

四川省三级综合医院碳青霉烯类抗菌药物临床应用调查及用药合理性评价

龚巧燕 陈俞先 严郁 徐珽 （四川大学华西医院临床药学部 成都 610041）

摘要 **目的：**了解四川省三级综合医院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用情况,分析和评价其用药合理性。**方法：**抽取四川省 15 家三级综合医院碳青霉烯类抗菌药物病历,每家医院至少 10 份,分析各品种的临床应用情况,根据相关文献设计评分细则对病历进行评分,并分析不合理用药的原因。**结果：**15 家三级综合医院实际抽取病历 175 份,涉及亚胺培南/西司他丁、美罗培南及比阿培南 3 个品种,其中,亚胺培南/西司他丁的用药频度(DDDs)最高(811.8),且药物利用指数(DUI)大于 1.1。病历总体得分中位数为 9.0(*IQR*:7.0,10.0;范围:0~10.0)。临床应用不合理病历 101 份(57.71%),其中 73 份(47.71%)存在用药不适宜问题,36 份(20.57%)未进行疗效动态评估及病原学、会诊不符合要求。**结论：**碳青霉烯类抗菌药物临床不合理应用情况较为突出,应关注碳青霉烯类抗菌药物临床应用各个环节的管理,促进碳青霉烯类抗菌药物的合理使用。

关键词 碳青霉烯类;抗菌药物;合理用药;处方点评

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2021)08-0522-04

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.08.022

Clinical Utilization Investigation and Rationality Evaluation of Carbapenems in Tertiary General Hospitals of Sichuan Province

Gong Qiaoyan, Chen Yuxian, Yan Yu, Xu Ting (Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **Objective:** To know the clinical utilization of carbapenems in tertiary general hospitals of Sichuan province, and then analyze and evaluate the medication rationality. **Methods:** The medical records containing carbapenem antibiotics from 15 tertiary general hospitals in Sichuan province were selected with at least 10 ones from each hospital to analyze the clinical application of each variety. According to the scoring rules of relevant document, the medical records were scored and the reasons for unreasonable drug use were analyzed. **Results:** Totally 175 medical records containing imipenem, meropenem or biapenem were collected from 15 tertiary general hospitals. Among them, imipenem had the highest DDDs (811.8), and DUI was greater than 1.1. The median overall score of medical records was 9.0 (*IQR*:7.0,10.0; range: 0-10.0). There were 101 cases (57.71%) with unreasonable clinical application, of which 73 cases (47.71%) were with unsuitable medication, and 36 cases (20.57%) were related to the failure of dynamic evaluation of curative effect, etiology and consultation. **Conclusion:** The status of irrational use of carbapenems is prominent. Every step in the clinical application of carbapenems should be paid attention and the rational use should be promoted further.

KEY WORDS Carbapenems; Antibiotics; Rational drug use; Prescription evaluation

碳青霉烯类抗菌药物抗菌谱广,对革兰阳性菌、革兰阴性菌均有很强的抗菌活性,对多种 β-内酰胺酶高度稳定,在临床上用于各种严重感染的治疗^[1]。但近年来,随着碳青霉烯类抗菌药物临床使用量和使用强度的逐年增加,其耐药率呈上升趋势,尤其肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率近几年上升明显^[2]。我国政府一直高度重视加强抗菌药物管理遏制细菌耐药工作。2019 年《国家卫生健康委办公厅关于持续做好抗菌药物临床应用管理工作的通知》(国卫办医发[2019]12 号)中要求继续加强对碳青霉烯类抗菌药物处方开具、处方审核、临床使用和处方点评等各环节的专档管理,并要求严格落实《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》和《碳青霉烯类抗菌药物

临床应用评价细则》。本研究对四川省 15 家三级综合医院碳青霉烯类临床用药合理性进行了分析评价,旨在为相关部门及医院对碳青霉烯类抗菌药物的合理使用及进一步管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究取自四川省药事管理质控中心一片区管辖的 8 个市州 15 家三级综合医院(每个市州 1~2 家医院)2019 年使用碳青霉烯类抗菌药物的病历,抽查的病历住院天数应超过 3 d,但不超过 30 d。每家医院至少 10 份(10 份病历主要分布于 ICU、感染科、呼吸科、儿科、肿瘤科、消化科等 6 个临床科室,每家医院覆盖 5 个临床科室,每个科室至少 2 份),

通信作者:徐珽 Tel: (028) 85422965 E-mail: tingx2009@163.com

共 175 份,收集内容包括病历号、科室、年龄、出入院日期、出入院诊断、药品名称、用法用量、用药疗程、用药适应证、用法用量、配伍、联合用药、医嘱开具医师信息、开具医嘱前会诊情况、用药前病原学送检情况等。

1.2 用药频度(DDDs)与药物利用指数(DUI)

限定日剂量(DDD)采用世界卫生组织(WHO)的推荐值^[3]。DDDs=使用该药品的总量/该药 DDD 值。DDDs 值越大,说明临床对于该药的选择倾向性越大。DUI=DDDs/实际用药天数。本研究将 DUI 0.9~1.1 定义为接近 1.0,DUI 值>1.1,表明临床存在超剂量用药可能;DUI 值<0.9,表明临床使用剂量可能不足^[4]。

1.3 合理性评价依据

参考碳青霉烯类抗菌药物的说明书和《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》(以下简称“评价细则”)^[5],对使用碳青霉烯类抗菌药物病历的适应证、品种选择、给药方案、病原学及疗效评估、会诊权限 5 个部分进行合理性评价,制定评分标准,见表 1。

1.4 统计学处理

采用 Microsoft Excel 软件,记录患者年龄、临床科室、出入院诊断、药品名称、用法用量、用药疗程、联合用药情况、用药不适宜问题类别及描述、病历得分等情况,对各项数据进行统计分析^[6]。对不合理率等计数资料采用百分比(%)表示,病历得分采用 M(IQR)表示。

2 结果

2.1 基本情况

本次抽取碳青霉烯类抗菌药物病历进行评价的 15 家三级综合医院中,市级医院 9 家,其中,三级甲等医院 8 家、三级乙等医院 1 家;县级医院 6 家,均为三级乙等医院;有 1 个碳青霉烯类抗菌药物品种的医院 5 家(33.33%),有 2 个碳青霉烯类抗菌药物品种的医院 6 家(40.00%),有 3 个碳青霉烯类抗菌药物品种的医院 4 家(26.66%)。按药品分类,12 家医院(80.00%)使用亚胺培南/西司他丁,13 家医院(86.67%)使用美罗培南,3 家医院(20.00%)使用比阿培南。抽取的病历 175 份中,成人病历 141 份,儿科病历 34 份;按药品分类,涉及亚胺培南/西司他丁的病历 100 份,涉及美罗培南的病历 70 份,涉及比阿培南的病历 5 份;成人病历中,涉及亚胺培南/西司他丁的有 80 份,涉及美罗培南的有 56 份,涉及比阿培南的有 5 份。

2.2 碳青霉烯类抗菌药物的 DDDs 与 DUI

对于抽取的 141 份成人病历的碳青霉烯类抗菌

表 1 合理性评价的评分标准

评价内容	评分说明
适应证: ①多重耐药但对该类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染,包括血流感染、肺炎、上尿路感染、中枢神经系统感染、腹腔感染等; ②脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者; ③中性粒细胞缺少伴发热等病原菌尚未查明的免疫缺陷患者中重症感染的经验治疗; ④耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染。	①~④均不符合,扣 10 分。
品种选择: ①中枢神经系统感染应选用美罗培南和帕尼培南,如考虑耐药革兰阴性杆菌所致应选用美罗培南;不宜选用亚胺培南、比阿培南和厄他培南; ②CRE 感染及重症感染应选用推荐剂量较大的亚胺培南和美罗培南; ③铜绿假单胞菌、不动杆菌属等非发酵菌的感染不应选用厄他培南; ④妊娠患者不推荐选用亚胺培南、帕尼培南和比阿培南; ⑤儿童不推荐选用比阿培南。	违反①~⑤中任意一条,每条扣 1 分。
用法、用量及配伍: ①用法错误:不符合药品说明书推荐的给药间隔、给药频次; ②用量错误:不符合药品说明书推荐的给药剂量; ③肾功能不全患者,给药方案根据肾功能进行调整;结合患者的肌酐清除率,根据药品说明书给予相应的剂量; ④宜单瓶输注,不与任何药物配伍; ⑤厄他培南不得使用含葡萄糖的液体作为溶媒; ⑥本类药物均应避免与丙戊酸联合使用; ⑦亚胺培南应避免与更昔洛韦联合使用。	违反①~⑦中任意一条,每条扣 1 分。
用药疗程过长或过短:	不合理的,扣 1 分。
病原学送检使用抗菌药物前有相应病原学检验(含院外有效病原学证据)。	不符合要求的,扣 2 分。
疗效评估: 治疗中应有对疗效进行评估的动态实验室检查,如血常规、降钙素原及细菌培养等。	不符合的,扣 1 分。
特殊使用级抗菌药物会诊: 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;	不符合要求的,扣 1 分。

药物的 DDDs 与 DUI 进行分析。碳青霉烯类抗菌药物各品种的 DDDs 分别为:注射用亚胺培南/西司他丁钠 811.8,注射用美罗培南 385.0,注射用比阿培南 18.8;各品种的 DUI 分别为:注射用亚胺培南/西司他丁钠 1.4,注射用美罗培南 0.9,注射用比阿培南 0.7,见表 2。

表 2 碳青霉烯类抗菌药物各品种的用药频度与药物利用指数

抗菌药物	病历数	用药剂量(g)	DDDs	DUI
注射用亚胺培南/西司他丁	80	1623.5	811.8	1.4
注射用美罗培南	56	1155.1	385.0	0.9
注射用比阿培南	5	23.7	18.8	0.7
合计	141	2827.5	1237.6	

2.3 碳青霉烯类抗菌药物病历合理性评价结果

对 175 份碳青霉烯类抗菌药物病历进行合理性评价后,病历得分中位数为 9.0(IQR:7.0,10.0;范

围:0~10.0)。175 份病历中有 103 份(58.86%)临床应用不合理,其中,68 份(38.86%)存在用药不适宜问题(包括适应证不适宜、品种选择不适宜、用法用量不适宜、用药疗程不适宜、联合用药不适宜、配伍不当),35 份(20.00%)未进行疗效动态评估及病原学、会诊不符合要求。见表 3。

3 讨论

3.1 抗菌药物临床应用情况分析

近年来,与碳青霉烯类抗菌药物相关的耐药及不合理用药问题引起了国内外广泛关注^[7~9]。本研究中的碳青霉烯类抗菌药物包括亚胺培南/西司他丁、美罗培南和比阿培南。亚胺培南/西司他丁的 DDDs 大于美罗培南和比阿培南,说明临床对于亚胺培南/西司他丁的选择倾向性更大。其 DUI 大于 1.1,存在不合理使用倾向。80 份使用亚胺培南/西司他丁的病历中有 14 份(17.5%)用药剂量过大,具体包括中度感染给予了严重感染的剂量、儿童用药剂量偏大、亚胺培南/西司他丁用量超过说明书推荐的最大日剂量等情况。有研究表明,碳青霉烯类抗菌药物的消耗量与鲍曼不动杆菌的耐药率呈正相关^[10,11]。而碳青霉烯类抗菌药物不合理的过度使用不仅增加了耐药的发生,更进一步增加了药品不良反应发生的风险。本研究中有 1 例患者为重度肾功能不全[肌酐清除率为 17.14 ml·(min·1.73 m²)⁻¹],未根据肾功能调整剂量,给予了亚胺培南/西司他丁 500 mg q8h(正确的给药剂量应为 250 mg q12h),致给药剂量偏大,导致了癫痫的发生。

本研究中有 73 份(47.71%)病历存在用药不适宜问题。其中,适应证不合理的比例最高,占

21.71%;12%为非重症感染或多重耐药菌感染情况下初始治疗不合理选用了碳青霉烯类抗菌药物。9.71%为升级为碳青霉烯类抗菌药物依据不足。如直接使用美罗培南预防颅内感染;慢性阻塞性肺病急性加重无药敏结果且无重症感染证据的情况下,经验性选用亚胺培南/西司他丁抗感染治疗;Ⅰ类切口骨科手术围手术期不合理选用三代头孢菌素预防用药后继发切口感染,在体温不超过 37℃,分泌物培养阴性,白细胞计数正常,中性粒细胞百分率 79.90%的情况下,直接换用了亚胺培南/西司他丁抗感染治疗;前列腺增生患者尿常规阴性,白细胞计数正常,仅中性粒细胞百分率轻度升高(74.9%)的情况下选用了含酶抑制药复合制剂,转科后,白细胞计数正常,中性粒细胞百分率 83.2%,直接升级为亚胺培南/西司他丁;胆结石伴急性胆囊炎,使用三代头孢菌素抗感染仅 1 d,除仍有发热(体温 38~39℃)外,无其余感染加重的症状体征,无依据升级为亚胺培南/西司他丁;儿童支气管肺炎,仅因咳嗽频繁、痉挛性、闻及少许喘鸣音,无感染相关实验室指标,将阿奇霉素升级为亚胺培南/西司他丁。以上不合理使用碳青霉烯类抗菌药物的病历均不符合《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》中碳青霉烯类抗菌药物用药的适应证,除了存在初始治疗选药不合理外,也存在由于围手术期预防用药选择不合理继发感染进而不合理使用碳青霉烯类抗菌药物的情况。23 份病历存在用法用量不合理,其中,亚胺培南/西司他丁用量不合理的比例高于美罗培南,成人主要存在超说明书推荐最大日剂量用药以及未根据肾功能调整剂量导致用药剂量偏大的情

表 3 碳青霉烯类抗菌药物病历临床应用不合理问题分类

评价指标	注射用亚胺培南/西司他丁 (n=100)		注射用美罗培南 (n=70)		注射用比阿培南 (n=5)		合计
	病历数 (%*)	占使用该药病历的比例(%)	病历数 (%*)	占使用该药病历的比例(%)	病历数 (%*)	占使用该药病历的比例(%)	病历数 (%*)
不合理病历数	58(33.1)	58.0	40(22.9)	57.1	3(1.7)	60.0	101(57.71)
适应证不适宜	22(12.6)	22.0	15(8.6)	21.4	1(0.6)	20.0	38(21.71)
品种选择不适宜	1(0.6)	1.0	0	0.0	0	0.0	1(0.57)
用法不适宜	1(0.6)	1.0	1(0.6)	1.4	1(0.6)	20.0	3(1.71)
用量不适宜	15(8.6)	15.0	5(2.9)	7.1	0	0.0	20(11.43)
肾功能不全患者剂量不适宜	5(2.9)	5.0	0	0.0	0	0.0	5(2.86)
用药疗程不适宜	2(1.1)	2.0	1(0.6)	1.4	0	0.0	3(1.71)
联合用药不适宜	1(0.6)	1.0	0	0.0	0	0.0	1(0.57)
配伍不当	1(0.6)	1.0	1(0.6)	1.4	0	0.0	2(1.14)
病原学送检不适宜	14(8.0)	14.0	9(5.1)	12.9	0	0.0	23(13.14)
未进行疗效动态评估	2(1.14)	1.0	6(3.4)	8.6	0	0.0	8(4.57)
会诊不符合要求	7(4.0)	14.0	4(2.29)	8.6	2(1.1)	40.0	13(7.43)

注：* 指占全部病历(175 份)的构成比。

况,儿童主要问题是未根据体质量计算给药剂量导致剂量偏大或偏小。由于碳青霉烯类抗菌药物为时间依赖性抗菌药物,超过 MIC 的维持时间占给药间隔时间的百分率[即 $T>MIC(\%)$]是衡量其杀菌活性的主要药效动力学参数,为了达到更好的抗菌疗效,建议增加给药频次以延长有效血药浓度的维持时间,尤其对于重症感染患者,给药间隔应调整为 q6h。有 2 份病历不合理联用碳青霉烯类抗菌药物和丙戊酸钠。由于碳青霉烯类抗菌药物可抑制丙戊酸葡萄糖苷酸(VPA-G)水解释放出游离丙戊酸的代谢过程,导致丙戊酸的血药浓度降低,从而诱发癫痫的再次发作或频繁发作,故应避免两者合用^[11]。23 份(13.14%)的病历病原学送检不符合要求,主要包括未进行病原学送检或用药后才送细菌培养。目前对于抗菌药物的优化管理,更提倡基于病原学培养结果的精准治疗,而治疗前的送检可获得更准确的病原学结果。所以,需要进一步加强治疗前的病原学送检,为抗菌药物精准治疗提供依据的同时,也减少因抗菌药物的暴露而诱发的耐药,并可降低治疗费用^[13,14]。

本研究存在以下客观局限性:首先,由于仅抽取了四川省药事质控中心华西片区管辖的 8 个市州的 15 家三级医院的病历,故本研究涉及的区域范围窄、医院数量少、医院等级单一,从而削弱了样本的代表性。其次,本研究每家医院平均抽取病历 12 份,且主要分布于 ICU、感染科、呼吸科、儿科、肿瘤科、消化科等 6 个科室,病历样本量少、科室分布局限。以上情况可能导致分析结果与实际情况存在偏差。故下一步将在本研究的基础上,设计随机抽样的方法,进一步对更多的三级医院碳青霉烯类抗菌药物使用合理性进行调研,并将每家医院的病历抽查范围扩展至全院,同时结合各医院的碳青霉烯类抗菌药物使用强度等相关指标更全面地了解四川省三级医院碳青霉烯类抗菌药物的用药现状。

碳青霉烯类抗菌药物耐药问题已成为临床治疗中的重大挑战。碳青霉烯类抗菌药物不合理地过度用药不仅增加了耐药的发生,也影响了患者的用药安全性。本研究通过对四川省 15 家三级综合医院碳青霉烯类抗菌药临床应用的调查及合理性评价,发现了碳青霉烯类抗菌药物不合理用药的问题仍广泛存在,尤其适应证不合理、用量不适宜、病原学送检及会诊不符合要求的情况较为突出,提醒应加强碳青霉烯类抗菌药物临床应用各个环节的管理,并

通过临床、药学、检验和行政管理等多部门协作,实现抗菌药物科学化管理,促进碳青霉烯类抗菌药物的合理使用。

志谢:感谢四川省药事管理质量控制中心一片区各医疗机构对本研究的支持。

参 考 文 献

- 1 汪复.实用抗感染治疗学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2012:277-278
- 2 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(2019)[M].北京:中国协和医药大学出版社,2019:23-30
- 3 WHO Collaborating Center for Drug statistics Methodology ATC/DDD Index 2021[EB/OL](2020-01-01)[2020-09-01].<https://www.whooc.no/atc-ddd-index/>
- 4 贺筱彬,林小华,刘舜莉,等.抗菌药物药物利用指数与 AECOPD 患者抗感染治疗效果的相关性分析[J].中国药房,2017,28(20):2757-2759
- 5 国家卫生健康委.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)[2018-09-22]<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=95f65ca473b44746b24590e94468b8ff>
- 6 应颖秋,张哲浩,程吟楚,等.北京市 70 家医院重症监护病房碳青霉烯类抗菌药物及替加环素应用的横断面研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(20):2035-2039
- 7 Peri AM, Doi Y, Potoski BA, et al. Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019,94(4):413-425
- 8 La Fauci V, Alessi V. Antibiotic resistance: where are we going?[J]. Ann Ig,2018,30(4Suppl.1):52-57
- 9 汪震,刘东,熊姝颖,等.武汉地区 7 家医院碳青霉烯类抗生素连续 5 年用药密度与细菌耐药性分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(11):897-899.
- 10 Guo W, Sun FJ, Liu F, et al. Antimicrobial resistance surveillance and prediction of gram-negative bacteria based on antimicrobial consumption in a hospital setting: a 15-year retrospective study[J]. Medicine,2019,98(37):e17157
- 11 Goel N, Wattal C, Oberoi JK, et al. Trend analysis of antimicrobial consumption and development of resistance in non-fermenters in a tertiary care hospital in Delhi, India[J]. J Antimicrob Chemother, 2011,66(7):1625-1630
- 12 杨杰,张伟群.碳青霉烯类抗生素与丙戊酸相互作用的特点、机制及临床意义[J].现代诊断与治疗,2014,25(9):1973-1975
- 13 张楠,陆红柳,杨慧鹃,等.某院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用调查与用药合理性评估[J].中国药房,2016,27(29):4047-4050
- 14 Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship[J]. Clin Infect Dis, 2007,44(2):159-177
(2020-09-23 收稿 2021-05-26 修回)