

· 药事管理 ·

综合干预对肿瘤科特殊使用级抗菌药物应用及细菌耐药性的影响

汪涛^a, 周保柱^a, 宇方^c, 朱捷^a, 王影^b (中国人民解放军联勤保障部队第九〇一医院: a. 药剂科, b. 经济管理学院, c. 感染科, 安徽合肥 230031)

[摘要] **目的** 探讨肿瘤科特殊使用级抗菌药物应用的综合干预及对细菌耐药性的影响, 并分析综合干预后的效果。**方法** 以肿瘤科 2017 年 1~6 月出院的 63 例患者病历作为对照组, 2018 年 1~6 月出院的 61 例患者病历作为干预组, 比较干预前后特殊使用级抗菌药物相关指标的变化。**结果** 经过综合干预, 肿瘤科特殊使用级抗菌药物网络会诊通过率由 65.34% 上升到 98.00%, 有显著性差异 ($P < 0.05$); 利奈唑胺、氨曲南、卡泊芬净及伏立康唑的药物利用指数 (DUI) 值由大于 1 降至小于 1; 抗菌药物单药使用率显著增加, 抗菌药物多药使用率显著降低 ($P < 0.05$); 主要病原菌为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌, 其构成比例变化不大; 除肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率增加了 16.67% 外, 其他病原菌耐药率均处于下降趋势。**结论** 综合干预使肿瘤科特殊使用级抗菌药物临床应用情况日趋合理。

[关键词] 特殊使用级抗菌药物; 细菌耐药性; 肿瘤科; 综合干预

[中图分类号] R969, R951 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)02-0189-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201908070

Effects of comprehensive intervention on the application of special-use-grade antibacterial agents and on bacterial resistance in oncology department

WANG Tao^a, ZHOU Baozhu^a, YU Fang^c, ZHU Jie^a, WANG Ying^b (a. Department of Pharmacy, b. Department of Economic Management, c. Department of Disease Control and Prevention, No. 901 Hospital of Joint Logistic Support Force of the PLA, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the comprehensive intervention of special-use-grade antibacterial agents and their effects on bacterial resistance in oncology department, and analyze the effects of comprehensive intervention. **Methods** The medical records of 63 patients discharged from January to June 2017 were used as the control group, and the medical records of 61 patients discharged from January to June 2018 were used as the intervention group. The changes in the indicators of special-use-grade antibacterial agents before and after the intervention were compared. **Results** After comprehensive intervention, the pass rate of online consultation of special-use-grade antibacterial agents increased from 65.34% to 98.00%, with a statistical difference ($P < 0.05$). DUI values of linezolid, amitraconam, carbophenazim and voriconazole decreased from more than 1 to less than 1. The usage rate of single use antibacterial agents was significantly increased, and the usage rate of combination of antibacterial agents was significantly decreased ($P < 0.05$). Main pathogenic bacteria for *escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *white smooth candida yeast* and *candida*, and their constituent ratio had no significant change. Except for *klebsiella pneumoniae*, the resistance rate of imipenem increased by 16.67%, while resistance rate of other pathogens is in a downward trend. **Conclusion** The comprehensive intervention makes the clinical application of special-use-grade antibacterial agents in oncology department increasingly reasonable.

[Key words] special-use-grade antibacterial agents; bacterial resistance; oncology department; comprehensive intervention

特殊使用级抗菌药物包括第 4 代头孢菌素、糖

肽类、碳青霉烯类、深部抗真菌类等^[1]。其抗菌谱广, 作用强, 但由于不良反应明显或严重、价格昂贵、易产生耐药, 故临床上实施特殊管理^[2]。肿瘤患者由于自身疾病的原因及对其采取的相应抗肿瘤治疗的影响, 导致肿瘤患者免疫力低下, 极易出现严重感染, 普通抗菌药物难以控制, 对于特殊使用级抗菌药物需求量较大^[3]。因此如何规范特殊使

[基金项目] 我院抗菌药物在线分析系统的开发与应用(编号: 2012YG05)

[作者简介] 汪涛, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: zhoubz2014@sina.com

[通讯作者] 王影, 副主任护师, 研究方向: 临床药学、药物经济学, Email: 417455805@qq.com

用级抗菌药物的使用,正确处理肿瘤患者的感染,对于延长患者生存期,提高患者生活质量具有重要意义。本文对综合干预前后肿瘤科特殊使用级抗菌药物相关指标及细菌耐药情况进行统计分析,评估综合干预手段的效率和优劣,为临床合理使用特殊使用级抗菌药物提供科学参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS)调取2017年1~6月肿瘤科所有使用特殊级抗菌药物的病历(共计63例)作为对照组,2018年1~6月肿瘤科所有使用特殊级抗菌药物的病历(共计61例)作为干预组。

1.2 干预手段

自全国进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药整治活动以来,2017年下半年我院肿瘤科陆续出台了一系列干预措施,加强特殊使用级抗菌药物临床应用管理。具体干预手段如下:

①组建药学干预小组。小组成员由临床医学、医院感染管理、临床药学等多学科专家组成,为药学干预提供专业咨询和技术支持。针对难治性严重感染的肿瘤患者抗菌方案,进行抗感染多学科诊疗讨论(MDT)。

②基于“军卫一号”的特殊使用级抗菌药物网络会诊平台的应用,用会诊的流程管控特殊使用级抗菌药物的使用^[4];医师在使用特殊使用级抗菌药物之前,需要在此平台上发起会诊申请,由药学干预小组同意后方可使用。

③碳青霉烯类药物及替加环素专档管理。针对碳青霉烯类抗菌药物及替加环素实施信息化系统管理,每月自动抓取碳青霉烯类药物及替加环素相关病历记录,并从品种选择、用药剂量、使用疗程、配伍禁忌、药敏支持等方面对用药合理性进行审核和评价。

④配备抗感染临床药师。对肿瘤科的病原菌分布及细菌耐药性变迁情况进行统计和分析,制订抗菌药物用药策略,指导经验性治疗的合理选药。

⑤加强特殊级抗菌药物血药浓度监测。使用高效液相色谱法对万古霉素、伏立康唑等进行血药浓度监测,保证患者个体化用药。

⑥医师处方权和药师管理资质管理。定期和不定期对全院执业医师和药师进行抗菌药物专业知识、政策法规、外科手术部位感染(SSI)防控等方面的培训和考核。对考核合格者,由授权委员会授予相应的抗菌药物处方权及调剂药师权。

⑦每月使用临床合理用药智能管理系统V1.0对肿瘤科特殊使用级抗菌药物进行专项点评。对不合理医嘱进行周会通报和奖惩扣罚(纳入绩效管理),同时下发整改医师沟通书,由相关医师提出反馈意见,科主任签字交回并留档。

1.3 调查方法

采用回顾性分析方法,统计对照组和干预组所有患者的病历内容,包括患者性别、年龄、出院诊断、抗菌药物的使用情况、病原菌分布及构成、耐药率等。对同一通用名药品不同剂量规格进行汇总,以药物的日剂量数(DDDs)、药物利用指数(DUI)来评价抗菌药物的使用情况。其中DDDs=总用量/DDD(限定日剂量),可以反映药品在临床上的使用量。DDDs值的大小取决于两个要素,一是用药人数,二是人均用药天数;DUI=DDDs/实际用药总天数,可以评价一个地区或一个医院总体用药的合理性,DUI>1说明药物的日剂量大于DDD,可能属于用药不合理。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病例的一般情况

两组患者性别、年龄及临床诊断无显著性差异,其中对照组平均年龄为(66.00±14.70)岁,干预组平均年龄为(66.67±12.37)岁,见表1。

表1 两组肿瘤患者一般临床资料

组别	例数(男/女)	肿瘤类别(例)		
		呼吸系统	消化系统	其他
对照组	63(53/10)	32	17	14
干预组	61(48/13)	22	17	22
χ^2	0.607		4.000	
P	0.436		0.386	

2.2 特殊使用级抗菌药物分级管理实施情况比较

基于“军卫一号”的网络会诊特殊使用级抗菌药物使用通过率见表2。通过综合干预,干预组(2018年1~6月)网络会诊通过率相比对照组(2017年1~6月)显著增加($P<0.05$)。

2.3 综合干预对特殊使用级抗菌药物使用的影响

DDDs和DUI均反映抗菌药物使用情况。在

对照组中,亚胺培南西司他丁钠的 DDDs 值最大,利奈唑胺、氨曲南、卡泊芬净及伏立康唑的 DUI 值均大于 1;在干预组中,亚胺培南西司他丁钠的 DDDs 值也最大,所有特殊级药品 DUI 值均小于 1 (见表 3)。

表 2 两组肿瘤患者使用特殊级抗菌药物的网络会诊通过率

组别	总例数	其中		χ^2	P
		通过例数(n)	通过率(%)		
对照组	97	63	64.95	2.000	0.037
干预组	63	61	96.83		

表 3 两组肿瘤患者使用特殊级抗菌药物的 DDDs 和 DUI 指标比较

药品名称	DDD(g)	对照组		干预组	
		DDD _s	DUI	DDD _s	DUI
亚胺培南西司他丁钠	2.00	148.75	0.96	146.75	0.94
利奈唑胺	1.20	28.00	1.75	12.00	0.75
万古霉素	2.00	53.00	0.82	35.00	0.89
去甲万古霉素	2.00	0.00	0.00	5.00	0.87
伏立康唑	0.40	118.50	1.56	41.50	0.69
美罗培南	2.00	7.50	0.68	1.50	0.84
氨曲南	4.00	4.50	1.13	1.50	0.78
卡泊芬净	0.04	18.00	6.00	0.00	0.00

抗菌药物联用率在一定程度上也可反映药品使用的合理性。与对照组相比,干预组抗菌药物单药使用率显著增加,上升到 55.73%,抗菌药物多药使用率明显降低($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组肿瘤患者单用与联用特殊级抗菌药物情况比较

联合用药情况	对照组		干预组		χ^2	P
	例数(n)	构成比(%)	例数(n)	构成比(%)		
单用	4	6.35	34	55.73	35.866	0.001
联用	59	93.65	27	44.27		
合计	63	100.00	61	100.00		

2.4 综合干预对病原菌构成及耐药率的影响

对照组、干预组主要病原菌感染均为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,其构成比例变化不大。其中与对照组相比,干预组大肠埃希菌构成比降低 5.77%,肺炎克雷伯菌构成比增加 5.04%(见表 5)。

与对照组相比,干预组肺炎克雷伯菌对亚胺培

南耐药率增加了 16.67%,其他病原菌耐药率均处于下降趋势(见表 6)。

表 5 两组肿瘤患者病原菌感染构成比的变化

病原菌分类	病原菌种	对照组[人(%)]	干预组[人(%)]
革兰阴性菌	大肠埃希菌	8(25.00)	5(19.23)
	肺炎克雷伯菌	7(21.88)	7(26.92)
	铜绿假单胞菌	4(12.50)	4(15.38)
	鲍曼不动杆菌	3(9.38)	2(7.69)
革兰阳性菌	吡喹酮杆菌	1(3.13)	1(3.85)
	金黄色葡萄球菌	3(9.38)	3(11.54)
	白假丝酵母菌	6(12.50)	3(11.54)
真菌	光滑假丝酵母菌	5(6.25)	1(3.85)
阳性率(%)		59.26	46.43

表 6 两组肿瘤患者对特殊使用级抗菌药物耐药率的影响(对照组/干预组, %)

药品名称	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	金黄色葡萄球菌
万古霉素	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
利奈唑胺	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
美洛培南	0/10	0/0	50/0	100/0	0/0
亚胺培南	15.38/0	0/16.67	37.5/16.67	100/50	0/0
氨曲南	46.15/20	41.67/18.75	68.75/41.67	0/0	0/0

3 讨论

3.1 落实特殊使用级抗菌药物分级管理制度

肿瘤患者由于免疫力低下以及放、化疗不良反应等因素影响,极易发生严重感染,导致特殊使用级抗菌药物广泛使用甚至出现滥用现象^[5]。因此落实特殊使用级抗菌药物分级管理制度尤为重要。

我院特殊使用级抗菌药物分级管理制的落实,是基于“军卫一号”系统设计特殊使用级抗菌药物网络会诊平台实现的。通过网络会诊平台实时审核,有效的减少临床医师在开具特殊使用级抗菌药物时的随意性^[6]。在干预前,具有特殊使用级抗菌处方权的医师通过网络会诊平台申请,审核通过率为 64.95%。通过一系列的干预措施,网络会诊平台审核通过率增加至 96.83%,提示医师对特殊使用级抗菌药物申请的合理性显著提高。

3.2 显著改善特殊使用级抗菌药物使用的相关指标

亚胺培南西司他丁钠可用于严重感染伴免疫力低下或头孢菌素类疗效不佳患者的经验用药及产超广谱 β -内酰胺酶的革兰阴性杆菌所致的严重

感染^[7]。目前肿瘤科感染病原菌以革兰阴性菌为主,对于亚胺培南西司他丁钠的敏感性最高,故对照组、干预组的 DDDs 值最大。伏立康唑抗真菌谱广、抗菌效力强,主要用于治疗侵袭性曲霉菌,对氟康唑耐药的念珠菌导致的严重侵袭性感染^[8]。肿瘤患者由于预防用药及疾病因素容易导致深部真菌感染,指南和共识推荐伏立康唑作为经验治疗,故对照组、干预组的伏立康唑 DDDs 值次之。

DUI 值是可以评价用药合理性的一个指标。在干预前,对照组的利奈唑胺、伏立康唑、氨曲南及卡泊芬净的 DUI 值均大于 1,提示肿瘤科患者使用特殊使用级抗菌药物存在剂量偏大倾向。通过综合干预后,各特殊使用级抗菌药物品种的 DUI 值均小于 1,提示综合干预提高了该类药物用量的合理性。

抗菌药物的联用反映抗菌药物的相互作用以及重复用药问题^[9]。在干预前,对照组的特殊使用级抗菌药物大多采用二联或三联给药,覆盖革兰阳性或革兰阴性及真菌谱。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版),应严格掌握联合用药的指征和原则,以期达到协同抗菌效果和减少耐药菌的产生。通过综合干预,干预组单药使用率显著增加,多药联用率显著降低,提示医师提高了对抗菌药物联合使用指征的把握度。

3.3 对致病菌和耐药率变迁的影响

有研究认为,细菌耐药性的发生与抗菌药物的用量变化密切相关,抗菌药物的用量变化与细菌的耐药率变化之间存在着复杂的量化关系^[10]。抗菌药物用量的增长和滥用会推动细菌对抗菌药物耐药率的增长。在本研究中,肿瘤科病原菌主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌,与 2018 年中国细菌耐药监测网(CHINET)统计结果相一致。通过综合干预,病原菌耐药率(除肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药外)均处于下降趋势,提示可能与特殊使用级抗菌药物使用量减少有关。而肺炎克雷伯菌对亚胺培南耐药率并没有改善,反而增加了 16.67%,提示综合干预似乎对控制肺炎克雷伯菌的耐药效果不佳,应当引起警惕。分析其原因主要有:①两组(对照组和干预组)中亚胺培南西司他丁钠使用量相近,且 DDDs 值在所有特殊使用级抗菌药物中均保持第一位,易导致多重耐药、广

泛耐药的发生;②在恒定的抗菌药物选择压力下出现耐药性的时间通常比停止或减少药物使用量之后的耐药率降低所需的时间短得多^[11],即细菌对抗菌药物敏感性的恢复有滞后效应。在本研究中,对于致病菌和耐药率变迁的影响采取的是短期回顾性分析,综合干预对耐药性的长期效果还需跟踪监测。

4 结论

综上所述,通过综合干预,我院肿瘤科特殊使用级抗菌药物指标有显著改善,病原菌耐药率有明显降低。在今后的抗菌药物管理中,仍需要采取多元化的干预措施,保证临床特殊使用级抗菌药物应用安全、有效、合理。

【参考文献】

- [1] 安徽省肿瘤医院药事管理与药物治疗学委员会主编. 安徽省肿瘤医院药事管理部门药事管理规范[M]. 合肥:安徽科技出版社, 2013: 288.
- [2] 潘春晓, 邵菁菁, 商玉萍. 某院2015年1-6月份血液肿瘤科特殊使用级抗菌药物应用情况分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(3): 589-592.
- [3] 胡钰, 陈刚, 彭丽君, 等. 肿瘤科特殊使用抗菌药物分析[J]. 医药导报, 2013, 32(10): 1365-1367.
- [4] 陈延杰, 朱捷, 管文婕, 等. 基于“军卫一号”的特殊使用级抗菌药物网络会诊平台的应用[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 213-215.
- [5] 尤海生, 胡萨萨, 董亚琳, 等. 临床药师对肿瘤患者抗菌药物干预效果分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1491-1495.
- [6] 黄应德, 蒋璐, 陈相军, 等. 我院特殊使用级抗菌药物会诊管理系统设计与应用[J]. 中国医疗设备, 2019, 34(2): 92-95.
- [7] 居国华, 邓思敏, 吴娇艳, 等. 我院“特殊使用级”抗菌药物应用分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(10): 1-3.
- [8] 汪丽丽. 伏立康唑注射剂临床应用情况及合理性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(1): 99-102.
- [9] 陈翔, 谢结英, 陈如大, 等. 抗菌药物专项整治前后我院肿瘤科应用抗菌药物的合理性评价[J]. 中国执业药师, 2015, 12(1): 3-7.
- [10] 郑诗峰, 王萍. 网络在线审批流程实施前后我院特殊使用级抗菌药物使用情况与细菌耐药分析[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 509-512.
- [11] CROFTS T S, GASPARRINI A J, DANTAS G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistance[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(7): 422-434.

[收稿日期] 2019-08-16 [修回日期] 2020-02-18

[本文编辑] 陈盛新