

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.027

糖尿病并感染患者抗菌药物合理用药评价*

吴 慧,杜海燕[△],王阿明,王兴科,卞海林,祁 峰

(江苏省盐城市第一人民医院,江苏 盐城 224000)

摘要:目的 促进糖尿病并感染患者抗菌药物的合理使用。方法 收集医院内分泌科2019年收治的216例糖尿病并感染成年(≥18岁)患者的临床资料,整理抗菌药物使用的药物相关问题(DRPs);采用Granada-Ⅱ分类法,建立《糖尿病合并感染患者抗菌药物临床应用DRPs分类和评判标准》;分析并评价抗菌药物使用的必要性、有效性及安全性;采用多因子降维法分析抗菌药物使用的DRPs影响因素。结果 216例患者中,使用1种、2种、3种、4种及以上抗菌药物的分别有119例(55.09%)、57例(26.39%)、25例(11.57%)、15例(6.94%);单一用药、联用2种药物、联用3种药物的分别有155例(71.76%)、59例(27.31%)、2例(0.93%);单个药物使用频次较高的抗菌药物为头孢他啶(87例,24.10%)和哌拉西林他唑巴坦(82例,22.71%)。71例(32.87%)患者使用抗菌药物发生DRPs 106次,其中DRP 2,3,4,5,6类分别发生5,13,31,30,27次。DRPs的发生与病程>10年、联合用药显著相关。结论 该医院糖尿病并感染患者抗菌药物使用欠合理,其DRPs主要表现在用药的有效性和安全性方面。应依据患者病情选择抗菌药物品种并调整剂量,以保证临床安全、有效、合理用药。

关键词:糖尿病;感染;抗菌药物;药物相关问题;合理用药

中图分类号:R969.3;R978

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0112-05

Rational Use of Antimicrobial Drugs in Patients with Diabetes Mellitus Complicated with Infection

WU Hui, DU Haiyan, WANG Aming, WANG Xingke, BIAN Hailin, QI Feng

(The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu, China 224000)

Abstract: Objective To promote the rational use of antimicrobial drugs in patients with diabetes mellitus (DM) complicated with infection. **Methods** The clinical data of 216 patients with DM and infection (≥18 years old) admitted to the endocrinology department in the hospital in 2019 were collected, and the drug-related problems (DRPs) in the use of antimicrobial drugs were sorted out. Granada-Ⅱ classification method was used to establish the *Classification and Evaluation Criteria of DRPs for Clinical Application of Antimicrobial Drugs in Patients with Diabetes Mellitus Complicated with Infection*. The necessity, effectiveness and safety of antimicrobial drugs were analyzed and evaluated. The influencing factors of DRPs in the use of antimicrobial drugs were analyzed by the multi-factor dimension reduction method. **Results** Among 216 patients, 119 cases (55.09%), 57 cases (26.39%), 25 cases (11.57%) and 15 cases (6.94%) were treated with one, two, three and four kinds (including more than four kinds) of antimicrobial drugs respectively, 155 cases (71.76%), 59 cases (27.31%) and 2 cases (0.93%) were treated with one drug, two drugs and three drugs respectively. The most frequently used antimicrobial drugs were ceftazidime (87 cases, 24.10%) and piperacillin-tazobactam (82 cases, 22.71%). DRPs occurred 106 times in 71 patients (32.87%) using antimicrobial drugs, including 5, 13, 31, 30 and 27 times in DRP2, DRP3, DRP4, DRP5 and DRP6, respectively. The occurrence of DRPs was significantly correlated with the course of disease over 10 years and combined medication. **Conclusion** The use of antimicrobial drugs in patients with DM complicated with infection in this study is not reasonable, and its DRPs are mainly manifested in the effectiveness and safety of the medication. The varieties of antimicrobial drugs should be selected and the dose should be adjusted according to the patients' condition, so as to ensure clinical safe, effective and rational use of antimicrobial drugs.

Key words: diabetes mellitus; infection; antimicrobial drug; drug-related problems; rational drug use

糖尿病为常见内分泌慢性代谢性疾病^[1],随着病程延长,患者细胞免疫和体液免疫功能出现障碍,机体免疫功能降低,且高血糖状态利于病原菌滋生,易引发各种感染进而升高血糖水平,进一步加重感染。目前感染已成为糖尿病患者的主要死亡原因之一。相关报道显示^[2],糖尿病患者的感染发生率为35%~90%,并发感染不仅增加治疗难度,也会给患者的生活带来不便并增加其经济负担。为此,本研究中收集医院糖尿病并感

染患者的临床资料,分析此类患者的特点及抗菌药物使用的药物相关问题(DRPs),以期改善患者的生活质量、减少医疗费用并为其抗菌药物的临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

通过医院电子病历系统和医院信息系统(HIS),选取内分泌科2019年收治的成年(≥18岁)糖尿病(1型或2型)并感染患者,排除术后感染、妊娠期或使用免疫抑

*基金项目:江苏省药学会-天晴医院药学基金科研项目[Q202049]。

第一作者:吴慧,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)wuhui0922@hotmail.com。

[△]通信作者:杜海燕,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)346501131@qq.com。

制剂的患者后共纳入216例,其中男109例,女107例;平均年龄(62.8 ± 14.7)岁;平均病程(10.6 ± 7.7)年,最长30年;平均住院天数(12.8 ± 6.4)d。收集患者的基本信息、疾病诊断、住院天数、感染类型、病原菌,以及抗菌药物使用情况(包括品种、用法用量、使用金额等),分析不同感染类型患者的临床特征。依据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)、《抗微生物治疗指南》(第48版)、药品说明书、糖尿病足防治指南等相关疾病诊疗指南,采用Granada - II分类法^[3],建立《糖尿病合并感染患者抗菌药物临床应用DRPs分类和评判标准》(见表1),据此分析该类患者抗菌药物使用的必要性、有效性及其安全性。

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,计数资料及DRPs发生的单因素分析,行 χ^2 检验,多因素分析采用广义多因子降维(GMDR)分析软件进行,根据测试准确度的最大值和交互验证一致性(CVC)筛选出影响较大的因素模型,其中Testing Bal. Acc. 为均衡检验准确性,值越大越好;CVC为交互检验一致性,值越接近10越好。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染类型分布及特征

结果见表2。可见,感染部位以下呼吸道最多,尤以肺部感染多见;其次为泌尿道及足部感染(糖尿病足)。且不同性别、不同年龄层(以65岁为界)患者的感染类型不同,差异较明显的是,泌尿道感染多发生于女性患者,而糖尿病足感染则以男性患者多见。糖尿病并感染患者中,除酮症酸中毒伴感染的2例患者外,年龄均超过50岁,可见中老年人是糖尿病并感染的高发人群。糖尿病足患者病程明显长于呼吸道感染和泌尿道感染患

表1 抗菌药物临床应用DRPs分类和评判标准

Tab.1 DRPs classification and criteria for clinical use of antimicrobial drugs in patients with DM complicated with infection

DRPs类别	内容	要点
必要性 DRP1	疾病未得到治疗;未得到所需的药物治疗	未使用所需药物
DRP2	使用不必要的药物;用药不对症	无用药适应证,用药不对症(如患者上呼吸道感染使用抗菌药物,亚急性甲状腺炎使用抗菌药物等)
有效性 DRP3	药物非定量的无效	使用错误的药物(如抗菌药物选择不适宜,未根据病原学结果选择抗菌药物,频繁更换抗菌药物等)
DRP4	药物定量的无效	药物使用剂量低或次数过少或疗程短(如药物使用频次不适宜,浓度依赖性抗菌药物1d多次给药,奥硝唑、头孢丙烯等给药剂量不足等)
安全性 DRP5	药物非定量的安全性	患者自行用药,患者自身的特异性以及使用有潜在安全问题的药物,存在药品不良反应,给药途径不适宜,溶剂不适宜,配伍不当等(如头孢他啶剂量未根据肾功能水平调整,如可口服用药或局部用药者采用全身给药等)
DRP6	药物定量的安全性	药物剂量高于日规定剂量,疗程过长,重复用药等(如头孢他啶、头孢地尼剂量偏大,青霉素类抗菌药物和头孢菌素类抗菌药物重复使用等)

者($P < 0.05$),而并呼吸道感染、泌尿道感染、糖尿病足、皮肤软组织感染糖尿病患者的住院天数明显大于其他感染患者($P < 0.05$),这可能与上述感染类型抗菌药物治疗疗程相关,也可能与患者年龄较大有关。因其他感染类型中包含了2例酮症酸中毒高度怀疑感染的患者,此类患者年龄一般较小。

2.2 送检标本及病原菌分布

216例患者中,有93例进行了标本病原学培养,送检标本包括血液、尿液和分泌物等,其中血液标本38例,阳性4例;尿液标本15例,阳性8例;痰液标本16例,阳

表2 感染部位分布及患者基本特征

Tab.2 Distribution of infection sites and characteristics of patients

感染部位	性别[例(%)]		年龄[例(%)]		病程	住院天数
	男	女	≤65岁	>65岁	($\bar{X} \pm s$, 年)	($\bar{X} \pm s$, d)
上呼吸道($n = 8$)	5(62.50)	3(37.50)	7(87.50)	1(12.50)	$10.2 \pm 7.5^*$	$12.3 \pm 7.3^{\#}$
下呼吸道($n = 55$)	29(52.73)	26(47.27)	21(38.18)	34(61.82)	$10.2 \pm 8.7^*$	$12.8 \pm 7.3^{\#}$
泌尿道($n = 39$)	5(12.82)	34(87.18)	22(56.41)	17(43.59)	$9.0 \pm 7.6^*$	$13.2 \pm 5.2^{\#}$
足部($n = 35$)	23(65.71)	12(34.29)	12(34.29)	23(65.71)	15.4 ± 6.7	$15.1 \pm 7.0^{\#}$
消化道($n = 20$)	14(70.00)	6(30.00)	17(85.00)	3(15.00)	10.8 ± 6.8	11.2 ± 5.0
皮肤软组织($n = 19$)	11(57.89)	8(42.11)	8(42.11)	11(57.89)	10.8 ± 7.2	$13.6 \pm 6.0^{\#}$
口腔($n = 11$)	8(72.73)	3(27.27)	9(81.82)	2(18.18)	10.5 ± 7.8	10.7 ± 4.9
严重感染(菌血症、败血症等, $n = 4$)	4(100.00)	0(0)	2(50.00)	2(50.00)	11.0 ± 8.0	7.8 ± 3.8
其他感染(酮症酸中毒、腹腔、内脏混合感染, $n = 25$)	10(40.00)	15(60.00)	16(64.00)	9(36.00)	7.5 ± 5.1	11.3 ± 6.8

注:与足部感染(糖尿病足)患者比较,* $P < 0.05$;与其他感染患者比较, $^{\#}P < 0.05$ 。

Note: Compared with those of patients with foot infection (diabetes foot), * $P < 0.05$; Compared with those of patients with other infection sites, $^{\#}P < 0.05$.

性 2 例;分泌物标本 24 例,阳性 7 例。21 例阳性标本中,检出革兰阴性菌 8 例(38. 10%),以大肠埃希菌检出率较高(5 例,62. 50%);检出革兰阳性菌 10 例(47. 62%),以葡萄球菌检出率较高(6 例,60. 00%);检出真菌 3 例(14. 29%)。

2.3 抗菌药物使用情况分析

使用品种及 DRPs 发生情况:216 例患者中,使用 1, 2, 3, ≥ 4 种抗菌药物的分别有 119 例(55. 09%), 57 例(26. 39%), 25 例(11. 57%), 15 例(6. 94%);单一用药者 155 例(71. 76%),联用 2, 3 类药物者分别为 59 例(27. 31%), 2 例(0. 93%)。抗菌药物使用品种分布及 DRPs 发生情况见表 3。抗菌药物品种以头孢菌素类和 β - 内酰胺酶抑制剂复合制剂使用率较高,单个药品中使用频次较高的是头孢他啶和哌拉西林他唑巴坦,共占有所有抗菌药物的 46. 81%(169 / 361)。71 例患者使用的抗菌药物存在 DRPs(32. 87%),共发生 DRPs 106 次。

表 3 抗菌药物使用品种分布及 DRPs 发生情况 (n = 361)

Tab. 3 Distribution of varieties of used antimicrobial drugs and occurrence of DRPs (n = 361)				
药品类别	例次	构成比(%)	具体药物	DRPs 次数
头孢菌素类	128	35. 46	头孢丙烯(14)、头孢吡肟(8)、头孢地尼(9)、 头孢克洛(6)、头孢尼西(3)、头孢他 啶(87)、头孢唑林(1)	55
β - 内酰胺酶抑制 剂复合制剂	93	25. 76	哌拉西林他唑巴坦(82)、头孢哌酮舒巴 坦(4)、阿莫西林克拉维酸钾(7)	11
喹诺酮类	63	17. 45	左氧氟沙星(40)、莫西沙星(22)、诺氟 沙星(1)	15
硝咪唑类	50	13. 85	甲硝唑(1)、奥硝唑(28)、吗啉硝唑(1)、 替硝唑(20)	25
β - 内酰胺类	15	4. 16	阿莫西林(12)、哌喃西林(3)	0
大环内酯类	7	1. 94	克拉霉素(7)	0
碳青霉烯类	4	1. 11	亚胺培南西司他丁(3)、比阿培南(1)	0
氨基苷类	1	0. 28	庆大霉素(1)	0

DRPs 分类:DRP2 表现为无用药适应证,DRP3 主要表现为抗菌药物选择不当,DRP4 主要表现为抗菌药物给药剂量不足,DRP5 主要表现为未根据肾功能水平调整抗菌药物剂量如头孢他啶,DRP6 主要表现为抗菌药物给药剂量偏大。详见表 4。

DRPs 影响因素分析:本研究中发现,存在 DRPs 的患者肾功能不全发生率为 69. 01%(49 例),明显高于无 DRPs 患者的 54. 48%(79 例)($P < 0. 05$)。存在 DRPs 的患者中,病程 > 10 年者占 46. 48%(33 例),联用抗菌药物者占 40. 85%(29 例),分别明显多于无 DRPs 患者的 32. 41%(47 例), 22. 07%(32 例)($P < 0. 05$)。单因素分析结果表明,肾功能不全、病程 > 10 年、联合用药对 DRPs 发生存在明显影响,而性别、年龄、住院天数等对

表 4 抗菌药物使用的 DRPs 分类 (n = 106)

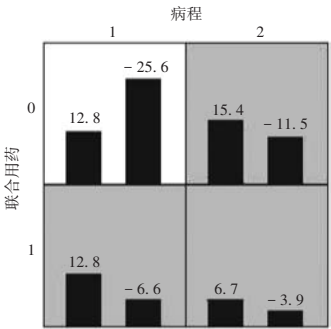
Tab. 4 Classification of DRPs of antimicrobial drugs (n = 106)

DRPs 类别	频率[例次(%)]	具体问题
必要性 DRP2	5(4. 72)	上呼吸道感染使用抗菌药物(3)、亚急性甲状腺炎使用抗 菌药物(2)
有效性 DRP3	13(12. 26)	抗菌药物选择不当(10)、未根据病原学结果选用抗菌药物 (1)、频繁更换抗菌药物(2)
DRP4	31(29. 25)	药物使用频次不当(10)、给药剂量不足(18)、疗程不足(3)
安全性 DRP5	30(28. 30)	未根据肾功能水平调整药物剂量(23)、给药途径不适 宜(6)、存在药品不良反应(1)
DRP6	27(25. 47)	药物剂量偏大(24)、青霉素类和头孢菌素类重复用 药(2)、疗程过长(1)

表 5 抗菌药物使用的 DRPs 影响因素的交互作用模型

Tab. 5 Interaction model of influencing factors of DRPs of antimicrobial drugs

因素	Training Bal. Acc.	Testing Bal. Acc.	Sign Test(p)	CVC
联合用药	0. 595 5	0. 530 6	7 (0. 171 9)	8 / 10
病程 > 10 年,联合用药	0. 635 2	0. 640 6	9 (0. 010 7)	10 / 10
病程 > 10 年,肾功能不全,联合用药	0. 651 7	0. 577 3	8 (0. 054 7)	7 / 10



注:联合用药项,0 为未联用抗菌药物,1 为联用抗菌药物;病程项, 1 为 ≤ 10 年,2 为 > 10 年。

图 1 DRPs 影响因素的交互作用

Note: In the item of combined medication, 0 refers to non - combined antimicrobial drugs and 1 refers to combined antimicrobial drugs. In the item of course of disease, 1 refers to ≤ 10 years and 2 refers to > 10 years.

Fig. 1 Interaction of influencing factors of DRPs of antimicrobial drugs

其无明显影响。多因子降维分析发现,病程 > 10 年的患者若联合用药其 DRPs 发生风险较高($P < 0. 05$)。详见表 5 和图 1。

3 讨论

糖尿病并感染多发生于病程较长的患者,而病程长的糖尿病患者多为老年人,机体免疫功能减弱,一旦病原微生物侵入,极易发生感染,且控制难度大,易反复发作。糖尿病患者机体各组织长期处于高糖环境,利于病原微生物繁殖;且机体免疫细胞功能下降,如 T 淋巴细胞数量下降,巨噬细胞的吞噬能力降低,清除病原微生物的难度加大^[4]。

本研究中,糖尿病并感染患者以呼吸道感染发生率最高,其次为泌尿道感染、糖尿病足感染等。有研究

显示,糖尿病继发感染的发生率为25.8%~57.5%,且以呼吸系统感染最常见^[5],与本研究结果一致。下呼吸道感染患者以肺部感染多见,且高发于老年患者,提示老年糖尿病患者更易发生肺部感染^[6]。老年患者肺部功能退化,痰不易咳出,痰液中病原菌在下呼吸道繁殖及老年糖尿病患者免疫功能降低,高糖环境使致病菌易从呼吸道侵入并生长繁殖。合并泌尿道感染的女性患者比例显著高于男性患者,这可能与女性尿道宽且短这一生理结构有关,同时尿糖升高有利于病原菌生长繁殖,从而诱发感染。糖尿病足溃疡与局部血管神经病变,足部组织供血供氧不足相关,轻则肿胀、疼痛,若有病原微生物侵入,则会破溃、渗出脓液,甚至坏死^[7]。糖尿病足伴感染的病原菌分布较广泛^[8]。随着糖尿病足感染程度的加重,病原菌主要种类可由革兰阳性球菌转为革兰阴性杆菌,混合感染及条件致病菌感染风险均可随感染程度加重而上升^[9]。近年来,真菌所致糖尿病足感染发生率呈上升趋势,且因患者的免疫清除力明显降低,真菌耐药株感染明显增多^[10]。有研究表明,国内糖尿病足发生率为0.9%~14.5%^[11],糖尿病患者体内的高糖环境不利于足部伤口愈合,且随着多重耐药菌的增加,糖尿病足感染的控制难度不断增大。

本研究中,微生物样本的送检率不足50%,提示临床对于感染患者微生物样本的送检意识有待进一步加强。送检样本阳性率为22.58%,可能与送检样本采集方式不当有关,部分患者的微生物样本采集于使用抗菌药物后。不同样本中培养出的病原菌种类不同,以革兰阴性菌为主。抗菌药物品种选择需要依据病原学结果,糖尿病患者本身抵抗力弱,抗菌药物使用不当易致条件致病菌大量繁殖,进而出现耐药情况。本研究中发现1例未根据病原学结果选用抗菌药物。

本研究中,使用频次排名靠前的抗菌药物种类分别为头孢菌素类、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂和喹诺酮类,头孢菌素类中使用率最高的为头孢他啶, β -内酰胺酶抑制剂复合制剂中为哌拉西林他唑巴坦,喹诺酮类抗菌药物中的为左氧氟沙星(莫西沙星次之)。近年来,革兰阴性菌对 β -内酰胺类药物的耐药性呈上升趋势, β -内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类药物的使用越发广泛^[12]。哌拉西林他唑巴坦对各种微生物均有一定的抗菌活性,且糖尿病并感染患者的经验性治疗常需考虑铜绿假单胞菌^[13],故选择哌拉西林他唑巴坦较适宜。呼吸道感染和泌尿道感染在本研究中较常见,而左氧氟沙星和莫西沙星能较好地覆盖上述2种感染的病原体,且符合《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)推荐用药。值得注意的是,莫西沙星临床使用安全性数据少于左氧氟沙星,且价格高,故建议临床优选安

全、有效、经济的左氧氟沙星。

DRPs可致疗效欠佳,并增加药品不良反应发生风险及医疗费用^[14]。目前,对于DRPs的分类可选用的方法较多。本研究中采用较为简洁的Granada-Ⅱ分类法分析,共发生DRPs 106次。用药必要性问题主要表现为DRP2,未发生DRP1;具体表现为8例上呼吸道感染患者中3例未合并细菌感染患者及2例亚急性甲状腺炎患者使用抗菌药物,上述疾病考虑主要为病毒感染所致。用药有效性问题发生44次,以DRP4居多,表现为抗菌药物使用频次不当,浓度依赖性抗菌药物左氧氟沙星一日多次给药,奥硝唑等抗厌氧菌药物剂量不足,糖尿病足无厌氧菌感染指征联合使用奥硝唑等抗厌氧菌药物等。抗菌药物的不合理使用反而会增加细菌耐药性,给治疗的安全有效性埋下隐患。用药安全性问题发生57次,以DRP5居多,主要表现为肾功能不全患者使用头孢他啶未根据肌酐清除率调整剂量,使剂量偏高。老年人对头孢他啶的清除率较年轻人有所降低,故老年患者选用头孢他啶时应减少用量,尤其是超过80岁的老年患者,头孢他啶日用量不应超过3 g。本研究中有13例超过80岁的老年患者使用了头孢他啶,仅2例的日剂量未超过3 g。部分轻症糖尿病足感染患者采用静脉滴注方式给药,糖尿病足防治指南中指出,轻度及部分中度糖尿病足感染患者可予口服抗菌药物治疗^[15]。对DRPs发生的影响因素进行分析,发现肾功能不全、病程>10年、联合用药与DRPs发生显著相关。降维分析发现,病程>10年且联合用药的患者出现DRPs风险较高,提示在临床中如发现此类患者应予以重点关注,警惕DRPs的发生。

糖尿病并感染患者宜早诊断、早治疗,在抗菌药物选择方面应尽可能结合患者病情及药敏试验结果选用安全、有效、经济的抗菌药物,制订个体化给药方案。本研究中,抗菌药物使用的DRPs主要表现在用药的有效性和安全性方面,其合理使用水平尚待提高。

参考文献

- [1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] 阳 央, 王 静, 王 田, 等. 2型糖尿病患者合并感染特点及病原菌分布与耐药性分析[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2019, 17(2): 77-80.
- [3] Consensus Committee. Third consensus of Granada on drug related problems (DRP) and negative outcomes associated with medication (NOM) [J]. Ars Pharm, 2007, 48(1): 5-17.
- [4] BERBUDI A, RAHMADIKA N, TJAHJADI AI, et al. Type 2