

《抗菌药物临床应用指导原则》 与加强其临床应用的管理

药剂科
黄红兵

应用抗菌药物的思考

- ◆ 病人是否有使用抗菌药物的适应症；
- ◆ 是否了解选用的抗菌药物；
- ◆ 是否有联用抗菌药物的指征：病原学、严重、难治、混合型感染；
- ◆ 给药的途径、剂量、时间；
- ◆ 病人是否属于特殊宿主或特殊病原体的感染；
- ◆ 抗菌药物的效果；
- ◆ 针对局部感染是否需要穿刺或外科手术引流病灶；
- ◆ 抗菌药物的不良反应与相互作用。

全国14家医院抗菌药物合理用药调研 (2004)

北京海军总院、首都医大北京天坛医院、中山大学附一院、复旦大学附属中山医院、广东省人民医院、深圳市第二人民医院、浙江医大附属二院、解放军421医院、解放军313医院等

表1:全国14家医院抗菌药物占全部药品费用的比例

年份	门诊抗菌药物 金额（单位： 万元）		住院部抗菌药物 金额（单位：万 元）		医院全部药品金 额（单位：万元）		抗菌药物占全部 药品费用的比例 （%）	
	总数	平均	总数	平均	总数	平均	总数	平均
2002	98- 2024	962	157- 4796	2303	510- 30334	13687	14.8- 50	25.29
2003	128- 2283	1027	204- 6262	2983	723- 32685	15483	16.5- 45.9	25.44

表2:全国14家医院各类抗菌药物 费用及百分比构成

抗菌药物的类别	平均全年总金额（元）		占有所有抗菌药物金额百分比	
	2002	2003	2002	2003
头孢菌素类	18111146.71	23097855.80	43.12%	50.65%
青霉素类	5507243.68	5239266.90	13.11%	11.49%
喹诺酮类	5488675.48	6157977.56	13.07%	13.50%
大环内酯类	2854152.06	2543919.50	6.80%	5.58%
其它抗生素类	2765872.92	757269.06	6.59%	1.66%
其它β内酰胺类	2616698.85	2770503.98	6.23%	6.08%
氨基糖苷类	1258844.95	1131141.89	3.00%	2.48%
肽类抗生素	1229551.61	1465360.93	2.93%	3.21%
林可霉素类	794956.59	1247648.32	1.89%	2.74%

表3:全国14家医院2003年医院细菌培养 结果排序

序号	2003年		
	细菌名称	培养出总例次	百分比
1	铜绿假单孢菌	2336	23.73%
2	金黄色葡萄球菌	1014	10.30%
3	表皮葡萄球菌	1011	10.27%
4	不动杆菌	727	7.38%
5	大肠杆菌	532	5.40%
6	肠球菌	458	4.65%
7	肺炎克雷伯氏菌	357	3.63%
8	肺炎链球菌	325	3.30%
9	肠杆菌	268	2.72%
10	白色念珠菌	249	2.53%

表4 :2003年全国14家医院 细菌耐药率 (%)

抗菌药物	铜绿假单孢菌	大肠杆菌	肺炎克雷伯菌	金黄色葡萄球菌	肺炎链球菌	表皮葡萄球菌
庆大霉素	56.3	51.4	42.3	62.7	31.2	58.8
万古霉素		5.6		0.0	16.7	0.0
环丙沙星	50.9	52.0	39.3	67.1	53.5	56.2
头孢他啶	30.8	16.4	18.0		34.6	
青霉素		60.2		96.9	61.8	93.1
头孢哌酮	70.0	26.2	43.2			
亚胺培南	33.3	2.6	5.6		1.8	
哌拉西林	60.8	38.2			68.9	
哌拉西林他唑巴坦	29.3	43.7	20.0		28.1	

一 04年本院分类用药类别及金额统计

序号	分类	品种(个)	购药金额(万元)	零售金额(万元)	用药金额比例(%)
1	抗肿瘤类药物	151	12379.45	15572.7	46.35
2	抗生素类药物	137	2895.51	3542.17	10.54
3	影响机体免疫功能	49	2816	3517.64	10.47
4	血液及造血系统类	55	2181.37	2715.34	8.08
5	消化系统类药物	27	1740.25	2200.07	6.55
6	其它	495	4765.03	6047.08	18.00
	合计	914	26777.61	33595.00	100.00

二 2004年本院抗生素分类明细表

种类	品种数(种)	购药金额(万元)	零售金额(万元)	占零售金额%
青霉素类	17	174.57	216.31	6.107
头孢类	36	1457.7	1773.05	50.055
其他内酰胺类	6	412.62	491.49	13.875
氨基糖甙类	5	40.06	50.2	1.417
大环内酯类	8	28.81	41.2	1.163
其他类	6	21.41	26.38	0.745
磺胺类	1	0.09	0.12	0.003
喹诺酮类	23	565.96	704.83	19.898
硝咪唑类	5	78.24	95.69	2.701
抗感染植物药	6	6.24	9.22	0.260
抗结核药	4	0.39	0.56	0.016
抗真菌药	11	88.68	107.16	3.025
抗菌病毒药	9	20.74	25.96	0.733
合计	137	2895.51	3542.17	100.000

04年 抗生素类药排位前10名药物

序列	品名	规格	数量	零售单价	购药金额 (万元)	生产厂家
1	锋多欣(头孢孟多酯)	0.5g	36992	72.86	226.52	上海先锋
2	新治菌(头孢噻肟钠 /舒巴坦钠)	1.5g	19800	120.00	198.60	湘北威尔曼
3	头孢他定	2g	19861	92.50	174.87	哈药集团
4	高德(头孢地秦)	1g	16400	111.80	151.68	山东鲁抗
5	氟吗宁(氟氧头孢钠)	1g	9709	182.40	148.97	日盐野义
6	罗氏芬(头孢曲松钠)	1g	13500	124.80	144.97	上海罗氏
7	西普乐(环丙沙星)	0.2g	16504	88.30	121.40	德国拜尔
8	加替沙星	0.1g	22736	49.90	109.09	江苏恒瑞
9	舒普深(头孢哌酮钠 /舒巴坦钠)	1g	12261	106.20	112.78	大连辉瑞
10	仙力素(头孢硫脒)	0.5g	31810	46.30	112.64	白云山制药

本院2004年度临床常见菌株及推荐使用抗微生物药物

序	临床常见菌株	本院提供参考使用抗微生物药物
1	白假丝酵母菌	制霉菌素、两性霉素B、5-氟胞嘧啶、酮康唑、咪康唑、氟康唑
2	大肠埃希氏菌	头孢吡肟、头孢他定、美罗培南、亚胺培南、阿米卡星、头孢噻肟、头孢西丁、哌拉西林/他唑巴坦
3	肺炎克雷伯氏菌	阿米卡星、亚胺培南、头孢替坦、美罗培南

2004年三大科室药品收入统计

	内科		放疗科		外科	
	零售金额 (万元)	占药品 收入百 分比	零售金额 (万元)	占药品 收入百 分比	零售金额 (万元)	占药品 收入百 分比
抗肿瘤类 药物	5966.04	65.26	1771.13	47.41	4414.22	40.33
抗生素类 药物	476.44	5.21	196.01	5.25	2391.21	21.85
影响机体 免疫功能	702.43	7.68	497.09	13.31	1005.87	9.19
血液及造 血系统类	1126.56	12.32	351.62	9.41	593.76	5.43
消化系统 类药物	541.21	5.92	291.42	7.80	878.43	8.03
其它	329.45	3.6	628.20	16.82	1661.06	15.18

《指导原则》起草经过

- ◆ 起始时间：**2001年11月**
- ◆ 参与单位：卫生部医政司、总后卫生部药品器材局、国家中医药管理局医政司、中华医学会、中华医院管理学会药事管理专业委员会、中国药学会医院药事管理专业委员会。
- ◆ 参与人员：临床感染病学、呼吸病学、妇产科学、儿科学、皮肤病学、眼科学、口腔科学、药学、微生物学、流行病学、管理学和法学专家
- ◆ 《指导原则》（上报稿）：**2003年8月**
- ◆ 《指导原则》（修订稿）：**2004年5月**
- ◆ 颁布实施：**2004年9月**

《指导原则》起草背景

- ◆ 细菌耐药性 ↑
- ◆ 毒副反应 ↑： 菌群失调、二重感染、院内感染、过敏反应、器官毒性
- ◆ 治疗失败，经济损失 ↑
- ◆ 医药资源浪费
- ◆ WHO2000年“遏制抗微生物药品耐药性全球战略”要求
- ◆ 国际药物政策成功经验

不合理用药表现：

- ◆ 无指征预防用药
- ◆ 无指征治疗用药
- ◆ 抗菌药物剂量、品种选择错误
- ◆ 给药次数、疗程不合理

我国抗菌药物临床使用情况

- ◆ 使用率高
- ◆ 使用起点高
- ◆ 使用合理性低
- ◆ 病原体送检率低

抗菌药物临床应用现状

- ◆ 我国抗菌药物用量：占药品总量**35%**
- ◆ 排序：前**15**位中抗菌药物占**10~11**种
- ◆ 医院抗菌药物金额：占总药品额**1/3**以上
- ◆ 抗菌药占门诊处方量的**24%**以上，比例最大。
- ◆ 住院患者**79%**应用了**1**种或**1**种以上抗菌药，而根据药敏实验选择的只占**14%**

《指导原则》的主要内容

◆ 前言

◆ 抗菌药物临床应用的基本原则

◆ 抗菌药物临床应用的管理

◆ 各类抗菌药物的适应证注意事项

◆ 各类细菌性感染的治疗原则及病原治疗

一 抗菌药物临床应用的基本原则

1 治疗性应用：

- 1) 诊断为细菌感染者，方有指征应用
- 2) 查明病原体，根据类别及药敏选用
- 3) 按抗菌药抗菌特点及体内特点选用
- 4) 综合病情、病原菌、抗菌药特点制定方案。

2 预防性应用：

- 1) 内科、儿科预防用药
- 2) 外科手术预防用药

3 特殊病理、生理状况下的应用：

肾功能衰退、
肝功能衰退、
老年人、
新生儿、
妊娠期、
哺乳期、

二 抗菌药物临床应用的管理

1) 分级管理原则:

根据《指导原则》的分级原则，结合抗菌药物分类、临床疗效、细菌耐药、不良反应以及地区的经济状况、药品价格等因素，我院的抗菌药物按**非限制使用、限制使用与特殊使用三类**进行分级管理。

1. 非限制使用：经临床长期应用证明安全、有效，对细菌耐药性影响较小，价格相对较低的抗菌药物。如：青霉素及部分半合成青霉素，一代、二代及口服头孢菌素，沿用的大环内酯类，一代、二代、旧的三代喹诺酮类，部分氨基糖苷类。
2. 限制使用：与非限制使用抗菌药物相比较在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等某方面有一定局限性，不宜作为非限制药物使用。如：含 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂，三代头孢菌素、新型大环内酯类，新的三代、四代喹诺酮类，抗真菌药等。
3. 特殊使用：不良反应明显，不宜随意使用或临床需要高度重视，以免细菌过快产生耐药而导致严重后果的抗菌药物；新上市的抗菌药物；其疗效或安全性任何一方面的临床资料尚较少，或并不优于现用药物者；药品价格昂贵者。

2) 分级管理办法:

轻度及局部感染:非限制使用

严重感染、免疫功能低下合并感染等: 限制使用

从严控制特殊使用的抗菌药物

开方医师的限制:

应用限制使用抗菌药物, 具主治医师以上专业职称医师签字确认。

应用特殊使用抗菌药物, 具高级专业职称医师签字确认。

三 规定了各类抗菌药物的适应症和注意事项

- ◆包括青霉素类、
- ◆头孢菌素类、
- ◆碳青霉烯类
- ◆喹诺酮类
- ◆抗真菌药

共**19**类目前临床应用最广、最多的抗菌药物的应用适应症及注意事项

四 各类细菌性感染的治疗原则及病原治疗

- ◆ 急性细菌性上下呼吸道感染
- ◆ 急性感染性腹泻
- ◆ 败血症
- ◆ 社区获得性、医院获得性肺炎等

40种感染的症状、治疗原则、病原治疗的详细内容。

一 外科感染病原菌学：

大组构成的报告不多，有限的资料报导：最为常见的是金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单孢菌，分别占全部分离菌的**15%~19%**，三者合计，占全部病原菌的**50%**。

其它较常见的细菌包括肠杆菌、肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、克雷伯菌。总体而言，阴性菌占**60~65%**，阳性菌占**30%~35%**。

二 外科预防用抗菌药物的给药方法：

清洁手术：手术野为人体无菌部位，局部无炎症、无损伤，也不涉及呼吸道、消化道、泌尿生殖道等人体与外界相通的器官。

在术前0.5~2小时内给药，或麻醉开始时给药，使手术切口暴露时局部组织中已达到足以杀灭手术过程中入侵切口细菌的药物浓度。如果手术时间超过3小时，或失血量大(>1500ml)，可手术中给予第2剂。

抗菌药物的有效覆盖时间应包括整个手术过程和手术结束后4小时，总的预防用药时间不超过24小时，个别情况可延长至48小时。

手术时间较短(<2小时)的清洁手术，术前用药一次即可。

清洁-污染手术：上、下呼吸道、上下消化道、泌尿生殖道手术，或经以上器官的手术，如经口腔部大手术、经阴道子宫切除术、经直肠前列腺手术，以及开放性骨折或创伤手术。由于手术部位存在大量人体寄殖菌群，手术时可能污染手术野引致感染，故此类手术需预防用抗菌药物。

手术时预防用药时间亦为**24**小时，必要时延长至**48**小时。

污染手术：由于胃肠道、尿路、胆道体液大量溢出或开放性创伤未经抗创等已造成手术野严重污染的手术。

可依据患者情况酌量延长。

对手术前已形成感染者，抗菌药物使用时间应按治疗性应用而定。

根据上述的分类方法，《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》中新增第四类手术切口：
污秽—感染切口：有失活组织的陈旧创伤手术；已有临床感染或脏器穿孔的手术。

据：Cruse统计：

切口	感染率
清洁	1%
清洁—污染	2%
污染	20%
污秽—感染	40%

因此：切口的分类是决定是否需要进行抗菌药物预防的重要依据

三 各类手术最易引起的病原菌及预防用药选择

手术类型

可能病原菌

预防用药选择

头颈外、血管外
乳房、心脏等

金葡、凝固酶阴性的葡萄球菌

第一代头孢为主，
+头孢呋辛、头孢曲松

胸（食管、肺）

金葡、凝固酶阴性的葡萄球菌、肺炎球菌、革兰氏阴性杆菌

第一代头孢为主，
头孢呋辛、头孢曲松

胃、十二指肠

革兰氏阴性杆菌、链球菌、厌氧菌

第二代头孢+甲硝唑

泌尿道

革兰氏阴性杆菌

头孢呋辛、环丙沙星

妇科

阴性杆菌、肠球菌
厌氧菌

头孢呋辛、头孢曲松、
噻肟+甲硝唑

四 预防用抗生素选择的归纳

考虑因素：常见病原菌、
切口类别、
病人有无易感因素

原则上应选择广谱、高效、能覆盖大多数病原菌的抗菌药物。

选择因素：

- ①头颈、血管、四肢软组织等，主要感染原为葡萄球菌，一般首选第一代头孢。
- ②进入腹部、盆腔脏器的手术，主要感染原为革兰氏阴性杆菌，多用第二、三代头孢。
- ③下消化道、妇科、经口咽部粘膜的头颈手术，有厌氧菌感染，需同时覆盖肠道杆菌及厌氧菌，多选用二、三代头孢+针对厌氧菌的甲硝唑或同时具有抗厌氧菌的哌拉西林。
- ④肝、胆系统手术，针对药动学特点，可考虑选择在肝、胆组织或胆汁中有较高浓度的头孢曲松或头孢哌酮。

选择因素：

- ⑤青霉素过敏不宜选用头孢时，针对葡萄球菌、链球菌可用克林霉素，针对阴性杆菌可选用氨基糖苷。
- ⑥一般不主张把氨基糖苷、万古霉素作为预防用药。
- ⑦经验治疗中：
 - β -内酰胺类杀菌作用有时间依赖型，用药间隔时间不能太长，中度：q8h，重度：q4h。
 - 喹诺酮类或氨基糖苷类：杀菌作用浓度依赖型，具较长的抗菌效应，集中给药更为合理。
- ⑧重症感染：“重拳出击，全面覆盖”：第三、四代头孢、添加 β -内酰胺酶抑制剂的广谱青霉素、喹诺酮类、碳青霉烯类。

中大附院抗菌药物合理应用调查表

患者姓名： 年 龄： 病 历 号： 科 别：

肝 功 能： 肾功能： 手术名称：

手术类别： **1.清洁** **2.清洁/污染** **3.污染**

手术开始时间： 年 月 日 时 分

手术结束时间： 年 月 日 时 分

手术持续时间：

手术失血量：是否大于1500ML（是/否）

感染高危因素：高龄(),糖尿病(),免疫功能低下(),营养不良()

体温状况（术前二天开始计算）：

	药名 (通用名)	开始使用 时间	剂量	用药频次	给药途径	停药 时间
术前						
术中						
术后						

参照卫生部的《抗菌药物临床应用指导原则》及《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见（草案）》判定：

本院抽查了I类清洁切口：

甲状腺手术和乳腺手术出院病历各5份。

此10例患者肝肾功能正常，均没有感染高危因素。

- (一) **1**例患者没有使用抗菌药物，**5**例患者预防性使用抗菌药物，**4**例患者术后体温升高使用抗菌药物；
- (二) 预防性使用抗菌药物：**1**例患者选用第二代头孢，**2**例患者选用第三代头孢，**1**例患者术前选用喹诺酮类，术后选用第二代头孢；
- (三) **2**例患者联合使用抗菌药物，联合应用缺乏明确的用药指征；
- (四) 没有明显的配伍禁忌、药物相互作用和重复用药情况；
- (五) 用药间隔基本合理；
- (六) 用药时间过长，预防性使用抗菌药物到出院还继续带**3~6**天的口服药（**4**例）。

抗菌药物的合理应用：

- 1) 树立病原学的观念
- 2) 综合考虑“病原体-药物-人体”三个关键因素
- 3) 强化培训，严格分级管理



谢谢