

◇医院药学◇

肾功能不全患者抗菌药物用药干预及分析

吴巧稚, 王怡

(江苏省省级机关医院药学部, 江苏 南京 210000)

摘要:目的 评价肾功能不全患者药物抗菌药物选用情况以及临床药师用药干预情况, 为保障肾功能不全住院患者合理用药提供参考。**方法** 收集 2015 年 1~12 月住院肾功能不全患者共 83 例, 评价其基本用药情况、抗菌药物使用情况、医嘱不合理及药师干预情况和患者肾功能变化等。**结果** 入组患者平均年龄 81 岁, 人均用药 18 种, 用药数量最多的患者累计用药 37 种; 入组患者共使用 16 种抗菌药物, 其中使用频次最高的抗菌药物依次为莫西沙星、左氧氟沙星、阿奇霉素、替卡西林克拉维酸、哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松等; 总计对 25 例入组患者医嘱进行干预, 占总入组人数的 30.1%, 干预的药物有 8 种, 主要为药物给药剂量不合理。**结论** 正确评估患者肾功能, 依据权威资料为医师提供用药建议, 进而保证肾功能不全住院患者用药安全。

关键词: 肾功能不全; 合理用药; 抗菌药物

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.047

Drug intervention and analysis of renal insufficiency inpatients

WU Qiaozhi, WANG Yi

(Jiangsu Province Official Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

Abstract: Objective By evaluating the respiratory drug use in patients with renal insufficiency and clinical drug intervention, we can provide the rational drug use reference for the hospitalized patients. **Methods** 83 patients with renal insufficiency were collected from January to December in 2015 in our respiratory. The pharmacists evaluated the basic drug use, the antimicrobial agent use, the doctor's unreasonable advice, the pharmacists intervention and the kidney function of patients, etc. **Results** The average age of patients was 81. There were 18 kinds drugs of the per capita use, the largest number of total drugs up to 37 kinds. The patients enrolled used 16 kinds of antimicrobial agents, the higher use frequency was Moxifloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Ticarcillin/clavulanic acid, Piperacillin/tazobactam, Ceftriaxone, etc. The number of intervention was 25 cases, accounting for 30.1% of the total group number. There were 8 kinds of drugs intervened, mainly for the dose was not reasonable. **Conclusion** Evaluating renal function of patients correctly, providing medical advice according to authoritative sources for the physician, all of these can ensure the drug safety of the hospitalized patients with renal insufficiency.

Key words: Renal insufficiency; Rational drug use; Antimicrobial agents

肾功能不全(Renal dysfunction)是由多种原因引起的肾小球破坏,使身体在排泄代谢废物和调节水电解质、酸碱平衡等方面出现紊乱的临床综合征^[1]。肾功能不全时,由于肾小球滤过率减少、肾小管分泌减少、肾小管重吸收增加及肾血流量减少等原因,主要经肾脏排泄的药物消除减慢,血浆半衰期延长,导致药物在体内蓄积,产生毒副反应^[2-3]。有资料显示我国肾功能不全患者用药剂量过高的发生率达 40%,平均剂量为所需最大剂量的 2.5 倍^[4]。因此重视肾功能不全时药物的合理使用,保证疗效的同时,确保患者用药安全具有重要意义。

1 对象与方法

基金项目:江苏省省级机关医院面上项目(L201408)

通信作者:王怡,女,本科,副主任药师,研究方向为老年慢病,

E-mail:wyi0720@163.com

1.1 对象 收集 2015 年 1~12 月在江苏省省级机关医院住院患者临床资料,选择符合以下条件的患者:①住院期间至少进行过一次血肌酐(Scr)检测,且至少有一次的肾小球滤过率(GFR) $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;②排除接受血液透析的肾衰竭患者。

1.2 方法 收集患者性别、年龄、Scr、临床诊断、住院期间全部用药医嘱等信息,通过 Scr 计算患者肾小球滤过率(eGFR),评估患者肾功能情况,依据药品说明书及其他权威资料判断患者用药合理性。

我院 Scr 由肌氨酸氧化酶法(简称酶法)进行检测,应用罗氏 Modular P-800 全自动生化分析仪,通过 Scr 估算 eGFR,选择同位素稀释质谱法-简化肾脏病膳食改善(IDMS-MDRD)公式进行计算^[5]:

$$\text{eGFR} [\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}] = 175 \times$$

[Scr(μmol·L⁻¹)×0.011312] - 1.154 × (年龄) - 0.203(女性×0.742)

依据国家食品药品监督管理局核准的药品说明书、《中华人民共和国药典临床用药须知(化学和生物制品卷)》2010年版、《中国药师医师临床用药指南》第1版形成江苏省省级机关医院现有药物的《肾功能不全药物选用手册》,参照手册评估医嘱合理性,与医师讨论并决定药物选择及剂量使用。本研究经江苏省省级机关医院伦理委员会批准同意。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 和 EXCEL2007 进行统计分析。采用独立样本 *t* 检验对患者年龄进行分析,计算患者用药品种数、各类抗菌药物使用构成比等。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基本情况 2015 年呼吸科累计住院 505 例,符合入选标准 83 例,占全部住院人数 16.4%,其中男性 51 例(占 61.4%),女性 32 例(占 38.6%),男性年龄(82.0 ± 7.2)岁,女性年龄(81.3 ± 7.6)岁,男女年龄差异无统计学意义(*t* = 0.075, *P* = 0.075)。入组患者人均用药 18 种,男、女情况类似,其中男性用药数量最多的患者累计用药 37 种,女性用药数量最多的患者累计用药 34 种。

2.2 入组患者抗菌药物使用情况 作为呼吸科临床药师,对肾功能不全患者的药学服务会重点关注其抗菌药物使用情况。入组患者共使用 16 种抗菌药物,其中男性共使用 15 种,使用 15 种,表 1 可见使用频次最多的抗菌药物依次为莫西沙星、左氧氟沙星、阿奇霉素、替卡西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松等。氟喹诺酮类的总用药次数为 60 例次,占有抗菌药物使用例次的 34.9%,其次为青霉素类 45 例次(占 26.2%),头孢菌素类 40 例次(占 23.3%)和大环内酯类 18 例次(占 10.5%)。见表 1。

2.3 医嘱不合理情况及药师干预 多数情况下,病区查房中会及时与医师沟通肾功能不全患者的用药,尽可能直接选用合理的药物及剂量。表 1 中使用频次较多的莫西沙星、阿奇霉素、头孢曲松,在肾功能不全时无需调整剂量,可常规剂量给药。其余药物均需依据患者肾功能情况调整给药剂量。本研究总计对 25 例患者抗菌药物使用进行干预,占入组患者的 30.1%,干预的药物有 8 种 25 例次,主要为药物给药剂量不合理,具体干预情况见表 2。

3 讨论

3.1 肾功能评估公式的选择 如何正确评估肾功能,正确计算给药剂量,是对肾功能不全患者药学监

表 1 入组患者抗菌药物使用情况

药物分类	药物名称	使用例次			
		男性	女性	合计	
青霉素类	美洛西林	6	3	9	45
	替卡西林克拉维酸钾	13	5	18	
	哌拉西林他唑巴坦	10	6	16	
	阿莫西林克拉维酸	0	2	2	
头孢菌素类	头孢硫脒	3	1	4	40
	头孢呋辛	5	5	10	
	头孢克肟	2	2	4	
	头孢曲松	8	6	14	
	头孢哌酮舒巴坦	5	3	8	
碳青霉烯类	亚胺培南西司他丁	1	0	1	4
	美罗培南	1	2	3	
大环内酯类	阿奇霉素	12	6	18	18
氨基糖苷类	丁胺卡那霉素	2	1	3	3
氟喹诺酮类	左氧氟沙星	17	12	29	60
	莫西沙星	18	13	31	
糖肽类	万古霉素	1	1	2	2

护的前提。GFR 是评价肾功能的主要指标,GFR 可以直接测定,如通过菊粉、放射性核素标记物以及非放射性标记的造影剂等外源性物质,这些方法准确度高,但操作复杂、费用高,限制了在临床上推广;目前临床上应用最广泛的仍然是测定血肌酐,通过公式计算 GFR,常见的公式主要有 Cockcroft-Gault 公式(C - G 公式)和 MDRD 公式。

C-G 公式产生于 1973 年,由 Cockcroft 等人根据试验数据推导而来,该公式未考虑身高、体表面积及肾小管对肌酐的清除作用,当患者存在营养不良、进行性肾衰竭、肝脏疾病、肥胖、病情恶化、肾功能不稳定、高龄等因素时,无法真实反应实际 GFR^[6]。MDRD 公式产生于 1999 年,该公式考虑了体表面积、种族等相关因素,多年来几经修订,2005 年形成了目前全球广泛使用的简化版 MDRD 公式。如今美国有超过 92% 的实验室在使用 MDRD 研究方程计算 GFR^[7]。同时有研究发现,对于慢性肾功能不全的老年患者、肥胖患者以及 GFR < 60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 的患者,MDRD 公式能更精确的反映其肾功能^[8]。因此对慢性肾功能不全的老年患者,使用 MDRD 公式比 C-G 公式更为适合^[9]。

简化 MDRD 方程、中国人 MDRD 方程的血肌酐测量方法均为苦味酸法,而我院血肌酐测量方法为酶法,因此参考资料后选择校准至酶法的 IDMS-MDRD 公式对 GFR 进行估算^[5]。

3.2 肾功能不全患者抗菌药物的选用 肾功能不

全时,抗菌药物剂量调整主要有以下 3 种情况:①无需调整剂量,如本研究中使用频率较高的莫西沙星、阿奇霉素和头孢曲松。莫西沙星有约 25% 经胆道排泄,在肾功能受损患者,其药代动力学无明显改变;阿奇霉素有 50% 以上的给药量以原型经胆道排泄;头孢曲松有 40% ~ 50% 经胆道排泄。上面几种药物的共同特点为肝肾双通道排泄,且自胆道随粪便排泄量大,对肾功能受损患者有较好的代偿作用,因此可无需调整剂量^[10]。②需适当调整剂量,绝大部分药物如本研究中使用频率较高的左氧氟沙星、替卡西林克拉维酸、哌拉西林他唑巴坦等。此类药物主要排泄途径为肾脏,一般无明显肾毒性或仅有轻度肾毒性。③尽量避免使用或确有应用指征时在

血药浓度监测下减量使用,如本研究中用到的头孢硫脒、丁胺卡那霉素、万古霉素等。具体归纳见表 3。

3.3 肾功能不全患者合理用药思考 研究中发现绝大多数医师遇到临床上血肌酐超上限的患者用药时都会比较谨慎,但很少有医师会使用相关医学软件计算患者 GFR,并参照权威资料为患者选择药物及其剂量,医师普遍反映对血 Scr 较高的患者治疗上经常会有束手无策的感觉。作为病区临床药师,应主动承担起为医师解决用药困惑的重任,为此经过与医师磨合及实践,总结出以下几点经验:①制订《肾功能不全药物选用手册》并印发后派于各病区供医师随时参考;②利用医院检验信息系统(LIS)了解所在病区患者肾功能情况,对肾功能不全患者

表 2 常见医嘱不合理情况干预示例

干预药物	不合理例次	具体干预情况
注射用美洛西林钠(瑞阳制药)	6	病区常用 4.0 克/次,一天两次,参照药品说明书及药物药动学特性,建议改用 2.0 克/次,每 6 或 8 小时 1 次。
注射用替卡西林钠克拉维酸钾(珠海联邦制药)	2	病区常用 3.2 克/次,每 8 小时 1 次,当患者重度肾功能不全,eGFR 为 10 ~ 30 mL · min ⁻¹ 时,建议减量为 1.6 克/次,每 8 小时 1 次。
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠(齐鲁天和惠世制药)	2	病区常用 3.375 克/次,每 8 小时 1 次,当患者 eGFR 为 20 ~ 40 mL · min ⁻¹ 时,哌拉西林他唑巴坦(邦达)说明书给药剂量为 2.25 克/次,每 6 小时 1 次,而哌拉西林他唑巴坦(特治星)说明书给药剂量为 4.5 克/次,每 8 小时 1 次,因我院使用的哌拉西林他唑巴坦为邦达,建议医师参照邦达说明书而非特治星说明书。
注射用头孢呋辛钠(葛兰素史克)	2	病区常用 1.5 克/次,每 12 小时 1 次,当患者 eGFR 为 10 ~ 20 mL · min ⁻¹ 时,建议减量为 0.75 克/次,每 12 小时 1 次。
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药)	3	病区常用 3.0 克/次,每 8 小时 1 次,当患者 eGFR 为 15 ~ 30 mL · min ⁻¹ 时,建议减量为 3.0 克/次,每 12 小时 1 次;eGFR < 15 mL · min ⁻¹ 时,建议减量为 1.5 克/次,每 12 小时 1 次。
硫酸阿米卡星注射液(齐鲁制药)	3	病区常用 0.3 克/次,每日一次,参照说明书要求,肾功能不全患者首次负荷剂量 7.5 mg · kg ⁻¹ ,后 eGFR 为 10 ~ 50 mL · min ⁻¹ 时,选用常规剂量 20% ~ 30%,每 24 或 48 小时 1 次。因本药有一定肾毒性,建议医师尽量不选用。
盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液(扬子江药业)	5	病区常用 0.6 克/次,每日一次,肾功能不全老年患者,建议改用 0.3 克/次,每日一次。
注射用盐酸万古霉素(礼来制药)	2	病区常用 0.5 克/次,每 8 小时 1 次或 1.0 克/次,每 12 小时 1 次,肾功能不全患者可选择负荷剂量 15 mg · kg ⁻¹ ,以后每日剂量约等于患者 GFR(mL · min ⁻¹) 的 15 倍(mg)。

表 3 肾功能不全时抗菌药物剂量调整

肾功能不全分级剂量调整	抗菌药物
无需调整剂量	头孢曲松、阿奇霉素、莫西沙星、利奈唑胺、替硝唑、伏立康唑(中重度时,静脉给药改为口服给药)、卡泊芬净
轻中度无需调整剂量,重度需减少剂量和/或延长给药间隔	美洛西林、替卡西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦、阿莫西林克拉维酸、头孢呋辛、头孢他啶、头孢哌酮舒巴坦、罗红霉素、克拉霉素、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑
轻度无需调整剂量,中重度需减少剂量和(或)延长给药间隔	头孢克洛、头孢克肟、头孢吡肟、亚胺培南西司他丁、美罗培南、左氧氟沙星、万古霉素、氟康唑、伊曲康唑(静脉改为口服给药并减量)
肾功能不全者适当减量	头孢硫脒、阿米卡星、庆大霉素