

我院碳青霉烯类抗菌药物临床应用情况分析

曹绍华,王庆庆,张金丹

延安大学附属医院临床药学科,陕西 延安 716000

【摘要】 目的 调查我院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用情况,并分析用药患者的感染状况及用药合理性。**方法** 选取延安大学附属医院于2018年1月至2019年12月间应用碳青霉烯类抗菌药物治疗的350例患者作为调查对象,对患者的病历资料、抗菌药物应用情况、实际感染类型及病原学感染情况进行统计分析,评估院内碳青霉烯类药物的应用情况,总结用药中存在的问题。**结果** 经统计,使用碳青霉烯类抗菌药物治疗的患者的主要感染类型为肺部感染和腹腔感染,占总感染患者的39.71% (139/350)和34.57% (121/350);350例应用碳青霉烯类抗菌药物的患者中,共346例患者进行病理样本取样并送检,样本类型含血液、胆汁及腹腔液等,送检率为98.86%;在送检的样本中,共274例为阳性,阳性率为78.29%,选药前进行药敏试验者共235例;经病原学检查,前5位的菌种为肺炎克雷伯菌21.39% (74/346)、大肠埃希菌18.21% (63/346)、鲍曼不动杆菌8.67% (30/346)、铜绿假单胞菌7.51% (26/346)和阴沟肠杆菌3.18% (11/346);从药物的应用指标来看,亚胺培南西司他丁钠和美罗培南的临床药物利用指数均>1.0,而比阿培南的药物利用指数<1.0;350份患者病历资料均完成用药合理性点评,共发现56份不合理用药病历,其中亚胺培南西司他丁钠的用药问题主要为用法用量不当(6.7%),美罗培南主要为用法用量不当(12.5%),比阿培南主要为药物选择不当(10.0%)。**结论** 本院在碳青霉烯类抗菌药物的临床运用中仍存在一定不合理情况。在临床诊疗中适当开展抗菌药物应用的专项评估工作,有利于总结临床用药中的不当之处,提升用药合理性以持续改进临床用药方案。

【关键词】 碳青霉烯类;抗菌药物;处方点评;合理用药;微生物敏感性实验

【中图分类号】 R978.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)19-2518-04

Clinical application of carbapenems in Affiliated Hospital of Yan'an University. CAO Shao-hua, WANG Qing-qing, ZHANG Jin-ran. Department of Clinical Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical application of carbapenems in our hospital, and to analyze the infection status of the patients and rationality of drug use. **Methods** A total of 350 patients who were treated with carbapenems in Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2018 to December 2019 were selected as the research subjects. The patient's medical records, application of antibacterial drugs, actual infection types, and pathogenic infections were analyzed and summarized, the application of carbapenems in the hospital was evaluated, and the existing problems in medication were summarized. **Results** According to statistics, the main infection types of patients treated with carbapenem antibacterial drugs are lung infections and abdominal infections, accounting for 39.71% (139/350) and 34.57% (121/350) of the total infected patients, respectively. Of the 350 patients treated with carbapenems, a total of 346 patients (98.86%) had samples collected for pathological examination, including blood samples, bile samples, and abdominal fluid samples. Among the 346 patients suffered pathological examination, 274 (78.29%) were tested positive, and 235 were tested for drug sensitivity before drug selection. Etiological examination showed that the top 5 strains detected were *Klebsiella pneumoniae* (21.39%, 74/346), *Escherichia coli* (18.21%, 63/346), *Acinetobacter baumannii* (8.67%, 30/346), *Pseudomonas aeruginosa* (7.51%, 26/346), and *Enterobacter cloacae* (3.18%, 11/346). From the point of view of drug application indicators, the clinical drug utilization index of imipenem and cilastatin sodium, and meropenem were both greater than 1.0, while the drug utilization index of biapenem was less than 1.0. All the 350 patients' medical records were reviewed for rational use of medicines, and 56 cases of unreasonable medications were found; among them, the problems of imipenem and cilastatin sodium, meropenem, and biapenem were mainly improper usage (6.7%), improper usage (12.5%), and improper drug selection (10.0%), respectively. **Conclusion** There are still some unreasonable circumstances in the clinical application of carbapenems in our hospital. Properly carrying out special evaluation of antibacterial drug application in clinical diagnosis and treatment is helpful to summarize the inappropriateness in clinical medication, improve the rationality of medication, and continuously improve the clinical medication plan.

【Key words】 Carbapenems; Antibacterial drugs; Prescription reviews; Rational drug use; Microbial sensitivity test

碳青霉烯类抗生素是目前临床上较多应用的广谱类抗菌药物,由于其对于绝大多数 β -内酰胺酶均具有较强的抗菌活性,因此在对细菌感染的危重患者以及对常用抗生素耐药患者中均具有较好的治疗效果^[1-2]。近年来,随着碳青霉烯类抗生素越来越多的被应用到临床治疗中,耐碳青霉烯类菌种的出现值得引起重视,如耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌以及肠杆菌科细菌等,其能在碳青霉烯酶类的作用下防止碳青霉烯类抗生素对菌体外膜和蛋白发生作用,使得许多感染耐碳青霉烯类细菌的患者出现严重的多重耐药性,给临床细菌感染的治疗带来很大的挑战^[3-5]。自我国国家卫生健康委员会于 2017 年作出加强抗菌药物临床应用的管控指示以来,碳青霉烯类抗菌药物的应用开始得到基层医疗机构的重视。本研究以我院近 2 年间收治的应用碳青霉烯类抗菌药物治疗的患者作为研究对象展开用药合理性回顾分析,以总结和探讨临床用药中存在的问题,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月 2019 年 12 月延安大学附属医院应用碳青霉烯类抗菌药物治疗的 350 例患者作为研究对象。纳入标准:①年龄在 12 周岁以上者;②均为住院患者;③住院治疗期间均使用碳青霉烯类抗生素者;④治疗依从性较好,病历资料完整无缺失者。排除标准:①合并多种非细菌病原感染者;②不宜使用碳青霉烯类抗菌药物治疗者;③合并存在严重肝肾功能不全或其他器质性病变者。350 例患者中男性 189 例,女性 161 例;年龄 14 岁~78 岁,平均(58.75±5.46)岁,其中,60 岁以上患者 228 例(65.14%)。

1.2 方法 患者所应用的碳青霉烯类抗生素主要为注射用亚胺培南西司他丁钠(Merck Sharp & Dohme Corp 生产,国药准字 J20130123)、注射用美罗培南(瀚晖制药有限公司生产,国药准字 H20030331)、注射用比阿培南(石药集团欧意药业有限公司,国药准字 H20090365)。

对所有纳入研究患者的病历资料进行收集回顾分析,包括姓名、性别、入院 ID、临床诊断结果、用药情况(含药名、用法用量、疗程等)、感染情况、病原学检查情况和药敏试验情况等数据和资料。结合参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015 版)》^[6]、《抗菌药物临床应用管理办法》^[7](卫生部令第 84 号)、《医院处方点评管理规范(试行)》^[8]等指导性文件中对医疗机构抗菌药物管理制度的指导意见、院内所用碳青霉烯类抗菌药物说明书以研究制定院内抗菌药物应用情况合理性评估标准,同时集合院内感染科相应专家和主治医师成立碳青霉烯类抗菌药物临床应用调查小组,在调查小组的组织 and 统筹下进行院内抗菌药物应用情况进行合理性评估工作。

1.3 观察指标 主要从下列指标对院内患者感染状况及用药合理性进行分析:①患者主要感染情况及病原学检查情况:主要收集统计参与研究患者的具体感染类型(含肝胆系统感染、腹腔感染、肺部感染、泌尿系统感染、其他混合感染),观察重症感染患者的感染类型分布情况;同时收集患者感染样本进行病原学检查,区分并归类患者的主要感染病原类型、送检样本阳性数及根据药敏试验结果选择用药的病例数情况。②抗菌药物临床应用情况:首先观察使用亚胺培南西司他丁钠、美罗培南、比阿培南患者的用法用量、用药疗程及效果,并进行分类统计。同时观察使用亚胺培南西司他丁钠、美罗培南、比阿培南的患者病例数、总使用剂量、限定日剂量、药物利用频度和药物利用指数。药物利用频度=药物总使用剂量/限定日剂量;当药物利用频度越高,提示该药物应用较多,临床上用药倾向更高。药物利用指数=药物总使用剂量/(用药天数×限定日剂量);当药物利用指数>1 时,提示该药物使用的实际剂量大于限定日剂量,即存在一定的用药不合理情况。③用药合理情况评价:结合患者病历资料进行处方点评,收集患者诊疗过程中所出现的药物选择不当、用法用量不当、药品配伍不当、联合用药不当、疗程不当等情况,并对其进行分类和统计。

1.4 统计学方法 利用 Microsoft Excel 软件对本研究中患者的病历资料进行统计处理。针对研究中收集到的患者的年龄、性别、临床诊断结果、用药情况(含药名、用法用量、疗程等)、感染情况、病原学检查情况和药敏试验情况等数据资料进行分类和统计。

2 结果

2.1 患者主要感染情况及病原学检查情况 经统计,使用碳青霉烯类抗菌药物治疗的患者的主要感染类型为肺部感染和腹腔感染,同时在肺部感染和腹腔感染的患者当中,重症感染也占到较高比例,见表 1。350 例应用碳青霉烯类抗菌药物的患者中,共 346 例患者进行病理样本取样并进行送检,样本类型含血液、胆汁及腹腔液等,患者的病原学检测结果见表 2。在对病原学检查结果进行分类后,检出排位前 5 的菌种为肺炎克雷伯菌(21.39%, 74/346)、大肠埃希菌(18.21%, 63/346)、鲍曼不动杆菌(8.67%, 30/346)、铜绿假单胞菌(7.51%, 26/346)和阴沟肠杆菌(3.18%, 11/346)。

表 1 350 例患者的主要感染分类情况[例(%)]

感染类型	感染情况	重症感染情况
肺部感染	139 (39.71)	133 (38.00)
腹腔感染	121 (34.57)	114 (32.57)
肝胆系统感染	54 (15.43)	28 (8.00)
泌尿系统感染	11 (3.14)	2 (0.57)
其他混合感染	25 (7.14)	8 (2.29)

表2 350例患者的病原学检查情况[例(%)]

项目内容	亚胺培南西司他丁钠(n=194)	美罗培南(n=96)	比阿培南(n=60)	总计(n=350)
送检样本数	192 (98.97)	95 (98.96)	59 (98.33)	346 (98.86)
阳性例数	154 (79.38)	75 (78.13)	45 (75.00)	274 (78.29)
药敏试验后进行选药例数	133 (68.56)	64 (66.67)	38 (63.33)	235 (67.14)

2.2 抗菌药物临床应用情况 对各类碳青霉烯类抗菌药物的临床应用情况(用法用量、疗程、最终效果等)进行分类统计,亚胺培南西司他丁钠(以亚胺培南计算)最多的用法用量为0.5 g/8 h,最多的疗程为7 d以内;美罗培南最多的用法用量为3 g/d,最多的疗程为7~14 d;比阿培南最多的用法用量为0.3 g/8 h,最多的疗程为7 d以内,见表3。从药物的应用指标来看,

亚胺培南西司他丁钠和美罗培南的临床药物利用指数均>1.0,而比阿培南的药物利用指数<1.0,见表4。

2.3 用药合理情况评价 350份患者病历资料均完成用药合理性点评,其中共发现56份不合理用药病历,亚胺培南西司他丁钠的用药中主要为用法用量不当,美罗培南的用药中主要为用法用量不当,比阿培南的用药中主要为药物选择不当,见表5。

表3 碳青霉烯类抗菌药物临床应用情况分类统计

用药项目	亚胺培南西司他丁钠(n=194) ^a		美罗培南(n=96)		比阿培南(n=60)	
	分项	例(%)	分项	例(%)	分项	例(%)
用法用量	>1.5 g/d	14 (7.22)	>3 g/d	8 (8.33)	0.6 g/12 h	7 (11.67)
	0.5 g/8 h	161 (82.99)	3 g/d	75 (78.125)	0.3g/12 h	16 (26.67)
	0.5 g/12 h	19 (9.79)	<3 g/d	13 (13.54)	0.3 g/8 h	37 (61.67)
疗程	<7 d	102 (52.58)	<7 d	23 (23.96)	<7 d	40 (66.67)
	7~14 d	73 (37.63)	7~14 d	59 (61.46)	7~14 d	16 (26.67)
	>14 d	19 (9.79)	>14d	14 (14.58)	>14 d	4 (6.67)
最终效果	治愈/改善	176 (90.72)	治愈/改善	76 (79.17)	治愈/改善	55 (91.67)
	无效	18 (9.28)	无效	20 (20.83)	无效	5 (8.33)

^a注:以亚胺培南计算。

表4 碳青霉烯类抗菌药物临床应用指标统计

项目内容	亚胺培南西司他丁钠(n=194) ^a	美罗培南(n=96)	比阿培南(n=60)
总使用剂量(mg)	3 408	2906	419.4
限定日剂量(mg)	2	2	1.2
药物利用频度	1 704	1453	349.5
药物利用指数	1.36	1.28	0.84

^a注:以亚胺培南计算。

表5 多种药物的用药合理性评价情况[例(%)]

项目内容	亚胺培南西司他丁钠(n=194) ^a	美罗培南(n=96)	比阿培南(n=60)	合计(n=350)
药物选择不当	4 (2.06)	2 (2.08)	6 (10.00)	12 (3.43)
用法用量不当	13 (6.70)	12 (12.50)	2 (3.33)	27 (7.71)
药品配伍不当	2 (1.03)	4 (4.17)	0 (0.00)	6 (1.71)
联合用药不当	1 (0.52)	2 (2.08)	1 (1.67)	4 (1.14)
疗程不当	3 (1.55)	3 (3.13)	1 (1.67)	7 (2.00)
总计	23 (11.86)	23 (23.96)	10 (16.67)	56 (16.00)

^a注:以亚胺培南计算。

3 讨论

碳青霉烯类抗生素是目前临床上被广泛应用的高效抗菌药物,但由于此类抗生素的作用机制特点,逐步增多的药物滥用促使了耐碳青霉烯类菌种的出现,使得此类抗生素的应用和疗效受到严重影响^[9-10]。从用法用量的控制上来说,碳青霉烯类抗菌药物属于“特殊使用级”抗菌药物,需要综合考虑患者年龄、体质、肾功能等各方面因素以判断具体剂量,过多应用反而会加重患者肾脏分解负担,减少肌酐清除率,同

时此类药物的滥用还会促使高度耐药菌的产生,给重症感染患者的临床治疗和疗效均带来巨大的挑战^[11]。因此,现阶段对临床医疗实践中碳青霉烯类抗生素的应用进行严格的规范和指导工作具有重要意义。

自我国卫健委发布抗菌药物临床应用相关管理办法和应用原则以来,越来越多的基层医疗机构开始响应号召并贯彻落实各项用药要求,在临床对于各类感染的诊疗工作中逐步减少和控制抗生素药物的应用,抗菌药物的滥用和误用现象得到了很大程度上的

缓解和改善^[12-14]。但在临床实践中,许多较偏远地区的基层医疗机构由于治疗理念和水平的局限性,在碳青霉烯类抗菌药物的应用上仍然存在很多不当问题,因此,定期开展院内抗菌药物应用自查和处方点评对于院内诊疗水平的提高和抗菌药物的限制应用具有非常重要的意义^[15-17]。

从本次研究中院内碳青霉烯类抗菌药物的应用人群情况来看,应用碳青霉烯类抗生素进行治疗的患者主要为我院ICU、呼吸内科收治的高龄患者为主,同时也伴有部分年龄较小的青少年感染患者。从感染类型上来看,多数患者为肺部感染、腹腔感染和肝胆系统感染;从感染的病原类型上来看,主要以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌为主,鲍曼不动杆菌属于临床上具有多重耐药性的革兰氏阴性菌,鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素不敏感,在临床治疗中要以多种药物联用为治疗方案,可见在部分患者的治疗方案上存在一定不足。从病原学送检情况来看,多数用药所对应的患者感染为阳性,药敏试验后进行选药的工作也落实到位,但仍然存在一定病例的选药未严格按照药敏试验工作要求进行。

从本次研究对临床用药具体情况的调查结果来看,在应用亚胺培南西司他丁钠治疗时,绝大多数患者(82.99%)的所接受的治疗剂量较为合理,医护人员均严格按照药品说明书给患者配置正确的疗程;但本院仍存在一定程度的亚胺培南西司他丁钠滥用倾向,少数患者会因为重症感染从而加大剂量或延长疗程,但研究证明^[18-20],碳青霉烯类抗生素的长时间应用会直接导致耐碳青霉烯类菌种耐药性的增强,在药效不明显或患者病情加重之后,应当及时为患者更换为联合用药方案,同时还应在充分考虑患者的肾脏、肝脏系统功能之后作出慎重选择。从美罗培南的应用情况来看,本院也存在一定程度的美罗培南滥用倾向,少数患者的应用会超过3 g/d的推荐剂量,同时美罗培南的疗程较长,应同亚胺培南的应用加以同样严格的管理和限制,减少大剂量、长疗程的不当应用。从比阿培南的应用情况来看,该药物的应用剂量较为合理,且多数患者应用疗效良好,推测与比阿培南对革兰阴性菌具有更强细胞穿透力有关;但从用药合理性评价情况来看,比阿培南的应用上存在用药选择不当情况存在,可能与医师选药起点过高,对此类药物的严格选用意识不够强有关。

综上所述,我院在碳青霉烯类抗菌药物的临床应用中仍存在一定的不当之处,主要集中在药物的用法用量不当和药物选择不当等问题上,同时在用药中缺乏对患者身体各指标情况的综合考虑。在未来的临

床诊疗工作当中,应当加强对碳青霉烯类抗菌药物用药的培训和管控,减少用药不当和药物滥用现象的出现,以保证碳青霉烯类药物在未来的合理应用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 谢奕丹, 吴晓玲, 黄光鸿, 等. 社区获得性肺炎住院患者抗菌药物合理使用专项点评标准的建立与应用效果评价[J]. 中国药房, 2017, 28(2): 262-266.
- [3] 年华, 马明华, 徐熠, 等. 中西医结合医院开展合理用药咨询门诊的实践与分析[J]. 中国药房, 2018, 29(4): 556-559.
- [4] 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.
- [5] 杨静, 郑磊, 管玉瑶, 等. 抗菌药物科学化管理长效机制探索及常见不合理用药分析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2474-2478.
- [6] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1-87.
- [7] 陈竺.《抗菌药物临床应用管理办法》(卫生部令第84号)[J]. 中国医药科学, 2(10): 5-8.
- [8] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 医院处方点评管理规范(试行)[J]. 世界临床药物, 2010, 31(3): 259-260.
- [9] 王俊芳, 龚小慧, 裘刚, 等. 美罗培南治疗新生儿耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌败血症27例分析[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(7): 812-815.
- [10] FRITZENWANKER M, IMIRZALIOGLU C, HEROLD S, et al. treatment options for carbapenem-resistant gram-negative infections [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(20-21): 345-352.
- [11] 李培芳, 黄莺, 刘圣, 等. 静脉用药医嘱审核与不合理用药处方干预效果[J]. 医药导报, 2019, 38(3): 395-399.
- [12] 肖桂荣, 王治丹, 徐珽. 从临床用药的合理性及需求探讨抗菌药物的研发策略[J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(1): 107-108.
- [13] 王梦芝, 卫玉光, 黄晓玲. 我院美罗培南合理用药分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(8): 937-941.
- [14] 李莉, 王昭俐, 徐云赞. 常见革兰阴性菌耐药性分析与合理用药研究[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(10): 1173-1176.
- [15] KHOBRANI MA, DUDLEY SW, HUCKLEBERRY YC, et al. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report [J]. J Clin Pharm Ther, 2018, 43(5): 723-725.
- [16] CORCIONE S, LUPAIA T, MARAOLO AE, et al. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship [J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(6): 663-673.
- [17] 郑芸颖, 王华光, 崔向丽, 等. 碳青霉烯类抗菌药物合理用药的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1577-1579.
- [18] 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.
- [19] 徐鹏鹏, 葛瑛. 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(6): 680-686.
- [20] 程科萍, 孔庆芳, 王长嫻, 等. 2017-2018年分离肺炎克雷伯菌的临床分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(20): 3068-3072.

(收稿日期:2020-03-20)