

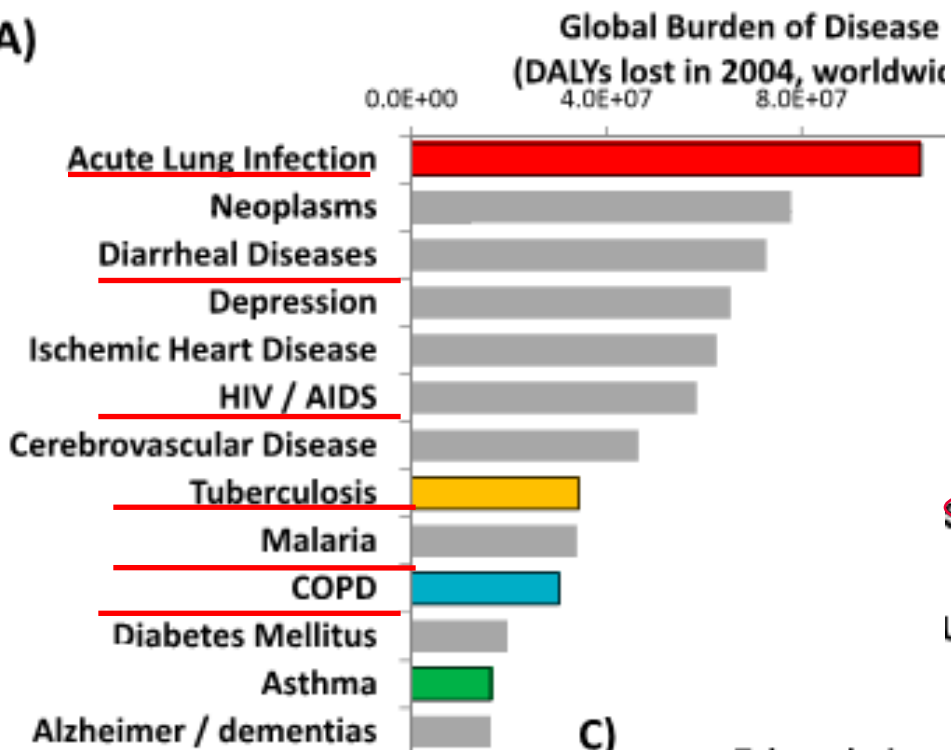


天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

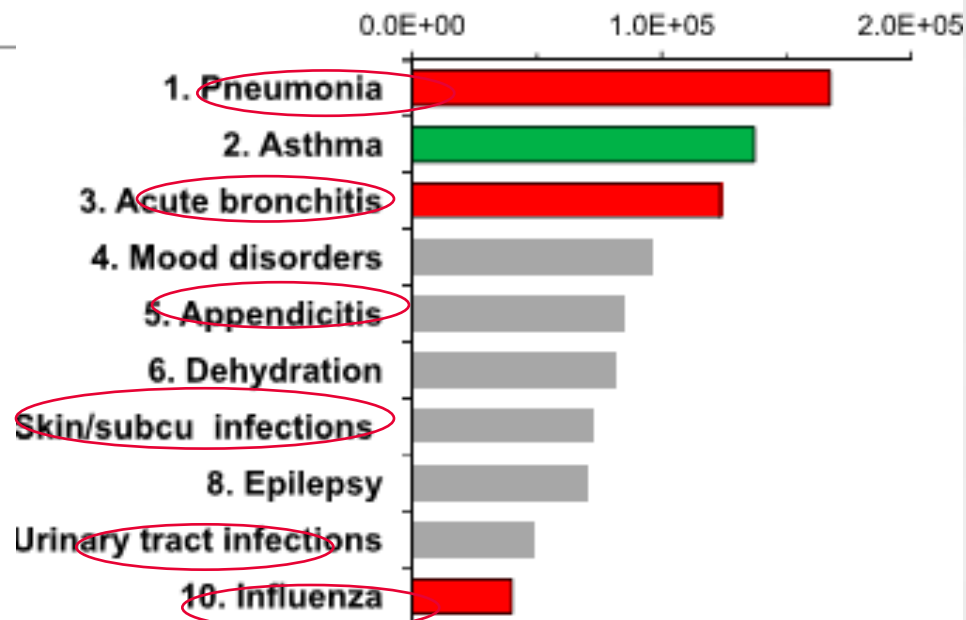
抗菌药物的合理应用

杨文杰
天津市第一中心医院
感染科 预防保健处

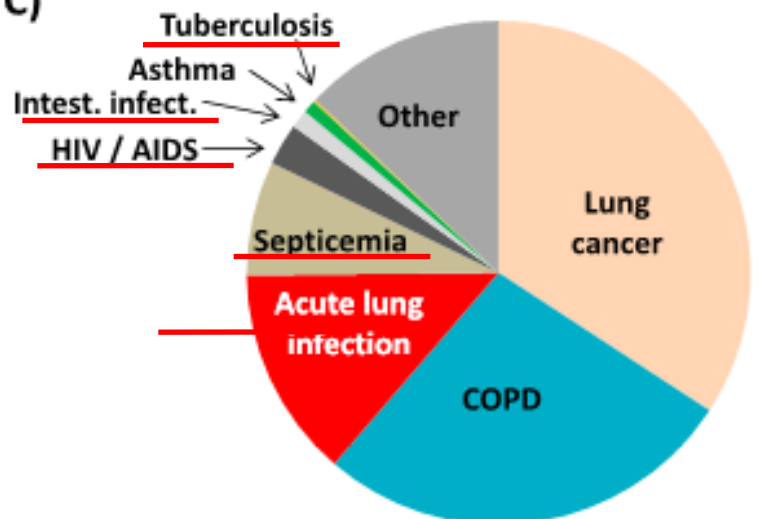
A)



Childhood hospitalizations in US
(number of discharges in 2009)



C)



Deaths due to infection or lung disease
(US, 2005)



天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

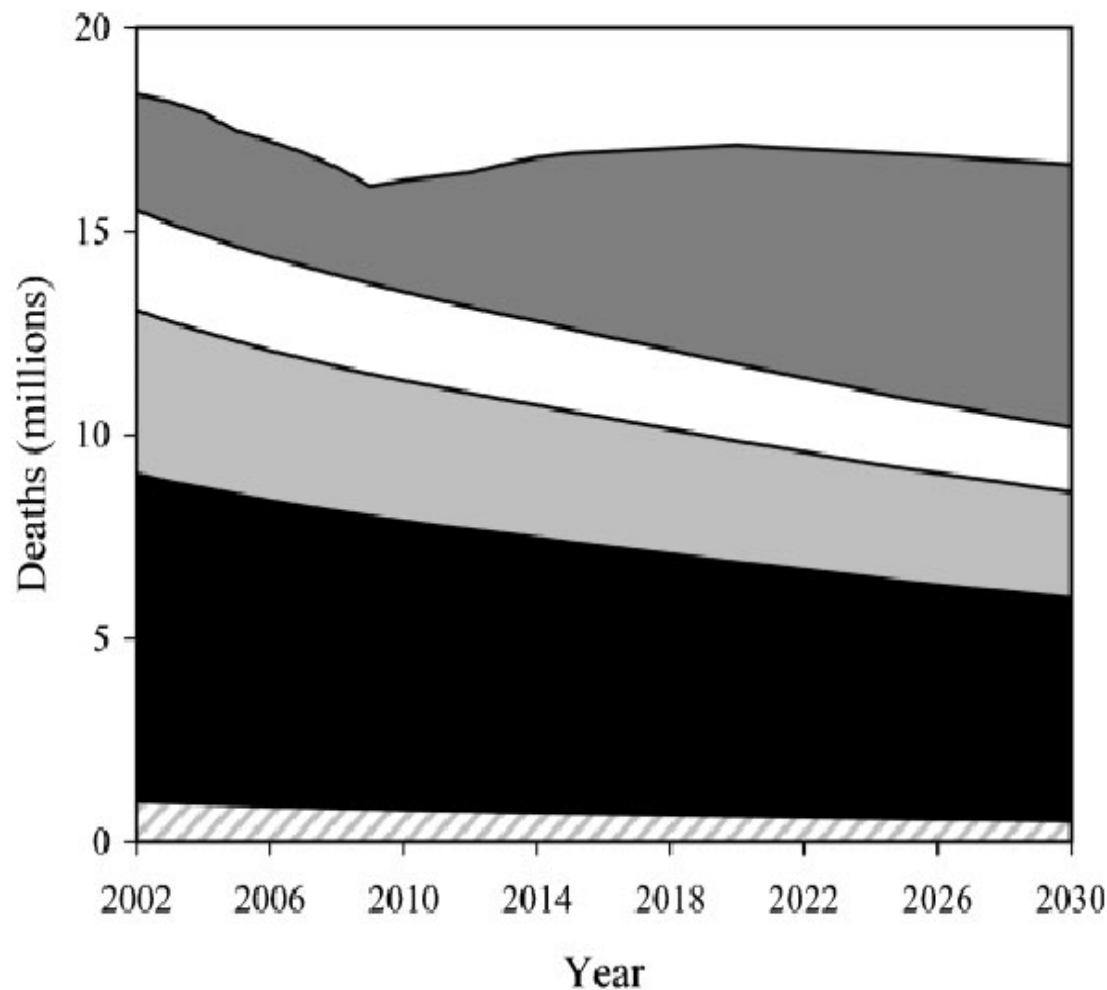


FIG. 5. Changes in the annual numbers of deaths caused by HIV/AIDS (■), perinatal conditions (□), respiratory infections (▒), infectious diseases other than HIV/AIDS (■) and other Group-I causes (▨), between 2002 and 2030. The numbers after 2002 were estimated from projections, with a 'baseline scenario' (Mathers and Loncar, 2006).

如何做到合理应用抗菌药

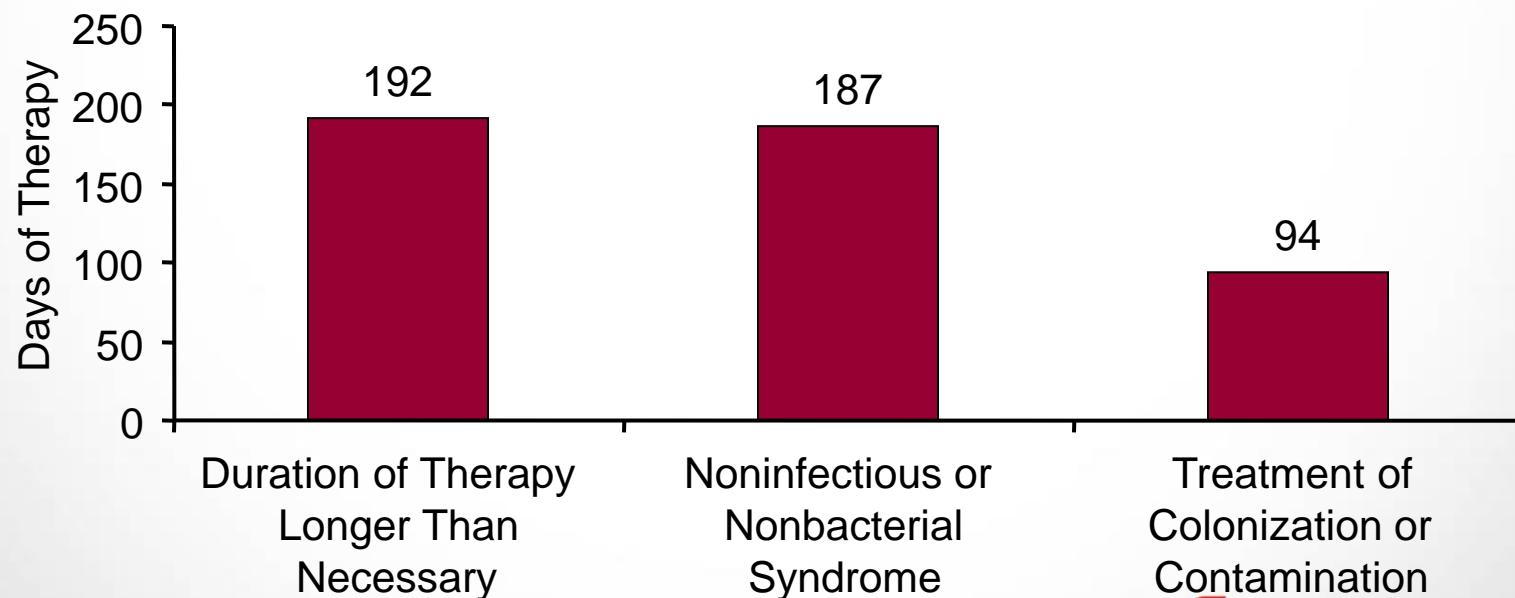
正确把握：给谁用
用什么
怎么用
多长时间

疾病诊断、病原体诊断、耐药问题、药物选择、是否合并用药、剂量和疗程、特殊部位、特殊人群、特殊病原体感染、毒副反应的观察和处理

....

不合理用药表现

- 前瞻性观察129例 ICU病人,
- 576 of 1941 days (30%) of antimicrobial therapy deemed unnecessary



常见感染性疾病的病原学

熟悉不同部位感染的病原菌

Mouth

Peptococcus

Peptostreptococcus

Actinomyces

Bone and Joint

S. aureus

S. epidermidis

Streptococci

N. gonorrhoeae

Gram-negative rods

Upper

Respiratory

S. pneumoniae

H. influenzae

M. catarrhalis

S. pyogenes

Meningitis

S. pneumoniae

N. meningitidis

H. influenza

Group B Strep

E. coli

Listeria

CAP病原学

Patient type	Etiology
Outpatient	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> Respiratory viruses ^a
Inpatient (non-ICU)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> species Aspiration Respiratory viruses ^a
Inpatient (ICU)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella</i> species Gram-negative bacilli <i>H. influenzae</i>

HAP病原

早期

中期

晚期

链球菌

流感杆菌

金葡菌

MRSA

铜绿假单胞菌

肠杆菌

肺炎，大肠

不动杆菌

嗜麦芽窄食单胞菌

入院天数

1

3

5

10

15

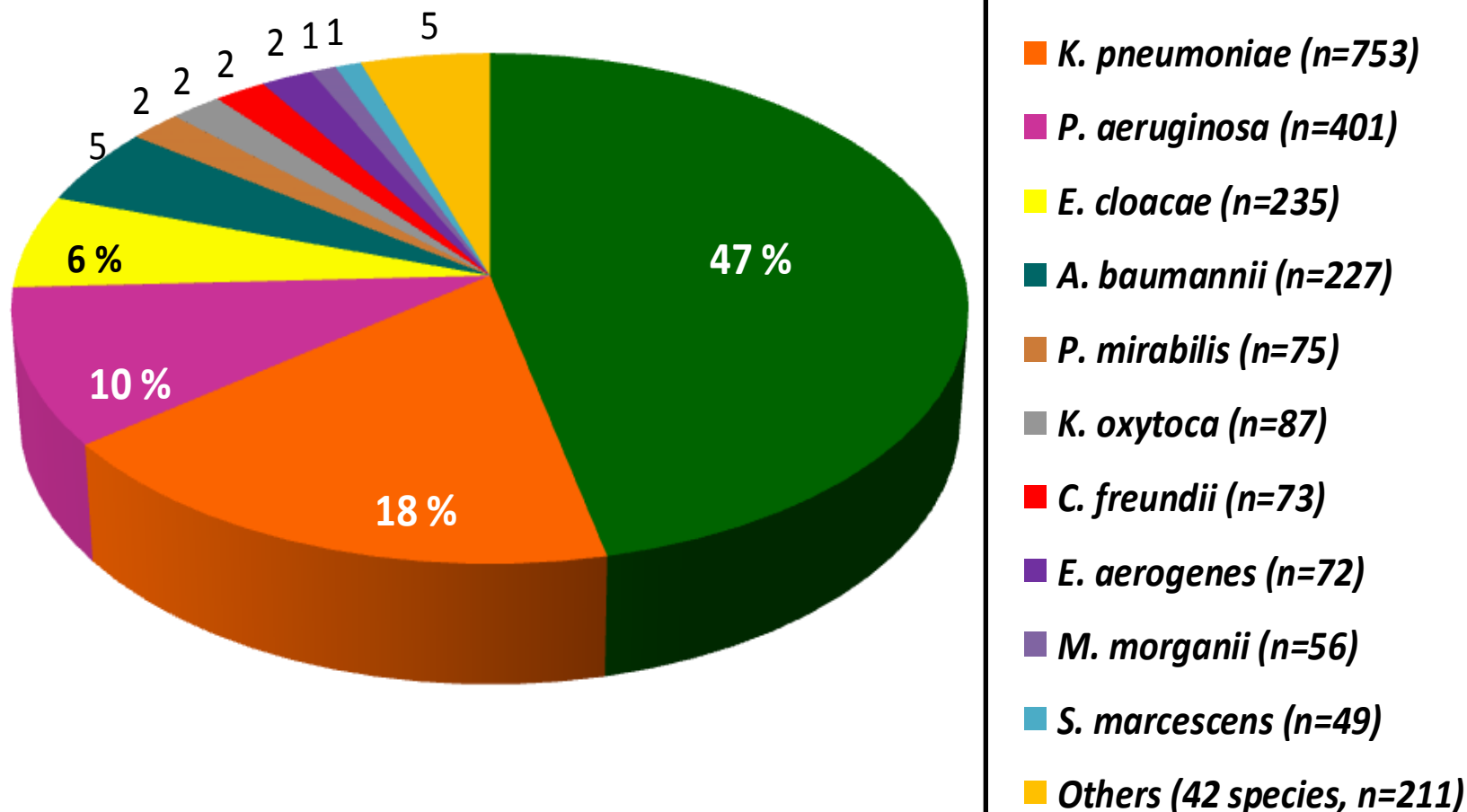
20



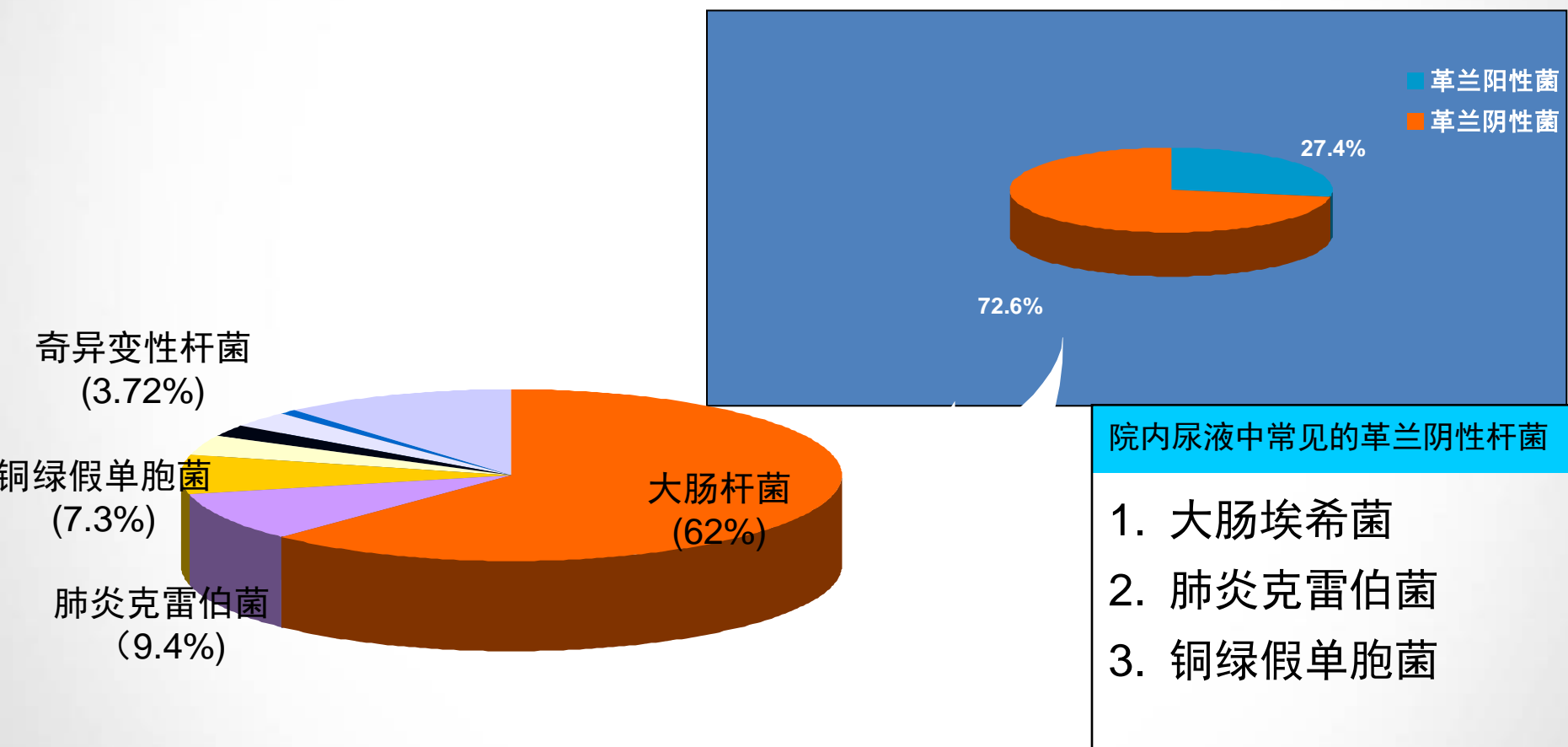
天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

腹腔感染病原学

IAI, SMART, Asia-Pacific Region, 2011 (N=4,197)

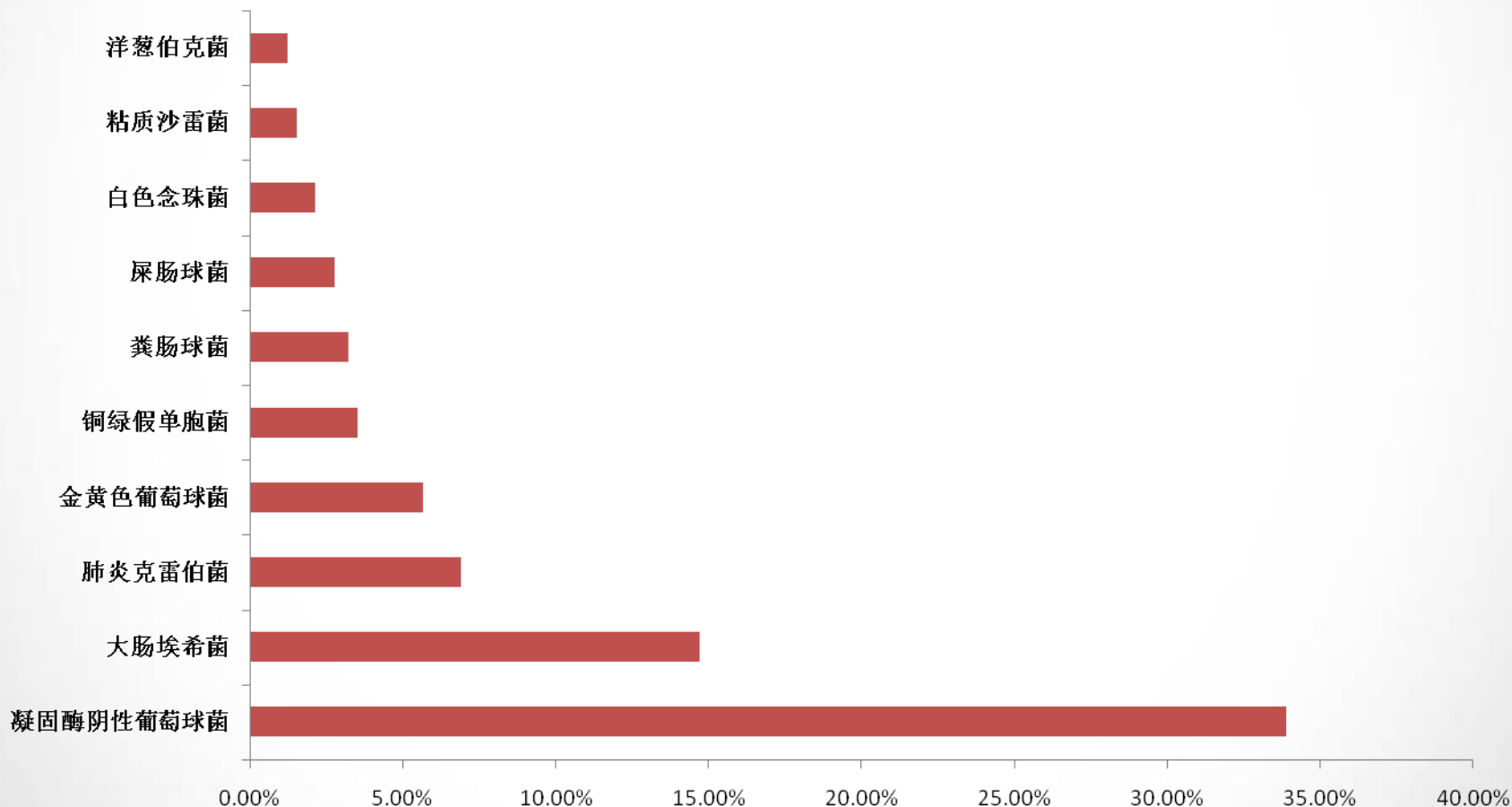


院内感染尿液中常见病原体



2006年6月1日~2007年5月31日从尿标本中分离致病菌共15167株

血流感染的病原学



天津一中心2013年血培养分离菌分布

CRBSI病原学

- the 4 groups of microbes that most commonly cause CRBSI associated with percutaneously inserted, noncuffed catheters are as follows: coagulase negative staphylococci, *S. aureus*, *Candida species*, and enteric gram-negative bacilli.
- For surgically implanted catheters and peripherally inserted CVCs, they are coagulase-negative staphylococci, enteric gram-negative bacilli, *S. aureus*, and *P. aeruginosa*

皮肤软组织感染病原学

- A total of 2245 isolates
- *Staphylococcus aureus* (27.9%), and MRSA was 25%.
- *Enterococcus* spp. (7.1%)
- *Streptococcus agalactiae* (2.9%)
- *Enterobacter* spp. (14.5%)
- *Pseudomonas aeruginosa* (13.9%),
- *Escherichia coli* (11.4%),
- *Klebsiella* spp. (10.9%),
- *Acinetobacter* spp. (7.2 %)



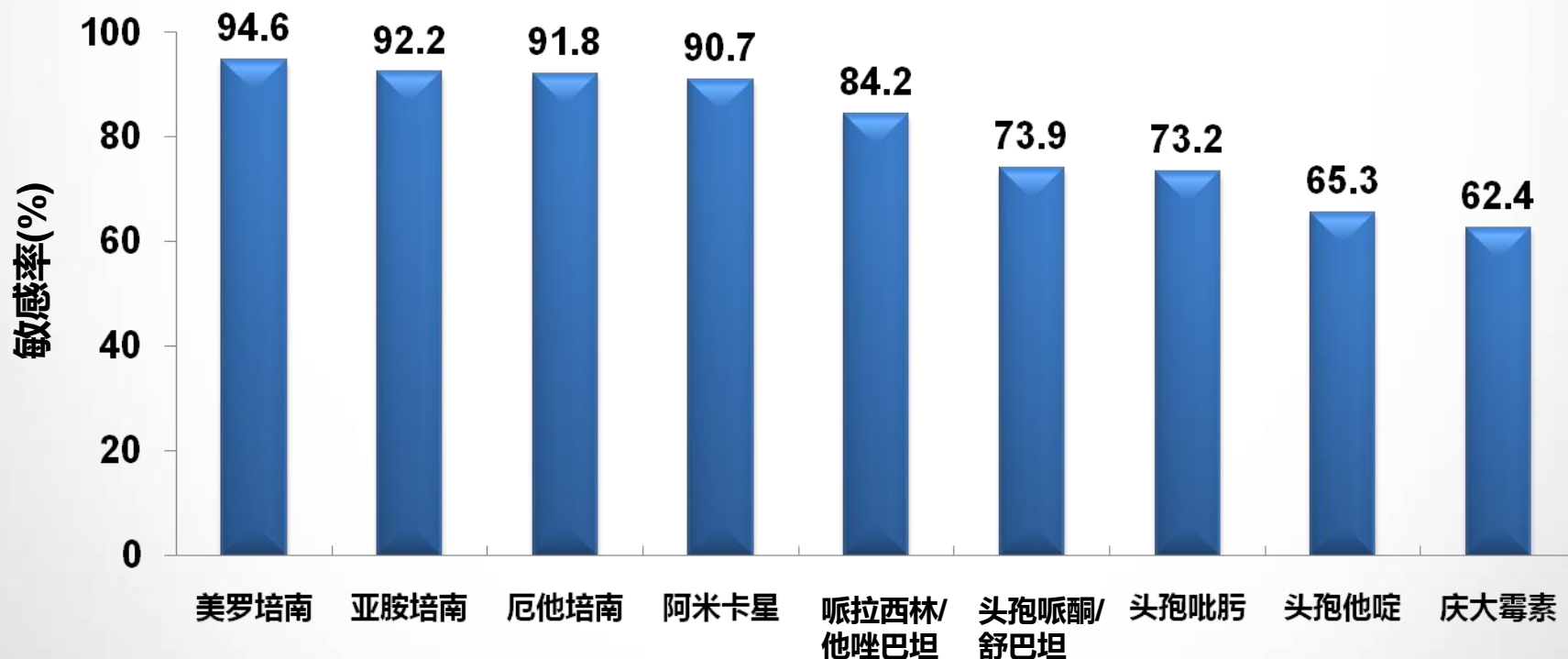
不同科室呼吸道分泌物培养结果

ICU	感染科	血液科	神经外科
铜绿假单胞菌	白色念珠菌	肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌
鲍曼不动杆菌	大肠埃希菌	大肠埃希菌	铜绿假单胞菌
肺炎克雷伯菌	肺炎克雷伯菌	白色念珠菌	鲍曼不动杆菌
粘质沙雷菌	屎肠球菌	嗜麦芽窄食单胞菌	金黄色葡萄球菌
白色念珠菌	铜绿假单胞菌	表皮葡萄球菌	粘质沙雷菌

细菌耐药监测的意义

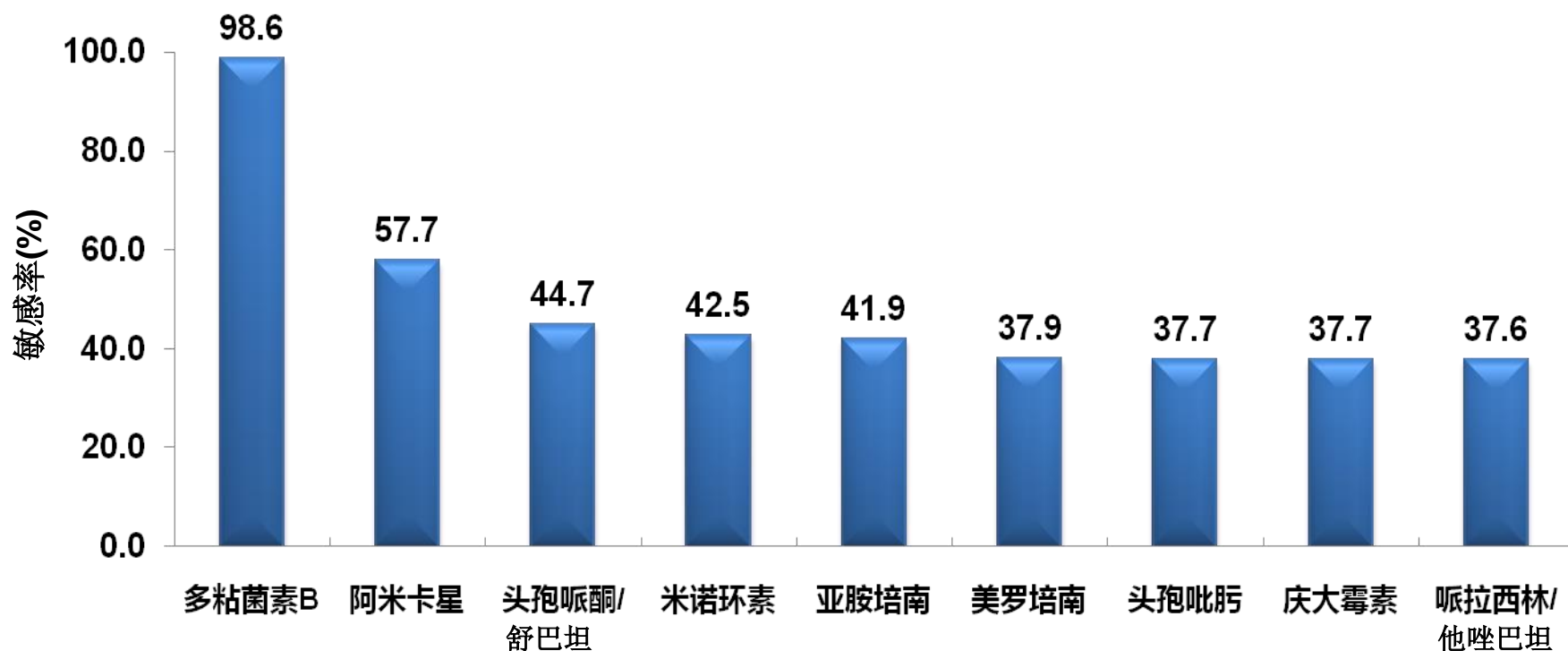
肠杆菌科细菌敏感率

(CHINET数据2012年数据)



不动杆菌属常用抗菌药物的敏感率

(CHINET数据2012年数据)



No MDR risk

(early onset,
no prior antibiotic
therapy, no VAP,
no comorbidities,
no other organ
failure)

Medium MDR risk

(prior antibiotic
therapy, late onset,
comorbidities)

High MDR risk (late
onset, VAP, prior
antibiotic therapy,
comorbidities,
eventual organ
failures)

Risk of MRSA



天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

耐药菌感染因素

.....

社区/医院科室中抗菌药物耐药率高

伴有HCAP危险因素

- 近90天内，住院时间 ≥ 2 天
- 居住于护理院或长期护理机构
- 家庭静脉输液治疗（包括抗菌药物）
- 30天内慢性透析
- 家庭创伤护理
- 家庭成员携带多重耐药菌

免疫抑制性疾病/免疫抑制性治疗



特定病原菌感染危险因素

- MRSA
- 产ESBLs肠杆菌科菌
- 铜绿假单胞菌
- 念珠菌

多重耐药G-菌感染高危因素

细菌	共同点	不同点
产ESBL肠杆菌感染	<ul style="list-style-type: none">• 长期住院(>14天)• 入住ICU• 既往接受抗菌治疗• 插管(如尿路插管、中心静脉插管、经鼻胃管)• 机械通气	<ul style="list-style-type: none">• 尤其与既往接受头孢菌素或青霉素治疗相关
MDR鲍曼不动杆菌感染		<ul style="list-style-type: none">• 鲍曼不动杆菌定植
MDR铜绿假单胞菌感染		<ul style="list-style-type: none">• 住院时间更长, 多>20天• 化疗、皮质激素治疗、外科引流、全身营养、粒细胞缺乏(粒细胞计数<500/mm³)

了解不同MDR致病菌感染的高危因素, 为经验性治疗提供依据

抗菌药物临床应用

抗感染药物的临床应用

- 预防性应用
 - 外科手术预防用药
 - 内科预防用药
- 治疗性应用
 - 经验性治疗
 - 目标性治疗

抗菌治疗性应用策略

- 3R+2D+2M原则

Right patient

Right time

Right antibiotics

+

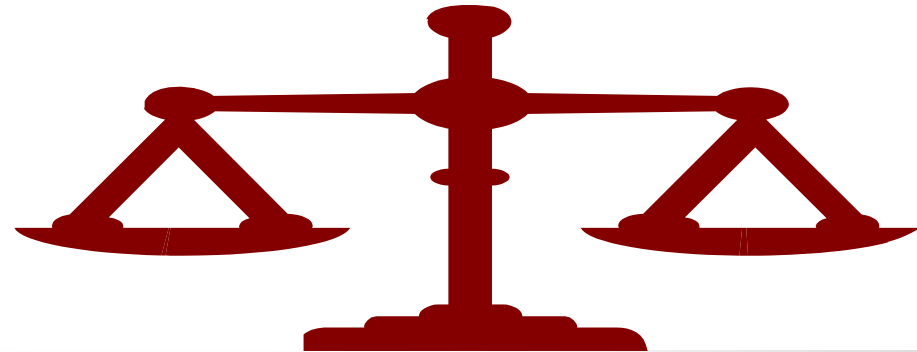
Dose

Duration

+

Maximal clinical outcome

Minimal collateral damage



Am J Respir Crit Care Med,2005;171:388-416

Current Opinion in Infectious Diseases 2011,24(suppl 1):s21-s31



天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

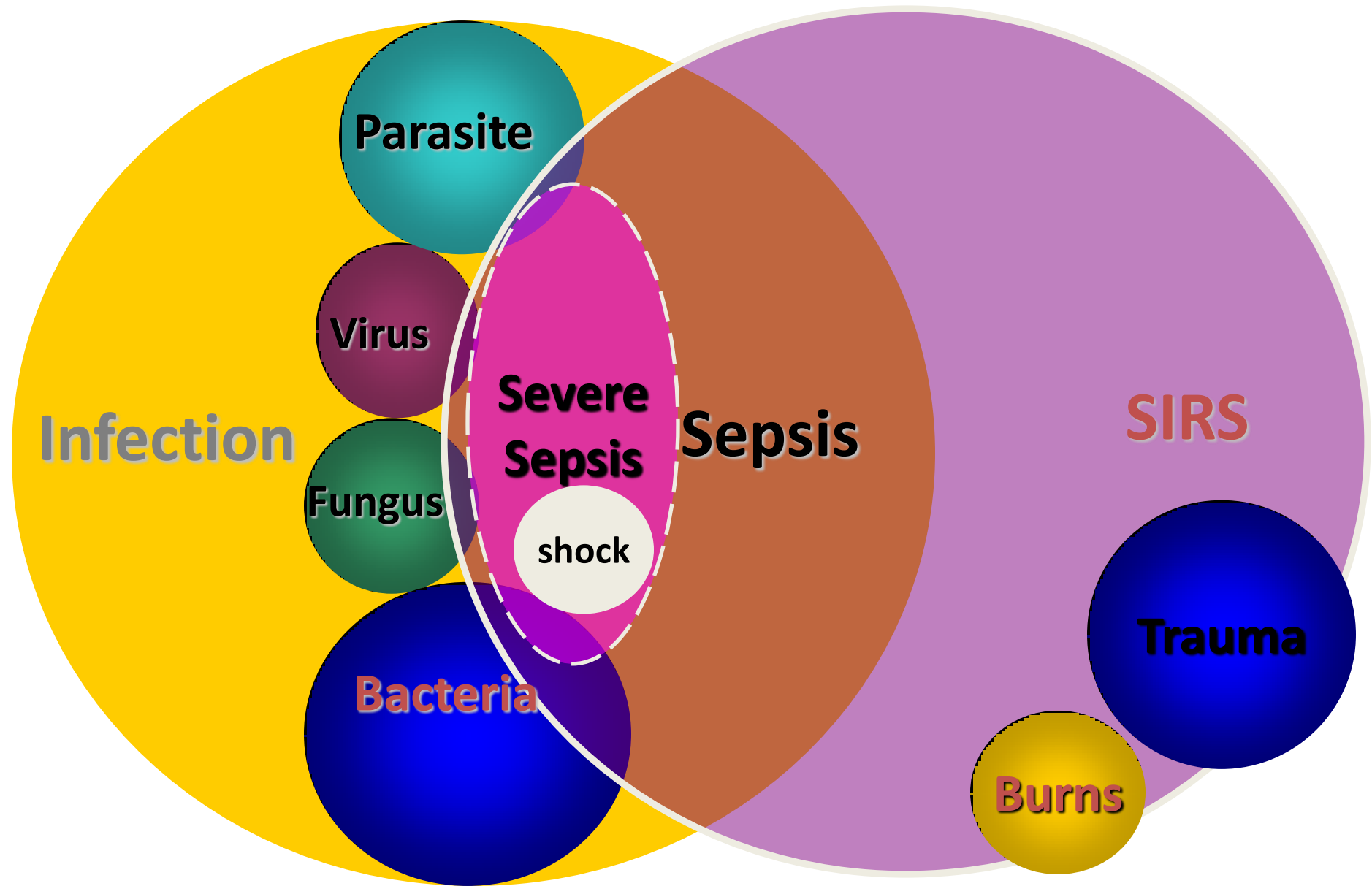
正确诊断

定性：是否细菌/真菌感染

定位：感染部位：症状和体征

定因：感染病原 经验推测 → 客观证据

正确诊断感染性疾病



CRP与感染

- (1) CRP值为10-50 mg/L表示轻度炎症
- (2) CRP值大于100 mg/L，炎症活动明显，常细菌感染

CRP的测定，可用来对下列情况治疗监测：

- (1) 在许多急性感染时，作为最有效使用抗菌药物治疗的依据。
- (2) 在高危病人缺少微生物学诊断时，进行抗菌药物治疗。
- (3) 在CRP下降至正常时，中断抗菌药物治疗。

PCT检测

PCT ($\mu\text{g/L}$)	细菌感染	使用抗生素	相关参考因素
10	很可能	强烈推荐	◆ 考虑PCT监测
2			◆ 给予抗生素治疗时:
1			<ul style="list-style-type: none"> 在治疗第3, 5, 7天重复监测PCT值; 当PCT值水平降至正常, 停止使用抗生素 起始PCT值处于较高水平, PCT下降80-90%即可停用抗生素 PCT始终处于较高水平, 考虑治疗失败
0.5	可能	推荐	
0.25	不确定	不推荐	◆ 未给予抗生素患者, 6-24h后再次监测PCT水平
0.1			◆ 伴有以下情况之一, 考虑给予抗菌治疗:
0.01			<ul style="list-style-type: none"> 呼吸状况或血流动力学不稳定, 严重合并症, 入住ICU PCT < 0.1 $\mu\text{g/L}$: CAP患者 PSI V 或 CURB > 3, COPD GOLD评分 IV PCT < 0.25 $\mu\text{g/L}$: CAP患者 PSI IV 或 CURB > 2, COPD GOLD评分 > III 其他原发感染灶(脓肿等); 免疫缺陷等
	不可能	坚决不推荐	

不同的标志物的动力学变化

➤ PCT快速、高特异性的增长

在脓毒症情况下，
3-6小时即可检测到
其水平的增长

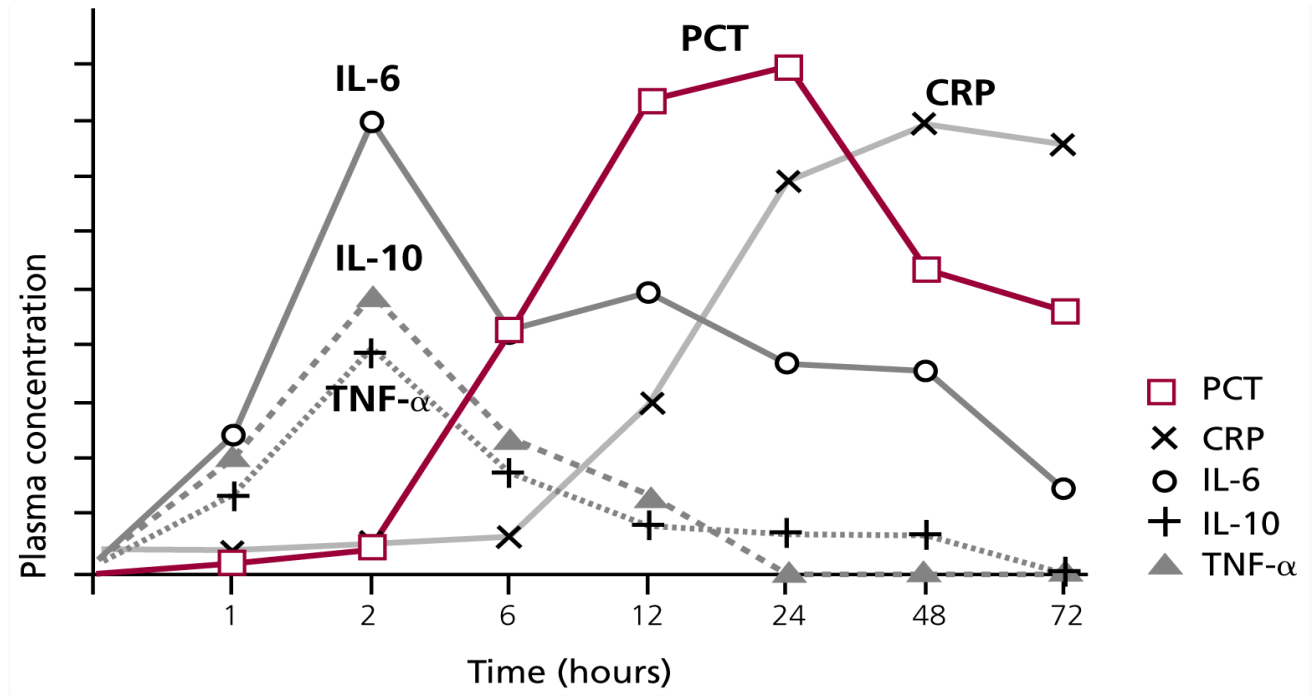
➤ 快速衰减

半衰期约20-24小时，
可以快速反映治疗效果

➤ CRP价值

半衰期为19小时

CRP值的升高滞后
炎症活动变化12小
时左右



Reinhart K, et al. Crit Care Clin 2006;22;503-519

合理的经验用药物选择

病原学评估

不同部位感染的病原学特征

耐药危险因素评估

药物因素 抗菌谱

药物的药代和药效学特征

诱导耐药发生的机率

安全性、患者依从性、价格

患者因素：基础疾病、肝肾功能、药物间相互作用
是否重症

如何做到合理应用抗菌药

- Dosing adjustments based on renal function
- Avoidance of drug interactions
- Avoidance of unnecessary combination therapy (i.e., FQ & macrolide, piperacillin/tazobactam & metronidazole)
- Optimizing drug use via TDM (i.e., vancomycin, aminoglycosides) & Pharmacodynamic Profiling
- Avoidance of discordant therapy (i.e., **inappropriate** therapy based on *in vitro* susceptibility)
- Avoidance of discordant therapy (i.e., **inadequate** therapy low exposures due to weight / augmented renal function)
- IV to PO (or outpatient parenteral antimicrobial therapy [OPAT])
- Reduction in duration of therapy
- Discontinuation of unnecessary therapy (i.e., colonization)

Optimize Clinical & Microbiologic Outcomes & Slow the Development of Resistance

重视病原学标本送检

重视无菌体液培养

重视送检标本质控

正确解读检验报告结果

呼吸道痰标本 定性、定量

尿检细菌计数

不同标本病原菌意义

痰培养中的肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、

甲溶链、黄色奈瑟氏菌、念珠菌

血培养凝固酶阴性葡萄球菌、白喉杆菌

便培养肠球菌、或沙门、志贺氏菌外的肠杆菌科菌



天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

细菌培养后的抗菌药选择

培养结果价值：参考 重视临床转归

判定感染/定植/污染

G+球菌天然耐药：氨曲南、多粘菌素、硝基咪唑

链球菌天然耐药：氨基糖苷，不用酶抑制剂复合制剂

J-K棒状杆菌天然耐药： β 内酰胺类(首选：糖肽类)

肠球菌耐药：苯唑、头孢、头霉素、林可酰胺、

氨基糖苷类、四环素、氯霉素、SMZ

产单核李斯特菌天然耐药：头孢、氨基糖苷类

艰难梭菌耐药：红霉素、四环素、林可酰胺、AMP

阴道加特纳菌耐药：多粘菌素、磺胺、新霉素

Antimicrobial Modification

- **Clinical Failure – Re-evaluate**

- Resistant pathogen, source control, non-infectious process

- **Clinical Stability**

- **Discontinue** antibiotic therapy if no evidence of infection (bronchoalveolar lavage samples negative)

- » Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, et al. Early Antibiotic Discontinuation in Patients with Clinically Suspected Ventilator Associated Pneumonia and Negative Quantitative Bronchoscopy Cultures. *Crit Care Med* 2013;41(7):1656-1663

- **Clinical Success → De-escalation**

- **Narrow the spectrum** of activity when possible, based on pathogen(s) identification & susceptibility profiles

- » <50% of nosocomial sepsis cases b/c poor susceptibilities to available agents [Heenen et al., *CCM* 2012;40(5):1404-9]



及时病情评价

抗感染治疗效果不佳时

是感染吗？

感染部位？

感染的病原体？

耐药病原体的感染？

特殊病原体的感染？

体内装置相关性感染？

感染灶清除？

发热≠感染

院内感染≠耐药菌感染

应用广谱药≠准确应用

恰当的疗程

感染部位、病原菌、基础免疫状态

CAP停药指征

体温正常

WBC正常

CRP降至峰值的30%以下，PCT降至峰值的90%以下

免疫正常患者具备上述中的3点

免疫低下或有基础疾病者达到上述3条后继续用4天

有胸腔积液疗程适当延长



天津市第一中心医院
TIANJIN FIRST CENTER HOSPITAL

HAP治疗疗程

The effects of these differences are demonstrated by the recommendations about the duration of antibiotic therapy. The PEG recommends duration of 3–5 days after good clinical improvement, but not more than 10–14 days (grade C, BSAC, see Table 1). The ATS guideline recommends shortening the duration from 14–21 to 7 days in the absence of *Pseudomonas aeruginosa* and when the patient has had a good clinical response (level 1). The BSAC and the Canadian guideline recommend a maximum of 8 days in responding patients (BSAC: grade C; CCCTG: recommend). The German guideline gives a strong recommendation (grade A) for the duration of 8 days in regular cases (Table 1).



surgical site infection (SSI)

- 表浅切口感染 - 缝合部位，最常见，易治疗
- 深部切口感染 - 筋膜、肌肉，日常护理，再入院
- 脏器/腔隙感染 - 高发病率，死亡率，反复入院率

预防SSI途径：抗菌药是重要环节，但不是唯一手段

预防用药：预防手术切口感染：包括浅表切口感染、深部切口感染
手术涉及的器官和腔隙感染。

不能预防术后其他部位感染，

如：术后肺部感染、尿路感染、导管相关血流感染

I类手术原则不用，II手术建议用

I 类手术预防用药指征

- 1) 手术范围大、时间长>2小时;
- 2) 手术涉及重要脏器, 如头颅、心脏、眼内、大血管手术、
- 3) 异物植入手术, 如人工瓣膜植入、永久性心脏起搏器、
人工关节置换、异物植入的血管外科手术等.
- 4) 年龄>70岁/<5y
- 5) 糖尿病、免疫功能低下
- 6) 极度营养不良
-

常见手术预防用抗菌药物表

手术名称↵	抗菌药物选择↵
颅脑手术↵	第一、二代头孢菌素；头孢曲松↵
颈部外科（含甲状腺）手术↵	第一代头孢菌素↵
经口咽部粘膜切口的大手术↵	第一代头孢菌素，可加用甲硝唑↵
乳腺手术↵	第一代头孢菌素↵
周围血管外科手术↵	第一、二代头孢菌素↵
腹外疝手术↵	第一代头孢菌素↵
胃十二指肠手术↵	第一、二代头孢菌素↵
阑尾手术↵	第二代头孢菌素或头孢噻肟；可加用甲硝唑↵
结、直肠手术↵	第二代头孢菌素或头孢曲松或头孢噻肟；可
肝胆系统手术↵	第二代头孢菌素，有反复感染史者可选头孢
胸外科手术（食管、肺）↵	第一、二代头孢菌素，头孢曲松↵
心脏大血管手术↵	第一、二代头孢菌素↵
泌尿外科手术↵	第一、二代头孢菌素，环丙沙星↵
一般骨科手术↵	第一代头孢菌素↵
应用人工植入物的骨科手术（骨折内	第一、二代头孢菌素，头孢曲松↵
妇科手术↵	第一、二代头孢菌素或头孢曲松或头孢噻肟；
剖宫产↵	第一代头孢菌素（结扎脐带后给药）↵

肝胆系统手术有反复感染史者，可选头孢曲松或头孢哌酮或头孢哌酮/舒巴坦

剖宫产手术存在感染高危因素，可选择第一代或第二代头孢菌素加用甲硝唑或单用头孢西丁

预防SSI的bundle

- 根据指南预防性使用抗菌药物
 - 术前0.5~1小时使用抗生素
 - 24小时内停用抗生素
 - 正确选择抗生素品种
- 正确脱毛方法：避免不必要备皮，术前即刻，减少损伤
- 手术期间给患者保暖
- 围术期血糖控制正常水平
- 缩短术前住院时间：手术当天入院比例高
- 强制性向公众报告感染率

小结：改善抗菌药应用的策略

Ask ourselves

Knowledge of Local Resistance Patterns

Appropriate Initial Therapy

Right DRUG(s) → Activity Spectrum

Optimize Exposures (PD profile)

Use of Combination Therapy When Appropriate

De-escalation → Narrow Spectrum

Reduce Duration of Therapy

A close-up photograph of several pink cherry blossoms in full bloom. The flowers have five petals each, with some showing a gradient from light pink to a deeper pink at the edges. The centers of the flowers are visible, showing numerous stamens with yellowish tips. The background is a soft, out-of-focus blue sky with some green leaves visible in the upper right. The overall mood is bright and cheerful.

感谢聆听