

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.037

6000 张抗菌药物处方专项点评分析及监管措施的探讨

李秀荣¹ 李光辉¹ 张 鹏¹ 徐今宁² 陈 勇²

(1 北京市首都医科大学教学医院\北京市石景山医院 药剂科 北京 100043;

2 河北北方学院第一附属医院 药剂科 河北 张家口 075061)

摘要 目的:对我院门诊不合理使用抗菌药物处方进行分析,提高我院合理使用抗菌药物水平,探讨不合理使用抗菌药的原因及合理使用抗菌药的监管措施。**方法:**利用本院抗菌药处方信息系统,抽取 2016 年 1 月~12 月抗菌药物处方,每月抽查抗菌药处方 500 张,包括 16 个科室共 6000 张进行处方点评,将药物选择不适宜;药物选择起点高,用法用量不适宜;溶液的浓度不适宜;溶媒量不适宜;联合用药是不适宜,诊断不规范,无适应症用药,重复用药,疗程偏长汇总分析。**结果:**不合理处方涉及 16 个科室,1160 张不合理抗菌药处方,占抽取处方的 19.33%,不合理处方包括十方面的内容,共 1340 处,占总抽查处方的 22.33%。**结论:**我院门诊抗菌药物使用存在不合理性,不合理抗菌药处方占总抽查处方的百分率偏高,抗菌药物专项点评有利于发现科室存在的普遍问题,提出干预措施为持续改进提供参考。

关键词:抗菌药处方;专项点评;抗菌药用药分析

中图分类号:R453;R197 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)15-2768-04

Comments on 6,000 Prescriptions for Antibacterial Drugs and the Regulatory Measures

LI Xiu-rong¹, LI Guang-hui¹, ZHANG Peng¹, XU Jin-ning², CHEN Yong²

(1 Department of Pharmaceutics, Shijingshan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100043, China;

2 Pharmacy of the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075061, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the prescriptions of antiviral drugs used in our clinics, to improve the rational use of antimicrobial agents in our hospital, to explore the reasons for the irrational use of antimicrobial agents and to monitor the rational use of antimicrobial agents. **Methods:** Using the antibacterial prescription information system in our hospital, antibacterial prescriptions were collected from January to December in 2016, and 500 samples of antibacterial drugs were randomly selected every month, including 6,000 in 16 departments for prescription review. The drug selection was inappropriate. Drugs Choose a high starting point, the amount of inappropriate use; solution concentration is not appropriate; the amount of solvent is not appropriate; combination is not appropriate, the diagnosis is not standardized, no indications medication, repeated medication, long course of treatment summary analysis. **Results:** The unreasonable prescriptions involved 16 departments and 1160 unreasonable antibacterial prescriptions, accounting for 19.33% of the prescriptions, including 1340 unreasonable prescriptions, accounting for 22.33% of the total randomized prescriptions. **Conclusion:** The use of antibacterials in outpatient clinics in our hospital is irrational. The percentage of prescriptions for unreasonable antibacterials in prescriptions is high. The special reviews of antibacterials are helpful to find the common problems in the departments and the interventions are suggested for continuous improvement.

Key words: Antibacterial prescription; Special comment; Antibacterial drug analysis

Chinese Library Classification (CLC): R453; R197 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2768-04

前言

抗菌药物广泛应用于治疗各种细菌感染,许多新药的上市为临床同种感染的治疗提供了多项选择。但是,随着多次药物使用后,会产生药物敏感性下降甚至出现耐药性,导致一些抗菌药物疗效降低的情况,这些成为临床治疗上一个棘手问题,并且对微生物生态学和公共卫生产生了重大的威胁^[1,2],为提高

我院抗菌药处方质量,规范抗菌药使用,减少耐药菌的产生,达到患者安全、有效、经济使用抗菌药,对我院 2016 年 1~12 月共包括 16 个科室 6000 张抗菌药处方进行处方点评,对不合理使用抗菌药物处方进行分析,分析的具体过程如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过我院门诊抗菌药处方软件系统抽取 2016 年 1 月~12 月门诊、急诊抗菌药物处方,每月抽取抗菌药物处方 500 张,12 个月共 6000 张抗菌药物处方,涉及有抗菌药物处方的 16 个科

作者简介:李秀荣(1970-),女,本科,主管药师,研究方向:临床药学,E-mail:zhangyajunyisheng@163.com,电话:18211100665
(收稿日期:2017-12-06 接受日期:2017-12-29)

室,每月抗菌药处方点评覆盖了我院医生的 80%以上。

1.2 方法

将药物选择不适宜;药物选择起点高,用法用量不适宜;溶液的浓度不适宜;溶媒量不适宜;联合用药是不适宜,诊断不规范,无适应症用药,重复用药,疗程偏长汇总分析。

2 结果

涉及科室及各科室不合理比例:不合理处方涉及 16 个科室,1160 张不合理处方,占总处方的 19.33%,抗菌药物处方不合理处方包括的内容汇总表如下:

Table Unreasonable antibacterial drug prescription summary table of including of content

Item	Unreasonable numbers of item(numbers)	Proportion of number of unreasonable item to total unreasonable prescriptions(%)
The usage and dosage were inappropriate	444	7.40%
The drug selection is not suitable	428	7.13%
The solution concentration is not appropriate	152	2.53%
Drug selection of high starting point	120	2.00%
Diagnosis of irregular	72	1.20%
The amount of solvents is not suitable	52	0.87%
No indications for drug	36	0.60%
Not suitable for combination therapy	28	0.47%
Repeated medication	4	0.07%
Prescription length	4	0.07%
Total	1340	22.33%

3 不合理抗菌药物使用主要问题分析

3.1 药物选择不适宜

药物选择不适宜 12 个月共 428 处, 占总抽查处方的 7.13%,涉及 7 个科室,包括儿科、妇产科、急诊外科、骨科、普外科、口腔科,泌尿外科,包括 6 种药品,主要科室普外科 208 处不合理,占总药物选择不适宜 48.60%(208/428),接近 50%,主要问题处方分析如下:

诊断阑尾炎,用甲硝唑维生素 B6 片,或用依替米星氯化钠注射液,或奥硝唑氯化钠注射液,阑尾炎病原体通常为混合感染,包括肠杆菌、厌氧菌、肠球菌,单药预防及治疗:替卡西林 - 克拉维酸 3.1 g IV q6h,阿莫西林 - 舒巴坦 3.0 g IV q6h,哌拉西林 - 他唑巴坦 3.375 g IV q6 h 或 4.5 g IV q8 h, 替加环素 100 mg IV 首剂,之后 50 mg IV q12 h,厄他培南 1000 mg IV qd,多利培南 500 mg IV q8 h, 哌拉西林他唑巴坦或多利培南更适合用于严重腹腔内感染或有近期抗生素应用史的患者;联合预防及治疗:甲硝唑与以下药物的联合使用,这些药物包括头孢唑啉,头孢曲松,头孢噻肟,头孢吡肟,环丙沙星,左氧氟沙星,氨曲南,庆大霉素或妥布霉素,故单用甲硝唑或依替米星或奥硝唑不能覆盖致病菌。

诊断急性支气管炎 100%使用抗菌药物, 病毒是急性支气管炎患者中最常见的病原体^[3-7]。两项病例系列研究显示,在识别出病原体的病例中,约 60%为病毒感染^[4,7]。急性支气管炎中最常见的病原体包括^[3,4]:甲型和乙型流感病毒,副流感病毒,1-3 型冠状病毒,鼻病毒,呼吸道合胞病毒,人类偏肺病毒。大多数急性支气管炎患者的症状具有自限性,可在 1-3 周内消退。治疗以安慰和控制症状为主。不推荐常规使用抗生素^[8,9-11]。多项高质量试验和 meta 分析显示, 抗生素不会使急性支气管炎患者获得显著益处或增加治愈的可能性,并且还可导致不良反应

^[8,12-16]。研究表明,就诊的急性支气管炎患者中有 50%-90%会接受抗生素治疗,导致急性支气管炎成为了最常见的抗生素过度使用原因之一^[17-22]。

对于慢性前列腺炎,革兰阴性杆菌是最常见的病原体,约 75%-80%的发作都由大肠埃希菌引起。根据《抗菌药临床应用指南》应选用能覆盖可能的病原菌的药品及在前列腺组织及前列腺液达到有效血药浓度的药品,前列腺液强碱性,酸性抗菌药都不能通过前列腺上皮细胞进入到碱性前列腺液中,诊断慢性前列腺炎,用头孢米诺、头孢地尼、头孢丙烯、头孢克肟,而头孢米诺 pH4.5~6.0, 头孢地尼 pH2.5~4.5, 头孢丙烯 pH3.5~6.5, 头孢克肟 pH2.6~4.1, 这些药都偏酸性,很难进入前列腺液中,很难达到有效治疗浓度,建议选偏碱性抗菌药如头孢曲松(pH6.0~8.0), 头孢唑肟(pH6.0~8.0), 头孢呋辛(pH6.0~8.5), 磺胺嘧啶钠(pH9.6~10.5), 阿奇霉素(pH9.0~11.0), 左氧氟沙星(pH6.8~8.0), 阿米卡星(pH9.5~11.5)。

3.2 药物选择起点高

药物起点高 120 处, 占总抽查处方的 2.00%,涉及 5 个科室,涉及骨科、呼吸、急诊外科、普外科、神经内科、眼科,不合理比例最高的是普外科, 占总药物选择起点高 35%(42/120),主要针对这些科室的一些诊断为外伤或皮肤感染用青霉素类或第一代、第二代头孢类抗菌药就可覆盖致病菌,但都选择广谱的第三代头孢地尼或头孢克肟、喹诺酮类左氧氟沙星,尽管也能覆盖致病菌,但根据《抗菌药物临床应用指导原则》及《抗菌药物临床应用指南》,根据不同感染性疾病的病原体,每种抗菌药物抗菌谱针对的优势菌应作为首选药物。

3.3 抗菌药物用法用量不适宜

用法用量不适宜 444 处, 占总处方的 7.40%,涉及 12 个科室,18 种药品如表二,包括用药频次不适宜,单次用量不适宜,从 PK/PD(药代动力学 / 药效动力学)分有时间依赖性、浓度依

赖性以及介于浓度和时间依赖之间的抗菌药物。

3.3.1 时间依赖性抗菌药物 时间依赖性抗菌药物在达到抗菌阈浓度后,随着药物浓度的增加,杀菌效果不增加,药物峰浓度(C_{max})相对不重要。代表药物有大多数 β -内酰胺类药物、糖肽类和克林霉素等,评价参数为 $T>MIC$ 和 $AUC>MI$, T :抗菌药物浓度高于最低的时间, MIC :最低抑菌浓度; AUC :药时曲线下面积。多数 β -内酰胺类抗菌药物 $T>MIC$ 超过2次给药间隔的40%时,其杀菌活性可达到90%以上^[23],故这类药物给药方案应一日多次给药,本次抽查的处方涉及到 β -内酰胺类药物头孢唑肟、头孢硫脒、头孢替安、头孢呋辛、头孢米诺、头孢西丁、克林霉素注射液都是1日1次给药,减少了药物与细菌的接触时间,疗效较差,细菌易产生耐药性;注射用克林霉素磷酸酯单次0.9 g,1.2 g,头孢米诺单次用量3 g,头孢克洛缓释片单次750 mg,在达到 MIC 的4~5倍时杀菌作用最好,这时浓度达到了饱和状态,如果在此基础上盲目加大药物剂量,杀菌效果也不增加,对于治疗毫无意义。

3.3.2 浓度依赖性抗菌药物 杀菌活力随药物浓度的增大而增大,对致病菌的杀菌作用与 C_{max} 密切相关。代表药物有氨基糖苷类、氟喹诺酮类、两性霉素B和甲硝唑等。对于这类抗菌药物来说,最敏感的 PK/PD 的参数是 AUC/MIC 和 C_{max}/MIC ^[24], C_{max} :即药物峰浓度;本次点评涉及浓度依赖性抗菌药物,本次点评涉及奥硝唑氯化钠注射液,单次量0.25 g低于说明书0.5 g-1 g量,奥硝唑属于浓度依赖性抗菌药,浓度是决定临床疗效的因素,这类药物的杀菌作用与时间关系不密切,而取决于峰浓度:即血药峰浓度越高,其杀菌效果越好。所以要提高临床疗效,可以通过提高此类药物的峰浓度,提高峰浓度应单次量要足够量,否则达不到有效治疗浓度,反而增加细菌耐药性。

3.3.3 介于浓度和时间依赖之间的抗菌药物 这类抗菌药物为非浓度依赖,具有一定的 PAE ,其抗菌活性与时间有关,抗菌活性持续时间较长, PK/PD 评价参数为 AUC/MIC 。可根据 PAE 的持续时间及血药浓度 $>MIC$ 的时间对其给药间隔进行综合评估。主要代表药物有大环内酯类、万古霉素类及咪唑类抗真菌药等。本次点评涉及大环内酯类抗菌药物阿奇霉素分散片,医生处方一日3次给药,对于 $T_{1/2}$ 和 PAE 较长的新型大环内酯类药物阿奇霉素,,从 C_{max} 到低浓度与 MIC 可产生叠加的 PAE ,在感染组织中产生更长的 PAE ,临床使用时采用每日1次给药方案。

3.4 溶液浓度不适宜

溶液浓度不适宜152处,占总抽查处方的2.53%,涉及儿科和普外科,涉及药品阿奇霉素和克林霉素,儿科在使用注射用阿奇霉素静滴时,配成溶液的浓度超说明书,说明书要求最终配成浓度1.0~2.0 mg/mL,医生开阿奇霉素0.25g溶于0.9%氯化钠注射液100 mL或5%葡萄糖注射液100 mL,最终浓度2.5 mg/mL超说明书。随着给药剂量的加大,呈现正相关,阿奇霉素血药浓度逐渐增加,阿奇霉素血药浓度升高使得体内阿奇霉素的积聚造成或间接造成了小鼠的心脏毒性,使得心脏活动受到抑制,心肌受损、缺血。阿奇霉素血药浓度越高,小鼠各毒性反应产生的时间越快,死亡也逐渐加快。

使用注射用克林霉素静滴时稀释成浓度不超过6 mg/mL

^[26],外科用注射用克林霉素1.2g溶于100 mL溶媒中,配成溶液的浓度12 mg/mL,严重超6 mg/mL,克林霉素属于时间依赖性抗菌药,药物浓度达到抗菌阈值后增加单次量不增加疗效反而增加不良反应的发生率,克林霉素静脉用药所致不良反应发生率远高于其他给药方式。

3.5 联合用药不适宜

临床上联合用药的目的在于提高疗效或减少不良反应,但联用不当时容易出现不安全因素^[27]联合用药不适宜28处,占总抽查处方的0.47%,涉及3个科室:呼吸科、急诊外科、普外科,主要问题处方分析:诊断上呼吸道感染联合使用克林霉素注射液与甲硝唑葡萄糖注射液,根据相关指南与指导原则,上呼吸道感染主要病毒所致,病程有自限性,不需使用抗菌药物,如果合并感染主要致病菌为阳性球菌,但用克林霉素就可覆盖致病菌,甲硝唑药效学主要针对厌氧菌,联合使用无临床意义,却增加不良反应的发生。

诊断多发外伤,联合使用依替米星注射液与注射用克林霉素,依替米星属氨基糖甙类具有神经肌肉阻滞作用,克林霉素具有神经肌肉阻滞作用,两者合用易导致骨骼肌软弱出现生命危险。

3.6 无适应症用药

无适应症用药36处,占总抽查处方的0.60%,涉及3个科室:骨科、急诊外科及泌尿外科,诊断颈椎病用甲硝唑维B6片,颈椎病是椎间盘退行变性后,椎体间松动,椎体缘产生骨赘或椎间盘破裂脱出等压迫神经根、脊髓或椎动脉而引起的各种症状和体征,炎症应是无菌炎症。急诊外科肩关节周围炎,是肩关节周围滑囊、韧带、肌腱、肌肉以及关节囊等软组织的慢性无菌性炎症,用头孢地尼胶囊,属于无适应症用药;泌外科诊断血栓性静脉炎,血栓性静脉炎应是无菌性炎症,医生开头孢地尼胶囊和阿奇霉素分散片联合使用,属于无适应症用药。

4 监管措施的探讨

4.1 提高抗菌药物合格比例管理的切入点

普外科和儿科占的不合理处方比例之和51.72%,之后重点点评这两个科室,用法用量444处不合理,占总不合理点的33.13%,故重点先管理药品的用法用量,医院监管部门可以在医院HIS系统直接控制药品使用量,超过HIS系统的量处方不能通过计算机审核,不能开出处方,对于其它不合理方面重点检查和管理涉及到的主要科室和主要药品。

4.2 提高药师审核抗菌药处方能力及专科药师的培养

本次抗菌药处方点评是在发药后的行为,不合理率偏高有多方面的因素,原因之一药师在审核处方时没判断出处方用药存在不合理性,不能及时干预处方的不合理性,药师要不断加强专业理论学习,要熟知感染性疾病的病原体、药品说明书及指南;科室要坚持"专业性培养"。专业性培养有助于提高药师的学习兴趣,从而大大提高审方的能力。

4.3 医生要重视抗菌药的合理使用

不合理率偏高原因之二与有些医生对抗菌药合理使用不够重视有直接关系,有的医生对抗菌药抗菌谱不重视,不根据病情选择合适的药物,只要是广谱抗菌药随意用,不同的抗菌药物对不同的致病菌强度不同,医生应根据疾病的病原体,抗

菌药物药效学合理选择抗菌药物;有的医生受经济利益趋势滥用抗菌药,易使细菌产生耐药性导致治疗失败甚至对于严重病人无药可用,医生是合理使用抗菌药的关键,医生应重视抗菌药物的合理使用。

4.4 进一步细化抗菌药合理使用制度

多数医生不按指南程序选药,对合理用药无法评价,怎样评估用药是否合理存在一些困惑,故医院主管行政部门要进一步细化制度加强管理,要求每个科室写出本科室疾病诊疗的标准流程,以制度的形式发文件,药师根据文件点评处方,这样点评的处方结果比较客观同时能强化医生重视抗菌药合理使用的意识,提高合理使用抗菌药的水平,达到持续改进的目的。

参考文献(References)

- [1] Mouton J W, Ambrose P G, Canton R, et al. Conserving antibiotics for the future: New ways to use old and new drugs from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective [J]. Drug Resist, 2011, 14 (2): 107-117
- [2] Goncalves J, Pova P. Antibiotics in critically ill patients:a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams [J]. Critical Care, 2011, 15: 8206
- [3] Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, et al. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults[J]. J infect Dis, 2003, 187: 785
- [4] Clark TW, Medina MJ, Batham S, et al. Adults hospitalized with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample[J]. J infect, 2014, 69: 507
- [5] Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute Bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine[J]. Respir Med, 1990, 84: 377
- [6] Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinnsson KG, et al. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice?[J]. Scand J Prim Health Care, 1997, 15: 156
- [7] Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care[J]. Thorax, 2006, 61: 75
- [8] Harris AM, Hick LA, Qaseem A. High Value Care Task Force of the American College of Physicians and for the Centers for Disease Control and Prevention. Appropriate antibiotic Use for Acute Respiratory Tract infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention[J]. Ann intern Med, 2016, 164: 425
- [9] National institute for Health and Care Excellence. Respiratory tract infection (self-limiting): Prescribing antibiotics[OL].<http://publication.nice.org.uk/respiratory-tract-infections-antibiotic-prescribing-cg69/guidance>(Accessed on February 20,2013).
- [10] National Quality Forum (NQF). Avoidance of Antibiotic Treatment in Adults with Acute Bronchitis [OL]. Available at:<http://www.qualityforum.org/MeasureDetails.aspx?actid=0&SubmissionId=1216#p=5&s=n&so=a>(Accessed on October 04,2017)
- [11] Choosing Wisely Canada [OL]. <http://www.choosingwiselycanada.org/recommendations/emergency-medicine/> (Accessed on March 16, 2017)
- [12] Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, CD000245
- [13] Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293: 3029
- [14] Little P, Stuart B, Moore M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13: 123
- [15] Moore M, Stuart B, Coenen S, et al. Amoxicillin for acute lower respiratory tract infection in primary care: subgroup analysis of potential high-risk groups[J]. Br J Gen Pract, 2014, 64: e75
- [16] Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD000245
- [17] McKay R, Mah A, Law MR, et al. Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60: 4106
- [18] Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, et al. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data [J]. PLoS One, 2017, 12: e0174584
- [19] Ebell MH, Radke T. Antibiotic use for viral acute respiratory tract infections remains common[J]. Am J Manag Care, 2015, 21: e567
- [20] Ncube NB, Solanki GC, Kredt T, et al. Antibiotic prescription patterns of South African general medical practitioners for treatment of acute bronchitis[J]. S Afr Med J, 2017, 107: 119
- [21] Silverman M, Povitz M, Sontrop JM, et al. Antibiotic Prescribing for Nonbacterial Acute Upper Respiratory Infections in Elderly Persons [J]. Ann Intern Med, 2017, 166: 765
- [22] McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations [J]. Med J Aust, 2017, 207: 65
- [23] Textoris J, Wiramns S, Martin C, et al. Antibiotic therapy in patients with septic shock[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28: 318-324
- [24] Morita K. Optimization of antimicrobial therapy based on therapeutic drug monitoring[J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(10): 1407-1413