文章编号:1000-5404(2013)23-2495-03

专家述评

抗菌药合理应用及管理:我们做了什么?离我们还有多远?



王明贵 (200040 上海,复旦大学附属华山医院抗生素研究所,卫生部抗生素临床药理重点实验室)

[关键词] 抗菌药物;合理应用;抗菌药管理
[中图法分类号] R978 [文献标志码] A

Rational use of antibacterial agents and antibiotic stewardship: What have we done? How far from us?

Wang Minggui (Institute of Antibiotics, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics of Ministry of Health, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

[**Abstract**] Overuse of antibacterial agents results in high bacterial resistance rates in China. It was reported that antibacterial agents were used in 69% of inpatients and 21.8% of outpatients in China in 2009. Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing strains accounted for 55% in *Escherichia coli* and 34% in *Klebsiella pneumoniae* in 2012. Many measures have been taking in recent years by healthcare administrators and professionals in order to make rational use of antibacterial agents, including the establishment of Guiding Principle of Clinical Use of Antibacterial Agents and Regulations for Clinical Application of Antibacterial Agents, and implementation of three years' nationwide inspection on the rational use of antibacterial agents in hospitals. A lot of progresses have been made for clinical use of antibacterial agents in recent years, such as the decreased use of antibacterial agents including prophylactic use in surgery. Much work needs to be carried out to further improve the rational use of antibacterial agents in the future. Antibacterial agents should be managed professionally and persistently with less administration intervention as done in many countries around the world.

[**Key words**] antibacterial agents; rational use; antibiotic stewardship

Corresponding author: Wang Minggui, E-mail: mgwang@fudan.edu.cn

抗菌药物包括抗生素(微生物天然产物如青霉素)及人工合成抗菌药(磺胺类、喹诺酮类、呋喃类等)。抗菌药物挽救了很多细菌感染患者的生命,但在我国也存在抗菌药的过度使用、细菌耐药性高等问题。近十年,我国卫生行政部门及医疗与药学等专业人员在规范抗菌药的临床使用方面做了不少工作,起了一定的作用,但与国际先进经验相比,离抗菌药合理应用还有一定距离。本文回顾近十年我国在抗菌药的临床应用方面所做的工作,分析与国际先进经验的差距。

1 为什么要开展抗菌药临床应用的规范化工作?

抗菌药物顾名思义是一类对病原细菌具有杀灭作用的药物,通过抑制或杀灭病原菌而治愈细菌性感染,所以如人体无细菌性感染时使用抗菌药是无效的。但临床常出现无指征使用抗菌药的情况,把抗菌药当作"退烧药",造成抗菌药的滥用,我国抗菌药临床应用及细菌耐药性主要有下列特点。

1.1 临床存在较常见的抗菌药过度使用或滥用现象

如病毒性上呼吸道感染常使用抗菌药物,特别是

[通信作者] 王明贵,男,博士,主任医师,教授,博士生导师。现任复旦大学抗生素研究所常务副所长,为国家自然科学基金第十三、十四届医学科学部专家评审组成员,卫生部合理用药专家委员会抗菌药物专业组专家,上海领军人才、上海市优秀学科带头人及上海市医学领军人才。担任上海医学会感染与化疗专业委员会主任委员、中国药学会药物临床评价研究专业委员会委员、全球华人临床微生物暨感染学会理事。为《中华传染病杂志》、《中国抗感染化疗杂志》等12本杂志编委,其中5本为英文国际刊物;是《International Journal of Antimicrobial Agents》(IF 4.4)及《Journal of Global Antimicrobial Resistance》杂志的编辑。作为项目负责人承担科技部"973"项目(首席科学家)、国家自然科学基金重大国际合作项目及面上项目等10余项。发表论文近100篇,其中SCI收录35篇,发表论文被国际刊物引用763次。2010年获教育部科技进步一等奖(第一完成人)。主要从事感染性疾病的诊治及抗菌药物的合理应用,细菌耐药性及耐药机制方面的研究。E-mail:mgwang@fudan.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131022.1410.010.html(2013-10-22)

针对患儿更为普遍。外科Ⅰ类切口也称为清洁切口，如甲状腺手术，通常不需要使用抗菌药，但根据我国抗菌药临床应用监测网的数据，2005－2010年我国Ⅰ类切口外科手术的抗菌药预防应用比例达95%～97%，使用时间达6～7 d。

1.2 抗菌药的使用量大

抗菌药使用的多少常以患者使用抗菌药的百分比及每日限定量（DDD）表示。我国抗菌药物临床应用监测网数据显示，2009年我国住院患者抗菌药的使用率为69%，门诊患者的使用率为21.8%。2005－2010年住院患者抗菌药使用的DDD值为70～80，明显高于多数欧美国家的DDD值（20～30）。对2010年我国740所医院住院患者的调查显示，抗菌药物日使用率为49.6%，儿科、综合重症监护室及呼吸科的使用率高达77%～86%[1]。对我国某省2003－2009年102家医院的调查显示，住院患者抗菌药的使用率为70.7%，抗菌药的费用占使用抗菌药患者住院医疗总费用的17.5%，占西药费用的41.2%[2]。

1.3 临床使用的抗菌药品种多

据统计2010年我国抗菌药临床使用的品种达150余种，而欧美国家为60～90种。我国临床应用的抗菌药主要分两类，进口的原研产品及大量的国内仿制品种，真正自主研发的抗菌药很少。

为什么我国有这么多的抗菌药品种？我国目前临床使用的一些抗菌药并不是国际上的主流品种，非主流品种的出现可能与我国近年的一些政策有关。为降低患者的医疗费用，近年我国一直在降低抗菌药的价格，比如一些主流的头孢菌素针剂每瓶（1 g）降至2～3元，导致某些药物的质量下降及生产厂家生产动力的下降，而去开发一些非主流的所谓的新品种。

1.4 使用抗菌药患者微生物送检率低

明确病原体及其耐药性即病原学诊断对细菌性感染的治疗至关重要，但我国感染患者的病原学送检率低，从而导致有针对性的病原治疗少，经验治疗多，这是造成抗菌药过度使用的一个重要原因。对2010年我国740所医院住院患者的调查显示，治疗性应用抗菌药物者病原送检率仅为29.2%，其中床位数≥900组医院（34%）高于＜300组（17%）和300～599组（25%）[1]。对某省2003－2009年102家医院的调查显示，治疗性应用抗菌药患者的微生物送检率仅为20%，其中一级医院仅为4%，二、三级医院分别为30%、20%[2]。

1.5 细菌耐药性上升迅速

抗菌药的临床应用总是伴随着细菌耐药性的出现，在我国多数细菌的耐药率高于欧美国家，严重影响抗菌药的临床疗效。

在我国，肠杆菌科细菌包括大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产生超广谱β内酰胺酶（ESBL）的比例上升迅速。上海地区细菌耐药监测网数据显示，2000年大肠埃希菌产生ESBL的比例为18%，而后逐年上升，2007年以来产生ESBL比例在60%左右[3]。全国细菌耐药监测网CHINET的结果显示，2012年大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产ESBL比例分别为55.3%、33.9%。近年肠杆菌科细菌对碳青霉烯类的耐药性也有明显上升，CHINET监测网显示，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类亚胺培南及美罗培南的耐药率由2005年的0.5%上升至2012年的8.9%～10.8%[4]。在我国大肠埃希菌对喹诺酮类的耐药率高达60%，位于全球前列。

鲍曼不动杆菌等不动杆菌属对治疗革兰阴性菌的王牌药物碳青霉烯类的耐药率高达60%，这些耐药菌往往同时对其他抗菌药表现为耐药。除1～2个抗菌药敏感外，几乎对所有抗菌药耐药的细菌称为广泛耐药菌（XDR）。近几年我国XDR不动杆菌的检出率约为20%[4]，这些细菌感染几乎无药可用。

2 抗菌药合理用药：我们做了什么？

抗菌药的临床合理应用及细菌耐药性是一个全球关注的问题，早在2001年世界卫生组织制定了《WHO遏制抗生素耐药全球策略》，2009年欧洲提出“来自细菌的挑战：应该行动了”，呼吁缩小欧洲日益增多的多重耐药细菌与新抗菌药物研发差距。

2.1 围绕抗菌药合理应用，近年来我国所作工作

①2004年卫生部等三部委组织专家制定、颁发了我国《抗菌药物临床应用指导原则》[5]，在全国各级医疗机构执行，对我国抗菌药的临床合理应用起到了重要作用。②2012年出台了《抗菌药物临床应用管理办法》[6]。对抗菌药的临床应用制定了许多严格的标准：如三级医院抗菌药供应目录不超过50个品种，二级医院不超过35个；抗菌药的使用，住院患者不超过60%及40 DDD，门诊不超过20%；强化抗菌药的分级管理等。③为了进一步督促临床抗菌药的合理应用，自2011年4月起在全国范围内开展抗菌药物临床应用的3年专项整治活动，卫生部及各省市组织专家对医疗机构进行抗菌药的专项督查。④各类媒体参与对民众的抗菌药合理应用的宣教活动。

2.2 通过上述活动，取得的成效

2.2.1 抗菌药临床使用率明显下降 全国合理用药监测办公室对我国3个省2011年各月抗菌药应用

情况进行分析,以了解专项整治活动的成效,发现3个省抗菌药使用率均有明显下降,自1月的21%~24%下降至12月的13%~18%[7]。运用MTP(即监测、培训、计划)对珠海市7家医院进行干预后,2010年10月至2012年4月,7家医院的住院患者、门诊患者及清洁手术抗菌药物使用率,从干预前的93%、39%、86%分别下降至53%、18%、3%,清洁手术抗菌药物选用合理率由干预前的46%上升至98%[8]。

2.2.2 抗菌药的合理用药水平的提高 某三级医院自2005年以来定期调查围术期抗菌药物预防使用状况,根据调查和反馈的结果不断改进干预措施,结果通过综合干预,围术期抗菌药物带入手术室使用率从51%上升到2011年的97%,围术期预防性抗菌药物使用品种合格率从25%上升到80%,围术期预防性抗菌药物使用平均时间Ⅰ类手术从5.5 d下降到1.7 d,Ⅱ类手术从6.3 d下降到3.8 d[9]。调查2010-2012年上海市乳腺手术围术期抗菌药物预防性应用发现,抗菌药物使用率三级医院由2010年的49.7%降至2012年的9.8%,二级医院由85.6%降至27.8%;94.4%于术前30 min至2 h给药;第一、二代头孢使用率从68.4%增加至83.9%;24 h内停药比例从39.5%升至49.7%;而比较同期3年乳腺切口部位感染发生率与抗菌药物使用率无明显相关性[10]。

2.2.3 促进临床微生物检测水平的提高 《抗菌药物临床应用管理办法》对治疗性应用抗菌药患者的标本送检率提出了严格的要求,要求定期公布医院的耐药性监测数据。为适应抗菌药管理及医院感控的需求,近年来医院的临床微生物室的软硬件有了很大的提高[11]。

2.2.4 抗菌药合理应用知识得到普及 通过各类学术活动及各类媒体的宣传,医务人员及广大民众对抗菌药合理用药的观念有了明显的提高。

3 抗菌药合理应用:离我们还有多远?

虽然取得了可喜的成绩,但我国抗菌药临床应用的管理与国际相比尚有一定差距,主要是我国的抗菌药管理行政干预成分较多,应该逐步向国际上的专业化、常态化管理靠拢。国际上先进的管理经验是,医院成立由感染科、药剂科等专业人员组成的抗菌药管理小组,管理小组定期开会、讨论问题,医院赋予管理小组较大的权利,多数决定由管理小组长签字后即可在医院执行。目前我国各级医院也成立了抗菌药管理小组,但通常未能定期开会,某种程度上是为了应付检查。同时,应该更好地将本院细菌耐药监测数据用于抗菌药合理用药的管理,将两者有机地结合起来。为应对细菌耐药对人类健康造成的威胁,近期英国成立了抗菌药使用及细菌耐药监测系统,同时收集医院的抗菌药使用及细菌耐药数据,为抗菌药管理提供依据[12]。

加强细菌性感染诊治专业队伍的建设对于提高我国感染病诊治及抗菌药合理用药水平也非常重要[13]。多种原因导致我国许多医院感染科诊治的病种简单,有些医院感染科只收治肝炎患者,细菌性感染诊治能力欠缺。建立一支以感染科医师为主体,临床微生物、药剂科、影像医学科医师等共同参与的多学科联合的感染病诊治团队是今后的发展方向。

参考文献:

[1] 吴安华, 李春辉, 文细毛, 等. 2010年中国740所医院住院患者抗菌药物日使用率调查[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(1): 7-11.
[2] 刘敬伟, 甘霖, 肖水源, 等. 2003-2009年102家医院住院患者抗菌药使用的趋势研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(1): 102-104.
[3] 朱德妹, 杨洋, 蒋晓飞, 等. 2011年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(6): 401-411.
[4] 汪 复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 321-330.
[5] 中华医学会、中华医院管理学会药事管理专业委员会、中国药学会医院药学专业委员会. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 北京: 卫生部、国家中医药管理局、总后卫生部, 2004.
[6] 抗菌药物临床应用管理办法(卫生部令第84号)[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2012.
[7] 全国合理用药监测办公室. 2011年国内部分地区抗菌药使用情况[J]. 中国执业药师, 2012, 9(7): 26-28.
[8] 吴文渊, 陈曼. 采用MTP干预模式对某市7家医疗机构抗菌药物合理应用的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(6): 250-251.
[9] 糜琛蓉, 倪语星, 杨婉花, 等. 持续改进围术期预防性抗菌药物不合理使用成效分析[J]. 中国医院管理, 2013, 33(4): 41-42.
[10] 孙伟, 胡必杰, 高晓东, 等. 上海市9565例乳腺手术围术期抗菌药物应用调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 1676-1678.
[11] 徐英春, 范欣. 关注抗菌药物整治活动加强临床微生物实验室建设[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7): 577-579.
[12] Ashiru-Oredope D, Hopkins S, English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance Oversight Group. Antimicrobial stewardship: English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance (ESPAUR)[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(11): 2421-2423.
[13] 李兰娟, 肖永红. 合理应用抗菌药物是感染科医师的责任![J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(4): 197-200.

(**收稿**:2013-09-30;**修回**:2013-10-12)
(编辑 张 维)