

· 药物利用与药物经济学 ·

2012~2016年浙江省11家医院肺癌合并感染患者碳青霉烯类药物利用分析

骆虹¹ 施亮¹ 郭舒文² 丁恺³ 葛飞敏⁴ 顾胜龙⁵ 陈淑卿⁶ 葛淑瑜⁷ 王增¹

(1. 中国科学院大学附属肿瘤医院 浙江省肿瘤医院 杭州 310022; 2. 浙江大学医学院附属第一医院; 3. 浙江大学医学院附属第二医院; 4. 浙江省人民医院; 5. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院; 6. 杭州市肿瘤医院; 7. 浙江省立同德医院)

摘要 目的:分析浙江省11家医院肺癌合并感染患者碳青霉烯类药物使用情况及用药趋势,促进临床合理用药。**方法:**分层抽取2012~2016年浙江省11家医院每年40天的医嘱数据,对肺癌合并感染患者使用碳青霉烯类药物的用药金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)以及药物利用指数(DUI)进行统计分析。**结果:**2012~2016年浙江省11家医院碳青霉烯类药物中,亚胺培南/西司他丁的用药金额最高,DDC连续3年排名第一;美罗培南DDDs连续3年居于榜首;5种碳青霉烯类药物的DUI范围为0.89~1.7,亚胺培南/西司他丁和法罗培南的DUI接近于1,比阿培南、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆的DUI均>1,但呈下降趋势。**结论:**浙江省11家医院肺癌合并感染患者碳青霉烯类药物用药剂量存在不合理现象,2015年后用药剂量不合理情况整体有下降趋势,抗菌药物合理使用在该地区的用药宣教和管控有一定成效。

关键词 碳青霉烯类药物;肺癌合并感染患者;药物利用;合理用药

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)03-0174-04

Analysis of Carbapenems Used in Patients with Multicenter Lung Cancer Complicated with Infection in 11 Hospitals of Zhejiang Province from 2012-2016

Luo Hong¹, Shi Liang¹, Guo Shuwen², Ding Kai³, Ge Feimin⁴, Gu Shenglong⁵, Chen Shuqing⁶, Ge Shuyu⁷, Wang Zeng¹

1. Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 3. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine; 4. Zhejiang Provincial People's Hospital; 5. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 6. Hangzhou Cancer Hospital; 7. Tongde Hospital of Zhejiang Province

ABSTRACT Objective: To analyse the use of carbapenems in patients with lung cancer complicated with infection in 11 hospitals in Zhejiang Province, and to promote the rationality of clinical drug use. **Methods:** According to the project, the medical order data of 11 hospitals in Zhejiang Province for 40 days were extracted from 2012 to 2016. The amount of carbapenems used, DDDs, DDC and DUI of patients with lung cancer complicated with infection were analyzed. **Results:** The amount of imipenem/cilastatin was the highest; the DDDs of meropenem ranked first for three consecutive years. The DDCs of imipenem/cilastatin ranked first for three consecutive years. The DUI of five carbapenems ranged from 0.89 to 1.7. Imipenem/cilastatin and faropenem had been close to 1, indicating that the use of these two drugs was basically reasonable. Biapenem, meropenem, panipenem/betamelon were all larger than 1, but the overall trend was decreasing. **Conclusion:** There are still unreasonable medication dosage of carbapenem drugs in 11 hospital patients with lung cancer and infection in Zhejiang region, and the overall unreasonable medication dosage has a downward trend after 2015. The rational use of antibiotics in the area of drug education and control has certain results.

KEY WORDS Carbapenems; Lung cancer complicated with infection; Drug utilization; Rational drug use

肺癌是发病率和致死率最高的恶性肿瘤^[1],而肺部感染会增高患者死亡率。肺癌人群易感菌群主要以革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌为主^[2~5]。随着抗菌药物滥用现象日益严重,肺癌患者易感菌群耐

药株逐渐增多,β-内酰胺类抗菌药物作用日益减弱。碳青霉烯类(carbapenems)药物已成为革兰阴性菌感染的最后一道防线,合理使用更是迫在眉睫。

近年来,全球范围内临床分离细菌对抗菌药物的耐药性总体呈上升趋势。多重耐药菌感染患者增多,碳青霉烯类药物的临床使用逐年上升,不合理现象也随之出现,细菌对其的耐药率也随之上升。从2011年开始,原国家卫生部高度重视碳青霉烯类药物的规范使用,出台多项政策,要求医疗单位对该类药品正确使用。我院联合浙江省其他10家医院开展了碳青霉烯类抗菌药物专项点评工作,弥补了原先单中心,单一的信息获取方式,涵盖范围更广,更全面地了解该地区的用药趋势及用药特点,为区域性管控碳青霉烯类药物合理使用奠定基础。本研究对浙江省11家医院肺癌合并感染患者碳青霉烯类药物的利用情况进行统计分析,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源与抽样方法

选取浙江省11家医院(包括8所三级甲等综合性医院、1所三级甲等专科医院、2所二级甲等综合性医院)2012~2016年肺癌合并感染的患者,纳入标准:均经病理或细胞学和影像学诊断,经纤支镜、皮肺组织活检,胸膜等病理细胞学证实为肺癌;肺部感染诊断参照1999年中华医学会呼吸病学分会制定的《社区获得性肺炎和医院获得性肺炎诊断和治疗指南》^[6],且医嘱中有碳青霉烯类药物使用记录。

采用Microsoft Excel 2010软件,使用分层抽样法,从各医院信息系统(HIS)中2012~2016年符合上述纳入标准的肺癌合并感染患者进行抽样,具体抽样方法:每季度随机从工作日中抽取两组(周一至周五)共10d定为抽样日期,抽取每年共40d的

医嘱用药信息。

1.2 统计分析项目与方法

对抽取的患者用药信息中的碳青霉烯类药物使用情况,包括药品名称、规格、数量、金额、科室名称、患者性别、年龄等进行统计分析。

使用金额排序和用药频度分析法对碳青霉烯类药物临床用药情况进行统计分析,具体项目:①统计肺癌合并感染患者使用碳青霉烯类药物的年用药金额;②根据药品说明书确定各种碳青霉烯类药物的限定日剂量(DDD)值,计算用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)和药物利用指数(DUI); $DDDs = \text{某药物的总消耗量} / \text{该药的DDD值}$; $DDC = \text{用药总金额} / \text{该药品的DDDs}$; $DUI = \text{用药频度(DDDs)} / \text{用药天数}$, $\text{用药天数} = \text{用药数量} / (\text{药物用法} \times \text{一次用量})$ 。

2 结果

2.1 2012~2016年碳青霉烯类药物的用药金额变化

抽样患者使用的碳青霉烯类药物总体销售金额呈抛物线式分布,2014年达到峰值。用药总金额累计排名,亚胺培南/西司他丁最高,美罗培南次之。见表1。

2.2 2012~2016年5种碳青霉烯类药物的DDDs变化

2012~2016年浙江11家医院肺癌合并感染患者抽样医嘱中,碳青霉烯类药物的DDDs排序基本稳定,美罗培南、亚胺培南/西司他丁、法罗培南的DDDs的排名靠前。帕尼培南/倍他米隆5年中始终处在末位。法罗培南在2015年开始使用,但DDDs值处于前3位。见表2。

表1 浙江地区11家医院肺癌患者2012~2016年抽样医嘱使用碳青霉烯类药物的用药种类、金额及排序

药品名	用药金额(元)					合计(元)	构成比(%)	排序
	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年			
比阿培南	24994.30	56994.80	55408.20	53933.48	32537.80	223868.58	13.83	3
美罗培南	91342.40	110082.60	188968.09	148087.07	17066.90	555547.06	34.33	2
帕尼培南/倍他米隆	12202.60	19293.30	18936.30	16186.70	11542.30	78161.20	4.83	4
亚胺培南/西司他丁	133133.62	120255.94	168472.84	181701.19	137551.21	741114.80	45.80	1
法罗培南	0	0	0	13849.44	5853.24	19702.68	1.21	5
合计	261672.92	306626.64	431785.43	413757.88	204551.45	1618394.32	100.00	

表2 浙江地区11家医院肺癌患者2012~2016年抽样医嘱碳青霉烯类药物DDDs和排序

药品名	2012年		2013年		2014年		2015年		2016年	
	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序	DDDs	排序
比阿培南	60.50	3	139.00	3	160.00	3	169.50	4	113.00	3
美罗培南	181.50	2	246.67	1	484.33	1	467.17	1	53.67	4
帕尼培南/倍他米隆	37.00	4	58.50	4	61.50	4	55.00	5	42.50	5
亚胺培南/西司他丁	273.67	1	239.00	2	341.67	2	426.33	2	363.67	1
法罗培南	-	-	-	-	-	-	264.00	3	200.00	2
合计	552.67	-	683.17	-	1047.50	-	1382.00	-	772.84	-

表 3 浙江地区 11 家医院肺癌患者 2012~2016 年抽样医嘱碳青霉烯类药物 DDC 和排序

药品名	2012 年		2013 年		2014 年		2015 年		2016 年	
	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序	DDC(元)	排序
比阿培南	413.13	3	410.34	3	346.30	3	318.19	2	287.95	3
美罗培南	503.26	1	446.28	2	390.16	2	316.99	3	318.00	2
帕尼培南/倍他米隆	329.80	4	329.80	4	61.50	4	294.30	4	271.58	4
亚胺培南/西司他丁	486.48	2	503.16	1	493.09	1	426.19	1	378.23	1
法罗培南	-	-	-	-	-	-	52.46	5	29.27	5

2.3 2012~2016 年 5 种碳青霉烯类药物的 DDC 变化

2012~2016 年碳青霉烯类药物的 DDC 总体呈下降趋势。美罗培南和亚胺培南/西司他丁 DDC 排序基本保持前 2, 而帕尼培南/倍他米隆在 2015 年前始终保持末位, 在 2015 年使用法罗培南后, 法罗培南居末位。见表 3。

2.4 2012~2016 年碳青霉烯类药物 DUI 变化

2012~2016 年 5 种碳青霉烯类药物的 DUI 介于 0.89~1.70 之间。其中亚胺培南/西司他丁和法罗培南 DUI 在 0.8~1.2 之间, 接近于 1, 提示用药剂量合理; 比阿培南、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆 DUI 值均 >1.2, 提示存在用药剂量不合理。见表 4。

表 4 浙江地区 11 家医院肺癌患者 2012~2016 年抽样医嘱碳青霉烯类药物的 DUI

药品名	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
比阿培南	1.58	1.52	1.49	1.46	1.40
美罗培南	1.21	1.23	1.41	1.47	1.37
帕尼培南/倍他米隆	1.14	1.57	1.61	1.70	1.41
亚胺培南/西司他丁	0.94	0.90	0.96	1.02	0.89
法罗培南	-	-	-	0.96	0.99

3 讨论

大样本临床研究发现, 肺癌患者合并肺部感染易感染菌群及致死菌群主要以铜绿假单胞菌、大肠埃希菌等革兰阴性球菌为主^[7]。既往针对这些菌群的治疗主要以青霉素类、一、二、三代头孢菌素药物为主。然而随着抗菌药物滥用现象日益突出, 这些多重耐药的菌群日趋增多。任光平等^[8]报道肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对青霉素类、二、三代头孢菌素敏感性下降, 对含 β-内酰胺酶抑制药敏感性好, 对碳青霉烯类无耐药。铜绿假单胞菌对头孢噻肟、头孢曲松耐药率为 100%。目前, 碳青霉烯类药物是临床三级抗菌药物, 被认为是为数不多的有效治疗多重耐药菌引起的严重感染的抗菌药物, 是革兰阴性菌感染的最后一道防线。但最新研究发现, 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌的检出率在全球范围内呈增长趋势^[9,10]。汪震等^[11]2012 年对武汉地区多家医院碳青霉烯类药物的利用情况进行了分析, 表

明铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌依然对碳青霉烯类药物非常敏感, 耐药率基本不超过 2%, 且肺炎克雷伯菌也保持较低的耐药率。黄丹艳等^[12]研究表明, 浙江省内大部分地区均有碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌分布, 且耐药菌存在小范围的克隆传播。横向比较几种碳青霉烯类药物, 比阿培南几乎无肾毒性, 对肾脏脱氢肽酶(DHP-I)稳定性强于亚胺培南、帕尼培南和美罗培南, 可单独使用^[13], 且抑制铜绿假单胞菌的活性是美罗培南的 2~4 倍^[14]。美罗培南肾毒性较亚胺培南/西司他丁低, 对革兰阴性杆菌的活性强于亚胺培南/西司他丁, 更适于治疗医院获得性感染^[15], 肖红丽等^[16]的 Meta 分析表明美罗培南在中、重度肺部感染的治疗中疗效略优于亚胺培南。从药动学和药效学上看, 这两个药物都有各自优点, 而帕尼培南/倍他米隆的优势并不突出。

本次调查发现, 2012~2016 年浙江省 11 家医院肺癌合并感染患者使用碳青霉烯类药物的用药金额总体呈抛物线式分布: 2012~2014 年销售金额呈上升趋势, 2014 年同比增长率达 40.82%。与国内多地调查结果^[17,18]一致, 反映出随着细菌耐药的不断严重, 碳青霉烯类药物呈增长趋势。这一方面说明需要该类药物治疗的人数正在日益增多, 另一方面也提示细菌耐药的不断严重。2015 年销售金额小范围下滑; 2016 年销售金额下滑趋势较为明显, 同比下降率为 50.56%。综合 5 年的销售总金额不难看出, 亚胺培南/西司他丁、比阿培南、美罗培南占据销售榜的前三甲, 且亚胺培南/西司他丁始终占据当年销售金额榜的冠军。房文通等^[19]报道的 2009~2011 年碳青霉烯类在南京地区的使用情况, 总用药金额前三位的是美罗培南和亚胺培南/西司他丁以及比阿培南, 与本文调查结果基本相同。碳青霉烯类药物的销售总金额下滑不仅受医保政策调控如药品零差价, 更与临床的使用频率, 民众对抗菌药物的正确认识息息相关。

DDC 值代表药物价格水平, 用于衡量药物在经济上被接受的程度。DDC 越大, 说明患者治疗费用越高, 经济负担越重。由表 3 可见, 自 2015 年起开

始使用,法罗培南就居于末位。法罗培南的日均次费用较低,这不仅减轻患者的个人负担,也大大降低了社会的医疗负担,疗效确切、服用方便、价格适中将成为法罗培南增加其临床应用份额的筹码。DDDs反映临床医生对该药的选择倾向性,数值越大则选择性越大,反之则较少使用。表2可知,美罗培南、亚胺培南/西司他丁、法罗培南的DDDs的排名基本靠前,说明该药品的临床选择频率极高。肺癌患者基本以老年人居多,该类患者多伴有其他慢性疾病且身体机能弱,免疫力较低,美罗培南的耐受性良好,不良反应发生率较低,亚胺培南/西司他丁的不良反应该大多轻微而短暂,而法罗培南作为唯一一个口服制剂,具有注射制剂不具备的便利性,这些可能是这3种药品更多被临床接受的原因。帕尼培南/倍他米隆的常见不良反应为ALT升高,而肿瘤患者放疗化疗治疗后,也常常引发ALT升高,使用帕尼培南/倍他米隆增加了不良反应发生的可能及严重程度,这可能是该药物在临床的较少使用的原因。

2012~2016年亚胺培南/西司他丁和法罗培南的DUI接近于1,用药剂量符合日剂量规定,而比阿培南、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆的DUI均大于1,但2015~2016年整体有下降趋势。这可能与《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》中规范并强调了碳青霉烯类药物合理应用的具体内容有关。

本次对2012~2016年浙江省11家医院肺癌合并感染患者碳青霉烯类药物使用情况的抽样调查,全面了解了该地区的用药趋势及用药特点,为区域性管控碳青霉烯类药物合理使用奠定基础。今后临床药师应与临床多学科合作,积极通过多方式、多渠道加强调查及管控,多方共同努力以抵御细菌耐药,同时加深加大对碳青霉烯类用药管控的区域化管理,保障区域用药合理性。

参 考 文 献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1) : 11-30
- 2 黎虹, 陈火国. 老年人肺癌肺部感染的特点及其临床治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 1998, 25(5) : 408-410
- 3 郑振光, 苏文芳. 肺癌患者并发肺部感染的病原菌及耐药性临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(30) : 3286-3287

- 4 竺顺斌, 杜开齐. 老年晚期肺癌化疗前后肺部感染细菌培养及药敏试验变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(8) : 1946-1947
- 5 孙晶波, 孙玲, 冯春玲. 肺癌化疗患者医院感染的病原菌分布及预防对策 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(16) : 3883-3885
- 6 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎和医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4) : 199-203
- 7 王绍奎, 董红梅, 邱钦红, 等. 肺癌合并感染 252 例临床分析 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(2) : 155
- 8 任光平, 周胜玉, 方平. 肺癌合并肺部感染的病原学和耐药性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(6) : 1083-1084
- 9 Guh AY, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5) : 565-580
- 10 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, (5) : 401-410
- 11 汪震, 刘东, 熊妹颖, 等. 武汉地区 7 家医院碳青霉烯类抗生素连续 5 年用药密度与细菌耐药性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(11) : 897-899
- 12 黄丹艳, 史秋橙, 蓝鹏, 等. 浙江地区碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌分布、流行及耐药基因分析 [J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(1) : 7-9
- 13 刘涛, 臧远胜, 修清玉. 碳青霉烯类抗生素研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(12) : 927-931
- 14 黄金竹, 母连军. 碳青霉烯类抗生素的研究概况 [J]. 国外医药(抗生素分册), 2007, 28(4) : 145-154
- 15 顾红燕. 我院住院病房 2008-2010 年碳青霉烯类抗生素应用分析 [J]. 中国药房, 2011, 10(22) : 2045-2047
- 16 肖红丽, 曹邦伟, 荷欢, 等. 美罗培南与亚胺培南治疗中、重度肺部感染疗效与安全性的荟萃分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(4) : 264-269
- 17 许亚洲, 曹加. 南京 34 家医院近几年碳青霉烯类抗菌药物使用趋势 [J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(6) : 451-458
- 18 尤静, 李娟. 武汉地区 2012-2014 年碳青霉烯类抗生素应用分析 [J]. 用药指南, 2016, 35(10) : 1134-1137
- 19 房文通, 顾凯, 罗璨, 等. 2009-2011 年南京地区碳青霉烯类抗生素应用分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(4) : 331-334

(2019-09-17 收稿 2019-12-10 修回)