

# 某综合医院骨科住院患者盐酸克林霉素注射剂使用合理性评价<sup>Δ</sup>

颜 铭<sup>1\*</sup>,滕韦卫<sup>2</sup>,崔 岚<sup>#</sup>(1.昆明医科大学第二附属医院药学部,昆明 650101;2.昆明医科大学药学院,昆明 650500)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4053-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.06

**摘要** 目的:为盐酸克林霉素注射剂的临床合理使用提供依据。方法:回顾性调查分析某“三甲”综合医院2013—2015年骨科住院患者使用盐酸克林霉素注射剂的情况,并制订合理性评价标准,对其用药合理性进行评价。结果:共189例骨科住院患者使用了盐酸克林霉素注射剂,用药不合理的患者有152例,其中治疗性用药不合理的有16例,预防性用药不合理的有136例;不合理用药类型主要为用法用量不适宜(86.18%)、遴选药物不适宜(44.74%)和药物更换不适宜(15.79%)。有2例患者发生药品不良事件,分别为皮疹和恶心,经停药并对症处理后均好转,其中1例用药不合理。结论:盐酸克林霉素注射剂在骨科的应用存在不合理现象,需进一步规范用药行为,保障用药安全有效。

**关键词** 盐酸克林霉素注射剂;骨科;住院患者;合理用药

疗成本分别为4 391.53、3 396.19元,临床总有效率分别为89.81%、74.49%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );细菌清除率分别为76.32%、72.13%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。安全性研究结果显示,两组患者耐受性好,均未见药物相关不良反应发生。由于两组患者细菌清除率比较差异无统计学意义,故采用最小成本分析法对其经济性进行分析,结果发现头孢唑林钠更具有成本优势。但是相对于细菌清除率,临床总有效率更能全面地反映两组患者临床疗效的差异,因为对于培养出替换菌株和某些部分清除或未清除菌株的患者,如果其无感染症状,且临床症状恢复较好,则判断临床治疗有效,从而导致两组患者细菌清除率无显著差异,而临床总有效率存在显著差异。因此,本研究以临床疗效为主要效果指标,采用成本-效果分析法对两种药物治疗方案进行经济学分析,并应用WHO推荐的成本效果阈值进行比较。结果显示,五水头孢唑林钠相对于头孢唑林钠的 $\Delta C/\Delta E$ 小于我市人均GDP,说明在我市现有经济条件下,使用五水头孢唑林钠治疗细菌感染更容易被接受。敏感度分析结果支持这一结论。

本研究也有一定不足:第一,本研究为回顾性分析,不排除由于医师因素造成个别病例资料不完全准确的情况;第二,未对两组患者院外复发率进行回访,不排除由于两组患者院外复发率的差异导致的经济学差异;第三,只纳入了1家医院数据,样本量偏小;第四,本研究跨了2个年度,虽说由于跨年时间较短,所统计各项成本没有发生变化,但在科学性上有所欠缺,应进行贴现处理。所有这些不足均需大样本、多中心的随机对照研究

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B-04Y023067)

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0871-63402592。E-mail: wmonicaw@126.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0871-63402929。E-mail: clyjs@163.com

进一步完善。

## 参考文献

- [1] 陈宁,申劲锋,刘光荣.一种新型螯合结构五水头孢唑林钠的长期稳定性考察[J].中国抗生素杂志,2009,34(1):45-47.
- [2] 刘记,李自华,高慧玲,等.五水头孢唑林钠对比头孢唑林钠在预防性和治疗性用药中的有效性和安全性的系统评价[J].中国药房,2013,24(40):3797-3800.
- [3] 李金成,张绍娟,黄星尧.两种头孢唑林预防I类切口围手术期感染的最小成本分析[J].中国药房,2015,26(15):2052-2054.
- [4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.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.
- [5] 刘君,张娅妮,罗艳红.硫酸依替米星联合抗菌在重症肺炎治疗中的应用[J].临床医药实践,2009,18(11):2186-2187.
- [6] 方伟.5种抗菌药物治疗儿童支气管肺炎的药物经济学评价[J].中国药房,2016,27(20):2740-2742.
- [7] 吴玥,戎佩佩,沈秉正,等.左西孟旦与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的成本-效果分析[J].中国药房,2016,27(11):1454-1456.
- [8] Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5):518-525.
- [9] 陈永刚,马传学,杨青,等.五水头孢唑林钠与头孢唑林钠中杂质含量的比较研究[J].中国药房,2013,24(34):2383-2386.
- [10] 罗轶凡,姜衍,姜明燕.注射用五水头孢唑林钠健康受试者体内药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):517-520.
- [11] 全国卫生专业技术资格考试专家委员会.全国卫生专业技术资格考试指导:药学:中级[M].北京:人民卫生出版社,2013:968-975.

(收稿日期:2016-11-14 修回日期:2017-01-04)

(编辑:胡晓霖)

# Rationality Evaluation of Clinical Application of Clindamycin Hydrochloride Injection in Orthopedic Inpatients of a General Hospital

YAN Ming<sup>1</sup>, TENG Weiwei<sup>2</sup>, CUI Lan<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. College of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of Clindamycin hydrochloride injection. METHODS: The utilization of Clindamycin hydrochloride injection in orthopedic inpatients of a third grade class A general hospital during 2013-2015 was analyzed and investigated retrospectively. The rationality evaluation standard was formulated to evaluate the rationality of drug use in those patients. RESULTS: A total of 189 orthopedic inpatients received Clindamycin hydrochloride injection, and there were 152 cases of irrational drug use among which there were 16 cases of irrational therapeutic drug use and 136 cases of irrational prophylactic drug use. Irrational drug use mainly included irrational usage and dosage (86.18%), irrational drug selection (44.74%) and irrational drug replacement (15.79%). Two patients suffered from ADE, i.e. rash and nausea. After drug withdrawal and symptomatic treatment, the symptoms were improved, but irrational drug use was found in one case. CONCLUSIONS: The utilization of Clindamycin hydrochloride injection is irrational in orthopedic department. It is necessary to further standardize medication behavior and guarantee the safety and effectiveness of drug use.

**KEYWORDS** Clindamycin hydrochloride injection; Orthopedics; Inpatients; Rational drug use

骨和关节感染由病原菌侵入引起,以血源性感染常见,也可因创伤、手术或邻近组织感染蔓延所致<sup>[1]</sup>。克林霉素对葡萄球菌属、链球菌属和厌氧菌均具有良好的抗菌活性,能广泛分布在组织和体液中,尤其在骨和关节组织中可达较高浓度,可抑制细菌黏附及生物膜形成,可用于治疗敏感菌引发的骨髓炎、混合性骨髓感染和化脓性感染等<sup>[2]</sup>。对β-内酰胺类抗菌药物过敏的患者,可选择克林霉素作为围术期预防用药,且无需进行皮肤敏感试验<sup>[3]</sup>。为了解盐酸克林霉素注射剂的使用情况,现对某“三甲”综合医院2013—2015年骨科住院患者盐酸克林霉素注射剂使用的合理性进行评价,旨在为其临床合理使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

采用回顾性调查方法,利用医院信息系统提取该院2013—2015年骨科住院患者使用盐酸克林霉素注射剂的相关资料。

### 1.2 方法

根据患者病历号进行编号,采用Excel 2016软件设计使用盐酸克林霉素注射剂记录表,主要包括患者的基本信息(性别、年龄、身高、体质量、过敏史等)、临床诊断、手术情况(手术时间、切口类型、失血量等)、抗菌药物使用情况(用法用量、联合用药、疗程及药品不良事件等)和辅助检查等,并对患者基本信息、用药情况等项目进行分类统计与分析。

### 1.3 制订评价标准

以药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》(以下简称《指导原则》)<sup>[4]</sup>、《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》<sup>[5]</sup>、《中国药典·临床用药须知》(2010年版)<sup>[6]</sup>为依据,制订盐酸克林霉素注

射剂临床使用评价标准,详见表1。

表1 盐酸克林霉素注射剂临床使用评价标准

Tab 1 Evaluation standard of clinical application of Clindamycin hydrochloride injection

序号	类别	指标	合理
1	适应证	预防或治疗	有预防或治疗用药指征
2	遴选药物	一般骨科手术 截肢术、开放骨折内固定术 β-内酰胺类抗菌药物过敏 经验性治疗或目标性治疗	第一、二代头孢菌素 第一、二代头孢菌素±甲硝唑 克林霉素 符合《指导原则》或药敏试验结果
3	用法用量	剂量、给药途径、给药频次、溶剂 给药时机 术中追加 预防疗程	符合说明书 术前0.5~2 h 手术时长>3 h或失血量>1 500 mL,予以追加 I、II类切口疗程≤24 h, III类切口疗程≤48 h
4	联合用药	联合用药指征、品种、联用数量	有联用指征,联用正确
5	药物更换	抗菌药物更换	有换药指征

## 2 结果

### 2.1 基本情况

共纳入使用盐酸克林霉素注射剂的骨科住院患者189例,其中男性110例(58.20%),女性79例(41.80%);年龄5~83岁,平均年龄(43.13±18.09)岁(见表2)。治疗性用药28例(14.81%),非手术预防性用药5例(2.65%),围术期预防性用药156例(82.54%),其中清洁手术(I类切口)114例、清洁-污染手术(II类切口)35例、污染手术(III类切口)7例。

表2 患者年龄分布

Tab 2 Distribution of patients' age

年龄,岁	例数	构成比,%
<18	16	8.47
18~<60	126	66.67
≥60	47	24.87
合计	189	100

### 2.2 合理性评价



统计结果显示,用药不合理的患者有152例,其中治疗性用药不合理16例,预防性用药不合理136例(其中61例存在多种类别的不合理用药情况);不合理类型主要为用法用量不适宜(86.18%)、遴选药物不适宜(44.74%)和药物更换不适宜(15.79%)等,详见表3。

表3 临床不合理使用类型

Tab 3 Classification of irrational clinical application

用药目的	不合理用药				
	适应证	遴选药物	用法用量	联合用药	药物更换
治疗,例	0	0	13	1	2
预防,例	4	68	118	0	22
合计,例(%)	4(2.63)	68(44.74)	131(86.18)	1(0.66)	24(15.79)

### 2.3 药品不良事件

189例患者中,有2例患者发生药品不良事件,不良事件发生率为1.06%。其中1例为变态反应,表现为皮疹,该患者有破伤风抗毒素过敏史;1例为消化系统症状,表现为恶心。2例患者经停药并对症处理后好转,关联性评价均为很可能,其中1例为不合理用药。

## 3 讨论

### 3.1 适应证不适宜

表3显示,有4例患者预防性用药无用药指征:患者年龄分布在23~52岁,均无基础疾病,否认药物过敏史,入院后行I类切口手术(其中2例行清创缝合术,2例行踝关节松解术),手术时长30 min~2 h,失血量为10~100 mL,无感染危险因素但予以预防性用药。I类切口手术部位无污染,通常不需预防性用药,仅在患者为感染高危人群(糖尿病、免疫功能低下、高龄等)或存在危险因素(手术时长>2 h、出血量>1 500 mL、行异物植入术等)时考虑预防性用药<sup>[4]</sup>。不必要的预防性用药可能会造成医疗资源的浪费<sup>[6]</sup>。

### 3.2 遴选药物不适宜

表3显示,有68例患者在无 $\beta$ -内酰胺类药物过敏史的情况下,首选克林霉素预防性用药,属于遴选药物不适宜。骨科手术疑似致病菌为金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌,一般应选用针对葡萄球菌有效且在骨组织中浓度足够高的药物,如第一、二代头孢菌素<sup>[4]</sup>。克林霉素为抑菌剂,可与吸入性麻醉药品发生相互作用,通常不作为预防性用药的首选<sup>[9]</sup>;而对 $\beta$ -内酰胺类药物过敏者,可考虑选择克林霉素预防葡萄球菌、链球菌感染<sup>[4]</sup>。

### 3.3 用法用量不适宜

表3显示,有131例患者用法用量不适宜,主要表现为给药时机、术中追加、预防疗程、给药剂量、给药频次和溶剂用量不适宜(同一例患者可能出现多种用法用量不适宜的情况)。

3.3.1 给药时机不适宜 45例患者未按规定时机用药,其中6例患者术前>2 h给药,13例患者术前<0.5 h给药,4例患者切皮之后给药,22例患者术后回到病房才给药。过早给药(术前>2 h)会错过药物达峰时间,影响预防效果;另外,克林霉素给药需要足够的滴注时间。过

晚给药(术前<0.5 h或切皮后)不能保证暴露时药物已达有效浓度,同时有增强吸入性麻醉药品神经肌肉阻断现象发生的风险。若术后再行预防,错过杀灭术中沾染细菌的最佳时期,切口感染率明显高于术前预防<sup>[7]</sup>。

根据《指导原则》,术前预防应在皮肤、黏膜切开前0.5~1 h内给药,万古霉素或喹诺酮类等由于输注时间长应在术前1~2 h给药,但对克林霉素给药时机并无明确规定。文献[8]调查了29所医院4 472例手术患者,认为使用万古霉素、克林霉素或喹诺酮类应提前1~2 h给药;Bratzler DW等<sup>[9]</sup>则认为在术前60 min给予克林霉素是最佳预防时机。考虑用药的安全有效性,建议克林霉素术前60 min给药最宜。

3.3.2 术中追加不适宜 42例患者未按规定追加给药,其中30例患者手术时长在>3 h~5 h但未追加,9例患者手术时长>5 h未追加,1例患者失血量>1 500 mL未追加,2例患者手术时长>5 h且失血量>1 500 mL未追加。为保证抗菌药物能有效覆盖整个手术过程,需要根据手术情况进行追加给药。《指导原则》对围术期追加给药条件进行了规定,建议手术时长>3 h或超过药物2倍半衰期( $t_{1/2}$ )以上时应考虑术中追加。克林霉素的 $t_{1/2}$ 为3 h,追加间隔应为6 h,按术前1 h预防给药计算,当手术时长>3 h时,应考虑术中追加1剂<sup>[9]</sup>。

3.3.3 预防疗程不适宜 31例患者预防疗程过长,其中I类切口手术26例,预防疗程3~8 d,平均4.50 d;II类切口手术4例,预防疗程3~5 d,平均4.25 d;III类切口手术1例,预防疗程6 d。合理的预防用药可保证在手术部位组织初步修复前,抗菌药物浓度可维持在细菌最小抑菌浓度(Minimum inhibitory concentration, MIC)以上<sup>[9]</sup>。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果,且当疗程>48 h,耐药菌感染的机会反而可能增加<sup>[4,9]</sup>。

3.3.4 给药剂量和给药频次不适宜 61例患者单次给药剂量过大,超出说明书常规用量,其中包括儿童6例、老年患者13例、肥胖患者2例等。儿童处于生长发育期,器官/系统功能尚未发育完全,使用通过肝代肾排的克林霉素时, $t_{1/2}$ 较成人延长(2.5~3.4 h)<sup>[10]</sup>,故用药剂量需要个体化。老年人因器官功能衰退,药动学也易受到影响,使用克林霉素应按成人常规剂量酌情减量给药。超剂量用药可能引起血药浓度过高或作用时间过久,增加不良反应发生的风险<sup>[11]</sup>。肥胖人群由于药动学参数的改变,可造成血浆和组织浓度与正常体质量者不同,而肥胖也是术后切口感染的一个危险因素<sup>[9]</sup>。2例患者体质量>75 kg,予1.2 g/次预防用药,均超出说明书剂量。Bouazza N等<sup>[12]</sup>认为肥胖患者需要增大剂量来达到有效浓度,对体质量>75 kg的患者建议增加至0.9 g/次;Alexander JW等<sup>[13]</sup>根据体质量将术前预防用药剂量分为3级:体质量 $\leq$ 80 kg者,建议给予0.6 g/次;体质量为81~160 kg者,建议给予0.9 g/次;体质量 $\geq$ 161 kg者,建议给予1.2 g/次。肥胖患者单纯依据体质量给药,其合

理性尚有争议,也有学者指出根据体脂率评估更具科学性<sup>[7]</sup>。鉴于肥胖患者超剂量预防性用药与术后切口感染发生率的相关性证据尚缺乏,故不建议对肥胖患者超说明书给予大剂量。

27例患者给药频次过低,每日仅予1次。根据药物的药动学/药效学(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD)参数,克林霉素属于时间依赖性抗菌药物,病原菌清除的关键取决于药物浓度维持在MIC以上的时间,需要每日多次给药才可保证抗菌疗效最佳<sup>[14]</sup>。不合理地减少给药频次或增加单次剂量,均易导致不良反应的发生,且不利于体内有效血药浓度的维持<sup>[11]</sup>。

3.3.5 溶剂用量不适宜 28例患者溶剂用量选择不适宜,将1.2g克林霉素溶于100mL输液中,配制浓度过高。根据说明书规定,0.6g克林霉素应加入不少于100mL的输液中,至少滴注20min。克林霉素高浓度快速滴注给药可能引发低血压、心电图变化,甚至引起心跳、呼吸停止,静脉给药时应严格按说明书要求配制,避免浓度过高<sup>[14]</sup>。

### 3.4 联合用药不适宜

表3显示,有1例患者联合用药不适宜。该患者诊断为开放性骨折,未行病原学检查,联合克林霉素和莫西沙星经验性治疗。开放性骨折伤后应首先覆盖革兰氏阳性菌,而莫西沙星和克林霉素抗菌谱部分重叠,且喹诺酮类药物对骨折愈合有不良影响,对于年轻且没有基础疾病的患者不建议联合用药<sup>[15]</sup>。治疗由复数菌或多重耐药菌所致的感染时,合理的联合用药可提高临床疗效,但不合理的联合用药则会增加医疗成本、浪费资源,亦有可能诱导耐药、增加不良反应<sup>[7]</sup>。

### 3.5 药物更换不适宜

表3显示,有24例患者无药物过敏史,但其术前术后预防用抗菌药物不一致,属于药物更换不适宜。其中3例患者术前使用克林霉素,术后更换为头孢替安;21例术前使用克林霉素,术后选用头孢唑林,更换药物无依据。手术前后无理由频繁更换预防用药,不利于抗菌药物有效治疗浓度的维持,同时会增加细菌耐药的风险。

### 3.6 警惕药品不良事件

本次调查中,1例患者无 $\beta$ -内酰胺类药物过敏史,术前和术后分别选用头孢唑林和克林霉素预防性用药。术后无理由更换药物预防1周后,患者右侧臀部出现荨麻疹,经停药和对症处理后好转。建议医师应严格掌握用药适应证,遵循围术期预防性用药原则合理用药,同时加强对克林霉素的用药监护。

## 4 结语

综上所述,本调查发现该院盐酸克林霉素注射剂尚存在多种不合理用药现象,尤其围术期的不合理用药最为突出,应引起高度重视。一方面,建议有关部门应采取针对性的干预措施,重点加强相关科室针对预防用药合理性的相关培训,针对存在问题提出整改建议;另一

方面,医院药师应严格执行《处方管理办法》,加大对住院医嘱的审核,将处方点评的工作前移,变事后评价为事前预防,及时发现并阻止不合理用药的发生,保障用药安全有效。

## 参考文献

- [1] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Principles and practice of infectious diseases*[M]. 8th edition. Philadelphia: Saunders (W.B.) Co Ltd., 2014: 372-376.
- [2] Johns Hopkins Medicine. *Antibiotic Guidelines 2015-2016: treatment recommendations for adult inpatients*[M/OL]. [2016-11-20]. [http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/antibiotic\\_guidelines.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/antibiotic_guidelines.pdf).
- [3] 卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 2009-03-25.
- [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: 2015年版[S]. 2015-07-24.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 化学药和生物制品卷[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 734-736.
- [6] 闫抗抗, 常捷, 杨才君, 等. I类切口手术预防使用抗菌药物的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3736-3738.
- [7] Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(5): 281-286.
- [8] 黎沾良. 外科感染学: 抗菌药物预防和防治[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 18.
- [9] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(3): 195-283.
- [10] 卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于加强克林霉素注射剂临床使用管理的通知[S]. 2009-07-03.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 警惕克林霉素注射剂的严重不良反应[J]. 中国社区药师, 2009, 25(10): 22-23.
- [12] Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(6): 971-977.
- [13] Alexander JW, Solomkin J, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections reply[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(6): 1082-1093.
- [14] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 103-106.
- [15] Hoff WS, Bonadies JA, Cachecho R, et al. East practice management guideline work group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures[J]. *J Trauma*, 2011, 70(3): 751-754.

(收稿日期: 2016-12-06 修回日期: 2017-02-24)

(编辑: 晏妮)