

儿童头孢哌酮舒巴坦药物利用评价标准的建立与应用

周宸玥^{1*}, 蔡和平¹, 罗志红¹, 方 辉^{2#} (1. 安徽省儿童医院药剂科, 合肥 232000; 2. 安徽省儿童医院实验医学中心, 合肥 232000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0237-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.026

摘要 目的:建立儿童头孢哌酮舒巴坦药物利用评价(MUE)标准,并对其应用情况进行评价,为临床合理用药提供依据。方法:以头孢哌酮舒巴坦的药品说明书为标准,参照相关书籍和指南,采用专家咨询法制定头孢哌酮舒巴坦 MUE 标准;采用回顾性分析法、简单随机抽样法,抽取该院 2019 年及 2020 年 7—12 月各 200 例使用头孢哌酮舒巴坦的住院患儿病例,进行用药合理性综合评价。结果:根据建立的 MUE 标准,2019 年和 2020 年 7—12 月 400 例患儿中,总体适应证符合率为 92.2%(369 例)(预期目标值为 90%),微生物送检率为 87.0%(348 例)(预期目标值为 50%),给药剂量和给药频次符合标准百分率为 78.0%(312 例)(预期目标值为 90%),溶剂选择、给药途径、配伍禁忌和处方权限管理符合标准百分率为 100%(400 例)(预期目标值为 100%),药物相互作用符合标准率为 94.0%(376 例)(预期目标值为 100%),疗程符合标准百分率为 88.5%(354 例)(预期目标值为 95%),联合用药合理率为 83.6%(联合用药共 73 例,其中 61 例合理)(预期目标值为 90%)。结论:建立的儿童头孢哌酮舒巴坦 MUE 标准,可用于评价头孢哌酮舒巴坦在临床中的使用,规范医师合理用药,提高患儿疗效。

关键词 头孢哌酮舒巴坦;合理用药;药物利用评价

Establishment and Application of Medicine Use Evaluation Criteria for Cefoperazone and Sulbactam in Children

ZHOU Chengyue¹, CAI Heping¹, LUO Zhihong¹, FANG Hui² (1. Dept. of Pharmacy, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 232000, China; 2. Anhui Institute of Pediatric Research, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 232000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish medicine use evaluation(MUE) criteria for cefoperazone and sulbactam, and to evaluate the application, so as to provide basis for clinical rational drug use. **METHODS:** Taking the drug instructions of cefoperazone and sulbactam as the criteria, referring to relevant literature and guidelines, the MUE criteria of cefoperazone and sulbactam was formulated by the expert consultation method. Retrospective analysis and simple random sampling were used to select 200 hospitalized children receiving cefoperazone and sulbactam in this hospital in 2019 and from Jul. to Dec. 2020 respectively, and the rationality of drug use was comprehensively evaluated. **RESULTS:** Based on the established MUE criteria, among 400 children in 2019 and from Jul. to Dec. 2020, the overall indication compliance rate was 92.2% (369 cases) (with expected target value of 90%), the microbial inspection rate was 87.0%(348 cases) (with expected target value of 50%), the rate of drug dosage and medication interval meeting the criteria was 78.0%(312 cases) (with expected target value of 90%), the rate of solvent selection, route of administration, contraindications and prescription authority management meeting the criteria was 100%(400 cases) (with expected target value of 100%), drug interactions meeting the criteria was 94.0%(376 cases) (with expected target value of 100%), treatment course meeting the criteria was 88.5%(354 cases) (with expected target value of 95%), and rational drug combination was 83.6%(73 cases of combined medication, of which 61 cases were reasonable) (with expected target value of 90%). **CONCLUSIONS:** The established MUE criteria for cefoperazone and sulbactam in children can be used to evaluate the use of cefoperazone and sulbactam in clinical practice, regulate the rational use of medication by clinicians and improve the efficacy in children.

KEYWORDS Cefoperazone and sulbactam; Rational drug use; Medicine use evaluation

* 主管药师。研究方向:临床药学(抗感染)。E-mail:kitty_zey@163.com

通信作者:副研究员。研究方向:神经生物学。E-mail:fanghui@ustc.edu.cn

头孢哌酮是一种具有广谱抗菌活性和细菌细胞膜穿透能力的第3代头孢菌素,对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等非发酵革兰阴性菌及一般厌氧菌均有活性。舒巴坦是一种抑菌活性较弱的 β -内酰胺酶抑制剂,对金黄色葡萄球菌和大多数革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶有较强且不可逆的抑制作用。舒巴坦能增强头孢哌酮对大多数耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的抑制作用,头孢哌酮舒巴坦比例为1:2的抗耐药菌活性最大,其次为1:1和2:1^[1]。临床常用的头孢哌酮舒巴坦比例为1:1和2:1,本研究中所纳入的头孢哌酮舒巴坦的比例为1:1。头孢哌酮舒巴坦比头孢哌酮具有更强的抗菌作用和更广的抗菌谱,广泛适用于呼吸系统、泌尿生殖系统和皮肤软组织等感染,也可经验性用于重症感染的治疗^[2-3]。随着抗菌药物的大量使用,细菌耐药日趋严重,抗菌药物的不合理使用为细菌耐药率升高的原因之一^[4]。2018年,国家发布《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》^[5],鼓励有条件的医院开展含 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的专档管理,提高其合理使用水平。2017—2019年CHINET中国细菌耐药监测结果显示,2018年肠杆菌、不动杆菌对头孢哌酮舒巴坦的耐药率较2017年有明显上升趋势,2019年较2018年稍降低但高于2017年,这有赖于国家的有效管控措施^[6-8]。药物利用评价(medicine use evaluation, MUE)是为了提高药物使用的质量、安全性和成本-效益而开展的,是药物使用评价的一个组成部分^[9]。有研究结果发现,头孢哌酮舒巴坦在成人中存在不合理应用情况^[10]。但在儿童患者中的研究甚少,儿童为特殊用药人群,尚未查阅到关于儿童头孢哌酮舒巴坦MUE标准的国内论文。本研究对我院住院患儿头孢哌酮舒巴坦的使用情况进行回顾性研究,通过制定其MUE标准,并评价用药合理性,以期对头孢哌酮舒巴坦在儿童临床中的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用PASS系统及电子病历系统,采用简单随机抽样法,从我院2019年、2020年7—12月使用头孢哌酮舒巴坦的出院患儿中抽取400例(每年200例)作为研究对象。查看患儿的电子病历,使用Excel软件录入相关调查项目,包括患儿的基本信息、药物治疗、病原学培养和不良反应等。回顾性分析收录的信息,对头孢哌酮舒巴坦的使用合理性进行评价。

1.2 方法

1.2.1 MUE标准的初步建立:注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠[商品名:舒普深;规格:1.0 g(1:1)]MUE标准的制订以药品说明书为基础,参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[11]、《新编药理学》(第18版)^[12]、《中国医师药师临床用药指南》(第2版)^[13]、《马丁代尔药物大典》(原著第37版)^[14]及相关指南、文献^[15-18],初步建立头孢哌酮舒巴坦MUE标准。

1.2.2 多学科商榷确定标准:为确保所制定MUE标准的可行性,采用专家咨询法,组织相关临床科室专家、微生物学专家和临床药学专家结合实际工作对拟定的标准进行修订和完善,建立最终评价标准^[19]。头孢哌酮舒巴坦MUE标准由管理

指标、用药指征、用药过程、不良反应和治疗结果5个部分以及各项目预期目标值组成,见表1。

1.2.3 疗效评价:根据《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[11],结合药物治疗效果(症状、体征和检验指标)和微生物检测结果,进行头孢哌酮舒巴坦使用后的疗效评价,分为痊愈、好转和无效3个等级。痊愈,感染症状、体征、检验指标、影像学检查及微生物检测5项指标均恢复正常;好转,病情明显好转,但上述5项指标中有1项未完全恢复正常;无效,用药72 h后病情未改善或加重。

2 结果

2.1 患儿一般情况

本次调查的400例患儿中,男性230例(占57.5%),女性170例(占42.5%);年龄为出生3 h至15岁,其中<1岁118例(占29.5%),1~<2岁62例(占15.5%),2~<4岁63例(占15.8%);平均住院时间为21.3 d;主要来自18个科室,其中呼吸内科68例(占17.0%),血液肿瘤科63例(占15.8%),消化内科60例(占15.0%),普外科52例(占13.0%)。

2.2 用药指征

2.2.1 疾病诊断:400例患儿头孢哌酮舒巴坦使用情况的评价结果见表2。其中,2019年适应证符合标准率为91.5%;2020年7—12月适应证符合标准率较2019年升高,为93.0%(目标值为90%),无禁忌证用药。2019年有8.5%的患儿存在适应证不明确,其中10例患儿无感染诊断,也无全身感染症状及体征,如头皮挫伤、尿布皮疹和糜烂性胃炎等,一般对于不伴有全身感染症状的表皮感染,不应选择静脉注射抗菌药物;5例患儿诊断为感染但多由病毒引起,如巨细胞病毒感染、急性支气管炎和急性上呼吸道感染,头孢哌酮舒巴坦为抗菌药物,对抗病毒无效;2例患儿微生物培养为阳性,但无相关临床感染症状,应先排除微生物培养假阳性,对患儿感染病情进行详细分析后,再决定是否全身应用抗菌药物。Yue等^[20]的调查显示,在足月新生儿中美洛西林舒巴坦是常用的抗菌药物,而在早产儿中头孢哌酮舒巴坦最常用,因新生儿病房中检出细菌对头孢哌酮舒巴坦敏感。若患儿无适应证使用头孢哌酮舒巴坦,不仅会增加患儿耐药风险,还会增加其经济负担。

2.2.2 微生物送检:头孢哌酮舒巴坦为限制使用级抗菌药物。《2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》规定,接受限制使用级抗菌药物前微生物送检率应不低于50%。而我院实际微生物送检率≥85%,其中以血标本为主(占比>95%),说明我院医师使用抗菌药物前送病原学检测及根据药物敏感试验结果指导患者用药的意识较高。

2.3 用药过程

2.3.1 给药方法:本调查中,400例患儿使用头孢哌酮舒巴坦在溶剂选择、给药途径和配伍禁忌方面均符合评价标准。目前我院静脉注射用药统一由静脉配置中心配制,全部病例的头孢哌酮舒巴坦配制方法符合评价标准。病程中未记录详细滴注时间,只有执行医嘱的日期,故无法评价滴注时间的合理性,说明我院医护人员用药行为有改进空间,建议医护人员在用药前详细阅读药品说明书,严格按照药品说明书要求给药,

表 1 头孢哌酮舒巴坦 MUE 标准

Tab 1 MUE criteria for cefoperazone and sulbactam

评价项目	指标	评价标准	预期目标值/%
管理指标	医师权限	①中级职称以上医师处方(限制级使用);②特殊情况紧急使用处方量≤1 d	100
	病程记录	病程记录中用药指征可查,有详细用药记录,药品更换有记录,对治疗效果有评价与分析	90
用药指征	适应证	适用于治疗敏感菌引起的下列感染:①上、下呼吸道感染;②上、下泌尿道感染;③腹膜炎、胆囊炎、胆管炎和其他腹腔内感染;④败血症; ⑤脑膜炎;⑥皮肤和软组织感染;⑦骨骼和关节感染;⑧盆腔炎、子宫内膜炎、淋病和其他生殖道感染	90
	检验指标	白细胞计数、中性粒细胞百分比升高,C反应蛋白或降钙素原升高,符合细菌感染判断标准	100
细菌培养和药物敏感试验		①使用抗菌药物前留取标本进行细菌培养;②药物敏感试验结果提示对头孢哌酮舒巴坦敏感	50
	禁忌证	已知对青霉素类抗菌药物、舒巴坦、头孢哌酮及其他头孢菌素类抗菌药物过敏或对本品成分有休克史者禁用	100
	联合用药	①适于本品不能有效覆盖的多种病菌混合感染;②联合米诺环素(或多西环素)、多黏菌素 E、氨基糖苷类抗菌药物、碳青霉烯类抗菌药物用于多重耐药鲍曼不动杆菌感染;③联合复方磺胺甲噁唑用于泛耐药或全耐药嗜麦芽窄食单胞菌感染;④联合氨基糖苷类抗菌药物治疗中性粒细胞缺乏伴发热的高危患者(合并感染灶、败血症和器官功能障碍);⑤与大环内酯类抗菌药物联合治疗需入住重症监护病房的社区获得性肺炎患者;⑥联合氨基糖苷类抗菌药物治疗有铜绿假单胞菌感染风险的人住重症监护病房的社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、中重度慢性阻塞性肺疾病和感染性心内膜炎患者	90
用药过程	给药途径	①静脉给药;②肌肉注射	100
	溶剂选择	①静脉滴注:选择 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液或灭菌注射用水,最初溶解时不能选择乳酸钠林格注射液;②肌肉注射:选择灭菌注射用水	100
	配制方法	①在头孢哌酮和舒巴坦分别为 10~250 和 5~125 mg/mL 浓度范围内,可与注射用水、5%葡萄糖注射液、0.225%氯化钠注射液和 0.9%氯化钠注射液等配伍;②灭菌注射用水先溶解,再用乳酸钠林格注射液稀释至舒巴坦浓度为 5 mg/mL 的溶液;③先用灭菌注射用水溶解,再用 2%利多卡因溶液稀释,使约 0.5%盐酸利多卡因溶液中头孢哌酮和舒巴坦的浓度分别达到 125 和 125 mg/mL	100
	滴注时间	①静脉滴注时间应至少为 15~60 min;②静脉注射时间应>3 min	100
	给药剂量和频次	①一般感染:40~80 mg/(kg·d)(头孢哌酮钠 20~40 mg/kg,舒巴坦钠 20~40 mg/kg),每 6~12 h 给药 1 次;②难治性感染:剂量可增至 160 mg/(kg·d)(头孢哌酮钠 80 mg/kg,舒巴坦钠 80 mg/kg),1 日 2~4 次;③出生第 1 周的新生儿,应每 12 h 给药 1 次,舒巴坦最高日剂量≤80 mg/kg	100
	疗程	感染治疗(不包括经验治疗失败):7~14 d	95
	用药监护	定期监测肝肾功能、凝血功能	100
	药物相互作用	①与氨基糖苷类抗菌药物合用,对大肠埃希菌、铜绿假单胞菌某些敏感菌株有协同抗菌作用;②与氨基糖苷类抗菌药物或呋塞米等强利尿剂同用,可能增加肾毒性;③与非甾体镇痛药、抗血小板聚集药合用,可增加出血的危险性;④与肝素等抗凝血药或华法林等溶栓药同用,可干扰维生素 K 代谢,导致低凝血酶原血症,增加出血风险,合用时应监测凝血功能;⑤用药期间和停药后 5 d 内,禁止饮酒,禁用含乙醇的药物或食物,避免出现双硫仑样反应	100
	配伍禁忌	①与乳酸钠林格注射液、利多卡因有配伍禁忌,不宜直接混合,避免在初步溶解时使用乳酸钠林格注射液;②与氨基糖苷类抗菌药物有配伍禁忌,合用时不宜置于同一容器;③与氨基糖苷类抗菌药物、磷霉素、环丙沙星、万古霉素、多西环素、甲氧苄啶、阿义马林、普鲁卡因胺、氯茶碱、西咪替丁、甲氧氯普胺、地尔硫草、多柔比星、喷他肽、奋乃静、哌替啶、地西洋、利多卡因、异丙嗪、苯海拉明、门冬酸钾镁、细胞色素 C、喷他佐辛、抑肽酶、胞磷胆碱、丙氯拉嗪和瑞芬太尼等有配伍禁忌	100
不良反应	处理	发生药品不良反应时,采取有效手段进行处理	100
	上报	收集药品不良反应,整理分析并及时上报药品不良反应监测系统	100
治疗效果	症状体征	病程记录显示,体征恢复正常或明显改善,如体温等	80
	检验指标	实验室指标恢复正常或明显改善,如血常规中白细胞计数等	80
	病原学培养	细菌培养结果为阴性	80

提高患儿用药安全性。

2.3.2 给药剂量和频次:本调查中,2019 年头孢哌酮舒巴坦给药剂量和频次符合标准率为 75.0%(预期目标值为 100%),不符合标准病例具体表现为给药剂量过大(32 例)、给药频次不适宜(12 例)和给药剂量偏小(6 例);2020 年 7—12 月给药剂量和频次符合标准率有所提高,多见于给药剂量不适宜。2019 年 32 例给药剂量过大的患儿中,11 例超过药品说明书中提及的难治性感染治疗最大剂量,其余均在一般感染和难治性感染量之间;6 例给药剂量偏小均低于一般感染治疗底限剂量;12 例给药频次不适宜均见于出生 1 周内新生儿,用药频次均为每 8 h 给药 1 次。Rosenfeld 等^[21]指出,新生儿由于肝肾功能发育不全,肾排泄较成人快,平均血清半衰期为 7~9 h,在出生第 1 周单剂量给头孢哌酮时有较高的药物血清浓度。Varghese 等^[22]对 25 例婴儿(平均日龄 26 d)进行了头孢哌酮的药动学研究,其平均半衰期为 240 min,是日龄为 1~2 d 婴儿的 1/2,但约为成人的 2 倍。邢立鹏等^[23]指出,目前头孢哌酮舒巴坦药品说明书中的儿童使用剂量较笼统,从研究推断结果可知,不同病原菌、不同年龄段患儿的用药剂量和用药频次均不同,针对大肠埃希菌,新生儿为 30 mg/kg、1 日 4 次,1 个月至

2 岁患儿为 20 mg/kg、1 日 4 次,>2~14 岁患儿为 10 mg/kg、1 日 3 次;针对肺炎克雷伯菌,新生儿为 10 mg/kg、1 日 3 次,1 个月至 2 岁患儿为 10 mg/kg、1 日 3 次,>2~14 岁患儿为 10 mg/kg、1 日 2 次,均静脉滴注 2 h。由于儿童的生理特殊性,其用药剂量还需进一步研究,建议尽可能对患儿进行血药浓度监测,以制定个体化的用药剂量。但目前尚无研究评价头孢哌酮舒巴坦在新生儿中的推荐剂量或使用频率。

2.3.3 用药疗程:本研究中,头孢哌酮舒巴坦疗程为 0.5~25 d,平均 11.5 d,疗程符合率为 88.5%,低于预期目标值(95%)。疗程<72 h 的患儿 23 例,其中 5 例使用头孢哌酮舒巴坦后因自动出院导致停药,13 例因转科后未再继续延用,5 例用药后医师发现超品种及时停药;疗程为 72 h 至<7 d 的患儿 9 例,其中 3 例因出现皮疹不良反应后更换药物,其余患儿因治疗后病情、感染指标好转停药,但未达到 7 d 用药疗程;疗程过长的患儿 14 例。用药疗程过短,达不到预期的治疗效果,还可能导致细菌耐药;疗程过长,可能引起肠道菌群紊乱,增加患者的经济负担,也使院内抗菌药物使用强度升高。

2.3.4 药物相互作用:本研究中,24 例患儿用药可能存在药

表 2 400 例患儿头孢哌酮舒巴坦使用情况的评价结果

Tab 2 Evaluation for application of cefoperazone and sulbactam in 400 children

评价项目	指标	预期目标值/%	符合标准/例		符合标准率/%			无法评价/例
			2019 年	2020 年 7—12 月	2019 年	2020 年 7—12 月	平均值	
管理指标	医师权限	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	病程记录	90	175	181	87.5	90.5	89.0	0
用药指征	适应证	90	183	186	91.5	93.0	92.2	0
	检验指标	100	195	197	97.5	98.5	98.0	0
用药过程	细菌培养和药物敏感试验	50	171	177	85.5	88.5	87.0	0
	禁忌证	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	联合用药	90	46(联合用药共 53 例)	15(联合用药共 20 例)	86.8	75.0	83.6	0
	用药途径	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	溶剂选择	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	配制方法	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	滴注时间	100	—	—	—	—	—	400
	给药剂量和频次	100	150	162	75.0	81.0	78.0	0
	疗程	95	176	178	88.0	89.0	88.5	0
	用药监护	100	192	191	96.0	95.5	95.8	0
不良反应	药物相互作用	100	189	187	94.5	93.5	94.0	0
	配伍禁忌	100	200	200	100.0	100.0	100.0	0
	处理	100	3(共发生 3 例)	2(共发生 2 例)	100.0	100.0	100.0	0
治疗效果监测	上报	100	0	0	0	0	0	0
	症状体征	80	166	172	83.0	86.0	84.5	0
	检验指标	80	142	163	71.0	81.5	76.2	0
	病原学培养	80	155	165	77.5	82.5	80.0	0

注:“—”表示滴注时间无法评价,故无相关数据

Note:“—” indicates that the infusion time cannot be evaluated, so there is no relevant data

物相互作用,主要为头孢哌酮舒巴坦与呋塞米(12 例)、肝素(4 例)、西咪替丁(5 例)和阿司匹林(3 例)合用。头孢哌酮舒巴坦与呋塞米等强利尿剂合用,可增加肾毒性;与非甾体镇痛药、肝素等抗凝血药合用,可增加出血的危险,可能与头孢哌酮含 *N*-甲基硫四氮唑侧链有关,因此,应避免合用,若须合用,应监测凝血功能^[16]。

2.4 联合用药

400 例使用头孢哌酮舒巴坦的患儿中,联合用药其他抗菌药物的有 73 例(2019 年 53 例,2020 年 7—12 月 20 例),联合用药率为 18.2%;其中,二联用药 70 例(占 95.9%),三联用药 3 例(如头孢哌酮舒巴坦+利奈唑胺+甲硝唑)。主要合用的药物为阿奇霉素、利奈唑胺、万古霉素和红霉素等,见表 3。二联用药主要用于支气管肺炎、化疗后骨髓抑制伴感染和发热待查等,三联用药见于多处烧伤(烧伤面积>40%)、重症肺炎。抗菌药物联合应用必须有明确指征,即病原菌尚未查明的严重感染(含免疫缺陷者的严重感染)、单一抗菌药物不能控制的严重感染、需氧菌和厌氧菌混合感染、2 种及 2 种以上复数菌感染,以及多重(泛)耐药菌感染^[14]。73 例联合用药的患儿中,合理 61 例,联合用药合理率为 83.6%,低于预期目标值(90%);不合理联合用药 12 例(占 16.4%),如头孢哌酮舒巴坦联合阿莫西林克拉维酸钾、氟氯西林和头孢唑肟等,其抗菌谱相近,联合应用不合理,提示需加强对医师抗菌药物相关知识的培训,并发挥临床药师的主动作用。

2.5 不良反应

400 例患儿中,发生药品不良反应 5 例,包括腹泻 1 例,皮疹 3 例,腹部不适 1 例,对症处理后均好转。其中 1 例皮疹临床判断与头孢哌酮舒巴坦的使用很可能相关,其他不排除使用头孢哌酮舒巴坦引起的药品不良反应。Ovali 等^[24]指出,头孢

表 3 使用头孢哌酮舒巴坦的患儿联合应用抗菌药物情况

Tab 3 Drug combination of antibiotics in children with cefoperazone and sulbactam

合用的抗菌药物	病例数	占联合用药总病例数的比例/%	合用的抗菌药物	病例数	占联合用药总病例数的比例/%
阿奇霉素	31	42.5	头孢西丁	2	2.7
利奈唑胺	16	21.9	头孢唑肟	2	2.7
万古霉素	15	20.5	青霉素 G	1	1.3
红霉素	5	6.9	氟氯西林	1	1.3
甲硝唑	3	4.1	磷霉素	1	1.3
阿莫西林克拉维酸钾	3	4.1	头孢唑林	1	1.3

哌酮舒巴坦在新生儿中最常见的不良反应为皮疹和恶心、呕吐,说明患儿对其耐受性良好,产生的不良反应较轻,多为过敏反应。但有文献报道,头孢哌酮可破坏新生儿的凝血功能,导致新生儿出血风险增加^[25]。本研究中的 5 例不良反应未上报至国家药品不良反应监测中心,提示我院仍需提高药品不良反应监测及上报意识。

2.6 临床治疗效果

400 例患儿中,338 例的病程记录提及使用头孢哌酮舒巴坦治疗后病情痊愈或好转,总治疗有效率为 84.5%,其中 305 例用药后有实验室指标数据支撑,320 例有病原学检查记录,部分病例在调整治疗方案时采取了一定的疗效监测措施如病原学培养、药物敏感试验、血常规检查和降钙素原监测等。考虑到本研究中纳入的各年龄段儿童,其病理生理特征各不相同,故在分析头孢哌酮舒巴坦实际治疗有效率时可能有一定误差。

2.7 管理指标

头孢哌酮舒巴坦属于限制使用级抗菌药物,主管医师及以上方可使用。本研究中,我院处方权限符合标准率为 100%

(预期目标值为 100%),未发现初级医师开具该药的医嘱,说明我院医师对于抗菌药物分级管理的意识较强。同时,我院药剂科联合信息科将不同级别的抗菌药物通过信息化手段对不同医师设定不同权限,加强了抗菌药物分级管理。

3 讨论

本研究中根据制定的 MUE 标准发现,我院患儿头孢哌酮舒巴坦的使用整体合理,通过 1 年的抗菌药物专档管理,2020 年 7—12 月的指标较 2019 年有所提高,但仍存在一些不合理用药情况,如用药指征不适宜、给药剂量和频次不适宜、联合用药不适宜以及疗程存在问题等,说明我院医护人员的用药行为不够规范,合理用药意识需加强,抗菌药物临床应用管理工作需持续改进。同时也发现头孢哌酮舒巴坦的抗感染有效率达 84.5%,患儿耐受性较好,不良反应较少、较轻,与文献报道一致^[26]。鉴于儿童病理生理的特殊性,尚需在以下方面改进:(1)给药剂量和频次,应严格按照药品说明书及抗菌药物药动学/药效学特征给药,有条件的情况争取对每例患儿进行血药浓度监测,实现个体化给药;(2)加强抗菌药物联合应用管理,注意药物间的抗菌谱及相互作用,减少浪费;(3)加强医师抗菌药物知识培训,严格掌握预防用药指征,减少不必要的抗菌药物预防性使用;(4)加强药品不良反应监测和上报,增强对临床症状不显著、检验指标异常的药品不良反应的观察力和识别力,保证患儿用药安全;(5)加强含 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的专档管理力度,规范用药。临床药师应通过 MUE 标准对药物使用情况进行分析评价,发现药物在临床使用中存在的问题,规范临床合理用药,参与医院药事质量管理工作,提高合理用药水平。

综上所述,本研究以药品说明书为依据,参考相关文献、指南和专著制定 MUE 标准,并请专家进行修订,所建立的头孢哌酮舒巴坦 MUE 标准在我院儿童患者中具有较好的实用性和可操作性,能基本规范临床用药。但关于儿童超适应证及超剂量用药尚需大量循证医学证据支持,后期还需根据临床应用的反馈意见不断完善和细化 MUE 标准。

参考文献

[1] LAI C C, CHEN C C, LU Y C, et al. Appropriate composites of cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant organisms [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1441-1445.

[2] LIU J W, CHEN Y H, LEE W S, et al. Randomized noninferiority trial of cefoperazone-sulbactam versus cefepime in the treatment of hospital-acquired and healthcare-associated pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00023-19.

[3] 左蕾,杨晓秋,刘丹彦. 头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗临床重症感染的 Meta 评价[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1715-1717.

[4] 国家卫生健康委员会. 中国抗菌药物管理和细菌耐药现状报告-2018, 2018[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 1-36.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政管理局. 关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知: 国卫办医发[2018]9号[EB/OL]. (2018-05-10)[2021-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201805/c79c998bd8f4744858051cdfd1e6818.shtml>.

[6] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药

监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3): 233-243.

[7] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2018 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.

[8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.

[9] GRAUDINS L V, FITZSIMONS K, MANIAS E, et al. Medicines use evaluation guideline[J]. J Pharm Practand Res, 2020, 50(2): 166-179.

[10] 杨春源. 头孢哌酮/舒巴坦钠合理用药分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(31): 113-114.

[11] 国家卫生计生委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知: 国卫办医发[2015]43号[EB/OL]. (2015-08-27)[2021-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.

[12] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 59.

[13] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[M]. 2 版. 重庆: 重庆出版社, 2014: 75-76.

[14] SWEETMAN S C. 马丁代尔药物大典[M]. 原著第 37 版. 李大魁,金有豫,汤光,等译. 北京: 化学工业出版社, 2014: 216.

[15] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.

[16] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.

[17] 周华,李光辉,卓超,等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(16): 1203-1213.

[18] 侯跃. 头孢哌酮钠舒巴坦钠与其他药物配伍禁忌的回顾性分析[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(17): 2361-2362.

[19] 袁浩宇,林勇,胡明,等. 药物利用评价标准建立的方法探讨及实践[J]. 中国药房, 2010, 21(22): 2101-2104.

[20] YUE Y, CHEN L B, CHOONARA I, et al. Cross-sectional study of drug utilisation in a Chinese neonatal unit[J]. J Int Med Res, 2020, 48(5): 300060520914197.

[21] ROSENFELD W N, EVANS H E, BATHEJA R, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone in full-term and premature neonates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1983, 23(6): 866-869.

[22] VARGHESE M, KHAN A J, KUMAR K, et al. Pharmacokinetic evaluation of cefoperazone in infants [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1985, 28(1): 149-150.

[23] 邢利鹏,牛长河,黄蓉,等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠在儿童群体中的药动学研究和剂量优化[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(20): 2102-2107, 2142.

[24] OVALI F, GURSOY T, SARI I, et al. Use of cefoperazone/sulbactam in neonates[J]. Pediatr Int, 2012, 54(1): 60-63.

[25] WONG R S M, CHENG G, CHAN N P H, et al. Use of cefoperazone still needs a caution for bleeding from induced vitamin K deficiency [J]. Am J Hematol, 2006, 81(1): 76.

[26] LAN S H, CHANG S P, LAI C C, et al. Efficacy and safety of cefoperazone-sulbactam in empiric therapy for febrile neutropenia: a systemic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(8): e19321.

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-05-17)