

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.034

某院碳青霉烯类抗菌药物及替加环素应用情况分析

蒋磊, 成利娟, 张家佳, 潘恩媛, 芮贝贝, 付静静

(安徽省第二人民医院药学部, 安徽 合肥 230041)

摘要:目的 促进碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的临床合理应用, 遏制细菌耐药。方法 回顾性分析安徽省第二人民医院2020年1月至6月使用碳青霉烯类抗菌药物及替加环素患者的病历, 并进行合理用药专项点评及专档管理分析。结果 共643例(累计693例次)患者使用了碳青霉烯类抗菌药物及替加环素, 使用合理率为81.67%(566/693); 不合理情况主要为适应证不适宜(10.68%)、用法用量及配伍不适宜(6.63%); 专档管理较好, 但仍存在用药前未送检(15.15%)、非紧急情况使用特殊使用级抗菌药物无会诊(13.56%)等情况。结论 该院碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的临床应用较合理, 针对不足仍需加强专档管理及专项点评, 提高合理用药水平, 降低细菌耐药率。

关键词:碳青霉烯类抗菌药物; 替加环素; 合理用药; 细菌耐药; 专档管理; 药事管理

中图分类号: R95; R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)13-0119-04

Application of Carbapenems and Tigecycline in a Hospital

JIANG Lei, CHENG Lijuan, ZHANG Jiajia, PAN Enyuan, RUI Beibei, FU Jingjing

(Department of Pharmacy, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui, China 230041)

Abstract: **Objective** To promote the clinical rational use of carbapenems and tigecycline, and curb bacterial resistance. **Methods** The medical records of patients who used carbapenems and tigecycline in the Anhui No. 2 Provincial People's Hospital from January to June 2020 were retrospectively analyzed, the special comment on rational drug use was carried out and the specialized archives management was statistically analyzed. **Results** A total of 643 patients (693 times) were treated with carbapenems and tegacyclin, and the rational rate was 81.67% (566/693). The unreasonable cases mainly included inappropriate indications (10.68%), inappropriate usage, dosage and compatibility (6.63%). The management of special files was good, even if there were still some problems, such as not sending for examination before medication (15.15%), non-emergency use of antibiotics without special grade consultation (13.56%). **Conclusion** The clinical application of carbapenems and tigecycline in our hospital is rational. In view of the shortcomings, we still need to strengthen the specialized archives management and special comment, improve the level of rational drug use and reduce the rate of bacterial resistance.

Key words: carbapenems; tigecycline; rational drug use; bacterial resistance; specialized archives management; pharmaceutical administration

碳青霉烯类抗菌药物及替加环素抗菌谱广, 抗菌效力强, 广泛用于抗感染治疗, 但耐碳青霉烯类细菌快速增加, 细菌耐药问题愈演愈烈, 已成为全球公共健康领域的重大挑战。我国政府积极采取系列管控措施, 按照《“健康中国2030”规划纲要》^[1]《遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020年)》^[2]要求, 国家卫生行政主管部门发布《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》^[3]《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有关工作的通知》^[4]等重要通知, 以及《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》《替加环素临床应用评价细则》^[5]等规范性文件, 要求并指导对特殊使用级抗菌药物中碳青霉烯类抗菌药物和替加环素进行专档管理, 严禁滥用, 遏制细菌耐药。本研究中分析了安徽省第二人民医院2020年1月至6月碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的合理使用及专档管理情况, 为临床应用的规范化、合理化管理, 遏制细菌耐药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从我院病历系统获取2020年1月至6月使用碳青霉烯类抗菌药物和替加环素患者的病历信息, 以及碳青霉烯类抗菌药物和替加环素的专档管理资料。

1.2 方法

采用回顾性调查研究法, 依据《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》《替加环素临床应用评价细则》^[5]点评病历, 记录用药情况(碳青霉烯类抗菌药物和替加环素的药物适应证、品种遴选、用法用量及配伍)是否合理; 同时统计使用前临床送检病原微生物的情况, 以及是否有专家会诊, 是否填报碳青霉烯类抗菌药物及替加环素使用情况登记表, 是否有用药分析, 是否有专项点评判断用药专档管理是否完整规范, 并对点评结果进行分析。

2 结果

2.1 药品消耗及用药频度(DDDs)

该院碳青霉烯类抗菌药物共涉及3个品种、4个规

格。2020 年 1 月至 6 月,该院碳青霉烯类抗菌药物和替加环素共消耗 44 011 支,总金额 3 262 875 元,其中美罗培南的 DDDs 及金额均最高,替加环素次之。详见表 1。

表 1 2020 年 1 月至 6 月碳青霉烯类抗菌药物和替加环素药品消耗及用药频度

Tab. 1 Consumption and DDDs of carbapenems and tigecycline from January to June 2020

药品通用名称	规格	DDD(g)	DDD _s	金额(元)	占药品总金额比例(%)
注射用美罗培南	0.25 g/支	3.0	2 106.17	1 157 296	35.47
注射用美罗培南	0.5 g/支	3.0	2 548.67	1 131 455	34.68
注射用替加环素	50 mg/支	0.1	487.00	657 450	20.15
注射用比阿培南	0.3 g/支	1.2	331.50	197 972	6.07
注射用亚胺培南	1 g/支	2.0	286.25	118 702	3.64
西司他丁	(0.5 g:0.5 g)				

注:DDD 为限定日剂量。

Note:DDD is defined daily dose.

2.2 使用例次

2020 年 1 月至 6 月,该院共 643 例(累计 693 例次)患者使用碳青霉烯类抗菌药物及替加环素,其中美罗培南使用率最高(89.03%),比阿培南次之(8.08%);同一病例先后使用不少于 2 个品种,或序贯使用碳青霉烯类抗菌药物和替加环素 61 例次(8.80%)。详见表 2。

表 2 2020 年 1 月至 6 月碳青霉烯类抗菌药物和替加环素使用例次(n=693)

Tab. 2 Cases distribution of carbapenems and tigecycline application from January to June 2020(n=693)

药品通用名称	例次	占比(%)
注射用美罗培南*	617	89.03
注射用比阿培南*	56	8.08
注射用亚胺培南西司他丁*	42	6.06
注射用替加环素*	44	6.35
同一病例先后使用不少于 2 个品种,或序贯使用碳青霉烯类抗菌药物和替加环素	61	8.80

注:* 为单次用药。

Note: * stands for single dose.

2.3 临床应用评价

693 例次病例中,用药不适宜 127 例次,合理率为 81.67%(566/693),不合理情况主要为适应证不适宜(74 例次),用法用量及配伍不适宜(46 例次);专档管理较好,治疗中均有对疗效进行评估的动态实验室检查,处方有信息化支持,均由具有高级职称的医师开具,对授予特殊使用级抗菌药物处方权的医师定期培训及考核,并记录存档,每月进行 1 次专项点评并上报,共 6 次;但仍存在用药前未送检(15.15%)、非紧急情况使用特殊使用级抗菌药物无会诊(13.56%)等情况。详见表 3。

2.4 临床使用科室分布

2020 年 1 月至 6 月,共 33 个科室的患者使用碳青

表 3 2020 年 1 月至 6 月碳青霉烯类抗菌药物和替加环素临床应用评价

Tab. 3 Evaluation of clinical application of carbapenems and tigecycline from January to June 2020

评价细则	病例数	占比(%)
适应证不适宜	74	10.68
品种选择不适宜	7	1.01
用法用量及配伍不适宜	5	0.72
用量错误		
肾功能不全患者未调整给药方案	13	1.88
联合用药不适宜	9	1.30
替加环素首剂未加倍	19	2.74
病原学及疗效评估		
用药前未送检	105	15.15
特殊使用级抗菌药物		
无专档登记	58	8.37
登记与会诊		
无用药分析	43	6.20
非紧急情况使用特殊使用级抗菌药物无会诊	94	13.56

霉烯类抗菌药物和替加环素,使用金额排名前 10 的科室共涉及 556 例次,占 80.23%,合理率为 82.91%(461/556)。详见表 4。

2.5 临床检出病原菌细菌情况

2020 年 1 月至 6 月,该院送检临床微生物培养标本共检出各类病原微生物 840 株。其中,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌检出率居高,详见表 5。大肠埃希菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药率较高,对碳青霉烯类抗菌药物耐药率较低;肺炎克雷伯菌对 β -内酰胺类抗菌药物耐药率较高,对喹诺酮类抗菌药物耐药率较低;非发酵菌以铜绿假单胞菌、鲍曼/溶血不动杆菌为代表,对主要抗菌药物耐药率较高,呈现多重耐药。该院大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物和替加环素整体耐药率低于 30%,铜绿假单胞菌对美罗培南耐药率达 46%,需慎重经验用药。

3 讨论

3.1 碳青霉烯类抗菌药物应用情况

碳青霉烯类抗菌药物为基于耐药情况经过结构改造研发而成,结构母核中碳原子取代了传统 β -内酰胺类抗菌药物母核中的硫原子,且 C2 和 C3 之间存在不饱和双键,6 位羟乙基侧链呈反式结构,具有抗菌谱广、抗菌作用强、对多种 β -内酰胺酶高度稳定等特点^[6],作为特殊使用级抗菌药物,严格掌握其适应证对遏制细菌耐药极其重要。该院碳青霉烯类抗菌药物适应证不适宜为不合理用药的主要类型,其中包括呼吸一科非重症社区获得性肺炎、慢性支气管炎急性加重、慢性阻塞性肺病患者肺部感染经验性首选治疗方案,泌尿外科非多重耐药革兰阴性菌所致尿路感染,普外科局限性腹腔感染,局部压疮,以及普外一科、骨科存在无明确感染时的预防使用等,需明确适应证,严格规范使用。

同时,该院碳青霉烯类抗菌药物临床应用时在品种

表4 2020年1月至6月碳青霉烯类抗菌药物和替加环素使用金额排名前10的科室分布

Tab. 4 Distribution of top 10 departments using carbapenems and tigecycline from January to June 2020

排名	科室	碳青霉烯类抗菌药物和替加环素使用情况 [例次(%)]	不合理 例次	不合理率 (%)	注射用美罗培南 (例次)		注射用比阿培南 (例次)		注射用亚胺培南 西司他丁(例次)		注射用替加环素 (例次)	
					合理	不合理	合理	不合理	合理	不合理	合理	不合理
1	血液内科	135(19.48)	18	13.33	113	14	1	0	16	3	18	2
2	呼吸一科	161(23.23)	16	9.94	120	13	25	3	1	0	0	0
3	神经外科	36(5.19)	14	38.89	24	6	0	0	1	3	0	5
4	重症医学科	34(4.91)	8	23.53	28	5	1	0	0	0	5	3
5	呼吸二科	42(6.06)	7	16.67	28	6	7	1	0	0	0	0
6	普外一科	33(4.76)	10	30.30	22	6	6	1	0	0	0	3
7	肿瘤科	31(4.47)	5	16.13	20	2	4	1	2	1	0	1
8	放射治疗科	46(6.64)	7	15.22	39	7	0	0	0	0	0	0
9	心血管内二科	20(2.89)	5	25.00	14	5	1	0	0	0	0	0
10	心血管内一科	18(2.60)	5	27.78	15	3	0	2	0	0	0	0
	合计	556(80.23)	95	17.09	423	67	45	8	20	7	23	14

表5 2020年1月至6月检出率排名前10的细菌分布(n=840)

Tab. 5 Distribution of top 10 bacteria detection rate from January to June 2020(n=840)

细菌名称	阳性株数	占比(%)	细菌名称	阳性株数	占比(%)
大肠埃希菌	142	16.90	弗劳地氏枸橼酸杆菌	23	2.74
肺炎克雷伯菌	104	12.38	产气肠杆菌	19	2.26
铜绿假单胞菌	67	7.98	阴沟肠杆菌	19	2.26
金黄色葡萄球菌	61	7.26	表皮葡萄球菌	19	2.26
鲍曼/溶血不动杆菌	22	2.62	嗜麦芽糖寡养单胞菌	16	1.90

选择上也存在不适宜情况。如中枢神经系统感染选择亚胺培南,耐药革兰阴性杆菌所致感染选择比阿培南,在同一病例中无依据轮转或交替使用亚胺培南、比阿培南、美罗培南等。由于其结构中C1和C2位取代基不同,疗效有差异。如亚胺培南因C1位无取代基,易被肾脱氢酶降解而产生肾毒性,C2位亚胺基团碱性较强,导致神经毒性较强,易导致癫痫等神经毒性发生,故不推荐用于治疗中枢神经系统感染^[7-8]。美罗培南由于C2位取代基碱性较弱,增强了抗革兰阴性菌的活性,且神经毒性及肾毒性降低,故优先选择。但这并不代表美罗培南为该类药物的首选品种,如比阿培南在作用机制上区别于美罗培南,与青霉素结合蛋白结合后形成球状体而非丝状体,减少了治疗革兰阴性菌感染时内毒素的释放,降低抗感染治疗时的二次打击,同时,由于其几乎无肾毒性,给药频次低于美罗培南,也可作为肾功能异常患者的优先选择^[6]。

用法用量及配伍方面,我院碳青霉烯类抗菌药物应用较合理,但个别科室存在部分不适宜。如神经外科存在碳青霉烯类抗菌药物联用丙戊酸钠情况,且应用时均缺乏必要的血药浓度监测。有研究发现,3种碳青霉烯类抗菌药物与丙戊酸钠联用均能使丙戊酸钠的血药浓

度降低超过60%,低于有效治疗浓度^[9-10]。因此,不建议碳青霉烯类抗菌药物与丙戊酸钠联用,尤其是原本患有癫痫等中枢神经系统疾病及肾功能不全的患者。

3.2 替加环素应用情况

替加环素为米诺环素9位上由1个甘氨酸基取代而成,具有独特的抗菌特性,抗菌谱广泛覆盖革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌及非典型病原体,也不受多种耐药机制影响,被誉为抗感染的“最后一道防线”^[11-12]。本院血液科、重症医学科应用替加环素比例较高,主要用于粒细胞缺乏症伴发热、免疫抑制状态下的重症肺炎、复杂性腹腔感染、血流感染等碳青霉烯类抗菌药物治疗效果不佳或耐药的情况。由于替加环素均用于严重感染病情较危急的情况下,且替加环素的药代动力学/药效学特点呈现时间依赖性特点,具有较长的抗菌药物后效应^[13],故强调按药品说明书推荐的首剂加倍,快速达到稳态治疗浓度,抓住治疗关键时期。研究发现,剂量选择需要针对不同患者类型进行分层^[14]:1)感染的类型如医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎、血流感染、皮肤感染等剂量选择方案可能有所不同。2)患者的白蛋白水平也会影响临床疗效,白蛋白水平低于2.6g/L时,替加环素临床抗菌疗效为57%;当白蛋白水平高于2.6g/L时,临床抗菌疗效增加至93%,其水平会影响游离药物浓度和血药浓度时间下曲线结果,从而影响替加环素的药效^[15]。替加环素可致严重的胃肠道不适、凝血功能异常、肝功能损伤等不良反应^[16],因此,在较高剂量维持治疗时需兼顾疗效与耐受性监护。药代动力学/药效学特征是进行替加环素剂量选择的依据,同时在剂量选择时需要充分考虑患者的耐受性和药代动力学/药效学的达标率,从而制订出更合理和安全的给药方案。

3.3 专档管理持续改进意见及措施

遏制细菌耐药,合理控制特殊使用级抗菌药物滥用是关键^[17]。根据《碳青霉烯类抗菌药物及替加环素特殊使用级抗菌药物专档管理规定》,该院医务处、药学部、质控处、临床科室、检验科联合信息科,分工协作,严格执行并落实特殊使用级抗菌药物的分级管理、医师处方权限管理、特殊使用级抗菌药物临床应用流程,管理效果较好,对该院遏制细菌耐药起到了积极作用。但仍存在用药前未送检、非紧急情况使用特殊使用级抗菌药物无会诊、专档登记缺失、特殊使用级抗菌药物用药分析过于简单等情况。针对不足,建议学习相关医院的优秀管理经验^[18],从以下 5 个方面加强相关培训:1)定期开展基础性业务学习讲座、深入探究性专题报告、具有实操性案例讨论分析等多形式的学习培训内容;2)加强考核力度,提高考核合格标准;3)必要的信息支持是良好管理方案落实的必要条件,针对用药前未送检、无会诊的情况,可完善信息支持,使以上情况逐项完成,成为开具碳青霉烯类抗菌药物及替加环素医嘱的充分条件;4)针对无完整用药分析的情况,设置完整的分析表格嵌入病历系统;5)参考相关报道,基于德尔菲法构建的碳青霉烯类抗菌药物合理应用敏感的评价指标,为其合理应用的管理与评价提供客观、可量化的评估工具^[19],同时与绩效挂钩,规范行为,进一步促进碳青霉烯类抗菌药物和替加环素的临床合理应用。

3.4 小结

碳青霉烯类抗菌药物及替加环素作为特殊使用级抗菌药物,是控制严重感染的最后防线,严格执行专档管理,严禁滥用,是遏制多重耐药菌产生,以及公共卫生领域中体现构建人类命运共同体理念的有效措施。该院碳青霉烯类抗菌药物及替加环素合理应用水平较高,管理良好,耐药率较低。针对不足之处,可通过加强培训强度及深度,提高考核标准,持续改进新方法,加强专档管理力度,进一步提高使用的合理性及规范性。

参考文献

- [1] 中共中央,国务院. 中共中央 国务院印发《“健康中国2030”规划纲要》[EB/OL]. (2016-10-25)[2021-01-23]. http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm
- [2] 国家卫生计生委,国家发展改革委,教育部,等. 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020年)的通知[EB/OL]. (2016-08-05)[2021-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201608/f1ed26a0c8774e1c8fc89dd481ec84d7.shtml>
- [3] 国家卫生计生委办公厅. 关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知[EB/OL]. (2017-03-03)[2021-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml>

- [4] 国家卫生健康委办公厅. 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[EB/OL]. (2020-07-23)[2021-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/202007/8311bda4cf2443dfae4d719f1d0d72da.shtml>
- [5] 国家卫生健康委办公厅. 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[EB/OL]. (2018-09-21)[2021-01-23]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml?from=groupmessage>
- [6] 王 乐,张洪峰,陈 晴,等. 碳青霉烯类抗菌药物的比较与选用[J]. 药品评价,2011,8(8):32-37.
- [7] 苏 丹,姜 玲,宁丽娟,等. 临床药师参与 236 例感染性病例的会诊分析[J]. 安徽医药,2017,21(10):1930-1933.
- [8] 华 素,曹玉合,李灵红,等. 碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的临床应用管理及成效分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(14):1837-1841.
- [9] 丑晓华,刘 文,王来成. 三种碳青霉烯类抗菌药物对丙戊酸钠血药浓度影响分析[J]. 中国处方药,2018,16(9):6-8.
- [10] 张华君,席加喜,叶冬梅,等. 3 种碳青霉烯类药物对重症感染合并癫痫患者丙戊酸钠血药浓度影响及其与肝肾功能相关性[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(8):857-861.
- [11] 千晨静,洪 梅. 替加环素治疗恶性血液病合并碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染的临床疗效分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(11):797-800.
- [12] 郑晓梦,叶 云,张幸国. 替加环素联合舒巴坦制剂治疗鲍曼不动杆菌感染的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(15):1932-1940.
- [13] 张 召,翟所迪,单爱莲. 替加环素的药代动力学/药效学评价和剂量选择研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(20):1914-1917.
- [14] YAMASHITA N, MATSCHKE K, GANDHI A, et al. Tigecycline pharmacokinetics, tolerability, safety, and effect on intestinal microflora in healthy Japanese male subjects[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 54(5):513-519.
- [15] BHAVNANI SM, RUBINO CM, HAMMEL JP, et al. Pharmacological and Patient-Specific Response Determinants in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia Treated with Tigecycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2):1065-1072.
- [16] 苏 丹,徐 姗,王君萍. 某院 2013-2015 年替加环素使用安全性分析[J]. 中国药房,2017,28(8):1058-1063.
- [17] 赵明琴,栗 珊,汪明群,等. 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌耐药率与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国药业,2020,29(24):29-32.
- [18] 邹 琪,蔡 虹,张新超,等. 碳青霉烯类抗菌药物管理的有效性和安全性探索[J]. 中华医院管理杂志,2019,35(5):398-401.
- [19] 贾秀玲,范 静,王 志,等. 基于德尔菲法构建碳青霉烯类抗菌药物合理应用敏感指标[J]. 中国现代应用药学,2020,37(20):2549-2554.

(收稿日期:2020-07-01;修回日期:2021-02-10)