

神经外科 ICU 氟康唑用药频度对抗菌药物使用强度影响的相关性分析

王敏¹ 毕立清² 赵琳² 曹加¹

(南京医科大学第一附属医院 1. 药学部; 2. 神经外科重症监护病区 南京 210029)

摘要 目的:了解神经外科重症监护病区(NSICU)氟康唑用药频度(DDD_s)对抗菌药物使用强度(AUD)的影响,为降低AUD提供参考。**方法:**调取2018年8月~2019年10月每月NSICU的氟康唑DDD_s及所有AUD使用数据。设氟康唑DDD_s为自变量,AUD为因变量,采用线性和对数回归法及Pearson相关系数法分别进行两变量趋势及其相关性分析。**结果:**临床加强氟康唑药物合理使用后,氟康唑DDD_s和AUD均呈下降趋势($P<0.05$),氟康唑DDD_s与AUD呈显著相关性($P<0.05$)。**结论:**氟康唑DDD_s可能是影响AUD的因素之一,临床注意氟康唑合理使用,可能会降低AUD。

关键词 氟康唑; 抗菌药物使用强度; 用药频度; 相关性; 合理用药

中图分类号:R978.1 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)06-0421-03

Correlation Between Defined Daily Doses of Fluconazole and Antibiotics Use Density in Neurosurgical Intensive Care Unit

Wang Min¹, Bi Liqing², Zhao Lin², Cao Jia¹

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Neurosurgical Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of defined daily doses (DDD_s) of fluconazole on antibiotics use density (AUD) in neurosurgical intensive care unit (NSICU) in order to provide references for reducing the AUD. **Methods:** The data of AUD and DDD_s of fluconazole in NSICU from August 2018 to October 2019 were collected. We considered the DDD_s of fluconazole as an independent variable while AUD as a dependent variable. The trend and correlation were analyzed using the linear and logarithmic regression method and Pearson correlation coefficient method. **Results:** After the rational use of fluconazole was strengthened clinically, the AUD and the DDD_s of fluconazole showed a downward trend ($P<0.05$). The correlation between fluconazole DDD_s and AUD was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The DDD_s of fluconazole is the possible factor that affecting AUD. Clinical attention to the rational use of fluconazole may reduce the AUD.

KEY WORDS Fluconazole; Antibiotics use density; Defined daily doses; Correlation; Rational drug use

抗菌药物使用强度(antibiotics use density, AUD)是国内医院控制抗菌药物合理使用的重要指标之一,原卫生部要求三级甲等综合医院住院患者AUD平均 $\leq 40\%$,神经外科重症监护病区(neurosurgical intensive care unit, NSICU)是医院AUD较高的病区之一,可能会影响整个医院住院患者指标。因此,在保证临床疗效的前提下,如何降低NSICU的AUD,减少细菌耐药选择压力,也是困扰医院的难题。AUD和许多因素相关,包括感染部位不同、抗菌药物选择及用药频度(defined daily doses, DDD_s)、患者的基础疾病、住院时间等情况均有关。目前,国内外对于AUD与细菌耐药的相关性研究报

道比较多^[1,2],与抗菌药物DDD_s相关性的研究不多,与抗真菌药物DDD_s相关性几乎未见报道。我院NSICU抗感染药物DDD_s月排名中氟康唑持续数月位居第一,为加强NSICU合理用药,降低AUD,本文拟通过调查医院NSICU氟康唑DDD_s对本病区AUD的影响,为临床合理应用抗真菌药物,降低AUD提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从医院信息系统(HIS)中调取2018年8月1日~2019年10月31日NSICU所有使用抗菌药物名称、

规格、数量、出院人数、住院总天数等相关数据。

1.2 DDDs 与 AUD 的计算方法

依据原卫生部抗菌药物临床应用监测网公布的限定日剂量(defined daily dose, DDD)值,确定各种抗菌药物使用 DDD 值,未公布的抗菌药物 DDD 按照药品说明书常用最大剂量确定;某抗菌药物 DDDs = 某抗菌药物消耗量 ÷ 某抗菌药物 DDD, AUD = 累积所有用抗菌药物的 DDDs ÷ 同期收治患者人天数 × 100;同期收治患者人天数 = 同期出院患者人数 × 同期患者平均住院天数。

1.3 统计分析

设氟康唑 DDDs 为自变量, AUD 为因变量,通过 SPSS 21.0 软件采用线性和对数回归法及 Pearson 相关系数法分别进行两变量趋势和相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSICU 的 AUD 及趋势

2018 年 8 月~2019 年 10 月共 15 个月 NSICU 的 AUD 在 172~303 之间,2019 年 2 月最高,2019 年 8 月最低,见表 1。15 个月按时间顺序进行趋势分析(线性回归),AUD 呈下降趋势($R^2 = 0.564, P = 0.001$)。

表 1 2018 年 8 月~2019 年 10 月 NSICU 抗菌药物使用强度

月份	AUD	月份	AUD	月份	AUD
2018-08	287.22	2019-01	243.41	2019-06	247.10
2018-09	277.65	2019-02	303.02	2019-07	202.68
2018-10	266.02	2019-03	242.94	2019-08	171.86
2018-11	252.79	2019-04	226.60	2019-09	241.72
2018-12	250.39	2019-05	234.19	2019-10	198.61

2.2 NSICU 的氟康唑 DDDs 及趋势

2018 年 8 月~2019 年 10 月共 15 个月 NSICU 的氟康唑 DDDs 在 22~312 之间,2018 年 9 月最高,2019 年 8 月最低,见表 2。15 个月按时间顺序进行趋势分析(对数回归),氟康唑 DDDs 呈下降趋势($R^2 = 0.310, P = 0.031$)。

表 2 2018 年 8 月~2019 年 10 月 NSICU 氟康唑用药频度

月份	DDD _s	月份	DDD _s	月份	DDD _s
2018-08	244	2019-01	110	2019-06	131
2018-09	312	2019-02	289	2019-07	93
2018-10	63	2019-03	55	2019-08	22
2018-11	86	2019-04	30	2019-09	119
2018-12	210	2019-05	121	2019-10	91

2.3 NSICU 的氟康唑 DDDs 与 AUD 相关性

Pearson 相关性分析显示,氟康唑 DDDs 与 AUD

的相关系数 $r = 0.739, P = 0.002$,呈显著相关,见图 1。

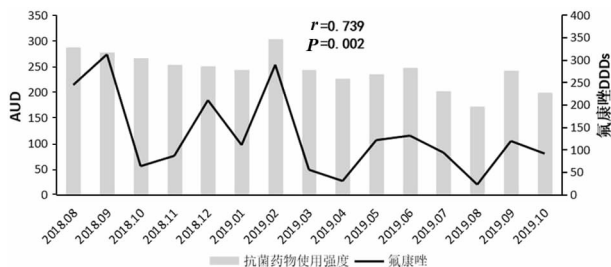


图 1 NSICU 的氟康唑用药频度与抗菌药物使用强度相关性

3 讨论

从表 1 结果显示,NSICU 的 AUD 在 2018 年 8~12 月均较高,在 250 以上,医院内控标准要求控制在 144 以下,该病区远高于内控规定标准。NSICU 的 AUD 偏高与多种因素有关:该病区为扩建的新病区,床位数较前有所增加;医院急诊开通了抢救重症外伤和卒中绿色通道,且收治患者中有一部分为外院救治效果不佳的重症感染患者;NSICU 患者病情重,在治疗过程中常使用气管切开等侵入性操作和复杂的手术^[3-7];患者出现多重耐药情况;患者病情严重需联合使用多种抗菌药物。由于以上情况使得 NSICU 抗菌药物的总用药频度增加,AUD 偏高。2019 年医院开始注意监测 NSICU 抗菌药物使用情况,并由临床药师定期将监测信息反馈给医生,提高医生对抗菌药物合理使用的重视,AUD 呈明显下降趋势($P < 0.05$)。

从表 2 可见,2018 年 9 月的氟康唑 DDDs 最高为 312,次高为 2019 年 2 月的 289,可能存在氟康唑用量过大的情况。影响氟康唑 DDDs 的原因可能包括没有严格掌握氟康唑预防和经验性治疗的适应证,氟康唑用量、疗程不合理等。念珠菌引起的侵袭性感染是医院感染的主要病原真菌之一,病死率高^[8]。氟康唑主要用于念珠菌感染,中国重症患者侵袭性念珠菌感染的多中心前瞻性观察研究(China-SCAN)显示在中国重症患者侵袭性念珠菌感染中,白色念珠菌占 41.8%^[9]。根据 2016 年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)念珠菌临床实践指南,应用氟康唑应注意:①ICU 内应用氟康唑无论是预防还是经验性治疗侵袭性念珠菌病,强调用于高危患者,如果没有高危因素,没有临床症状,不推荐应用氟康唑;②指南中强调呼吸道中分离到的念珠菌通常是定植菌,很少会引起侵袭性念珠菌病,不需要对其进行抗真菌治

疗^[10],所以不能只根据痰培养的单一阳性结果就考虑使用氟康唑,而是要结合患者的临床表现、影像学诊断以及包括G试验(血清1,3-β-D葡聚糖检测)和GM试验(血清半乳甘露聚糖抗原检测)等这些真菌感染的辅助检查手段并注意结合评估感染风险来综合判断;③氟康唑的用量应根据真菌感染的性质和严重程度确定;④光滑念珠菌和克柔念珠菌以及曲霉菌对氟康唑天然耐药,注意合理选择氟康唑使用。过度使用现有的抗真菌药物有助于耐药性扩散,需要对现有的抗真菌药物进行更好地管理,以确保其治疗的有效性^[11]。通过临床药师的监测和反馈,加强了临床医师对抗真菌药物合理使用的认识 and 关注,氟康唑 DDDs 呈下降趋势($P < 0.05$)。

由 Pearson 相关性分析显示(图 1),AUD 与氟康唑 DDDs 显著相关。表 1 和表 2 显示,AUD 排名前两位的分别是 2018 年 8 月和 2019 年 2 月,这两个月氟康唑的 DDDs 也很高,2019 年 8 月 AUD 最低,当月氟康唑 DDDs 也是 15 个月中最低。每月按顺序进行趋势分析,AUD 和氟康唑 DDDs 均呈下降趋势。由此可见,抗真菌药物氟康唑使用可能会影响到 AUD。同时,图 1 显示 AUD 和氟康唑 DDDs 仍有一部分趋势是相反的,提示影响 NSICU 的 AUD 的因素较多,不仅与氟康唑 DDDs 相关,与该病区患者病情危重、多重耐药感染、患者总住院天数以及其他抗菌药物的使用等多因素相关,例如碳青霉烯类药物美罗培南。颅内感染是神经外科收治重症感染和术后感染并发症常见的疾病,因存在血脑屏障,许多抗菌药物在脑脊液和脑组织中达不到有效治疗浓度,使得抗感染治疗困难^[12,13],美罗培南可透过血脑屏障,因此在 NSICU 使用广泛,其使用量对 AUD 也有一定影响,且美罗培南治疗颅内感染一般疗程较长、剂量较大,有的患者会继发二重感染使用抗真菌药物,又会增加氟康唑的 DDDs。

综上所述,氟康唑 DDDs 可能对 AUD 有一定影响。当然 AUD 可能也受其他抗菌药物 DDDs 的影响,并与病区患者病情危重程度、意识障碍、昏迷、高龄、合并基础疾病、侵入性操作、多重耐药感染、抗菌药物剂量大疗程长等多种高危因素相关。对于高危患者,是否采取预防性和经验性抗真菌治疗,医生应慎重判断,结合相关检查结果规范使用。影响 NSICU 的 AUD 因素很多,是复杂的、多因素的,本文仅对氟康唑 DDDs 单一因素做了 AUD 相关性研究,存在一定的局限性,仍不清楚氟康唑 DDDs 在多因

素相关性分析中对 AUD 的权重大小,有待今后进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 胡素佩,陈琳,许小敏,等. ICU 常见革兰阴性菌的耐药性与抗菌药物使用强度相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11):2453-2455
- 2 李新芳,顾华芳,顾永华,等. 肠杆菌科细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1):16-18
- 3 Murthy SB, Moradiya Y, Shah J, et al. Nosocomial infections and outcomes after intracerebral hemorrhage: a population-based study[J]. Neurocrit Care, 2016, 25(2):178-184
- 4 Titsworth WL, Hester J, Correia T, et al. Reduction of catheter-associated urinary tract infections among patients in a neurological intensive care unit: a single institution's success[J]. J Neurosurg, 2012, 116(4):911-920
- 5 Buffet-Bataillon S, Saunders L, Campillo-Gimenez B, et al. Risk factors for neurosurgical site infection after neurosurgery in Rennes, France: Comparison of logistic and Cox models [J]. Am J Infect Control, 2013, 41(12):1290-1292
- 6 Turkovic TM, Lukic A, Pazur I, et al. The impact of tracheotomy on the clinical course of ventilator-associated pneumonia[J]. Acta Clin Croat, 2016, 55(1):100-109
- 7 Chadi SA, Kidane B, Britto K, et al. Incisional negative pressure wound therapy decreases the frequency of postoperative perineal surgical site infections: a cohort study[J]. Dis Colon Rectum, 2014, 57(8):999-1006
- 8 袁莉莉,李光辉. 美国感染病学会 2016 年更新版念珠菌病处理临床实践指南解读[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(4):521-528
- 9 Cui N, Wang H, Su L, et al. Initial therapeutic strategy of invasive candidiasis for intensive care unit patients: a retrospective analysis from the China-SCAN study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):93
- 10 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4):e1-50
- 11 Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security[J]. Science, 2018, 360(6390):739-742
- 12 Shi ZH, Xu M, Wang YZ, et al. Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients[J]. Br J Neurosurg, 2017, 31(1):5-9
- 13 Grannan BL, Yanamadala V, Venteicher AS, et al. Use of external ventriculostomy and intrathecal anti-fungal treatment in cerebral mucormycotic abscess [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(10):1819-1821

(2020-01-05 收稿 2020-04-20 修回)