· 调查报告与分析 ·

三级医院碳青霉烯类抗菌药物应用现状分析

赵颖波[1], 屈晓远[2], 尹畅[1], 卢秀芳[2], 张卓[2], 尹爱田[2]

【摘　要】**目的** 通过对 2011—2014 年全国 151 所三级甲等综合医院住院患者应用碳青霉烯类抗菌药物的现状及趋势进行分析, 发现临床使用问题, 并为控制耐药菌发展提供建议。**方法** 从国家抗菌药物临床应用监测网提取数据, 按照世界卫生组织推荐的药物解剖学、治疗学及化学分类体系标准分类, 利用药物利用研究方法, 从使用情况和经济负担 2 个维度进行分析。**结果** 2011—2014 年, 151 所医院碳青霉烯类药物使用量和金额年增长率分别为 17.67 % 和 18.66 %, 占比最多的是美罗培南(每年 > 50 %)。每年使用强度最高的药物是美罗培南, 其次是亚胺培南/西司他丁。限定日费用较高的药物是比阿培南, 其次是帕尼培南。东部和中部使用强度最大的均是美罗培南, 其次是亚胺培南/西司他丁, 东、中、西部地区用药高峰出现在每年的第 1 季度和第 4 季度。东北地区用药高峰出现在第 1 季度和第 3 季度。**结论** 三级医院及重点地区存在一定程度的耐药风险, 监管仍需加强。

【关键词】碳青霉烯类抗菌药物; 抗菌药物临床应用; 地区差异

中图分类号:R 978.1　**文献标志码:**A　**文章编号:**1001-0580(2018)02-0285-05　**DOI:**10.11847/zgggws1116616

Clinical application of carbapenem antibiotics in tertiary general hospitals: a cross-sectional study

ZHAO Ying-bo*, QU Xiao-yuan, YIN Chang, et al (*Institute of Hospital Administration, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of* China, *Beijing* 100191, China)

【**Abstract**】**Objective** To analyze the status and trend of clinical application of carbapenem antibiotics in grade A tertiary general hospitals in China between 2011 – 2014 for promoting rational clinical drug usage and the control of drug-resistant bacteria. **Methods** We collected relevant data from the national surveillance network for clinical application of antibacterial drugs and all the clinically applied antibiotics were categorized according to Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes recommended by World Health Organization (WHO). We examined clinical application of carbapenem antibiotics and economic burden in relation to the antibiotics usage. **Results** The amount of carbapenem antibiotics clinically used and cost related to the usages increased by 17.67 % and 18.66 % in 151 grade A tertiary general hospitals across China during the period, with the highest increased rate for meropenem (> 50 %/per year). The clinically used carbapenem antibiotics with the largest amount and the highest cost is meropenem, followed by imipenem and cilastain. The carbapenem antibiotics with highest cost for defined daily dose is biapenem, followed by panipenem/betamipron. During the period, the clinically applied carbapenem antibiotics with the highest antimicrobial use density is meropenem for the hospitals in eastern and central regions of China, followed by imipenem and cilastain. The seasons with higher carbapenem antibiotics application are the first and the fourth quarter of a year for the hospitals in eastern, central and western regions and are the first and the third quarter of a year for hospitals in northeastern regions of China. **Conclusions** The risk for the occurrence of drug resistance exists to some extent for tertiary general hospitals and hospitals in some key regions in China and supervision and management on clinical usage of carbapenem antibiotics should be strengthened for these hospitals.

【**Key words**】carbapenem antibiotics; clinical usage of antibiotics; regional difference

由人类不合理应用抗菌药物所带来的细菌耐药发展已成为全球健康的重大挑战。我国政府一直关注细菌耐药问题, 在最新出台的《国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》(国卫办医发[2017]10 号)中, 提出对碳青霉烯类抗菌药物实施严格管理措施[1]。碳青霉烯类抗菌药物被誉为"最后一道防线", 是治疗产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)耐药菌的主要选择[2]。近年来, 由于耐药菌的不断发展, 肺炎克雷伯菌与鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率有显著上升[3], 已严重威胁到临床用药与健康安全。在我国, 三级医院患者接诊量大, 危重症者较多, 有必要分析碳青霉烯类抗菌药物在三级医院应用现状及趋势, 为促进临床合理用药, 控制耐药菌发展提供建议。为此本研究对 2011 年 1 月—2014 年 12 月全国 151 所三级综合医院住院患者碳青霉烯类抗菌药物应用情况进行分析, 结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　资料来源　本研究数据资料来源于国家抗菌药物临床应用监测网(Center for Antibacterial Surveillance,

作者单位:1. 国家卫生计生委医院管理研究所 信息中心 北京 100191; 2. 山东大学医药卫生管理学院 国家卫生与计划生育 委员会卫生经济与政策研究重点实验室 健康领域社会风险预测治理协同创新中心

作者简介:赵颖波(1978 –), 女, 黑龙江人, 助理研究员, 硕士, 研究方向: 卫生政策与医院管理。

通信作者:尹爱田, E-mail: yaitian@sdu.edu.cn

数字出版日期: 2018 - 02 - 28 09:27

数字出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180228.0927.018.html

CAS）中 2011 年前加入的 192 所“监测网中心成员单位”，剔除缺失个别季度住院人天数数据的医院 41 所，剩余 151 所。151 所医院分属 30 个省（市、自治区），主要收集的数据为不同省份每季度住院患者抗菌药物通用名、规格、金额、用量、收治人天数等信息。统计时间为 2011 年 1 月—2014 年 12 月。

1.2 方　法

1.2.1 分类方法　药物分类按照世界卫生组织药物统计方法整合中心指定并定期发布的药物解剖学、治疗学及化学（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）分类体系标准[4]，碳青霉烯类抗菌药物 ATC-4 编码为 J01DH，我国医院使用品种包括美罗培南（ATC5 编码为 J01DH02），厄他培南（J01DH03），比阿培南（J01DH05），亚胺培南/西司他丁（J01DH51）和帕尼培南（J01DH55）。药物使用剂量的度量单位为 ATC 分类体系推荐的限定日剂量（defined daily dose, DDD）。限定日剂量是指为达到主要治疗目的用于成人的平均日剂量，是药物利用研究中最常用的度量单位[5]。药品 DDD 值按照 2011 年 4 月发布的《卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及 DDD 值》[6]进行统一核对。151 所医院的地区分布按照《中国统计年鉴 – 2011》[7]分类方法，分属四大区域：东部，中部，西部和东北。东部包括北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东和海南等 10 个省、直辖市；中部包括山西、安徽、江西、河南、湖北、湖南等 6 个省；西部包括内蒙古、重庆、广西、四川、贵州、云南、陕西、甘肃、青海、宁夏、新疆等 12 个省、自治区和直辖市；东北包括黑龙江、吉林和辽宁等 3 个省。

1.2.2 统计指标　根据药物利用分析方法，从药物使用情况和经济负担两个维度进行分析。使用情况用累计 DDD 数[8]和抗菌药物使用强度（antibiotics use density, AUD）[9]2 个指标进行衡量。DDDs 可反映不同年度的用药动态和用药结构情况，DDDs 越大，说明该药的使用频率越高，对该药的倾向性越大[8]。AUD 主要用于测算住院人群暴露于抗菌药物的广度和强度，测算单位用 DDD 每 100 患者每天（DDD/100 inpatient days, DDD/100 ID）表示。计算公式如下：DDDs = 抗菌药物消耗量（g）/该药的 DDD 值 AUD = DDDs × 100/同期收治患者人天数。金额负担用使用金额和限定日费用（Defined Daily Cost, DDc）[8]2 个指标进行测算。使用金额是抗菌药物在某个时期（1 年或 1 季度）消耗的总金额，限定日费用代表的是药品的总体价格水平，表示患者应用该药的平均日费用，其值越大，说明患者的经济负担越大。计算公式如下：DDc = 抗菌药物销售总金额（元）/该药的 DDDs 值。

1.3 统计分析　所有统计数据通过 Excel 2007 进行整理，采用 SPSS 20.0 进行数据分析。对所有数据以年和季度为时间轴单位进行纵向趋势分析，以地区分布为单位进行横向比较分析。分析方法主要为描述性分析。

2 结　果

2.1 碳青霉烯类抗菌药物年度使用频度（DDDs）、用药金额和模式分析（表 1～3）　2011 — 2014 年，151 所医院碳青霉烯类抗菌药物 DDDs 和使用金额占比逐年增加，2014 年的指标相比 2011 年占比增长了将近 2 倍。DDDs 年平均增长率（average annual growth rate, AAGR）为 17.67 %，使用金额的 AAGR 为 18.66 %，同期全部抗菌药物 DDDs 的 AAGR 为– 3.20 %，使用金额的 AAGR 为– 3.39 %（见表 1）。151 所医院使用的碳青霉烯类抗菌药物中，DDDs 和使用金额占比最多的是美罗培南（J01DH02），2 个指标的占比每年都〉50 %，第 2 位的是亚胺培南/西司他丁（J01DH51），2 个指标的占比每年〉30 %，使用最少的是厄他培南（J01DH03）（见表 2、3）。

表 1　碳青霉烯类抗菌药物整体年度使用及占比情况（DDD，万元）

年度	碳青霉烯类抗菌药物 DDDs	增长率（%）	总抗菌药物 DDDs（J01）	占比（%）	碳青霉烯类抗菌药物费用	增长率（%）	总抗菌药物费用（J01）	占比（%）
2011	1 616 611.33		58 177 380.90	2.78	94 637.91		1 108 094.41	8.54
2012	1 818 199.40	12.47	49 810 658.80	3.65	103 877.47	9.76	815 805.03	12.73
2013	2 151 704.73	18.34	50 137 067.69	4.29	119 473.81	15.01	849 061.06	14.07
2014	2 633 938.07	22.41	52 763 728.92	4.99	158 099.49	32.33	999 259.96	15.82

表 2　不同品种碳青霉烯类抗菌药物年累计 DDD 数变化情况（DDD，%）

药物名称	2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	费用	比例	费用	比例	费用	比例	费用	比例
美罗培南	52 081.11	55.04	52 457.72	50.50	61 525.19	51.50	82 270.24	52.07
厄他培南	786.90	0.83	1 204.05	1.16	2 127.91	1.78	1 687.01	1.07
比阿培南	5 736.64	6.06	12 347.96	11.89	13 596.45	11.38	20 339.22	12.87
亚胺培南/西司他丁	31 545.76	33.33	34 119.95	32.85	37 857.66	31.69	48 886.27	30.94
帕尼培南	4 487.50	4.74	3 747.80	3.61	4 366.60	3.65	4 812.35	3.05

表 3　不同品种碳青霉烯类抗菌药物年费用变化情况(万元, %)

药物名称	2011 年		2012 年		2013 年		2014 年	
	DDDs	比例	DDDs	比例	DDDs	比例	DDDs	比例
美罗培南	844 728.44	52.25	928 990.20	51.09	1 076 563.45	50.03	1 334 932.03	51.02
厄他培南	20 456.00	1.27	31 209.00	1.72	55485.00	2.58	46 425.00	1.77
比阿培南	60 721.25	3.76	133 502.96	7.34	171 966.75	7.99	254 965.75	9.75
亚胺培南/西司他丁	620 187.46	38.36	669 260.49	36.81	784 047.53	36.44	909 500.43	34.76
帕尼培南	70 518.63	4.36	55 236.75	3.04	63 642	2.96	70 411.75	2.69

2.2　碳青霉烯类抗菌药物季度使用频度（DDDs）、用药金额、强度和限定日费用（DDc）趋势分析（图 1～4）　从图 1 看出，2011—2014 年碳青霉烯类抗菌药物 DDDs 使用趋势表现出季节变化规律，从 2012 年第 2 季度开始出现大幅周期性上涨，至 2014 年第 4 季度涨幅达到 83.79 %，每年的第 2 和第 4 季度为用量高峰期。图 2 所示，151 所医院住院患者碳青霉烯类抗菌药物使用金额从 2012 年第 1 季度开始大幅增长，并在 2012 年的第 2 季度和 2014 年的第 1 季度出现 2 个小高峰，但没有呈现出 DDDs 变化趋势那样的季节规律。从图 3 看出，不同种类的碳青霉烯类抗菌药物使用强度总体上都呈上升趋势，但有不同的变化规律。使用强度一直最高的是美罗培南（J01DH02），其在每年的第 4 季度都会出现 1 个强度高峰。位于使用强度第 2 位的是亚胺培南/西司他丁（J01DH51），其没有明显的变化趋势，变化幅度也不是特别大。涨幅比较大的是厄他培南（J01DH03）、比阿培南（J01DH05）和帕尼培南（J01DH55）。其中比阿培南在 2012 和 2013 年的第 2 季度使用强度较强。由图 4 可见，限定日费用较高的碳青霉烯类抗菌药物是比阿培南（J01DH05），其次是帕尼培南（J01DH55），第 3 和第 4 位分别是美罗培南（J01DH02）和亚胺培南/西司他丁（J01DH51），最少的是厄他培南（J01DH03）。

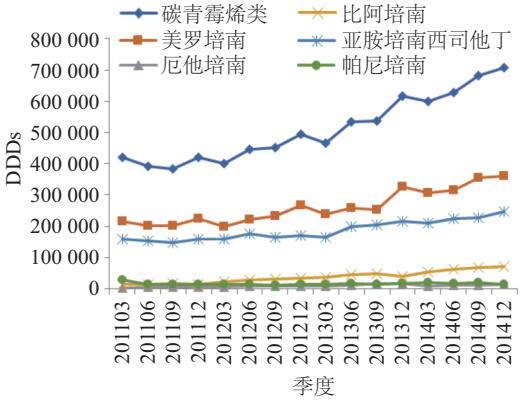

图 1　碳青霉烯类抗菌药物 DDDs 季度变化情况

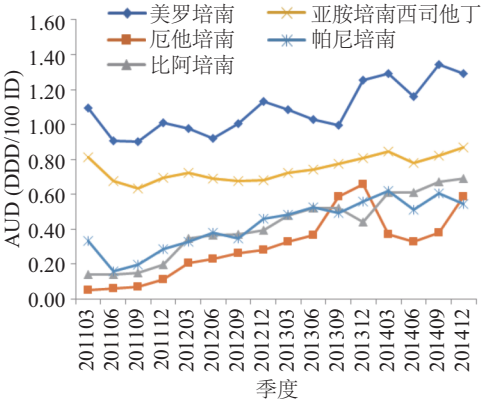

图 3　不同碳青霉烯类抗菌药物使用强度变化情况

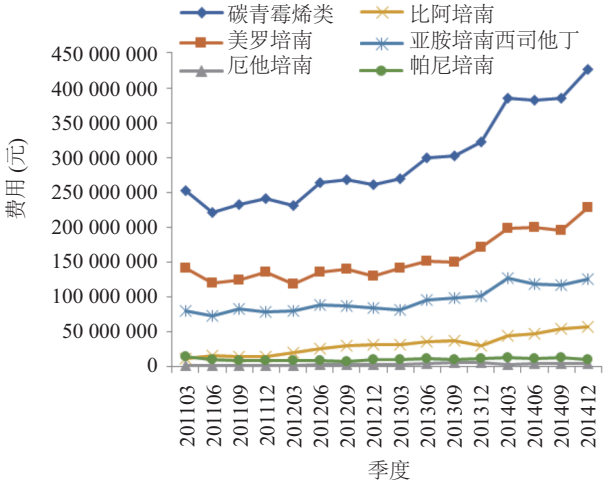

图 2　碳青霉烯类抗菌药物使用金额变化情况

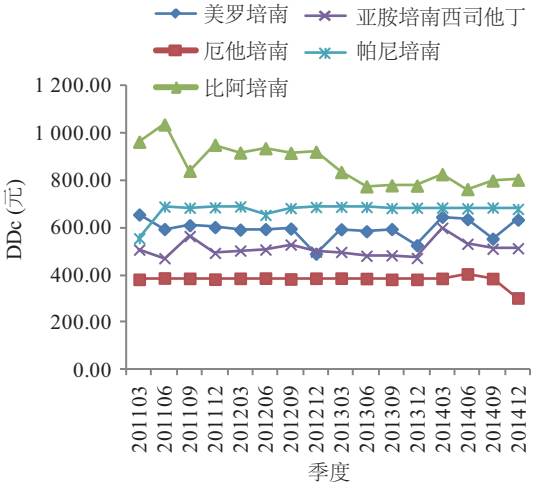

图 4　不同种类碳青霉烯类抗菌药物 DDc(元)变化情况

2.3　不同地区碳青霉烯类抗菌药物使用情况的年度和季度差异（图 5～6）　由于各地区样本医院的数量不同，药物使用量 DDDs 不具有可比性，本研究使用 AUD 强度指标进行比较。强度指标主要是测算一个地区的住院患者在一个时间内暴露于碳青霉烯类抗菌药物的广度和强度。从图 5 可以看出，2011 — 2014 年东部和中部使用强度最大的均是美罗培南，其次是亚胺培南/西司他丁，数据统计期间东部地区美罗培南的使用强度平均为 1.36 DDD/100 ID，使用强度高于其他地区，中部地区样本医院从 2012 年开始不再使用厄他培南。西部地区使用强度最大的分别是 2011 年的美罗培南，2012 年的亚胺培南/西司他丁，2013 年的帕尼培南和 2014 年的厄他培南，从 2012 年开始美罗培南使用强度一直居于第 2 位。东北地区美罗培南和比阿培南的使用强度较大。从图 6 可以看出，东部地区碳青霉烯类抗菌药物使用强度远远超过其他 3 个地区。4 个地区的变化趋势都是先大幅下降后逐渐上升。东部地区从 2011 年第 3 季度开始出现周期性上涨，主要用药高峰出现在每年的第 1 季度和第 4 季度。中部地区从 2011 年的第 2 季度开始上涨，主要用药高峰与东部地区相一致。东北地区从 2011 年的第 4 季度开始上涨，主要用药高峰出现在第 1 季度和第 3 季度。西部地区增长相对其他 3 个地区滞后，从 2012 年的第 3 季度开始上涨，增长速度较快，主要用药高峰在第 4 季度和第 1 季度。

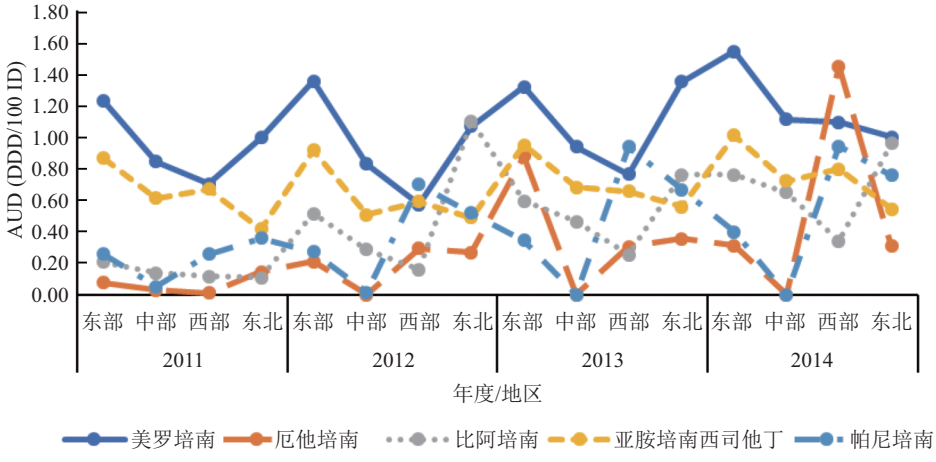

图 5　不同地区不同种类碳青霉烯类抗生素使用强度情况

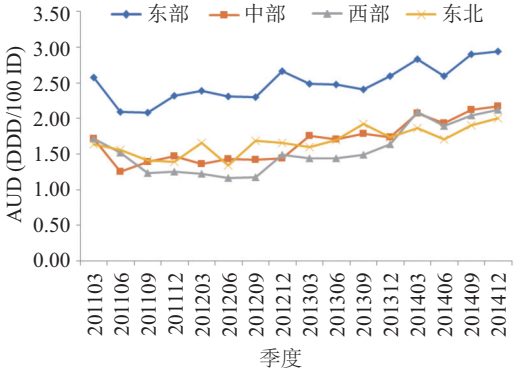

图 6　不同地区碳青霉烯类抗菌药物 AUD 季度变化情况

3　讨　论

自 2011 年，原卫生部发布文件决定重点在二级以上公立医院实行 3 年抗菌药物临床应用专项整治活动，至 2014 年，活动效果显著，全国多地文献报道抗菌药物使用强度和 DDDs 下降明显[10–12]，与本研究一致。但 2011—2014 年 151 所三级甲等公立医院住院患者使用碳青霉烯类抗菌药物 DDDs、费用和使用强度却逆势上涨，这与相关文献报道结果一致[13–15]。碳青霉烯类抗菌药物总 DDDs、费用和使用强度增加原因可能有以下几点：一是三级医院病床不断增加，危重病症患者人数的增长，二是耐药菌的不断增加需要加大给药剂量以施行有效治疗，三是随着大多数抗菌药物使用量因为专项整治活动控制而减少，在当前补偿机制不健全的情况下，医院为平衡收支，可能会存在加强使用贵重药品的情况；四是监管机构（包括卫生行政部门与医院自身）对药物合理应用的监管尚有欠缺。2011—2014 年，按照 ATC-5 分类的美罗培南和亚胺培南/西司他丁是参与调查的医院碳青霉烯类药物中总 DDDs、金额最多和强度最强的两种药物，这与国内多地研究报道一致[14–16]。一个很重要的原因是亚胺培南和美罗培南上市时间较早，其中亚胺培南 1985 年上市，美罗培南 1994 年上市，是获得临床评价较高的两个品种。DDc 较高的是比阿培南，比阿培南与其他已上市的碳青霉烯类药物相比，肾毒性几乎为零，抗菌谱广，抗菌活性强，是更安全、有效的碳青霉烯类药物[17]，上市较晚，价格较贵。

纵向结果显示，2011—2014 年不同种类碳青霉烯类抗菌药物的 DDDs，使用金额和强度都随着季

度出现明显增长趋势，DDDs 和使用金额增长幅度最大的是美罗培南，可能的原因有以下几点：一是国内上市的碳青霉烯类抗菌药物多为进口药物，只有美罗培南在国内投入生产，相对其他药物更易获取；二是医院感染以铜绿假单细胞、不动杆菌和肺炎克雷伯菌属等革兰阴性杆菌为主，美罗培南对革兰阴性杆菌的活性强于亚胺培南/西司他丁[18]。按照地区分布横向比较来看，东部地区使用强度最高，中部其次，而较高的强度反映的是某些药物的集中使用，而这又会带来一定程度的耐药。2014 年全国细菌耐药监测报告[19]指出，肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南或厄他培南任一药物的耐药率高于全国水平的 11 个省市中，有 6 个在东部地区，4 个在中部地区。大肠埃希菌对亚胺培南、美罗培南或厄他培南任一药物的耐药率高于全国水平的 12 个省市中，5 个是东部地区，4 个是中部地区，铜绿假单胞菌对亚胺培南或美罗培南任一药物的耐药率高于全国水平的 12 个省市中，6 个属于东部地区，3 个属于中部地区。尤其是在卫生资源相对集中，重症患者较多的北京、上海地区，一些细菌对碳青霉烯类耐药率较高。因为所提取的数据库中没有患者病案的相关信息，无法对用药适宜性进行评估，但从宏观角度分析考察碳青霉烯类抗菌药物在不同地区使用的使用现状，具有一定的地区用药现状代表性。而不同地区药物使用结构的不同在一定程度上也与当地的病源结构，细菌耐药和环境等有关，有利于当地卫生部门、医疗机构了解药物利用情况，从而综合细菌耐药现状，制定决策对合理用药进行有效监管与干预。

由本研究结果可知，我国使用碳青霉烯类抗菌药物的现状不容乐观，不仅加大患者医疗负担，还有增强耐药性的可能。在政策文件的指导下，各级卫生计生行政部门及医疗机构如何根据地区患者及用药特征，施行主动有效的干预，开展细菌耐药性监测，定期向临床总结报告细菌耐药性监测结果以及菌谱情况和细菌耐药性的变迁[20]，在科学评估的基础上精准用药，在确保疗效的前提下延缓耐药性的进一步发展，仍是当下需要关注的焦点。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生与计划生育委员会办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知 [Z]. 2007–02–27.

[2] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(8): 742 – 750.

[3] 胡付品. 2005—2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测网 5 种重要临床分离菌的耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(1): 93 – 98.

[4] World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology [EB/OL]. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (2016–12-19)

[5] Monnet DL. Measuring antimicrobial use: the way forward[J]. Clinical Infectious Diseases An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2007, 44(5): 671 – 673.

[6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 卫生部抗菌药物临床应用监测网药品字典及 DDD[Z]. 2011–04–01.

[7] 中华人民共和国国家统计局.《中国统计年鉴–2011》[M]. 中国统计出版社, 2011.

[8] 屈晓远, 尹畅, 董盼盼, 等. 三级甲等医院抗菌药物管理政策干预影响[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(7): 1038 – 1044.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国抗菌药物临床应用管理和细菌耐药现状[Z]. 2016.

[10] Lin H, Dyar OJ, Rosales-Klintz S, et al. Trends and patterns of antibiotic consumption in Shanghai municipality, China: a 6 year surveillance with sales records, 2009–14[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016, 71(6): 1723 – 1729.

[11] Bao L, Peng R, Wang Y, et al. Significant reduction of antibiotic consumption and patient 's costs after an action plan in China, 2010-2014[J]. PloS ONE, 2015, 10(3): e0118868.

[12] Sun J, Shen X, Li M, et al. Changes in patterns of antibiotic use in Chinese public hospitals (2005 – 2012) and a benchmark comparison with Sweden in 2012[J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2015, 3(2): 95 – 102 (in Chinese).

[13] 陈世才, 孙文芳, 李海燕, 等. 北京等六地区三级医院抗菌药物临床应用专项整治活动效果分析[J]. 中国药房, 2015, 26(29): 4041 – 4044.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 蔡木禹, 周燕琼, 庄旭森, 等. 粤东潮汕地区三级医院特殊使用级抗菌药物应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(7): 944 – 947.

[17] 黄金竹, 母连军. 碳青霉烯类抗生素的研究概括[J]. 国外医药抗生素分册, 2007, 28(4): 145 – 154.

[18] 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.

[19] 中华人民共和国卫生与计划生育委员会合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2014 年全国细菌耐药监测报告[R]. 2016, 13(2): 3–8.

[20] 李玉梅, 安宏志. 医院细菌分离培养及药敏试验结果分析[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(3): 383 – 384.

收稿日期: 2017 - 08 - 25　（吴少慧编校）