

抗菌药物延迟处方策略在呼吸道感染中的应用研究进展[△]

海沙尔江·吾守尔^{1,2*}, 杜可欣¹, 杨瑶瑶¹, 周越¹, 胡琳¹, 郑波³, 管晓东¹, 史录文^{1,2} (1. 北京大学药学院, 北京 100191; 2. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191; 3. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100191)

中图分类号 R969.3;R974;R451 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2930-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.20



摘要 目的:了解抗菌药物延迟处方策略(DAP)在呼吸道感染治疗中的应用进展,为其在我国卫生体系、尤其是在我国基层医疗机构中应用的可行性提供参考。方法:查阅PubMed、ProQuest Health & Medical Complete、Springer 等数据库,以DAP策略在呼吸道感染等疾病治疗中的应用进展为例,介绍DAP的定义及实施过程、DAP策略减少抗菌药物使用的原理和实施效果。结果与结论:DAP是一类患者根据病情进展而延迟使用的抗菌药物处方,其立足于在偏好敏感型决策场景下进行医患协同决策,进而有助于减少或避免使用抗菌药物。DAP策略在以英国为代表的高收入国家得到了很好的应用,并被纳入相关呼吸道感染临床指南中。但无论是从认知层面还是从效果层面,各国在实施DAP策略时仍存在分歧。建议未来相关学者加强对DAP策略在我国卫生系统应用的可行性研究,以促进我国抗菌药物合理应用。

关键词 抗菌药物;延迟处方;呼吸道感染;研究进展

细菌耐药是当前世界各国面临的重大公共卫生挑战之一。随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药问题不断加剧,据估计,截至2030年,如果不采取有效的公共卫生措施,第二代及第三代头孢菌素的耐药率会增长至70%,并将给社会带来沉重的经济负担^[1-2]。因此,减少非必要及不合理的抗菌药物使用对遏制细菌耐药至关重要。

呼吸道感染是最常见的感染类型之一,超过80%的呼吸道感染是由病毒感染引起的^[3],但临床普遍使用抗菌药物进行治疗。既往调查表明,我国基层医疗机构对上呼吸道感染患者使用抗菌药物的比例高达70%^[4]。近年来,不少国家在如何有效促进基层医疗机构抗菌药物使用方面进行了探索。其中,抗菌药物延迟处方(delayed antibiotic prescription, DAP)策略作为一种减少抗菌药物不合理使用的有效手段,已逐渐被多个发达国家的卫生管理研究者关注,甚至被纳入一些国家的临床指南当中^[5-6]。然而中、低收入国家对DAP的探索仍处于起步阶段,我国目前也未见有DAP的相关研究,该策略在我国卫生系统下的适用性有待讨论和验证。

基于此,笔者查阅了PubMed、ProQuest Health & Medical Complete、Springer 等数据库收集相关文献,检索策略为(respiratory tract infections OR otitis media OR sore throat OR sinusitis OR bronchitis OR common cold

OR tonsillitis OR pharyngitis) AND (delay) AND (antibiotic OR antibacterial OR antimicrobial) AND (prescrib*)。现以DAP策略在呼吸道感染等疾病治疗中的应用进展为例,介绍DAP的定义及实施过程、DAP策略减少抗菌药物使用的原理和实施效果,旨在为其在我国卫生体系、尤其是在我国基层医疗机构中应用的可行性提供参考。

1 DAP简介

1.1 DAP的定义

DAP,也称抗菌药物备用处方(back-up prescription)或抗菌药物口袋处方(back-pocket prescription)。根据英国国家卫生与临床优化研究院(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)的定义,DAP是指医师给患者开具的在一定触发事件出现后才需执行的处方,即医师开具DAP后,患者不立即用药,而在一定时间内症状无改善或发生恶化时才需调配和使用该处方^[7]。例如,当医师给呼吸道感染患者开具抗菌药物DAP时,需要让患者充分了解疾病的病因(如一些自限性疾病是由病毒感染引起的)、抗菌药物的治疗机制(针对病毒感染无效)以及抗菌药物不合理使用的危害(不良反应、耐药等),与患者在抗菌药物的使用上达成一致,告知其只有在一定期限(通常为48 h)内疾病症状未缓解或进展时再使用抗菌药物治疗,以达到减少或避免使用抗菌药物的目的^[8]。此外,医师还需告知患者如何判断需要取药(服药)、如何取药、何时服药及如何服药,以及若在服用抗菌药物后症状持续恶化需要再次就医的必要性。

[△] 基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(No.81861138048);国家自然科学基金面上项目(No.81973294)

* 助理研究员,博士。研究方向:合理用药与药物经济学。电话:010-82805020。E-mail:kaiser@pku.edu.cn

1.2 DAP的实施

DAP的实施过程根据不同国家的卫生体系而有所区别。总体而言,DAP的实施分为4种模式:第1种为患者主导模式,即医师为患者开具DAP并交付给患者,告知其若在一定期限内症状未缓解或恶化,可自行去药店按处方购买并使用抗菌药物;第2种为日期滞后模式,即医师开具DAP时即设定该处方的执行日期,且执行日期滞后于处方开具日期,患者可根据症状进展情况在执行日期到达后自行去药店购买并使用抗菌药物;第3种为处方再取模式,即医师在首诊时开具DAP,患者根据症状进展情况可再次回到诊所/医疗机构调配该处方;第4种为再诊模式,即医师初诊为患者开具DAP后,患者根据症状进展情况可以通过电话或再次就诊的方式与医师/护士联系,以确定是否需要到诊所/医疗机构进行DAP的调配^[9-10]。

2 DAP策略减少抗菌药物使用的原理

DAP的本质是一种工具处方,其核心在于医务人员与患者充分沟通,说明该疾病使用抗菌药物治疗的不必要性以及立即使用抗菌药物的潜在危害等;同时,根据病情进展的可能性给出延迟用药的建议,从而引导患者减少或不使用抗菌药物。

研究表明,医师的专业选择偏好与患者的期望水平都会对抗菌药物的使用产生影响^[11-12]。DAP策略的优点在于医患双方在提供和接受诊疗服务的同时可以充分了解彼此所关注的焦点。研究表明,患者在知情和得到充分支持的前提下会更倾向于与医师达成协同决策^[13]。DAP策略可以更好地使患者了解使用抗菌药物的风险与不良反应,尤其是关于使用抗菌药物后诱发细菌耐药的可能性。此外,研究发现,当患者参与到协同决策过程中时,其更倾向于作出保守的选择^[14]。在传统的诊疗模式中,呼吸道感染患者在门诊就诊时,是否开具抗菌药物的决策取决于患者对症状缓解的期望以及医师对病情进展的判断所形成的偏好类型,而DAP这种基于医患协同决策的处方策略对于此类存在偏好敏感型决策的场景,即当决策本身由于现有证据(没有病原检查结果)不足以完全支持某一选项而需要依赖医师及患者偏好时,显得尤为有价值^[15]。

DAP策略的实施受很多因素影响,例如并发症患者疾病进展、患者既往是否有呼吸道感染并发症史、医师对疾病严重程度估计的偏好水平、患者的期望水平、社会经济及其他因素(如患者在病情恶化时能够返回就诊的可能性等)。也有研究对DAP策略可能会带来的负面影响进行了探讨:DAP策略在减少抗菌药物使用的同时,其广泛应用可能反而会给学生错误的抗菌药物使用认知,导致一部分本不应使用抗菌药物的患者使用抗菌

药物^[16]。DAP策略也有一定的局限,相比于不需要使用抗菌药物的疾病(如鼻窦炎、中耳炎等),其更适宜应用在使用抗菌药物可能性更高的疾病中,如支气管炎、普通感冒等^[17]。

3 DAP策略的实施效果

有关DAP实施效果的研究最早可追溯至20世纪90年代末,最初的研究主要以干预性试验为主,目的在于探索DAP策略对减少基层医疗机构呼吸道感染性疾病(咽炎、上呼吸道感染继发引起的急性中耳炎、支气管炎、普通感冒等)和尿路感染性疾病等患者的抗菌药物不必要使用的作用^[18-19]。在此基础上,越来越多的研究在进一步强化DAP临床作用的同时,开始关注其适用条件及潜在风险^[20-21]。该类研究以随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)为主,并辅以前瞻性的观察性队列研究。根据研究目的,纳入患者主要被分为立即使用抗菌药物组、DAP组和不使用抗菌药物组^[10,22];研究对象以基层医师和患者为主,鲜有涉及药师或护士等医务人员的相关研究;研究评价指标包括临床结局、抗菌药物使用、患者满意度和细菌耐药性等^[22]。

DAP策略的相关效果评价研究主要集中在以英国为代表的高收入国家。Little等^[23]研究了DAP策略干预在咽喉痛患者治疗中的作用,结果发现实施DAP策略的患者与立即使用抗菌药物的患者在预防并发症的效果方面没有显著差异;且与立即使用抗菌药物的患者相比,实施DAP策略患者的再就诊率更低。该团队的另一项研究发现,对于急性上呼吸道感染的患者,立即使用抗菌药物组与实施DAP策略组的患者在疾病症状严重程度、症状持续时间以及就诊满意度等方面均无明显差异,且DAP策略的实施会降低患者对抗菌药物的使用期望^[24]。Arroll等^[25]与de la Poza Abad等^[10]分别对无并发症的急性呼吸道感染(包括普通感冒、咽炎、鼻窦炎、支气管炎慢性支气管炎/轻中度慢性阻塞性肺疾病急性加重)患者接受DAP策略干预的安全性和有效性进行了研究,结果也表明DAP策略在不改变患者临床结局的前提下,可以有效减少抗菌药物的使用。但是,DAP策略对患者满意度的影响研究结果并不一致。1项针对DAP策略的RCT研究结果显示,实施DAP策略的患者与立即使用抗菌药物的患者相比,其满意度没有显著差异^[25];然而Dowell等^[26]对无并发症的呼吸道感染患者实施DAP策略后发现,尽管实施DAP策略可以有效减少抗菌药物的不必要使用,但是DAP组患者的满意度较立即使用抗菌药物组更低。

此外,尽管英国、以色列等国家已将DAP策略作为减少抗菌药物不必要使用策略写进国家指南^[5,27],但仍

践。1项针对英国全科医师的定性研究发现,多数全科医师认为DAP策略是一种应对诊断不确定性和避免违背患者期望而导致医患争执的方法;但也有部分全科医师认为DAP是在向患者传递“矛盾”的抗菌药物效果信息——告诉患者使用抗菌药物没有治疗效果,但症状恶化后,患者却可以使用抗菌药物^[28]。挪威的全科医师同样对DAP策略褒贬不一:部分医师认为,DAP策略为医师创造了教育患者以及与学生共同决定诊疗方案的机会;然而,另一部分医师指出,DAP策略仅仅是应付主动要求使用抗菌药物治疗患者的一种工具。该研究还对患者进行了调查,结果显示,89%接受了DAP策略干预的患者表示其仍然愿意在未来接受该策略干预^[29]。

4 讨论

近20年来,我国在抗菌药物管理工作方面取得了巨大的进步,以三级医院为代表的医疗机构的抗菌药物使用率显著降低,合理用药水平大幅提高^[30]。抗菌药物的合理使用是遏制细菌耐药的重要抓手之一。2018年5月,国家卫生计生委发布《关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知》,提出要逐步转变抗菌药物临床应用管理模式,从“以行政部门干预为主”转变为“以多学科专业协作管理为主”^[31]。这对抗菌药物管理由“被动”接受管理向“主动”寻求合理使用提出了新的要求。目前,我国抗菌药物管理工作还有很多方面需要进一步加强。抗菌药物的不合理使用,特别是在基层医疗机构的不合理使用问题仍然比较严重。调查发现,在全国6个省份的48家基层医疗机构中,52.9%的门诊处方包含有抗菌药物,其中只有近40%的抗菌药物处方是合理的;77.5%的住院患者接受了抗菌药物治疗,其中只有24.6%的抗菌药物医嘱是合理的^[4]。我国自2005年就建立了全国细菌耐药监测网和全国抗菌药物临床应用监测网,构建了国家层面的细菌耐药与抗菌药物使用监测体系,但基层医疗机构还未被纳入到上述监测体系中,其抗菌药物的不合理使用问题亟待解决。此外,由于我国地域广阔、资源分配差异大,如何在现有资源下积极探索提高基层医疗机构抗菌药物的合理使用水平就显得尤为重要。

DAP策略已成功应用于国外多个国家,其较为成熟的研究和实践经验可为该策略在我国基层医疗机构中的开展与应用提供理论基础。我国尽管在诸如抗肿瘤药物等领域开展了医患协同决策认知方面的研究^[32],但DAP策略尚未在我国进行探索和实践,其在抗菌药物合理使用、尤其是在呼吸道感染患者最多的基层医疗机构中的应用价值可期。

尽管DAP策略作为一种减少抗菌药物不合理使用的干预措施已在多个国家得到了验证,然而无论从认知

层面还是从效果层面,各国在实施DAP策略时仍存在分歧。因此,基于我国医疗卫生系统背景研究DAP策略如何在基层医疗机构中试点推行,可以为优化我国基层医疗机构抗菌药物使用、提高患者对抗菌药物的认知水平、减少抗菌药物的不必要使用提供一种可靠的管理方式。

本研究较为系统地阐述了DAP的定义、实施过程、原理和实施效果等,可为我国开展DAP策略相关研究和试点提供参考。建议未来相关学者可加强对DAP策略在我国卫生系统应用的可行性研究,以促进我国抗菌药物合理应用。

参考文献

- [1] CASSINI A, HÖGBERG L D, PLACHOURAS D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1):56-66.
- [2] OECD. Stemming the superbug tide: just a few dollars more[M]. Paris: OECD Publishing, 2018: 105-106.
- [3] TANG J, CHEN J, HE T, et al. Diversity of upper respiratory tract infections and prevalence of *Streptococcus pneumoniae* colonization among patients with fever and flu-like symptoms[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):24.
- [4] WANG J, WANG P, WANG X, et al. Use and prescription of antibiotics in primary health care settings in China[J]. *JAMA Int Med*, 2014, 174(12):1914-1920.
- [5] NICE guideline development group. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics [EB/OL]. [2021-09-08]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg69/ifp/chapter/delayed-antibiotics>.
- [6] SANCHEZ G V, FLEMING-DUTRA K E, ROBERTS R M, et al. Core elements of outpatient antibiotic Stewardship[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(6):1-12.
- [7] NICE guideline development group. Glossary: back-up prescription: 2008[EB/OL]. [2021-09-08]. <https://www.nice.org.uk/Glossary?letter=B>.
- [8] CORONADO-VÁZQUEZ V, CANET-FAJAS C, DELGADO-MARROQUÍN M T, et al. Interventions to facilitate shared decision-making using decision aids with patients in primary health care: a systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(32):e21389.
- [9] LITTLE P, MOORE M, KELLY J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2014, 348:g1606.
- [10] DE LA POZA ABAD M, MAS DALMAU G, MORENO BAKEDANO M, et al. Rationale, design and organization

- of the delayed antibiotic prescription (DAP) trial: a randomized controlled trial of the efficacy and safety of delayed antibiotic prescribing strategies in the non-complicated acute respiratory tract infections in general practice[J]. *BMC Fam Pract*, 2013, 14:63.
- [11] GUAN X, NI B, ZHANG J, et al. The impact of physicians' working hours on inappropriate use of outpatient medicine in a tertiary hospital in China[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2020, 18(3):443-451.
- [12] WUSHOUER H, WANG Z, TIAN Y, et al. The impact of physicians' knowledge on outpatient antibiotic use: evidence from China's county hospitals[J]. *Medicine*, 2020, 99(3):e18852.
- [13] NICE. Shared decision making[EB/OL].[2021-09-08]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/shared-decision-making>.
- [14] STACEY D, LÉGARÉ F, LEWIS K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4):CD001431.
- [15] BRABERS A E, VAN ESCH T E, GROENEWEGEN P P, et al. Is there a conflict between general practitioners applying guidelines for antibiotic prescribing and including their patients' preferences?[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12:9-19.
- [16] ROWE T A, LINDER J A. Delayed antibiotic prescriptions in ambulatory care: reconsidering a problematic practice[J]. *JAMA*, 2020, 323(18):1779-1780.
- [17] LITTLE P. Delayed antibiotic prescriptions[J]. *JAMA*, 2020, 324(13):1352-1353.
- [18] LITTLE P, WILLIAMSON I, WARNER G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat[J]. *BMJ*, 1997, 314(7082):722-727.
- [19] ARROLL B, KENEALY T, KERSE N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections: a systematic review[J]. *Br J Gen Pract*, 2003, 53(496):871-877.
- [20] LITTLE P, STUART B, SMITH S, et al. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: prospective cough complication cohort (3C) study[J]. *BMJ*, 2017, 357:j2148.
- [21] DE LA POZA ABAD M, MAS DALMAU G, GICH SALADICH I, et al. Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional study[J]. *BMC Fam Pract*, 2019, 20(1):45.
- [22] SPURLING G K, DEL MAR C B, DOOLEY L, et al. Delayed antibiotics for respiratory infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9(9):CD004417.
- [23] LITTLE P, GOULD C, WILLIAMSON I, et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics[J]. *BMJ*, 1997, 315(7104):350-352.
- [24] 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(24):3029-3035.
- [25] ARROLL B, KENEALY T, KERSE N. Do delayed prescriptions reduce the use of antibiotics for the common cold: a single-blind controlled trial[J]. *J Fam Pract*, 2002, 51(4):324-328.
- [26] DOWELL J, PITKETHLY M, BAIN J, et al. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care[J]. *Br J Gen Pract*, 2001, 51(464):200-205.
- [27] GROSSMAN Z, SILVERMAN B G, PORTER B, et al. Implementing the delayed antibiotic therapy approach significantly reduced antibiotics consumption in Israeli children with first documented acute otitis media[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(7):595-599.
- [28] RYVES R, EYLES C, MOORE M, et al. Understanding the delayed prescribing of antibiotics for respiratory tract infection in primary care: a qualitative analysis[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(11):e011882.
- [29] HØYE S, FRICH J, LINDBÆK M. Delayed prescribing for upper respiratory tract infections: a qualitative study of GPs' views and experiences[J]. *Br J Gen Pract*, 2010, 60(581):907-912.
- [30] WUSHOUER H, ZHOU Y, ZHANG X, et al. Secular trend analysis of antibiotic utilisation in China's hospitals 2011-2018, a retrospective analysis of procurement data [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1):53.
- [31] 国家卫生健康委办公厅.关于持续做好抗菌药物临床应用管理有关工作的通知:国卫办医发[2018]9号[EB/OL]. (2018-05-10)[2021-09-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201805/c79c998bd8f4744858051cdfd1e6818.shtml>.
- [32] ZHAI H, LAVENDER C, LI C, et al. Who decides: shared decision-making among colorectal cancer surgery patients in China[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(11):5353-5361.

(收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-11-14)

(编辑:孙冰)