

我院胸心外科抗菌药物应用评价与筛选模型的建立[△]

潘雁^{1*}, 卜书红², 张健², 朱珺^{1#} (1. 上海市胸科医院药剂科, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院药剂科, 上海 200092)

中图分类号 R969.3; R287 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)26-2475-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.29

摘要 目的: 规范抗菌药物临床应用, 建立抗菌药物评价和筛选模型。方法: 结合我院胸心外科临床常见致病菌的耐药性, 比较同类抗菌药物的有效性、药动学特性和安全性3个指标, 建立一套抗菌药物筛选的标准方法和模型。结果: 筛选出与胸心外科预防感染、治疗感染相匹配的抗菌药物品种50个, 其中抗细菌品种45个, 必选品种30个, 备选品种15个; 抗真菌品种5个。品种构成符合相关文件规定, 并能满足临床需要。结论: 该模型适合医疗机构用于抗菌药物目录遴选。

关键词 抗菌药物; 胸心外科; 评价; 模型

Establishment of Antibiotics Evaluation and Screening Model in Thoracic Surgery Department of Our Hospital

PAN Yan¹, BU Shu-hong², ZHANG Jian², ZHU Jun¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Chest Hospital, Shanghai 200030, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xinhua Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a model of antibiotics evaluation and screening in order to standardize clinical use of antibiotics. METHODS: Combined with drug resistance of common pathogenic bacteria in cardiothoracic surgery department of our hospital, the effectiveness, pharmacokinetic characteristics and safety were compared, and standard method and model of antibiotics screening had been established. RESULTS: 50 antibiotics were chosen to be used for infection prevention and treatment in thoracic surgery department, among which there were 45 antibiotics, including 30 necessary types and 15 alternative types, and 5 antifungal agents. Selected types were in line with relevant regulations and documents and met the clinical demand. CONCLUSIONS: This model is suitable for the selection of antibiotics list in medical institutions.

KEY WORDS Antibiotics; Thoracic surgery; Evaluation; Model

为规范抗菌药物临床合理应用, 卫生部相继出台了《抗菌药物临床应用指导原则》(简称《指导原则》)、《抗菌药物临床应用管理办法》(简称《管理办法》)、《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(简称“38号文件”), 并于2011年发布了《卫生部办公厅关于做好全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》(简称“56号文件”), 要求医疗机构严格控制抗菌药物购用品规数量, 对各级医院抗菌药物品种数、

各类别抗菌药物品种数也作了严格规定。目前, 各级医院在执行文件要求、筛选抗菌药物时常缺乏客观标准, 普遍采用的方式是: 征求并汇总临床意见, 根据临床意见对抗菌药物进行排名, 或结合医院行政职能部门的意见进行筛选。这种筛选方式缺乏统一的标准, 有一定的局限性, 如某些临床必需但使用面不广的品种可能不被选入。上海市胸科医院(简称“我院”)是一家胸心疾病专科医院, 本文拟建立胸心外科抗菌药

an analysis using guidelinebased electronic clinical decision support[J]. *N Z Med*, 2008, 121(1 285): 73.

[19] Holme I, Aastveit AH, Hammar N, *et al.* Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417, 734 men and women in the apolipoprotein

△ 基金项目: 上海医院药学科科研项目基金资助(No.2011-YY-02-01)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-22200000-2034。E-mail: sispan@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 021-22200000-2031。E-mail: jone_zhu@163.com

mortality risk study (AMORIS) [J]. *J Intern Med*, 2009, 266(6): 558.

[20] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, *et al.* The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the confirms trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R63.

[21] White WB, Chohan S, Dabholkar A, *et al.* Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities [J]. *American Heart Journal*, 2012, 164(1): 14.

(收稿日期: 2013-01-18 修回日期: 2013-02-22)

物评价与筛选模型,确立抗菌药物筛选指标库,结合临床需求和药品特性,从有效性、药动学特性和安全性3个方面评价抗菌药物,并用于选择适合我院疾病特点的抗菌药物。

1 资料与方法

1.1 资料来源

介绍我院胸心外科手术预防和常见感染治疗用抗菌药物的评价与筛选模型的建立。

1.2 方法^[1-2]

1.2.1 筛选流程。见图1。

1.2.2 手术预防用药筛选原则。以《指导原则》、《管理办法》、“38号文件”、“56号文件”为主要原则,结合相关指南,对涉及心胸外科手术预防用药的抗菌药物品种按类别进行比较筛选。文件规定的品种为必选品种;文件未规定品种仅指出类别的如第2代头孢菌素,将目前临床上常用的品种作为备选品种,收集药品的相关数据进行抗菌药物评价指标评分,根据得分高低确定入选品种。

1.2.3 胸心外科常见感染治疗用抗菌药物筛选原则。“38号文件”规定:对主要目标细菌耐药率>30%的抗菌药物,应及时预警;对主要目标细菌耐药率>50%的抗菌药物,应参照药物敏感(简称“药敏”)试验结果选用。根据以上原则,对上年度我院细菌耐药性监测结果进行统计,对排名前10位的抗菌药物的药敏结果进行分析,针对不同致病菌,确定药敏结果中耐药率≤30%的抗菌药物为必选品种,30%<耐药率≤50%的药品为备选品种。必选品种直接入选,备选品种所属种类进入下一轮抗菌药物评价项目评分,根据得分高低,筛选合适的品种。

类别	有效性:抗菌药物对病原菌的抗菌作用与临床有效性				
得分	满分:25分				
指标	分级标准				
	A级(1分)	B级(2分)	C级(3分)	D级(4分)	E级(5分)
抗革兰阳性菌作用	临床几乎无效	对敏感的葡萄球菌临床有效	对产青霉素酶的葡萄球菌临床有效	对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌临床有效	对耐万古霉素葡萄球菌临床有效
抗革兰阴性菌作用	临床几乎无效	对敏感的社区来源革兰阴性菌临床有效	对敏感的医院来源革兰阴性菌临床有效	对产酶菌、非发酵菌临床有效	对泛耐药非发酵菌临床有效
抗非典型病原体作用	-	+/-	+	++	+++
抗厌氧菌作用	-	+/-	+	++	+++
抗真菌作用	-	+/-	+	++	+++

图2 抗菌药物有效性评价指标及评分方法

Fig 2 The effectiveness index and scoring method of antibiotics

类别	药动学特性:参考药品说明书、美康药物临床信息参考		
得分	满分17分		
指标	分级标准		
	高(3分)	一般(2分)	低(1分)
肺、皮肤软组织、心脏分布	高(3分)	一般(2分)	低(1分)
达峰血药浓度	高(3分)	一般(2分)	低(1分)
达峰时间	高(3分)	一般(2分)	低(1分)
半衰期	长(3分)	一般(2分)	短(1分)
排泄		双途径(2分)	单途径(1分)
血液透析清除	高(3分)	一般(2分)	低(1分)

图3 抗菌药物药动学特性评价指标及评分方法

Fig 3 Pharmacokinetics index and scoring method of antibiotics

2 胸心外科抗菌药物筛选结果

2.1 胸心外科手术预防用药筛选

2.1.1 手术预防用抗菌药物必选品种的确定。心血管、胸腹壁手术主要感染病原菌是葡萄球菌。“38号文件”推荐:一般首

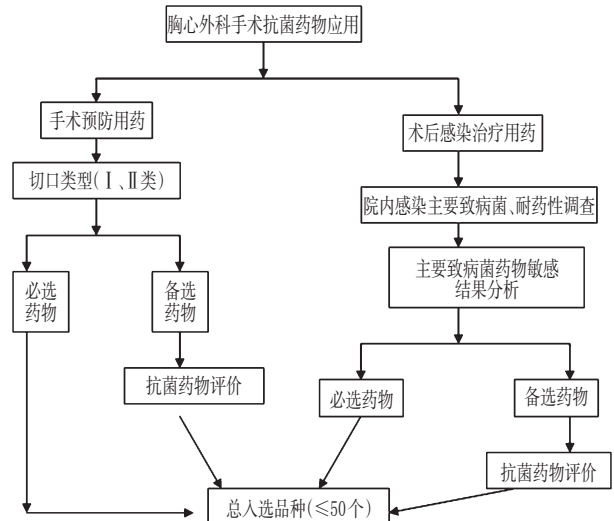


图1 胸心外科抗菌药物筛选流程

Fig 1 The process of antibiotics screening in thoracic surgery department

1.2.4 抗真菌感染药的筛选。“56号文件”规定,深部抗真菌类感染药不超过5个品种。对我院常见真菌感染致病菌分析,根据药敏结果确定品种类别,再进行抗菌药物评价项目评分,筛选出5个品种。

1.2.5 抗菌药物评价项目及评分方法。将备选药品根据药理分类,按有效性、药动学特性和安全性3个方面进行评分,各方面包含的指标及评分方法分别见图2~图4。计算各品种的总分,取总分>46分(满分92分)或同类中得分高者入选。

选第1代头孢菌素如头孢唑林、头孢拉定、头孢呋辛。食管手术为进入腹腔空腔脏器的手术,主要感染病原菌是革兰阴性杆菌,使用第2代头孢菌素如头孢呋辛;复杂、易引起感染的大手术可用第3代头孢菌素如头孢曲松。对青霉素过敏不宜使用头孢菌素时,针对葡萄球菌、链球菌可用克林霉素,针对革兰阴性杆菌可用氨曲南,大多二者联合应用。

根据上述文件,确定第1、2、3代头孢菌素为胸心外科手术预防用抗菌药物的备选种类,其中头孢唑林、头孢拉定、头孢呋辛、头孢曲松为必选品种;当青霉素过敏和不宜使用头孢菌素时,推荐的替代药物为克林霉素和氨曲南,因此这2个品种也列为必选品种,合计6个。

2.1.2 手术预防用抗菌药物备选品种的筛选。第1代头孢菌素品种参加筛选的备选品种为头孢硫脒、头孢噻吩、头孢替唑;第2代头孢菌素备选品种为头孢替安、头孢孟多。根据抗菌药物评价项目(有效性、药动学特性、安全性)评价,头孢硫

类别	安全性:参考药品说明书、美康药物临床信息参考				
得分	满分50分				
不良反应发生率	分级标准				
	A级(1分)	B级(2分)	C级(3分)	D级(4分)	E级(5分)
神经系统	十分常见(≥10%)	常见(1%~<10%)	偶见(0.1%~<1%)	罕见(0.01%~<0.1%)	十分罕见(<0.01%)
血液系统					
消化系统					
心血管系统					
内分泌系统					
泌尿系统					
呼吸系统					
过敏反应					
皮疹、局部刺激、静脉炎					
二重感染					

图4 抗菌药物安全性指标及评分方法

Fig 4 Safety index and scoring method of antibiotics

唑总分60分,头孢替安总分46分,均>46分,入选。

2.2 胸心外科术后感染治疗用药筛选

2.2.1 胸心外科主要病原菌。主要感染部位为肺部感染、胸腔感染和血行感染。2010年我院胸心外科共检出细菌1 424株,前10位主要病原菌见表1。

表1 胸心外科1 424株病原菌及构成比

Tab 1 Constituent ratio of 1 424 pathogenic bacteria in thoracic surgery department

排序	病原菌名称	检出细菌株数	构成比,%
1	鲍曼不动杆菌	313	21.98
2	铜绿假单胞菌	271	19.03
3	嗜麦芽寡食单胞菌	100	7.02
4	肺炎克雷伯菌	100	7.02
5	凝固酶阴性葡萄球菌	61	4.28
6	黏质沙雷氏菌	29	2.04
7	大肠埃希菌	22	1.54
8	金黄色葡萄球菌	19	1.33
9	产气肠杆菌	18	1.26
10	粪肠球菌	17	1.19

2.2.2 术后感染治疗用药必选品种的确定。根据前10位主要病原菌的耐药性监测结果,确定药敏结果中耐药率≤30%的抗菌药物为必选品种,结果如下:①氨基糖苷类:阿米卡星、庆大霉素;②碳青霉烯类:亚胺培南、美罗培南;③头孢菌素类:头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、氨曲南;④青霉素类:氨苄西林、哌拉西林;⑤β-内酰胺酶抑制剂类:哌拉西林/三唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、氨卡西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸;⑥喹诺酮类:左氧氟沙星、环丙沙星;⑦糖肽类:替考拉宁、万古霉素;⑧噁唑烷酮类:利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀;⑨其他:多粘菌素、复方磺胺、氯霉素、利福平、呋喃妥因、莫匹罗星。

上述合计26个品种,其中奎奴普汀/达福普汀国内尚无品种,暂不列入,以后如有品种可考虑加入;氯霉素因不良反应严重,现仅用于治疗伤寒,予以排除;氨曲南已在预防用药中入选,不再计入;呋喃妥因仅有口服制剂,用于肠道、泌尿道感染不适宜,予以去除;莫匹罗星为外用制剂,考虑伤口感染可以使用,仍将其列入。合计22个品种入选。

2.2.3 术后感染治疗用药备选品种确定。品种确定方法为:①选取30%<耐药率≤50%的药品为备选品种。去除与必选品种重复的品种,得到四环素、妥布霉素2个品种,分属四环素类和氨基糖苷类。②必选品种大类中其他品种,由于药敏试

验的品种限制,这些药品无药敏数据,但其作用特点和耐药性与必选品种相似,可列入备选品种,通过抗菌药物评价项目评分,筛选出合适的品种补充入抗菌药物目录。

2.2.4 备选各类药物各品种得分情况和筛选结果,具体见表2。

表2 备选各类药物各品种得分情况和筛选结果

Tab 2 The scores and screening result of alternative types

分类	药品品种	有效性得分	药动学特性得分	安全性得分	总分	入选品种
氨基糖苷类	妥布霉素	9	8	14	31	
	奈替米星	9	13	24	46	√
	依替米星	11	11	27	49	√
碳青霉烯类	异帕米星	11	12	26	49	√
	帕尼培南/倍他米隆	12	11	38	61	√
	厄他培南	12	13	16	41	
青霉素类	青霉素G	7	10	28	45	
	苯唑西林	8	9	29	46	√
第3、4代头孢菌素	阿洛西林	9	16	26	51	√
	美洛西林	9	14	30	53	√
	替卡西林	7	12	26	45	
	头孢地嗪	8	11	20	39	
	头孢哌酮	11	12	23	46	√
β-内酰胺酶抑制剂类	头孢吡肟	10	14	23	47	√
	头孢匹罗	10	10	22	42	
	哌拉西林/舒巴坦	13	11	29	53	√
	替卡西林/克拉维酸	11	15	27	53	√
喹诺酮类	阿莫西林/舒巴坦	10	13	22	45	
	美洛西林/舒巴坦	12	12	27	51	√
	莫西沙星	13	14	19	46	√
	加替沙星	10	14	19	43	
	帕珠沙星	9	12	19	40	
四环素类	洛美沙星	10	13	21	44	
	米诺环素	10	8	24	42	
	多西环素	10	9	25	44	
	替加环素	13	10	28	51	√

备选药品中≥46分(总分92/2=46)的品种入选,共14个。另外,考虑到磷霉素对细菌作用的特殊性,与多种药物联用的增效作用明显^[9],因此将其列入入选品种,共15个。

3 抗真菌药的筛选

“56号文件”规定,深部抗真菌药不超过5个品种。针对此项规定,对我院常见真菌感染致病菌进行分析,根据药敏结果

确定备选品种,进行抗菌药物评价项目评分,筛选出前5位品种。

3.1 真菌感染主要致病菌

我院2010年检出真菌69株,均为念珠菌属。其中,白色念珠菌49株,占71.00%;克柔念珠菌6株,占8.70%;热带念珠菌5株,占7.25%;光滑念珠菌5株,占7.25%;近平滑念珠菌4株,占5.80%。

3.2 抗真菌药得分情况和筛选结果

抗真菌药筛选得分情况和结果见表3。

表3 抗真菌药得分情况和筛选结果

分类	药品品种	有效性得分	药动学特性得分	安全性得分	总分	入选品种
三唑类	氟康唑	7	14	28	49	√
	伊曲康唑	10	11	21	42	
	伏立康唑	15	11	21	47	√
棘白菌素类	卡泊芬净	10	10	16	36	
	米卡芬净	9	11	20	40	√
两性霉素B						√
氟胞嘧啶						√

由表6可见,卡泊芬净与米卡芬净总分都低于46分,可入选得分较高的米卡芬净,或者考虑不设常备品种,临时申购棘白菌素类时优先考虑米卡芬净。两性霉素B直接入选,有条件可考虑引进两性霉素B脂质体制剂,其不良反应发生率较低^[4],但价格昂贵。其他药物如氟胞嘧啶因与多种抗真菌药有协同作用^[5],且无同类品种,予以直接入选。

4 讨论

4.1 抗菌药物筛选模型的建立

“56号文件”要求医疗机构对抗菌药物目录进行全面梳理,清退存在安全隐患、疗效不确定、耐药严重、性价比差和违规促销的抗菌药物品种;严格控制抗菌药物购用品规数量,三级医院抗菌药物原则上不超过50种,二级医院抗菌药物原则上不超过35种,同一通用名称注射剂型和口服剂型各不超过2种,处方组成类同的复方制剂1~2种;第3、4代头孢菌素(含复方制剂)类口服剂型不超过5个品规,注射剂型不超过8个品规,碳青霉烯类注射剂型不超过3个品规,氟喹诺酮类口服剂型和注射剂型各不超过4个品规,深部抗真菌类不超过5个品规。

本课题根据卫生部相关文件规定,结合胸心外科临床常见致病菌的耐药性,比较同类抗菌药物有效性、药动学特性、安全性3个方面的评价指标,建立了一套抗菌药物筛选的标准方法和模型,筛选出与胸心外科手术预防感染、常见感染治疗相匹配的抗菌药物品种,可为医疗机构建立抗菌药物目录提

供依据。根据我们的模型筛选出共50个品种:预防用药8个,必选品种22个,备选品种中入选品种15个,抗真菌药5个。其中,第3、4代头孢菌素注射剂6个,碳青霉烯类3个,氟喹诺酮类3个, β -内酰胺酶抑制剂类中含他唑巴坦复方制剂1个、含克拉维酸钾复方制剂2个、含舒巴坦复方制剂4个(头孢哌酮/舒巴坦、氨卡西林/舒巴坦、阿莫西林/舒巴坦、美洛西林/舒巴坦)。含舒巴坦制剂过多,可剔除从备选品种中入选的阿莫西林/舒巴坦和美洛西林/舒巴坦。筛选结果符合要求。

4.2 尚待解决的问题

4.2.1 药物经济学问题。由于国产、进口及不同厂家的药品的价格差别较大,难以统一比较,所以本文未将经济性指标列入评价范围。我们采用的都是通用名比较,如果在实际应用中,同一品种有不同品牌,可加入经济性指标如日治疗费用,考察不同品牌的治疗费用,选择更经济的药物。

4.2.2 药动学参数问题。根据不同系统、不同病种、疾病特点选取不同的药动学参数进行评价。本文筛选胸心外科手术预防及术后感染治疗用药,所以在选择药动学评价参数时,选取了针对胸心外科感染部位的药动学参数进行评价,如肺组织分布和浓度、血药浓度达峰浓度和达峰时间。如果筛选其他系统抗菌药物可酌情调整评价指标,如神经系统感染要考虑血脑屏障透过率,泌尿系统感染要考虑肾排泄率等。另外,如果抗菌药物评分项目中某些指标在指南中缺乏相关信息,我们通过检索补充数据。有些指标数据不同参考文献略有不同,我们采取优先参考顺序,即说明书>《热病:桑福德抗微生物治疗指南》>美康药物临床信息参考>维普期刊检索资料。

参考文献

- [1] Jay P.热病:桑福德抗微生物治疗指南:2011—2012[M].范洪伟译.41版.北京:中国协和医科大学出版社,2011:79-100.
- [2] 四川美康用药软件研究开发有限公司.药物临床信息参考2007[M].1版.成都:四川科学技术出版社,2007:40-280.
- [3] 佟金平,王镇山,薛欣,等.磷霉素与14种抗菌药物分别联用的体外抗菌活性研究[J].中国抗生素杂志,2005,30(4):233.
- [4] 张静,徐敬根.两性霉素B与两性霉素B脂质体治疗真菌感染的疗效比较[J].当代医学,2011,17(9):102.
- [5] 陈宏,温海,徐红,等.两性霉素B与5-氟胞嘧啶的体外联合药敏试验[J].第二军医大学学报,2003,24(4):453.

(收稿日期:2012-07-27 修回日期:2012-09-27)

“第七届海峡两岸食品安全专家会议”在长沙召开

本刊讯 2013年5月23日,“第七届海峡两岸食品安全专家会议”在长沙召开。国家卫生和计划生育委员会、国务院食品安全办、农业部、国家食品安全风险评估中心、中国疾病预防控制中心、湖南省卫生厅及台湾相关食品安全专家约50人与会。

两岸与会代表回顾了“第六届海峡两岸食品安全专家工作会议”确定事项办理及两岸食品安全信息通报机制的运行情况。双方专家对1年来食品信息畅通、两岸专家交流互动表示

满意。本次会议对两岸食品安全标准、食品添加剂、食品标识管理、两岸食品安全风险监测与评估和管理经验进行了探讨。此外,两岸专家对塑化剂及药食两用中药材农药残留、微生物标准修订、含铝食品添加剂风险评估等议题分别作了介绍和讨论。两岸专家友好务实,会议一致同意,对双方共同关心的食品标准制定将相互参与,加强互动。会议取得了预期效果。

经商议,“第八届海峡两岸食品安全专家会议”初步定于2014年5月在台湾召开。