

咸阳市第一人民医院 475 例碳青霉烯类抗菌药物使用合理性评价及经济学分析

何青青, 田娜妮*, 梁 乐, 朱 琳, 刘春莹, 白 婷, 崔 涛

咸阳市第一人民医院 药学部, 陕西 咸阳 712200

摘要: **目的** 分析咸阳市第一人民医院近 3 年出院患者碳青霉烯类抗菌药物应用情况, 为该类抗菌药物的管理及临床合理应用提供参考。**方法** 回顾性分析咸阳市第一人民医院 2017 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日出院的 475 例应用碳青霉烯类抗菌药物患者的病案资料, 对患者的基本信息、用药科室、患者感染部位、用法用量、送检情况以及适应症等运用 WPS 2020 进行统计分析。**结果** 用药数量: 美罗培南 > 亚胺培南-西司他丁 > 比阿培南。用药科室分布: 呼吸与危重症医学科第一、中心 ICU 第二, 其余科室相对较少。药物用法: 静脉滴注 473 例, 超声透药 2 例。药物用量: 91 例剂量不足, 47 例剂量过高。联合用药情况: 与抗菌药物联用 195 例, 与丙戊酸钠联用 6 例。病原学送检率 88.84%。适应症: 48 例为无适应症用药。**结论** 咸阳市第一人民医院碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性有待提高, 合理应用抗菌药物可节约部分医疗花费。

关键词: 碳青霉烯类抗菌药物; 用药合理性分析; 经济学分析; 美罗培南; 亚胺培南-西司他丁; 比阿培南

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)12-2478-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.038

Rationality evaluation and economic analysis of 475 cases of carbapenem antibiotics in The First People's Hospital of Xianyang

HE Qing-qing, TIAN Na-ni, LIANG Le, ZHU Lin, LIU Chun-ying, BAI Ting, CUI Tao

Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xianyang, Xianyang 712200, China

Abstract: **Objective** To analyze the application of carbapenem antibiotics in the First People's Hospital of Xianyang in recent three years, to provide reference for the management and clinical rational application of carbapenems antibiotics. **Methods** The medical records of 475 patients with carbapenem antibiotics who were discharged from the First People's Hospital of Xianyang from 1st January 2018 to 31st December 2019 were retrospectively analyzed. WPS 2020 was used to analyze the basic information, medication department, infection site, usage and dosage, submission and indications of patients. **Results** Quantity: Meropenem > imipenem cilastatin > biapenem. Department distribution: the first is Department of Respiratory and Critical Care Medicine, and second is ICU, other departments are relatively few. Drug usage: 473 cases patients were administrated by intravenous drip, and 2 cases patients were administrated by transdermal ultrasound. Drug dosage: 91 cases were gived with insufficient dose drug, and 47 cases were gived with over dose drug. Combination of drugs: 195 cases were treated with antibiotics, and 6 cases were treated with sodium valproate. Etiological examination rate: 88.84%. Indications: 48 cases were judged to have no indication. **Conclusion** The rationality of clinical application of carbapenem antibiotics in the First People's Hospital of Xianyang needs to be improved, and rational use of antibiotics antibiotics can save part of the medical expenses.

Key words: carbapenem antibiotics; rational analysis of drug use; economic analysis; meropenem; imipenem cilastatin; biapenem

2019 年美国疾病预防控制中心 (CDC) 发布了威胁人类健康的 21 种耐药菌, 对人类构成紧急威胁的耐碳青霉烯革兰阴性耐药菌位居前列^[1]。由碳青霉烯类耐药引起的感染对全球抗生素选择应用产生

重大挑战, 尽管我国出台了众多抗菌药物管理规范, 但 2019 年中国细菌耐药监测网数据显示革兰阴性杆菌耐药形势仍较为严重, 规范合理地使用抗菌药物对延缓细菌耐药至关重要。不规范的使用抗菌药

收稿日期: 2020-08-15

作者简介: 何青青, 女, 主管药师, 学士学位, 研究方向为抗感染药物应用及管理。E-mail: 15114806126@163.com

*通信作者 田娜妮, 女, 主管药师, 学士学位, 研究方向为呼吸系统药物应用及管理。E-mail: 976917992@qq.com

物不仅加速细菌耐药的产生,同时也浪费医疗资源,在新医改形势下,医疗控费作为医疗机构的重要任务。本研究通过分析咸阳市第一人民医院碳青霉烯类抗菌药物临床应用过程中的现状及存在的用药不适宜问题,同时探讨如何节约部分医疗资源,为促进碳青霉烯类抗菌药物合理规范的使用提供参考,进一步促进医疗机构的健康发展。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过咸阳市第一人民医院合理用药监测系统抽取2017年1月1日—2019年12月31日本院出院的使用碳青霉烯类抗菌药物的患者病例475份(排除年龄<18岁的患者)。

1.2 方法

以《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理有效遏制细菌耐药工作的通知》(国卫办医发[2017]10号)、《热病: 桑福德抗微生物治疗指南》(第48版)、《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》、《中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引》、相关疾病诊疗指南及专家共识、碳青霉烯类抗菌药物说明书等为评价依据。建立碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价小组,小组成员包括1位呼吸专业临床药师,1位抗感染药物专业临床药师,均从业5年以上。点评开始前召开共识讨论会,就部分问题达成共识。如遇意见分歧,邀请感染性疾病科医师协助判定。对碳青霉烯类抗菌药物应用患者的基本信息、用药科室、患者感染部位、用法用量、送检情况以及适应症等运用WPS 2020进行统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

475例病例中,男性患者310例(65.26%),女性患者165例(34.74%)。年龄分布为14~93岁,平均年龄(65.39±16.06)岁,其中≥60岁患者318例(66.95%)。住院天数为3~205 d,平均住院天数(21.54±19.87) d,住院天数≥30 d的患者有91例(19.18%)。

2.2 用药科室分布

用药科室分布以患者实际用药科室为准,475例患者用药数量前5位的科室分布见表1。

2.3 碳青霉烯类抗菌药物使用情况

475例患者中使用美罗培南的人数373例,用

表1 使用科室与构成比(前5位)

Table 1 Using departments and composition ratio (top five)

科室	用药总例数	构成比/%
呼吸与危重症医学科	198	42
中心ICU	122	26
血液科病区	27	6
心血管内科病区	17	4
神经外科病区	16	3

量最多,其次为亚胺培南/西司他丁的人数80例,使用比阿培南的人数38例,部分患者存在将比阿培南更换为美罗培南或亚胺培南/西司他丁的情况,故病例数总和大于475例。

2.4 感染类型

475例患者中,单个部位感染的患者406例,多部位感染的患者45例,另有24例患者未明确感染灶。单个部位感染的患者中肺部感染320例,占总病例数的67.4%,腹腔感染37例,占总病例数的7.8%,具体感染类型见表2。

表2 感染部位及占比

Table 2 Infection site and proportion

感染类型	感染部位	n/例	占比/%
单个部位感染(406例)	肺部感染	320	67.4
	腹腔感染	37	7.8
	泌尿系统感染	20	4.2
	血流感染	13	2.7
	骨关节感染	9	1.9
	中枢神经系统感染	7	1.5
多部位感染(45例)		45	9.5
无明确感染灶(24例)		24	5.1

2.5 给药途径、用法用量分析

475例患者的给药途径中473例为静脉滴注,2例为超声透药。结合患者感染类型、实验室检查、影像学检查评估患者用药剂量,经评价小组判定:91例患者剂量过低,47例患者剂量过高。具体情况见表3。

2.6 联合用药情况

475例使用碳青霉烯类抗菌药物的患者中,单独使用的患者为280例(58.9%),联合其他类型抗菌药物的患者有195例(41.1%)。联合用药中:2种抗菌药物联用(简称二联)最多,166例,占比85.1%(166/195),3种抗菌药物联用(简称三联)

29 例相对较少, 占比 14.9% (29/195), 具体见表 4。

2.7 病原学送检情况

475 例患者有 420 例送检, 55 例未送检, 送检

率 88.42%。共送检标本 1 864 份, 呼吸道标本、血标本、分泌物及引流液标本送检数较多, 送检标本数与阳性率结果见表 5。

表 3 用法用量不合理问题及不合理医疗花费汇总

Table 3 Summary of unreasonable usage and dosage and unreasonable medical expenses

用药剂量问题	n/例		
	比阿培南	美罗培南	亚胺培南-西司他丁
剂量不足	34	22	35
剂量过高 (超出剂量部分花费金额/元)	0 (0)	44 (120 148.78)	3 (2 976.60)
合计	34	66	38

表 4 碳青霉烯类药物的联用与不合理联用花费汇总

Table 4 Cost summary of combination and unreasonable combination of carbapenems

联用方式	药物分类	n/例	不合理例数	不合理花费/元
二联 (166 例)	喹诺酮类	41	29	24 915.76
	硝基咪唑类	39	39	7 060.00
	三唑类	35	0	0
	噁唑烷酮类	20	0	0
	糖肽类	16	0	0
	氨基糖苷类	12	0	0
	大环内酯类	3	0	0
三联 (29 例)	—	29	2	2 341.00
合计	—	195	70	34 316.76

表 5 病原学送检情况

Table 5 Etiological examination

标本来源	标本数/份	构成比/%	阳性数/份	阳性率/%
呼吸道标本	946	51	452	48
血标本	499	27	58	12
分泌物及引流液标本	223	12	113	51
尿标本	117	6	46	39
脑脊液标本	25	1	8	32
其他标本	54	3	3	6

2.8 适应症分析

475 例患者中, 有 145 例患者培养出碳青霉烯类敏感的产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌、多重耐药鲍曼不动杆菌, 并且考虑为主要致病菌。结合患者感染部位, 疾病严重程度, 影像学检查, 实验室检查, 145 例患者中经评估有 48 例患者为轻症患者, 可以选择 β -内酰胺

类/ β -内酰胺酶抑制剂进行治疗, 选药不适宜。48 例患者碳青霉烯类抗菌药物总花费为 142 085.18 元。如调整为 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦, 则抗菌药物花费为 63 460.00 元, 可节约医疗费用 78 625.18 元。具体情况见表 6。

表 6 选药不适宜结果统计

Table 6 Statistics of inappropriate drug selection results

抗菌药物	药敏结果	n/例	疾病严重程度/例	
			轻症	重症
β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂	敏感	110	48	62
	中介	17	0	17
	耐药	17	0	17

3 讨论

3.1 碳青霉烯类基本情况分析

应用碳青霉烯类抗菌药物的患者中 60 岁以上者居多, 年龄越大、自身免疫力越低, 为细菌侵入创造良好条件^[2]。老年患者多合并慢性疾病, 例如

慢性阻塞性肺疾病,多因感染而急性加重,导致患者反复住院,抗菌药物暴露史复杂,出现多重耐药菌感染的风险增加。从碳青霉烯类抗菌药物的使用科室分布来看,呼吸与危重症医学科,中心ICU是使用数量较多的科室,这与张楠等^[3]的报道一致。入住ICU接触细菌机会增加,交叉感染及耐药菌感染的机会也增多;反复抗菌药物治疗,导致菌群失调,生物拮抗力降低,均可使条件致病菌、耐药菌成为优势菌。肺部感染为应用碳青霉烯类最多的感染类型,除患者自身罹患肺部感染性疾病外,脑梗死、脑出血术后、外伤后卧床、使用呼吸机等患者更易继发肺部感染,病原菌复杂多样且耐药率甚高,对抗菌药物有着高度需求^[4]。

3.2 用法用量分析

碳青霉烯类抗菌药物主要经肾排泄,用药过程中根据内生肌酐清除率(Ccr),参照药品说明书或相关指南进行适当的剂量调整^[5]。为获得最大的抗菌作用,时间依赖型药物可通过缩短给药间隔或延长给药时间来提高体内药物浓度超过最低抑菌浓度(MIC)的时间,故该类抗菌药物应用时应注意给药频次,以达到治疗效果^[6]。本研究在对用法用量合理性评估时发现,用法用量问题最多的为给药频次不适宜。

美罗培南血浆中浓度依剂量而变动,抗菌药物治疗时,当治疗药物浓度高于防耐药突变浓度时不仅可以治疗成功,而且不会出现耐药突变;药物浓度如果在突变选择窗内,耐药突变株可以“被选择”留存下来,即使治疗成功,也将可能出现耐药突变。美罗培南在脑膜炎时的推荐剂量为2g,每8小时用药一次,点评病例中有3例为非脑膜炎的患者应用2g,每8小时用药一次的剂量,1例为尿路感染入血引起血流感染、2例为非重症肺部感染的患者,用药剂量过大。对于中性粒细胞减少伴感染的患者,美罗培南的推荐剂量为1g,每8小时用药一次,点评中存在给药剂量不足的情况。规范合理的应用抗菌药物不仅可延缓细菌耐药,还要避免因剂量不足导致的治疗失败,同时也应避免因使用剂量过高导致的医疗资源浪费。本次点评中,由于剂量过高而导致的医疗资源花费为123 125.38元。

点评中2例骨科压疮患者美罗培南的给药途径为骶尾部超声透药治疗。超声透皮给药技术是近年来发展起来的有效外治方法,除常规小分子化学药物外,该方法还适用于大分子生物制剂,尤其是中

药有效成分的靶向给药^[7]。笔者未检索到碳青霉烯类抗菌药物有该种给药方法的相关文献,且美罗培南说明书中未提及该种用法,故笔者认为,该种方法在药物稳定性方面无参考数据,不建议应用。

3.3 联合用药分析

2010年欧洲药品管理局(EMA)在药品安全性报告中提示,应避免同时使用碳青霉烯类药物和丙戊酸,且两者之间的相互作用无法通过监测丙戊酸血浆浓度或调整剂量来监控^[8]。建议在碳青霉烯类抗菌药物治疗期间,尽量选择其他类型抗癫痫药物。点评中发现有6例患者在应用丙戊酸钠的同时应用美罗培南,临床医师应给予重视。

碳青霉烯类与其他类型抗菌药物合用可扩大抗菌谱,加强抗菌作用。临床上碳青霉烯类或广谱半合成青霉素/酶抑制剂类联合使用硝基咪唑类的情况较为常见,事实上有研究指出,在一般情况下,上述的联合用药并不能提高对厌氧菌感染的临床疗效^[9]。点评中发现39例患者在使用碳青霉烯的同时联合硝基咪唑类,均未诊断艰难梭菌相关感染,属于不合理联合用药,医疗花费总计为7 060元。碳青霉烯类抗菌药物可覆盖喹诺酮类的所有抗菌谱,除非典型病原菌外,41例联合用药中,有2例患者血培养出人型支原体,另有10例患者支原体抗体检测阳性,经评估29例联合应用喹诺酮类无适应症,这29例患者的医疗总花费为24 915.76元。

3.4 病原学结果与选药分析

应用该类抗菌药物前,必须送检标本做病原学检查,明确病原菌及药敏结果时,应当及时进行病情评估,合理采用降阶梯治疗^[10]。本研究中病例的病原学送检率88.84%,应继续提高使用碳青霉烯类抗菌药物前的微生物送检率。从标本来源看,送检最多为呼吸道标本,这与感染类型符合。痰培养仅用于下呼吸道感染,但其不是诊断肺部感染的最佳标本,肺泡灌洗液或经气管吸取物的培养结果更加准确。946份呼吸道标本里仅有43份为肺泡灌洗液标本,经气管吸取物标本与痰液标本在医嘱里无法区分,故未做统计,后续可与临床及检验科沟通,将气管吸取物标本在医嘱里注明,方便医师及临床药师调整抗感染治疗方案参考。血液为无菌标本,血培养检测可以为临床进行血流感染和其他部位感染的诊断提供有力依据,对临床的治疗和患者的预后至关重要^[11]。本研究中病例送检第2位的为血标本,共送检499份血标本,其中有44例患者仅有一

瓶送检,根据临床微生物检验标本送检技术指导要求,对于血培养标本建议“双管双套”,以提高病原检出率,应继续加强血液等无菌部位标本的送检管理。

根据临床和实验室标准化协会(CLSI)制定的药敏试验执行标准第29版信息增刊推荐意见,经微生物检验科判定475例患者中有145例患者检出碳青霉烯类敏感菌株,敏感菌里有110株对 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂敏感,17株为中介,17株为耐药。根据《多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读》,对于产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌、多重耐药鲍曼不动杆菌感染的轻症患者, β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂是最主要的选择^[12]。有48例患者判定为轻症感染,选择碳青霉烯类抗菌药物起点过高。对于轻症的患者,使用碳青霉烯类抗菌药物的花费较使用 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂的费用高。随着2020年版 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂临床应用专家共识的发布,临床医师可更全面地了解该类制剂的特点,更加合理地使用该类药物,缓解碳青霉烯类抗菌药物的选择压力^[13]。

近年来,随着细菌耐药性的快速发展,给临床抗感染治疗提出了新的挑战。碳青霉烯类抗生素是临床治疗严重感染和复杂感染最有效的药物,本研究通过分析本院临床应用该类抗菌药物的情况及存在的问题,明确了本院今后该类抗菌药物应用时应重点关注用法用量、联合用药、适应症等方面。后期将继续针对上述问题展开重点监控,助力延缓细菌耐药、节约医疗资源。

参考文献

- [1] Department of Health and Human Services. Report of antibiotic threats to patient safety in the US(2019). [R/OL]. [https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf)

[report/2019-ar-threats-report-508.pdf](https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf)

- [2] 郭宏杰,李庆洁,宋娜,等.慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭患者呼吸道感染病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(8):1719-1721.
- [3] 张楠,陆红柳,杨慧鹏,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.
- [4] 何礼贤.医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎的抗菌治疗与抗菌药物管理[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):247-249.
- [5] 刘又宁.碳青霉烯类药物临床应用精要[M].北京:人民卫生出版社,2019:81-84.
- [6] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
- [7] 赵晓慧,马爽,梁群英,等.超声靶向透药技术对改善头颈部肿瘤患者放、化疗并发症的疗效分析[J].岭南急诊医学杂志,2019,24(5):476-479.
- [8] 刘晓东,刘美,何晓静,等.丙戊酸和碳青霉烯类抗菌药的相互作用研究进展[J].中国药理学杂志,2015,50(3):201-204.
- [9] Brook I. Treatment of anaerobic infection [J]. *Expert Rev Anti-Infect Ther*, 2007, 5(6): 991-1006.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.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].
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- [11] 中华预防医学会医院感染控制分会.临床微生物标本采集和送检指南[J].中华医院感染学杂志,2018,28(20):3192-3200.
- [12] 周华,周建英,俞云松.多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识解读[J].中华内科杂志,2014,53(12):984-987.
- [13] 《 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J].中华医学杂志,2020,100(10):738-747.