

狗的实验中,显示其能够抑制精子的发生,但说明书中也提示,并没有证据丙咪嗪会影响人类精子的生成和成熟;盐酸氟西汀在大鼠的实验中,其可以导致睾丸毒性、包括睾丸变性和坏死,附睾的空泡化和精子减少症,睾丸和附睾显微病变,但说明书中没有关于动物研究结果与人类之间关系的陈述;马来酸曲米帕明在动物实验中提示会导致睾丸毒性,表现为非特异性的生精小管变性,同样没有提示关于此结果与人类精子的生成和成熟之间关系。

表2 抗抑郁药物对动物精子生成和成熟的影响

药品名	动物实验结果	对人类精子生成的影响			
		A ^a	B ^b	C ^c	D ^d
丙咪嗪	生精小管的萎缩,停止射精(狗)		B		
马来酸曲米帕明	生精小管变性(非特异性)				D
盐酸氟西汀	睾丸变性及坏死,附睾空泡化,精子减少症,睾丸和附睾显微病变(大鼠)				D

注: A: 可能会影响人类精子的生成和成熟; B: 动物实验结果与人类精子的生成和成熟无关; C: 尚缺乏相关资料证明其是否影响人类精子的生成和成熟; D: 没有任何关于动物研究结果与人类之间关系的陈述

3 讨论

抑郁症又称抑郁障碍,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,是心境障碍的主要类型。临床可见心境低落与其处境不相称,情绪的消沉可以从闷闷不乐到悲痛欲绝、自卑抑郁,甚至悲观厌世,可有自杀企图或行为。抑郁症具有发病率高、复发率高、致残率高等特点,现已上升为世界第二大疾病。抗抑郁药物作为治疗抑郁障碍的主要手段,但令人遗憾的是药物治疗成功率不到80%,同时还会带来许多副作用,极大地限制了抗抑郁药物的研发。很多药物能够顺利的通过体外实验和动物实验,但进行到临床试验时都会因为毒性大或不良反应多而被终止^(8,9)。

众多文献报道了抗抑郁药物对精子生成的影响,但均来自医学文献、药物流行病学研究,或是文献综述,以及个例报道等,难免有片面性。据各国药品监管部门,均要求在药品说明书编制时,必须提供药物是否影响人类精子生成及成熟影响的相关内容;在药品说明书中的临床前研究部分,还须提供药物对动物精子生成及成熟的影响的相关内容。再者,说明

书由政府监管部门审核并批准的法律文书,与医学文献相比,信息更全面、更具权威性。因此,药品说明书是研究药物影响精子生成和成熟的良好信息来源。

本文系统检索了FDA收录的处方药说明书,分析抗抑郁药物对人类、动物精子发生和成熟的干扰。在截至2016.5.31 FDA收录的抗抑郁药物说明书中,盐酸帕罗西汀等5种药物会影响人类及动物精子的生成与成熟,而盐酸氟西汀等3种药物仅干扰动物精子的发生与成熟。本研究内容对政府食药监部门的审批和监管提供了信息,同时也为新药研发机构抗抑郁药物开发提供了参考。另外,本研究为基础研究人员提供了影响精子生成和成熟的抗抑郁药物清单,利于其后的机制研究;也便于临床医生、药师给患者用药提供相应的信息。

参考文献

- (1) 朱宇章,胡贤,刘力,等. 舍曲林合并心理治疗对青少年抑郁的疗效研究(J). 使用药物与临床, 2012, 15(3): 145-147.
- (2) 董玉兰,杨菊兰,何启娟,等. 兰州地区部分地级干部和正高知识分子焦虑、抑郁状况及影响因素分析(J). 甘肃医药, 2014, 33(12): 881-884.
- (3) 李名石,任瑜,杨悦. 美国药品说明书管理研究(J). 中国药物警戒, 2014, 12(11): 739-745.
- (4) 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药物生殖毒性研究技术指导原则(J). 2006.
- (5) US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Reproductive and developmental toxicities-Integrating study results to assess concerns. (EB/OL). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/guidances/ucm079240.pdf>. 2001-09/2016-5-31
- (6) 周再丽,贾平. 抗抑郁药物及其临床应用(J). 中国医刊, 2004, 39(6): 47-50.
- (7) US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Pregnancy, Lactation and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format. Draft guidance. (EB/OL). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/guidance-compliance/Regulatory%20Information/Guidances/UCM425398.pdf>. 2014-12/2015-6-31
- (8) 詹连香,张海涛,吴淑霞. 精神专科医院抗抑郁药应用分析(J). 海峡药学, 2016, 28(7): 252-254.
- (9) 张建忠,柯樱,沈佳琳. 抗抑郁药的研发进展及市场情况. 上海医药, 2014, 35(21): 66-70.

清洁手术围手术期抗菌药物预防使用 PDCA 模式干预效果评价

陈丰庆(厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

摘要: 目的 探讨规范清洁手术围手术期抗菌药物预防使用的方法,为其合理使用提供指导。方法 回顾性调查某院2012年4~6月及2015年1~3月清洁手术病例抗菌药物预防使用情况。结果 经PDCA循环干预后,清洁手术围手术期抗菌药物预防使用率由34.2%降至18%($P < 0.01$),品种选择合理率由73.3%升至93.8%($P < 0.01$),给药时机合理率由48.9%升至81.3%($P < 0.01$),预防用药疗程合理率由33.3%升至77.1%($P < 0.01$),平均预防用药时间由2.91天降至1.5天($P < 0.01$),干预前后有显著性差异。结论 PDCA循环干预能够显著提高清洁手术围手术期抗菌药物预防用药水平。

关键词: 清洁手术; 围手术期; 抗菌药物; PDCA
 中图分类号: R95 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2017)-07-1099-0231-03

抗菌药物滥用是个全球性的难题,我国尤甚。平均每人每年使用 138g 抗菌药物,是美国的 10 倍,97% 的手术患者给予抗菌药物治疗,住院患者抗菌药物处方率为 80%,而 WHO 推荐的抗菌药物医院使用率为 30%⁽¹⁾。抗菌药物滥用会导致细菌耐药,增加感染的风险、增加药品不良事件发生。2014 年国家药品不良反应报告中,抗感染药报告数量仍居首位,占化学药的 46.2%,占报告总数的 38.2%⁽²⁾。

为规范抗菌药物的使用,卫生部自 2011 年至 2013 年在全国范围内开展抗菌药物临床应用专项整治活动,并于 2014 年发布《关于做好 2014 年抗菌药物临床应用管理工作的通知》延续落实 2013 年专项整治相关规定。为落实政策要求,规范医务人员抗菌药物合理使用,某院以清洁手术围手术期抗菌药物预防使用为研究对象,药师参与并结合 PDCA 管理模式进行干预。为评价干预效果,本文对不同阶段抗菌药物预防使用情况进行对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性抽样调查某院 2012 年 4~6 月及 2015 年 1~3 月清洁手术病例 263 例、267 例。切口等级划分参照《围手术期预防应用抗菌药物指南》⁽³⁾。

1.2 调查方法 采用回顾性调查方法收集患者的基本信息、主要诊断、过敏史、手术情况(手术名称、手术起始时间和结束时间、切口等级)、抗菌药物使用情况(药品名称、给药剂量和频次、给药方式、给药时间及疗程等),统计药品选择、给药时机、疗程的合理率及抗菌药物使用率、平均预防用药天数。

1.3 判断标准 参照卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》(卫医发(2004)285号)、《关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(卫办医政发(2009)38号)及《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》的有关规定,结合卫生部《普通外科 I 类(清洁)切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则(征求意见稿)》及《围手术期预防应用抗菌药物指南》有关要求判断抗菌药物使用合理性。

1.4 干预措施 PDCA 是全面质量管理的科学程序,P(plan)计划、D(do)执行、C(check)检验、A(action)处理,四个步骤构成一个循环。一个循环结束,质量提升一步,再制定下一个循环,周而复始,不断提高质量。

1.4.1 计划阶段(P):①分析 2012 年 4~6 月清洁手术围手术期抗菌药物预防使用情况。结果:这阶段清洁手术围手术期抗菌药物使用率为 34.2%,合理率为 73%,高于《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》规定的使用率不超过 30%⁽⁴⁾,且合理率相对较低。②根据 2012 年 4~6 月抗菌药物预防使用不合理情况,从医院管理、医生、药师、患者层面寻找不合理的可能原因并加以分析,见图 1。③拟定计划、制定措施,通过加强管理、宣教,规范医生抗菌药物使用,将清洁手术围手术期抗菌药物预防使用率降至 30% 以下,提高使用合理率。

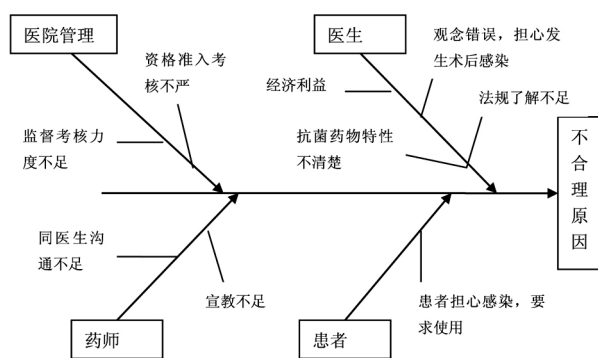


图 1 清洁手术围手术期抗菌药物预防使用不合理原因分析鱼骨图

1.4.2 实施阶段(D):按照既定的计划,制定具体的实施方案,并执行,努力达到预期目标。具体的措施如下:①组织培训及考核。在新员工入职培训时对所有相关医务人员进行抗菌药物专项培训并考核;定期对全院相关医务人员进行抗菌药物专项培训并考核。考核合格后才授予抗菌药物使用权限。②每月不定期由医务科协同药学部到手术室进行抗菌药物预防使用情况抽查,分析使用合理性,并在院 OA 进行公告,对使用不合理的医生加以处罚。③组织有抗菌药物使用经验的临床药师参与临床抗菌药物使用,并协助医师对患者进行宣教。④明确各科室抗菌药物使用目标强度,超出限额科室给予处罚。

1.4.3 核查阶段(C):每月汇总当月所有清洁手术病例,并进行随机抽样分析,统计使用率及合理率,分析使用不合理原因,并与之前数据及目标值进行比较。对每季度、半年及年度抗菌药物使用情况进行分析。

1.4.4 处理阶段(A):根据分析结果,掌握抗菌药物预防使用合理性趋势,并提出改进建议及措施。将遗留的问题转入下一 PDCA 循环中。

1.5 统计方法 本次抽样数据使用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 患者一般资料 2012 年 4~6 月清洁手术抽样 263 例,其中男 103 例,女 160 例,年龄 42 ± 22.7 岁;2015 年 1~3 月抽样 267 例,其中男 104 例,女 163 例,年龄 40.6 ± 22 岁。两组患者一般资料比较均无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。

2.2 清洁手术围手术期抗菌药物预防使用情况

2.2.1 使用率:2012 年 4~6 月抽样病例抗菌药物使用 90 例,使用率为 34.2%。2015 年 1~3 月抽样病例抗菌药物使用 48 例,使用率为 18%。干预后使用率显著降低,符合《2013 年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》规定的使用率不超过 30% 的要求。

2.2.2 抗菌药物的选择:不同阶段抗菌药物品种选择、使用频次及构成比统计结果(见表1)。其中2012年4~6月清洁手术抽样病例中2例联合用药(头孢美唑+甲硝唑、头孢噻肟+奥硝唑)2例术后使用口服制剂(头孢克肟颗粒、头孢拉定胶囊),10例更换抗菌药物。2015年1~3月抽样病例中2例更换抗菌药物,分别更换为拉氧头孢、头孢哌酮舒巴坦,无联合用药。

表1 不同阶段抗菌药物预防使用品种选择、频次及构成比

序号	2012年(n=90)			2015年(n=48)		
	抗菌药物	频次	构成比(%)	抗菌药物	频次	构成比(%)
1	头孢唑林	56	54.90	头孢唑林	36	72
2	头孢噻肟	9	8.82	克林霉素	5	10
3	头孢美唑	8	7.84	头孢呋辛	4	8
4	头孢呋辛	8	7.84	头孢美唑	2	4
5	头孢曲松	7	6.86	头孢噻肟	1	2
6	克林霉素	7	6.86	拉氧头孢	1	2
7	头孢拉定	3	2.94	头孢哌酮舒巴坦	1	2
8	左氧氟沙星	1	0.98			
9	甲硝唑	1	0.98			
10	奥硝唑	1	0.98			
11	头孢克肟	1	0.98			

2.2.3 给药时机和疗程:干预前后,两组病历抗菌药物预防使用时机和疗程统计(见表2)。

表2 干预前后抗菌药物预防使用时机及疗程统计

用药时机及疗程	2012年(n=263)		2015年(n=267)	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
未用抗菌药物	173	65.78	219	82.02
术前用药时机				
>2h	9	3.42	0	
<30min	6	2.28	4	1.50
30min~2h	44	16.73	39	14.61
术前未用术后	31	11.79	5	1.87
术后用药时间				
≤24h	31	34.44	35	72.92
>24h且≤48h	21	23.33	7	14.58
>48h且≤72h	10	11.11	4	8.33
>72h且≤7d	21	23.33	2	4.17
>7d	7	7.78		

2.3 清洁手术围手术期抗菌药物预防使用合理性 对干预前后抗菌药物预防使用合理性进行分析 结果(见表3)。

表3 干预前后抗菌药物预防使用合理性统计

组别	n	选药合理率(%)	给药时机合理率(%)	疗程合理率(%)	平均用药天数(d)
2012	90	73.3(66/90)	48.9(44/90)	33.3(30/90)	2.91
2015	48	93.8(45/48) ^c	81.3(39/48) ^c	77.1(37/48) ^c	1.5 ^c

与2012年4~6月份相比,^cP<0.01

3 讨论

3.1 抗菌药物的选择 干预后抗菌药物选择合理率由73.3%提高到93.8%(P<0.01),有显著差异。药品品种显著减少,主要为头孢唑林、头孢呋辛、克林霉素(头孢菌素类过敏时替代给药),符合手术过程中常见病原菌的预防使用选择。限制使用级抗菌药物减少,非限制使用级增加,符合《抗菌药物临床应用管理办法》预防感染、治疗轻度或者局部感染应当首选非限制使用级抗菌药物的要求⁽⁵⁾。抗菌药物预防使用过程中更换药品比例略有下降,但仍有存在,应加强宣教。

3.2 给药时机和疗程合理性 清洁手术一般不预防使用抗菌药物,确需使用时,按照《抗菌药物临床应用指导原则》规定,于术前0.5~2h内,或麻醉开始时首次给药,手术时间超过3h或失血量大于1500mL,术中可给予第二剂,总预防用药时间一般不超过24h,个别情况可延长至48h。干预后,给药时机合理率由48.9%提高到81.3%(P<0.01),疗程合理率由33.3%提高到77.1%(P<0.01),平均用药天数由2.91天降至1.5天(P<0.01),干预前后有显著差异。干预后疗程超过48h病例主要为人工心脏瓣膜置换手术。《热病》推荐人工心脏瓣膜置换通常在去除胸骨后引流导管后停药,或在停止体外循环后用第2次药,然后停用预防用药⁽⁶⁾,因此本次抽样中涉及的人工心脏瓣膜手术病例抗菌药物使用具有合理性。

3.3 PDCA循环模式评价 PDCA循环又称戴明循环,是全面质量管理所应遵循的科学程序。各个阶段紧密衔接,循环转动,每完成一个循环,就能完成一定的目标,周而复始,不断提高。某院通过不同学科、跨部门的沟通与协作,不断发现问题并及时有效解决,进而不断优化抗菌药物使用的管理,使清洁手术围手术期抗菌药物使用更加合理,是一个有效的干预机制。

参考文献

- (1) Li Y. China's misuse of antibiotics should be curbed (J). BMJ 2014, 348: g1083.
- (2) 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告(2014年) [EB/OL]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/124407.html. 2015-7-17/2015-7-23.
- (3) 中华医学会外科学分会,中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南(J). 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.
- (4) 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知(Z). 2013-5-6.
- (5) 卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法(Z). 2012-4-24.
- (6) 桑福德. 抗微生物治疗指南(M). 新译第43版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013, 194.