

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.007

我院2016年至2019年碳青霉烯类抗菌药物专档管理效果*

李雯^{1,2}, 张婷婷¹, 肖亚雄^{1△}

(1. 四川省宜宾市第一人民医院, 四川 宜宾 644000; 2. 四川省妇幼保健院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨碳青霉烯类抗菌药物专档管理的效果,促进合理用药。方法 收集医院2016年(专档管理前)和2017年至2019年(专档管理后)使用碳青霉烯类抗菌药物的病历2164份,采用SPSS 17.0统计学软件分析微生物标本送检率、抗菌药物使用强度(AUD)、用药合理率、常见细菌耐药率。结果 专档管理后,2017年至2019年使用碳青霉烯类抗菌药物前的微生物标本送检率分别为99.17%,99.38%,99.59%,均高于2016年的97.47%;药物使用不合理率分别为4.87%,2.94%,1.61%,均显著低于2016年的17.50% ($P < 0.01$);美罗培南的AUD分别为0.31,0.28,0.22,但2016年其为临时申购品种,不参与比较;亚胺培南西司他丁的AUD分别为0.97,1.06,0.55,均显著低于2016年的1.23 ($P < 0.05$);大肠埃希菌、克雷伯菌属对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率均低于1%,铜绿假单胞菌的耐药率波动不大,但鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率由2017年的22.80%上升至2019年的52.02%。结论 该院专档管理后碳青霉烯类抗菌药物的临床使用合理率升高,但仍存在用药指征不明确、联合用药不适宜等问题,应不断持续改进。

关键词:碳青霉烯类;抗菌药物;耐药性;鲍曼不动杆菌;专档管理;合理用药

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)18-0025-04

Effect of Special File Management of Carbapenems in Our Hospital from 2016 to 2019

LI Wen^{1,2}, ZHANG Tingting¹, XIAO Yaxiong¹

(1. The First People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan, China 644000; 2. Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract:Objective To investigate the effect of special file management of carbapenems, and to promote rational drug use. Methods A total of 2 164 medical records of carbapenems used in our hospital in 2016 (before special file management) and from 2017 to 2019 (after special file management) were collected. SPSS 17.0 statistical software was used to analyze the submission rate of microbial samples, the antibiotics use density (AUD), the rational rate of medication and the resistance rate to common bacteria. Results After the special file management, the submission rates of microbial samples for carbapenems in 2017, 2018 and 2019 were 99.17%, 99.38% and 99.59%, which were higher than 97.47% in 2016, and the unreasonable rates of medication in 2017, 2018 and 2019 were 4.87%, 2.94% and 1.61%, which were significantly lower than 17.50% in 2016 ($P < 0.01$). The AUD of meropenem in 2017, 2018 and 2019 were 0.31, 0.28 and 0.22 respectively, but meropenem was temporarily purchased in 2016 and didn't participate in the comparison. The AUD of imipenem cilastatin in 2017, 2018 and 2019 were 0.97, 1.06 and 0.55, which were significantly lower than 1.23 in 2016 ($P < 0.05$). The resistance rate of *Escherichia coli* and *Klebsiella* to carbapenems was less than 1%, and the resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* fluctuated little. However, the resistant rate of *Acinetobacter baumannii* to carbapenem antibiotics increased from 22.80% in 2017 to 52.02% in 2019. Conclusion After the special file management in our hospital, the rationality of the clinical use of carbapenems has been significantly improved, but there are still some problems, such as unclear drug indications and inappropriate combination of drugs, which should be continuously improved.

Key words: carbapenems; antibiotics; drug resistance; *Acinetobacter baumannii*; special file management; rational drug use

近年来,碳青霉烯类抗菌药物的临床使用量和使用强度均逐年增加,不合理使用是其产生耐药的重要原因^[1]。为进一步遏制细菌耐药,原国家卫生和计划生育委员会2017年出台相应政策,要求对碳青霉烯类抗菌药物进行专档管理^[2]。2019年,国家卫生健康委员会再次强调,继续实施碳青霉烯类专档管理,并做好其内涵管理,提出专档管理要覆盖处方开具、处方审核、临床使用、处方点评等环节^[3]。根据国家相关文件精神,我院

于2017年7月开展了针对碳青霉烯类抗菌药物的信息化专档管理,并于2018年7月进一步完善和升级,形成了较完善的碳青霉烯类抗菌药物信息化开立审核流程。本研究中分析了我院在专档管理中运用的方法、成效及存在的问题,以为不断持续改进提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过医院信息系统导出医嘱及专档管理,收集全院

*基金项目:2018年度四川省宜宾市科技计划项目[2018SF006]。

第一作者:李雯,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)493466772@qq.com。

△通信作者:肖亚雄,男,硕士研究生,主任技师,研究方向为临床微生物检验与医院感染管控,(电子信箱)xiaoyaxiong@163.com。

2016年1月至2019年12月使用碳青霉烯类抗菌药物的病历2164份。现有碳青霉烯类抗菌药物品种为注射用亚胺培南西司他丁钠[商品名泰能或国瑞,杭州默沙东制药有限公司或国药集团国瑞药业有限公司,规格均为每支1g(0.5g:0.5g)],注射用美罗培南(商品名安吉利,海口制药厂,规格为每支0.5g)。

1.2 干预方法

针对2016年专档管理前发现的问题进行管理流程改进;使用碳青霉烯类抗菌药物前进行会诊,选择更有经验的会诊专家,从源头把控使用其适应证、用法用量,并给予药学监护方面的提议;审核全院使用碳青霉烯类抗菌药物的病历,分析不同科室的选药、药物相互作用、病原微生物检查、疗效等情况,反馈不合理用药情况,突出问题提交全院临床应用暨合理用药病历检查会,由专家做进一步评判,评判为用药不合理的病历再反馈至科室,并采取惩处措施(如扣款、扣医疗质控分等)。

1.3 观察指标

比较专档管理前(2016年)与专档管理后(2017年至2019年)的微生物标本送检率、用药合理率、抗菌药物使用强度(AUD)和常见细菌耐药率。统计患者治疗期间使用抗菌药物的种类、药物名称等,使用限定日剂量(DDD)评价AUD及用药频度(DDDs)。AUD=DDDs/患者用药天数×100;DDDs=抗菌药物总用量/DDD。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 微生物标本送检率

2016年,我院使用碳青霉烯类抗菌药物前的微生物标本送检率为97.47%;2017年至2019年分别为99.17%,99.38%,99.59%。

2.2 AUD

2017年至2019年,美罗培南的AUD逐年降低(2016年为临时申购品种,不参与比较)。详见表1。

2.3 用药合理率

根据《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》点评处方。2016年不合理用药主要表现在会诊流程不规范,如医师在使用碳青霉烯类抗菌药物前未邀请有特殊使用级抗菌药物使用权限专家会诊,以及用法用量不合理等。2017年,实施专档管理后,碳青霉烯类抗菌药物无越级开具处方情况。详见表2。不合理用药情况见表3。

表2 2016年至2019年我院不合理使用碳青霉烯类抗菌药物病历统计

Tab.2 Statistics of medical records of irrational use of carbapenems in our hospital from 2016 to 2019

时间	总病历数(份)	不合理病历数(份)	不合理率(%)
2016年	200	35	17.50
2017年	493	24	4.87**
2018年	680	20	2.94**
2019年	991	16	1.61**

表3 2016年至2019年我院不合理病历中用药不合理情况(例次)

Tab.3 Irrational drug use in unreasonable medical records in our hospital from 2016 to 2019(case)

不合理情况	2016年	2017年	2018年	2019年
会诊流程不规范(包括越级开具处方)	20	2	0	1
超适应证用药	0	9	2	5
无病原微生物检查	0	0	1	0
用法用量不合理	4	10	16	3
病程记录书写缺少用药分析	2	0	0	3
疗程不足或过长	0	3	1	2
联合用药不合理	0	0	0	2

2.4 常见革兰阴性菌耐药率

专档管理后,大肠埃希菌、克雷伯菌属对碳青霉烯类抗菌药物(本段以亚胺培南为例)的耐药率均低于1%;铜绿假单胞菌的耐药率波动不大;鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率虽低于全国平均水平(56.1%)^[4],但2017年至2019年的耐药率逐年上升,由2017年的22.80%升至2019年的52.02%。详见表4。

3 讨论

实施专档管理后,使用碳青霉烯类抗菌药物AUD下降,用药合理率明显提升,大部分医师在使用抗菌药物前有相应病原学送检意识。

表4 2016年至2019年我院革兰阴性菌对亚胺培南的耐药率(%)

Tab.4 Resistance rate of gram negative bacteria to imipenem in our hospital from 2016 to 2019(%)

细菌名称	2016年	2017年	2018年	2019年
大肠埃希菌	0.60	0.86	0.93	0.61
克雷伯菌属	0.80	0.19	0.93	0.74
铜绿假单胞菌	9.84	11.01	5.55	10.60
鲍曼不动杆菌	38.70	22.80	40.01	52.02

表1 2016年至2019年我院碳青霉烯类药物使用强度
Tab.1 AUD of carbapenems in our hospital from 2016 to 2019

药品名称	2016年	2017年	2018年	2019年
亚胺培南西司他丁	1.23	0.97*	1.06*	0.55**
美罗培南	0.07	0.31	0.28	0.22

注:与2016年比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表2同。

Note: Compared with those in 2016, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, as well as Tab. 2.

目前碳青霉烯类抗菌药物的使用还存在以下问题:

1) 药物选择不合理。如1例老年女性患者诊断为慢性阻塞性肺病伴急性加重,2次痰培养+药敏试验结果示溶血葡萄球菌,头孢西丁筛选阳性、对左氧氟沙星耐药。病程记录中未分析培养结果是否为污染菌,医师选用亚胺培南西司他丁联合左氧氟沙星并不能覆盖致病菌。1例中年男性患者诊断为开颅术后、偏瘫、癫痫、肺部感染,2次痰培养药敏试验结果示纹带棒状杆菌,医师给予亚胺培南西司他丁联合左氧氟沙星。纹带棒状杆菌为革兰阳性杆菌,广泛存在于人类皮肤、鼻黏膜等处,为条件致病菌。耐药纹带棒状杆菌引起的院内感染屡见报道,如肺部感染、颅内感染^[5]、菌血症、关节炎等,甚至是医院感染的暴发^[6],常表现为多重耐药性,对万古霉素^[7]、利奈唑胺敏感,但对其他抗菌药物耐药性较强。若不排除纹带棒状杆菌为致病菌,此治疗方案并未覆盖致病菌。2) 给药剂量、疗程不合理。未按药物代谢动力学/药物效应动力学(PK/PD)给药;肾功能不全患者未依据肌酐清除率调整剂量;给药疗程不合理。3) 联合用药不合理。4) 病程记录书写缺少用药分析,不规范。未记录用药原因及更换抗菌药物原因,选药、换药无依据;选取与药敏试验结果不相符的药物时未记录使用原因。

亚胺培南的AUD与鲍曼不动杆菌的耐药率呈高度正相关^[8-9]。2017年至2019年,我院耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌数量逐年上升,故必须不断管控碳青霉烯类抗菌药物的使用指征,减少其使用量。鲍曼不动杆菌能通过产生碳青霉烯酶、外膜通道蛋白,以及主动外排泵活性增加等因素对碳青霉烯类抗菌药物耐药^[10]。形成生物膜是鲍曼不动杆菌能长期存活于医疗环境的原因,也是重要的耐药机制^[11]。亚胺培南、美罗培南与头孢哌酮舒巴坦联用对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌多呈相加或无关作用,部分呈拮抗作用^[12]。结合我院现有抗菌药物品种,查阅指南^[13]、共识、药品说明书,针对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,可选用头孢哌酮舒巴坦联合碳青霉烯类抗菌药物,但是否联用建议先明确菌株对2种抗菌药物是否产生拮抗作用后,再决定是否联合使用。

不同厂家的药品说明书中禁忌证也有不同,如美罗培南(商品名安吉利)药品说明书中提及联用丙戊酸钠为禁忌,美罗培南和亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物可使丙戊酸的血液浓度降低80%~100%^[14-15]。神经外科术后一般给予丙戊酸预防癫痫,同时合并颅内感染给予碳青霉烯类抗菌药物经验性治疗感染。这与碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则推荐中枢神经系统感染选用美罗培南冲突,导致多数医师不会选择美罗培南。美罗培南治疗开颅术后颅内感染患者的临床疗效与安全性均优于亚胺培南西司他丁^[16],其作用机制为美罗培

南在甲砜霉素的2位侧链导入二甲基羰基吡咯烷基,降低了该侧链的pH,改变了空间结构和理化特性,与 γ -氨基丁酸受体亲和力较亚胺培南西司他丁低,降低了诱发癫痫等中枢神经系统药品不良反应的概率^[17]。如必须使用碳青霉烯类抗菌药物治疗中枢神经系统感染,建议更换其他抗癫痫药物。

对于多重耐药菌的增加,必须从源头减少细菌的传播,加强医院感染防控,规范手卫生和环境卫生,及时隔离出现多重耐药的患者,阻止其传播。对于耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌,指南推荐依据药敏试验结果首选含舒巴坦的复合制剂(如头孢哌酮舒巴坦)、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、米诺环素、复方磺胺甲噁唑;次选替加环素、多黏菌素、其他含 β -内酰胺酶抑制剂^[18]。药敏试验结果全耐药时,医师更倾向选择价格昂贵、耐药率低的替加环素、多黏菌素。因此,建议医师从不良反应、价格等方面考虑,并根据药敏试验结果、不同感染部位选择组织中浓度高的药物,以及根据PK/PD理论,制订足量、足疗程的给药方案。经过综合措施专档管理,我院碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性各项指标较专档管理前明显改善,但仍存在用药指征不明确、联合用药不适宜等问题,应继续加大该类抗菌药物的专档管理力度。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2018年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2020,17(1):1-10.
- [2] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康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)[2020-07-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201703/d2f580480cef4ab1b976542b550f36cf.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 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]. (2019-03-29)[2020-07-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201903/1d487eb7b7c74abc9fcb104f8b0905f2.shtml>.
- [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)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2018:27.
- [5] RENOM F, GOMILA M, GARAU M, et al. Respiratory infection by *Corynebacterium striatum*: epidemiological and clinical determinants[J]. New Microbes New Infect, 2014,2(4):106-114.
- [6] 刘刚,张丽霞,吴敏,等. 脑脊液中检出1例纹带棒状杆菌[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(1):35.
- [7] WANG JR, WANG YY, DU XL, et al. Rapid transmission of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* among susceptible patients in a tertiary hospital in China[J]. J Infect Dev Count, 2016, 10(12):1299-1305.
- [8] 叶丹,李常安,梁素媚,等. 我院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. 中国药房,2016,27(2):189-191.
- [9] 赵斌,王远波,尹军明,等. 碳青霉烯类抗菌药物管理效果