 d

纳入标准:年龄 ≥ 60 岁;使用替加环素进行抗感染治疗。排除标准:病历数据缺失导致无法完成本研究的患者。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,收集使用替加环素治疗的老年患者的电子病历。使用 Excel 软件,记录患者的基本信息、病原学检查、给药方案、联合用药;实验室检查指标水平,包括血红蛋白(HGB)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及国际标准化比值(INR);用药前、用药期间及停药后肝肾功能指标水平,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)血清总胆红素(TBIL)和血清肌酐(Scr)等;血药浓度监测情况。经统计分析后,对替加环素的使用情况进行合理性评价,评估其疗效和不良反应,分析不合理用药现象,以提高替加环素的用药合理性。

1.3 用药合理性评价标准

以替加环素的药品说明书为基础,参考《替加环素临床应用评价细则》^[2]、《抗菌药物超说明书用法专家共识》^[3]等,结合相关指南和文献^[4-5]作为评价依据,根据医院实际情况,从适应证、病原学检查、给药方案、联合用药等方面制定本研究的用药合理性评价标准,见表 1。

内 Scr 升高至 ≥ 1.5 倍基础值^[11]。(3)根据《药品不良反应报告和监测工作手册》对不良反应进行关联性评价,结果分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价及无法评价 6 级标准。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入 479 例使用替加环素的老年患者,其中男性 353 例(占 73.7%),女性 126 例(占 26.3%);平均年龄为(72.50 ± 7.6)岁;平均体重为(63.40 ± 12.7) kg;有 339 例患者(占 70.8%)来自重症监护病房。

2.2 用药情况

2.2.1 感染类型:476 例次患者有明确的感染诊断,其中肺部感染患者最多,共 246 例次(占 51.7%);其次为腹腔感染,共 125 例次(占 26.2%);其中有 130 例次为混合感染,见表 2。

表 2 患者的感染类型分布(n=476)

| 感染类型 | 例次数 | 构成比/% |
|----------|-----|-------|
| 肺部感染 | 246 | 51.7 |
| 腹腔感染 | 125 | 26.3 |
| 血流感染 | 46 | 9.7 |
| 泌尿道感染 | 25 | 5.3 |
| 皮肤及软组织感染 | 5 | 1.1 |
| 中枢神经系统感染 | 4 | 0.8 |
| 其他部位感染 | 25 | 5.3 |

2.2.2 病原学检查情况:479 例患者中,有 443 例进行了微生物

物样本送检,送检率为 92.5%,共送检 1 059 例次。患者标本主要来源,痰液 302 例次(占 28.5%),血液 241 例次(占 22.8%),导管 124 例次(占 11.7%),引流液 96 例次(占 9.1%),尿液 77 例次(占 7.3%),粪便 65 例次(占 6.1%),胸腔积液 46 例次(占 4.3%),腹腔积液 37 例次(占 3.5%),灌洗液 36 例次(占 3.4%),其他部位 35 例次(占 3.3%)。共检出生菌 701 株,病原菌阳性检出率为 66.2%,包括革兰阴性菌 547 株和革兰阳性菌 154 株,见表 3。检出的 547 株革兰阴性菌中,鲍曼不动杆菌最多,共 189 株,其中耐碳青霉烯菌株 7 株;肺炎克雷伯菌 158 株,其中耐碳青霉烯菌株 132 株。检出的 154 株革兰阳性菌主要包括屎肠球菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌等。

表 3 检出的病原菌分布 (n=701)

| 病原菌 | 菌株数 | 构成比/% | 病原菌 | 菌株数 | 构成比/% |
|-----------|-----|-------|-----------|-----|-------|
| 鲍曼不动杆菌 | 189 | 27.0 | 黏质沙雷菌 | 7 | 1.0 |
| 肺炎克雷伯菌 | 158 | 22.5 | 产气克雷伯菌 | 6 | 0.9 |
| 铜绿假单胞菌 | 58 | 8.3 | 草绿色链球菌 | 6 | 0.9 |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 50 | 7.1 | 阴沟肠杆菌 | 5 | 0.7 |
| 屎肠球菌 | 43 | 6.1 | 奇异变形杆菌 | 5 | 0.7 |
| 金黄色葡萄球菌 | 24 | 3.4 | 咽峡炎链球菌 | 4 | 0.6 |
| 表皮葡萄球菌 | 23 | 3.3 | 脑膜炎伊丽莎白金菌 | 4 | 0.6 |
| 大肠埃希菌 | 19 | 2.7 | 新洋葱伯克霍尔德菌 | 3 | 0.4 |
| 粪肠球菌 | 15 | 2.1 | 按蚊伊丽莎白金菌 | 2 | 0.3 |
| 洋葱伯克霍尔德菌 | 15 | 2.1 | 产明味金黄杆菌 | 2 | 0.3 |
| 溶血葡萄球菌 | 12 | 1.7 | 约氏不动杆菌 | 2 | 0.3 |
| 凝固酶阴性葡萄球菌 | 11 | 1.6 | 其他 | 27 | 3.9 |
| 污染伯克霍尔德菌 | 11 | 1.6 | | | |

2.2.3 给药剂量和疗程:479 例患者中,有 365 例(占 76.2%)采用静脉滴注给药,68 例(占 14.2%)采用静脉微量注射泵给药,46 例(占 9.6%)采用静脉微量注射泵和静脉滴注给药。依据药品说明书的推荐剂量,首剂 100 mg 的有 360 例,维持剂量每 12 h 50 mg 的有 383 例;依据《抗菌药物超说明书用法专家共识》,首剂 150 mg 的有 1 例,首剂 200 mg 的有 9 例,维持剂量每 12 h 100 mg 的有 56 例,见表 4。所有患者的平均疗程为(8.07±5.96) d,其中≤2 d 的有 53 例,3~14 d 的有 375 例,≥15 d 的有 51 例。

表 4 替加环素的用法与用量分布 (n=479)

| 给药剂量及频次 | 病例数 | 构成比/% |
|---------------------------------|-----|-------|
| 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 100 mg) | 280 | 58.5 |
| 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂未加倍) | 93 | 19.4 |
| 50 mg,1 日 2 次(首剂 100 mg) | 2 | 0.4 |
| 50 mg,1 日 2 次(首剂未加倍) | 3 | 0.6 |
| 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 200 mg) | 8 | 1.7 |
| 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 150 mg) | 1 | 0.2 |
| 50 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 70 mg) | 1 | 0.2 |
| 50 mg,每 8 h 给药 1 次(首剂未加倍) | 2 | 0.4 |
| 50 mg,1 日 1 次(首剂 100 mg) | 11 | 2.3 |
| 50 mg,1 日 1 次(首剂未加倍) | 1 | 0.2 |
| 100 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 100 mg) | 55 | 11.5 |
| 100 mg,每 12 h 给药 1 次(首剂 200 mg) | 1 | 0.2 |
| 首剂 100 mg,无维持剂量 | 12 | 2.5 |
| 首剂 50 mg,无维持剂量 | 9 | 1.9 |

2.2.4 联合用药情况:479 例患者中,33 例(占 6.9%)仅使用替加环素治疗;446 例(占 93.1%)联合其他抗菌药物治疗,其中联合 1 种抗菌药物治疗的有 137 例(占 28.6%),联合 2 种抗菌药物治疗的有 205 例(占 42.8%),联合 3 种抗菌药物治疗的有 78 例(占 16.3%),联合 4 种及以上抗菌药物治疗的有

26 例(占 5.4%)。联合应用的抗菌药物以美罗培南为主(275 例次),其次为多黏菌素 B(100 例次)、万古霉素(97 例次)和头孢哌酮钠阿维巴坦钠(82 例次),见表 5。

表 5 与替加环素联合应用的抗菌药物

| 抗菌药物类别 | 具体药品(例次数) | 例次数 | 构成比/% |
|----------------------|--|-----|-------|
| 碳青霉烯类 | 美罗培南(275)、亚胺培南西司他钠(25)、比阿培南(14) | 314 | 32.1 |
| | β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂 | 168 | 17.2 |
| β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂 | 头孢他啶阿维巴坦钠(36)、头孢哌酮钠阿维巴坦钠(82)、哌拉西林他唑巴坦钠(50) | 168 | 17.2 |
| | 多黏菌素类 | 143 | 14.6 |
| 糖肽类 | 万古霉素(97)、替考拉宁(12) | 109 | 11.1 |
| | 喹诺酮类 | 66 | 6.7 |
| 噁唑啉酮类 | 莫西沙星(11)、左氧氟沙星(53)、奈诺沙星(2) | 66 | 6.7 |
| | 氨基糖苷类 | 55 | 5.6 |
| 头孢菌素类 | 阿米卡星(41) | 41 | 4.2 |
| | 头孢克洛(1)、头孢替安(4)、头孢他啶(15)、头孢唑肟(6) | 26 | 2.7 |
| 氧头孢烯类 | 拉氧头孢(22) | 22 | 2.3 |
| 环脂肽类 | 达托霉素(15) | 15 | 1.5 |
| 甲氧苄啶类 | 复方磺胺甲噁唑(10) | 10 | 1.0 |
| 四环素类 | 多西环素(4)、奥马环素(2) | 6 | 0.6 |
| 其他 | 氨基南(1)、青霉素钠(1)、阿奇霉素(2) | 4 | 0.4 |
| 合计 | | 979 | 100.0 |

2.2.5 使用管理:替加环素为特殊使用级抗菌药物,医院信息系统(HIS 系统)中有特殊管理级抗菌药物使用流程,处方由具有高级职称的医师开具,并请专家会诊,且有会诊记录。479 例患者中,有 474 例(占 99.0%)符合上述要求。

2.2.6 用药合理性评价:479 例患者中,合理用药 258 例(占 53.9%);有 221 例(占 46.1%)存在用药不合理的情况,其中给药方案不合理 187 例,联合用药不合理 15 例,使用替加环素治疗铜绿假单胞菌 10 例,不符合特殊使用级抗菌药物处方与会诊规定 5 例,适应证不合理 4 例,见表 6。

表 6 替加环素不合理用药类型分布 (n=479)

| 不合理用药类型 | 不合理原因 | 病例数 | 不合理率/% |
|---------------------|---------------------|-----|--------|
| 适应证不合理 | 预防性用药 | 3 | 0.6 |
| | 用于耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的尿路感染 | 1 | 0.2 |
| 给药方案不合理 | 疗程≤2 d | 53 | 11.1 |
| | 首剂未加倍 | 108 | 22.5 |
| | 无维持剂量 | 7 | 1.5 |
| | 给药频次不合理 | 14 | 2.9 |
| | 重度肝损伤未调整剂量 | 5 | 1.0 |
| 联合用药不合理 | 抗菌谱重叠 | 15 | 3.1 |
| 细菌学检查不合理 | 使用替加环素治疗铜绿假单胞菌 | 10 | 2.1 |
| 不符合特殊使用级抗菌药物处方与会诊规定 | 无会诊记录 | 5 | 1.0 |

2.3 疗效评价

479 例患者临床疗效评估中,治愈 10 例(占 2.1%),好转 262 例(占 54.7%),无效 207 例(占 43.2%),临床有效率为 56.8%。微生物学疗效中,186 例患者数据不全,故无法进行微生物学疗效判断;剩余 293 例患者中,清除 10 例,假定清除 7 例,未清除 159 例,假定未清除 79 例,其他(菌群交替)38 例。

2.4 不良反应发生与转归情况

479 例患者使用替加环素治疗期间,有 129 例发生低纤维蛋白原血症,发生率为 26.9%,80 例采取停药措施,其中 59 例的 FIB 水平恢复正常,平均转归时间为(5.9±5.6) d。163 例患者发生其他凝血指标异常(APPT、PT、TT、INR 中超过 1 项指标高于正常值上限),有 91 例采取停药措施,其中 68 例的

APPT、PT、TT、INR 水平平均恢复正常,平均转归时间为(4.4±4.7) d。94 例患者发生血小板减少症,有 46 例采取停药措施,其中 15 例的 PLT 水平恢复正常,平均转归时间为(4.7±3.1) d。33 例患者发生药物性肝损伤,其中 15 例为肝细胞损伤型,18 例为胆汁淤积型,停药后 10 例恢复正常,肝细胞损伤型的平均转归时间为(3.2±2.2) d,胆汁淤积型的平均转归时间为(17.8±10.3) d;对药物性肝损伤的严重程度进行评估,有 7 例患者发生 3 级肝损伤。10 例患者发生药物性肾损伤,停药后 6 例恢复正常,平均转归时间为(6.4±4.9) d。替加环素相关不良反应及其关联性评价见表 7。

表 7 替加环素相关不良反应及其关联性评价 (n=479)

| 不良反应类型 | 病例数 | 发生率/% | 不良反应评级(肯定/很可能/可能)/例 |
|-------------------------------|-----|-------|---------------------|
| 低纤维蛋白原血症 | 129 | 26.9 | 2/57/70 |
| 其他凝血指标异常(APPT、PT、TT、INR 水平升高) | 163 | 34.0 | 4/65/94 |
| 血小板减少症 | 94 | 19.6 | 0/26/68 |
| 肝损伤 | 33 | 6.9 | 0/10/23 |
| 肾损伤 | 10 | 2.1 | 1/5/4 |

2.5 治疗药物监测情况

479 例患者中,仅有 11 例患者进行了治疗药物监测,监测率为 2.3%。11 例患者的替加环素谷浓度均在 0.13~0.87 mg/L。根据治疗药物监测结果,有 4 例患者调整了给药方案,其中 1 例患者因发生肝损伤而减量,3 例患者因发生凝血功能异常和肝损伤而停药更换抗菌药物;另外 7 例患者使用维持剂量继续治疗。

3 讨论

本研究中,替加环素的合理使用率为 53.9%,其不合理用药在于无指征用药、用法与用量不合理、联合用药不适宜以及无会诊记录。使用替加环素患者的微生物学标本送检率为 92.5%,高于国家规定(使用特殊使用抗菌药物时送检率不低于 80%);检出的病原菌以革兰阴性菌为主,其中鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌较多,分别占 27.0%和 22.5%,高于 2023 年中国耐药监测网报道的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌的检出率(分别为 8.1%和 14.2%)^[12]。因此,加强替加环素的规范化使用,对减少细菌耐药,控制耐药菌的流行播散是必要的。

3.1 用药合理性结果分析

根据《抗菌药物超说明书用法专家共识》和相关文献资料可知,替加环素也可用于治疗医院获得性肺炎、血流感染及糖尿病足感染伴骨髓炎等,且超说明书适应证用药尚未导致不良反应/事件增加^[3,5]。本研究中,老年患者使用替加环素的适应证方面,除 1 例患者为耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的尿路感染,3 例患者为手术中及术后预防感染,判断为不合理,其余均为合理。

479 例患者中,仅 277 例按照药品说明书推荐剂量用药。但标准剂量替加环素在临床上的疗效存在争议,在临床实践中已有使用高剂量替加环素的治疗方案,相关文献表明高剂量替加环素抗感染治疗效果更为明显^[13]。结合《替加环素临床应用评价细则》^[2],对于治疗医院获得性肺炎、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的重症感染的

患者使用高剂量治疗方案判断为合理,因此本研究中高剂量治疗方案均为合理。替加环素为时间依赖性抗菌药物,当浓度低于最低抑菌浓度时,不能抑制细菌生长,因此,首剂加倍可以尽快使替加环素的血药浓度超过最低抑菌浓度,发挥良好抗菌作用的同时起到缩小细菌突变选择窗、避免诱导细菌耐药,故本研究中 100 例首剂未加倍的治疗方案判断为不合理。14 例未按照规定“每 12 h 给药 1 次”的给药频次给药,不能达到预期的治疗效果,判断为不合理。另有 5 例用药前重度肝功能损伤患者未减量使用替加环素,仍使用 50 mg、每 12 h 给药 1 次的维持剂量,判定为不合理。

根据《抗菌药物超说明书用法专家共识》中的规定,联合用药通常采用 2 种药物联合,3 种及 3 种以上药物联合仅适用于个别情况,联合应用较多的前 3 类抗菌药物分别为碳青霉烯类、β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂和多黏菌素类。本研究中,有 6 例患者联合应用多西环素或奥马环素,两者与替加环素同属于四环素类,且均为广谱抗菌药物,属于抗菌谱重叠,判定为不合理用药。另有 5 例患者联合应用万古霉素,3 例联合应用利奈唑胺以及 1 例联合应用达托霉素治疗金黄色葡萄球菌、屎肠球菌和粪肠球菌感染,替加环素对上述细菌具有较强的抗菌活性,联合用药抗菌谱重叠,判定为不合理。其他联合用药情况为多重耐药菌的混合感染,如耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染,通常联合应用氨基糖苷类、碳青霉烯类、磷霉素以及多黏菌素类抗菌药物;耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染,通常联合应用头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶阿维巴坦、碳青霉烯类和多黏菌素类抗菌药物,联合应用替加环素的情况均为合理。

本研究中,使用替加环素患者的微生物学标本送检率为 92.5%,检出病原菌以革兰阴性菌为主,其中检出率居前列的为鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌,此外检出耐碳青霉烯类菌株较多,可能是因为患者主要来源于重症监护病房,且合并多种基础疾病,联合其他广谱抗菌药物进行治疗。铜绿假单胞菌具有高表达 MexXY-OprM、MexAB-OprM、MexCD-OprJ 外排泵,可将替加环素外排至细胞外,对其耐药^[14]。因此,本研究中 10 例仅检出铜绿假单胞菌但使用替加环素治疗判断为不合理,提示需要加强对医师的用药指导和教育。

3.2 药品不良反应结果分析

替加环素治疗期间凝血功能异常的发生率最高,本研究中 26.9%的患者发生低纤维蛋白原血症,34.0%的患者发生其他凝血指标(APTT、PT、TT 及 INR)异常,与文献报道的 35.4%的患者发生凝血指标异常基本一致^[15]。19.6%的患者发生血小板减少症,略高于文献报道的 12.3%^[16],这种差异可能归因于患者的年龄、潜在健康状况、纳入与排除标准不同及不良反应判断标准不同。文献报道,凝血功能异常主要表现为低纤维蛋白原血症^[17]。前期研究结果表明,患者年龄、FIB 基线水平、肾功能损伤以及用药疗程与剂量是 FIB 水平降低的危险因素^[18]。替加环素导致 FIB 水平降低的原因可能是替加环素破坏肠道菌群导致维生素 K 的合成受限,或者与血浆白蛋白等结合后形成抗原刺激免疫系统产生抗体,破坏 FIB^[19]。有研究对替加环素致血小板减少症的危险因素进行分析,发现高龄、营养不良、延长替加环素治疗疗程、肝肾功能损伤是替加环

素相关血小板减少症的独立危险因素^[16]。由此可见,对高剂量长疗程、肝肾功能损伤的患者,临床使用替加环素期间应重点监测其对凝血系统的影响。

此外,本研究中替加环素相关肝损伤的发生率为 6.9%,最常见的类型为胆汁淤积型,其次为肝细胞损伤型,与其他研究报告一致^[20]。相关危险因素主要包括疗程过长,基础肝功能指标 TBIL、ALT、天冬氨酸转氨酶超过正常值上限,入住 ICU 和联合应用肝毒性药物。文献报道,替加环素相关肾损伤的发生率为 6.04%^[21]。本研究中替加环素相关肾损伤的发生率为 2.1%,略低于既往文献报道。提示在替加环素应用期间,尤其是长疗程使用时,应评估替加环素对肝肾功能的影响,保障用药安全。

3.3 治疗药物监测

替加环素的清除率和分布容积在不同患者群体中差异很大,范围分别为 7.5~23.1 L/h 和 212.7~1 087.7 L,年龄、性别、体重、肝功能和肌酐清除率可能对替加环素的药动学产生影响^[22]。且有研究报告,替加环素的谷浓度与不良反应发生密切相关,当替加环素谷浓度 $>0.775 \mu\text{g/mL}$ 或 $\text{AUC}_{0-24\text{h}} > 28.38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 时,低纤维蛋白原血症的发生风险较高^[23]。Fan 等^[24]研究发现,替加环素谷浓度可以作为肝毒性的预测因子,当谷浓度 $>0.474 \mu\text{g/mL}$ 时,肝毒性的发生风险较高。老年患者复杂的病理生理学和器官机能减弱会影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄,导致药物在机体内浓度差异大,产生无法预测的药理及毒理效应,因此有必要进行治疗药物监测。本研究中,替加环素治疗药物监测率仅为 2.3%,应加强临床用药宣教,进一步提高治疗药物监测率。

综上所述,该院老年患者应用替加环素的合理性需要进一步提高。替加环素作为特殊使用级抗菌药物,使用时应遵循相关规定,严格把握适应证,按照规定剂量给药,根据药物敏感试验结果、患者病情以及治疗药物监测结果,对抗菌药物的使用进行及时调整,同时密切关注患者不良反应发生情况,在达到目标治疗效果的同时减少不良反应的发生,保证老年患者的用药安全。

参考文献

- [1] KECHAGIAS K S, CHOREPSIMA S, TRIARIDES N A, et al. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(6): 1053-1058.
- [2] 国家卫生健康委员会. 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]. (2018-09-21) [2024-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzyj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- [3] 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法专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(6): 410-444.
- [4] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 33.
- [5] 陈岩, 孙娜, 姜康, 等. 某院替加环素的药物利用评价及治疗药物监测 [J]. *中国药师*, 2020, 23(8): 1561-1565.

- [6] 汪慧芳, 王培培, 张文, 等. 122 例替加环素临床使用合理性分析 [J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(2): 208-212.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》工作组. 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.
- [8] LEVI M. The coagulant response in sepsis and inflammation [J]. *Hamostaseologie*, 2010, 30(1): 10-12, 14-16.
- [9] HAN X, WANG J, ZAN X, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients [J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(2): 330-338.
- [10] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版) [J]. *胃肠病学*, 2022, 27(6): 341-375.
- [11] KELLUM J A, LAMEIRE N, ASPELIN P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(1): 1-138.
- [12] 中国耐药监测网. CHINET2023 年上半年细菌耐药监测结果 [EB/OL]. (2023-08-28) [2024-04-08]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.
- [13] ZHA L, PAN L L, GUO J, et al. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1049-1064.
- [14] DEAN C R, VISALLI M A, PROJAN S J, et al. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(3): 972-978.
- [15] 何小梅, 王林晓. Logistic 模型和 ROC 曲线对替加环素致凝血异常的预测分析 [J]. *中南药学*, 2020, 18(9): 1577-1580.
- [16] ZHU Y C, FEI Z, JIN P F. Clinical manifestations and risk factors of tigecycline-associated thrombocytopenia [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6225-6235.
- [17] 徐银丽, 祁慧, 江翔国, 等. 替加环素治疗对重症患者凝血功能的影响 [J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(1): 6-9.
- [18] 杨晓璇, 金路, 罗雪梅, 等. 替加环素导致凝血系统不良反应的危险因素及可能机制研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(9): 967-970.
- [19] 陈晓文, 高杏. 73 例替加环素对重症感染患者凝血功能影响的分析 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(10): 92-93.
- [20] YU Z W, ZHAO Y H, JIN J Y, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120: 59-64.
- [21] 傅键炯, 石佳娜. 替加环素不良反应类型及其防治策略 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(4): 381-383, 391.
- [22] ZHOU C C, HUANG F, ZHANG J M, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1885-1896.
- [23] 金路, 罗雪梅, 杨晓璇, 等. 替加环素致低纤维蛋白原血症与血药浓度的相关性 [J]. *医药导报*, 2023, 42(1): 103-106.
- [24] FAN G J, JIN L, BAI H S, et al. Safety and efficacy of tigecycline in intensive care unit patients based on therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(6): 835-840.

(收稿日期:2024-04-28 修回日期:2024-07-12)