

细菌耐药监测与抗菌药物合理应用管理

Antimicrobial resistance surveillance and management for rational use of antimicrobial agents

肖永红(XIAO Yong-hong)

(北京大学第一医院临床药理研究所,北京 100191)

(Peking University First Hospital, Beijing 100191, China)

[关键词] 抗药性;微生物;抗菌药物;合理用药;耐药监测;药品管理

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)04-0225-03

药品是一类用于诊断、治疗、预防人体疾病或改善人体生理功能的特殊物质,用药的目的在于既要充分发挥其药物的有效性,也要注意避免药物不良反应,即合理用药。

1 合理用药及其管理体系

1985 年世界卫生组织(WHO)合理用药专家委员会在内罗毕会议上提出的药物合理应用定义为:“患者所用药物适合其临床需要,所用剂量及疗程符合患者个体情况,所耗经费对患者和社会均属最低。”根据这一定义,临床合理用药必须满足有效、安全、适当和经济四原则。在合理用药四原则中,有效指药物治疗需要获得预期效果;安全指药物治疗的不良反应该尽可能小,即用药效果风险比最大;适当则包括个体化地确定所用药物及用药剂量、疗程和给药途径等;经济主要指用尽可能低的医药费用支出取得尽可能高的治疗效果,强调临床治疗效果与费用的相对关系^[1]。

药物的使用看似是医生根据患者情况进行处方药物的简单过程,但临床情况复杂、可选药品种类繁多、患者医疗保障与经济承受能力差别极大,如何保证患者所用药物符合合理用药标准是非常复杂的网络系统,在此系统中存在有制药企业、药品流通企业、政府行政管理部门、医疗保险机构、患者、医药人员、医院等诸多利益相关者。药品从制药企业生产

至最终使用到患者,相关利益群都会从不同角度,采用不同方式影响或干预药品使用;药品最终是否能够合理使用,受各方制约,是各方利益博弈取得平衡的结果,这种平衡在各方激烈博弈中不断被打破,又不断被建立。合理用药体系应该是与药物使用相关各方关系的总和,是十分复杂的网络,必须考虑各方面情况,才能保证该体系稳定运转,合理用药工作才能得以持续推进。

倡导合理用药必须建立完善的合理用药监督管理系统,开展合理用药的监督、管理、检查、评估、教育与培训;同时需要建立与合理用药相匹配的技术体系,如药物信息、药物不良反应、标准治疗指南、处方集、细菌耐药监测、科学研究等,一方面为医务人员提供合理用药的技术支撑,同时也为行政管理提供科学依据。WHO 为其成员国制定的合理用药 12 条措施中,提供了公正客观的药品信息,所包含的内容为药品以及与之相关的信息,就抗菌药物而言应该包含药品药学信息和细菌耐药信息。WHO 促进合理用药的主要措施^[2-3]:(1)建立具有一定授权的多学科合理用药协调实体;(2)制定临床指南;(3)制定基于治疗用药的基本药物目录;(4)不同层次的药物治疗学委员会;(5)在大学设立药物治疗学课程;(6)强制性医学继续教育;(7)监督、审查与反馈机制;(8)药品信息的客观公正获取;(9)公众用药教育宣传;(10)消除用药与经济利益的直接关系;(11)适当与强制性法规;(12)足够的政府预算以保

[收稿日期] 2008-12-17

[作者简介] 肖永红(1965-),男(汉族),四川省成都市人,教授,主任医师,主要从事感染性疾病临床教学与科研工作。研究内容包括抗菌药物基础与临床、细菌耐药监测与耐药机制、抗菌药物合理使用;担任近 20 个学会/协会的委员、卫生部合理用药专家委员会委员、国际合理用药组织委员;发表论文 170 余篇,主编参编专著 10 部。

[通讯作者] 肖永红 E-mail: xiao-yonghong@163.com

证药品与医疗服务的提供。

2 我国抗菌药物应用现状

我国抗菌药物应用不合理现象较为普遍,主要表现为过度使用。文献报道^[4-5],我国门诊处方含抗菌药物比率高达 30%以上;住院患者抗菌药物使用率高达 70%,其中使用广谱抗菌药物和联合使用 2 种以上抗菌药物者占 50%以上,远远高于国际上平均 30%的水平;外科手术预防性使用抗菌药物比例高、时间长。具体表现在如下几方面:(1)应用抗菌药物缺乏明确指征;(2)抗菌药物使用方式不当;(3)依赖抗菌药物思想致外科预防用药过多;(4)不重视抗菌药物应用相关的病原检查,抗菌药物应用无的放矢;(5)农业与畜牧业抗菌药物使用较为普遍。抗菌药物不合理使用所造成的后果严重,如国家药物不良反应监测中心收到的药物不良反应中抗菌药物占 1/3 以上,患者医疗费用中抗菌药物比例较大,细菌耐药现象突出,耐药率超过欧美发达国家。

抗菌药物不合理应用原因复杂,导致我国抗菌药物不合理应用的原因可归结为:(1)缺乏完善的合理用药管理体系;(2)抗菌药物合理使用缺乏基本技术支持,如药品信息、用药指南、耐药监测、药物使用的评估等;(3)仿制药品过多,市场恶性竞争;(4)抗菌药物广泛应用,但各专业医生抗菌药物知识陈旧老化;(5)患者迷信抗菌药物,对抗菌药物有盲从思想;(6)抗菌药物自由购买与患者抗菌药物的自我疗法;(7)医药购销中存在的社会不良风气;(8)养殖业抗菌药物应用过多。

鉴于我国实际情况,卫生部于 2004 年颁布了《抗菌药物临床应用指导原则》,迈出了抗菌药物合理使用重要的一步,在此基础上,建立了“全国细菌耐药监测网”和“医院抗菌药物应用监测网”,监测结果已经在临床实践与科学管理中发挥作用^[6-7]。

3 开展细菌耐药监测,科学管理抗菌药物使用

感染性疾病是由各种病原微生物侵入人体所导致的疾病,选择抗菌药物治疗细菌性感染需要了解引起感染的细菌构成以及细菌对各种抗菌药物的敏感性。但临床诊断感染至获得病原微生物检查结果需要一定时间,临床医生不可能等待细菌及其敏感性检查结果后才进行抗菌治疗,医生必须在临床诊

断后根据患者状况、可能的病原微生物选择抗菌药物,即所谓“经验性治疗(empirical therapy)”。这种经验不是医生个人经验,更不是医生的个人喜好,而是基于科学基础的循证医学结论,是对各种感染人群相关特点的归纳总结,包括细菌构成与耐药变迁。其中细菌耐药变迁情况对抗菌药物的选择以及经验治疗的效果具有十分重要的价值,正确的抗菌治疗与错误的抗菌药物选择,疗效差别极大^[8-9]。开展细菌耐药监测,可为临床医生提供各种感染的病原构成以及细菌耐药变迁信息,尽可能选择恰当抗菌药物,提高感染治疗效果。同时耐药监测可对抗菌药物合理使用诸多管理策略提供依据。

3.1 细菌耐药监测与抗菌药物标准治疗指南以及处方集的制定 标准治疗指南(standard therapeutic guideline, STG)与处方集(Fomulary)是合理用药的基本技术规范。特别由于抗菌药物临床应用广泛,各专业医生对感染性疾病治疗认识存在极大差异,制定并颁布 STG 与处方集是 WHO 推荐的促进合理用药措施之一。各国在感染性疾病 STG 的制定中必须参考细菌耐药监测结果,并根据耐药性变化适时更新这些指南,调整处方集药物。如美国胸科学会与感染病学学会制定的社区获得性肺炎指南中,充分考虑了细菌耐药情况,对普通患者选择大环内酯类或氟喹诺酮类药物进行治疗,但其指出在大环内酯类耐药比较严重的地区,大环内酯类不宜作为首选治疗药物^[10]。同样,由于细菌耐药性变迁,在各种感染性疾病专著中对不同感染的药物选择也有相应变化。如我国感染病学教材对治疗伤寒的抗菌药物选择从既往的氯霉素首选改变为氟喹诺酮类药物,对流行性脑脊髓膜炎治疗也从磺胺改变为大剂量青霉素,对淋病的治疗从青霉素改变为第三代头孢菌素等,这些都是耐药监测结果的具体应用。

3.2 细菌耐药监测与抗菌药物应用预警机制 抗菌药物经验用药必须注意细菌耐药情况(如上述)。当某一细菌对抗菌药物耐药率超过一定比率(一般在 30%以上)时,选择这类药物作为经验治疗有效率会明显降低。为此,一般采用抗菌药物预警的方法提醒临床医生,在处理细菌感染时避免选择这类药物作为经验治疗用药;同样,作为抗菌药物合理应用的管理措施,根据细菌耐药情况制定耐药预警报告,提高临床合理用药比率,减少患者感染治疗失败的风险不失为一种科学管理办法。我国卫生部 2008 年颁布的《关于进一步加强抗菌药物临床应用

管理的通知》对此作出的尝试,为抗菌药物合理应用管理迈出了坚实步伐^[11]。

3.3 细菌耐药监测与抗菌药物分类管理 按照我国《抗菌药物临床应用指导原则》规定,抗菌药物分为“非限制使用”、“限制使用”、“特殊使用”三大类别进行管理。这些类别分类原则包括药物安全性、疗效、价格、对耐药的影响以及临床重要性等,其中对临床用于治疗严重感染的重要抗菌药物大多归为“特殊使用”类别,需要严格管理;这些药物管理类别随着临床感染性疾病与细菌耐药变迁应该作相应调整^[12]。

3.4 根据细菌耐药监测结果,实施抗菌药物目标性行政干预与管理 细菌耐药与抗菌药物使用密切相关,不合理用药会导致细菌耐药迅速出现与流行。如我国临床分离细菌对氟喹诺酮类耐药突出,也间接影响细菌对其他药物的敏感性,这种结果与医疗、养殖业大量使用该类药物有关。控制细菌对氟喹诺酮类耐药,必须严格控制药物过度使用现象,减少细菌耐药的选择压力;单纯技术指导与教育一般难于获得明确效果,适当的行政管理可以发挥立竿见影的效果,2008 年卫生部 48 号文件对氟喹诺酮类药物所作的规定具有重要现实意义^[11]。

3.5 细菌耐药监测指导新型抗菌药物研究与开发 新药的研究与开发是关系国家安危的重大战略问题,特别是作为人口大国,新型抗菌药物的开发不仅仅具有重大经济价值,对公共安全、社会稳定以及应对国际恐怖活动等都具有重要价值。在今年启动的我国“新药创制”重大科技专项中,抗耐药菌感染药物研究与开发被列入其中。

药物的研究与开发需要漫长的过程,一般国际创新药物从化合物到临床需要经历 8~10 年时间,这对于抗菌药物的研究开发极具挑战性。因为在化合物合成开始,必须对 8~10 年以后这些目标细菌的耐药状况有所了解,否则可能会导致药物上市就失去临床价值的可能。为避免这类尴尬情况出现,减少药物开发的风险,制药企业必须掌握细菌耐药变化趋势,从既往细菌耐药监测中,判断出未来某些感染性疾病的变化情况,包括病原构成、耐药状况等。如 10 年前全球已经开始出现耐甲氧西林葡萄

球菌流行趋势,制药企业如果能敏锐地注意到这一情况,迅速开展相应药物研究与开发工作,现在上市药物正好能满足临床需要,也能获得高额利润。此外,通过耐药监测,可发现特殊耐药菌及其耐药机制,这些特殊耐药机制也可能作为药物开发的新靶位,如超广谱 β -内酰胺酶研究与 β -内酰胺酶抑制剂的开发,细菌主动外排耐药机制研究与主动外排系统抑制剂的研发等^[13]。

[参考文献]

- [1] 肖永红. 抗生素的合理使用[J]. 中国处方药, 2003, (7): 16-24.
- [2] 肖永红. 《抗菌药物临床应用指导原则》实施中相关问题[J]. 医药导报, 2008, 27(1): 4-6.
- [3] WHO. Improving the containment of antimicrobial resistance [S]. 58th WHA, 2005.
- [4] 刘永化, 祝红珍, 牛俊奇. 清洁手术预防性应用抗菌药物的调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(8): 922-924.
- [5] 穆殿平, 朱立勤, 徐彦贵, 等. 我院门诊抗菌药物调查分析[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 21(11): 431-433.
- [6] 肖永红, 王进, 赵彩云, 等. 2006—2007 年 Mohnarín 细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(8): 1080-1086.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 关于建立抗菌药物临床应用及细菌耐药监测网的通知[S]. 北京, 2005.
- [8] Mosdell D M, Morris D M, Voltuna A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis[J]. Ann Surg, 1991, 214(5): 543-549.
- [9] Peralta G, Sanchez M B, Garido J C, et al. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(4): 855-863.
- [10] Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(suppl 2): S27-72.
- [11] 中华人民共和国卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于进一步加强抗菌药物临床应用管理的通知[S]. 北京, 2008.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 北京, 2004.
- [13] Lomovskaya O, Watkins W J. Efflux pumps: their role in antibacterial drug discovery[J]. Cur Med Chem, 2001, 8(14): 1699-1711.