

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20234894

· 专家论坛 ·

我国儿童抗菌药物使用管理相关策略及述评

叶青¹, 冯佳佳², 孔维华², 罗万军³, 吴安华⁴, 杨永弘⁵, 曾红兰¹, 张交生⁶, 张瑜², 林丽开², 申昆玲⁵

国家卫生健康委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会儿科工作组

[1. 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学医院管理研究所, 湖北 武汉 430071; 3. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(武汉市妇幼保健院), 湖北 武汉 430016; 4. 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008; 5. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045; 6. 深圳市儿童医院, 广东 深圳 518026]

[摘要] 梳理中国儿童抗菌药物使用管理进展, 探讨顶层设计、多学科协作、抗菌药物管理的具体专项要求, 以及评价体系建立中的难点, 并思考应对策略, 为进一步完善中国儿童抗菌药物使用管理相关策略, 提升遏制细菌耐药治理效能提供参考和借鉴。

[关键词] 儿童; 抗菌药物使用; 管理策略; 细菌耐药

[中图分类号] R181.3⁺2 R978.1

Strategies for managing antimicrobial usage in Chinese children

YE Qing¹, FENG Jia-jia², KONG Wei-hua², LUO Wan-jun³, WU An-hua⁴, YANG Yong-hong⁵, ZENG Hong-lan¹, ZHANG Jiao-sheng⁶, ZHANG Yu², LIN Li-kai², SHEN Kun-ling⁵, Working Group of Pediatrics, Expert Committee on Clinical Use of Antimicrobials and Evaluation of Antimicrobial Resistance, National Health Commission (1. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Wuhan University Hospital Management Institute, Wuhan 430071, China; 3. Wuhan Children's Hospital [Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital], Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China; 4. Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 5. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 6. Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China)

[Abstract] To summarize the progress in the management of antimicrobial use in Chinese children, explore special requirements for top-level design, multidisciplinary collaboration and antimicrobial management, assess the difficulties in the establishment of an evaluation system and consider corresponding strategies, and provide reference to further improve the management of antimicrobial use in Chinese children and the effectiveness of curbing bacterial resistance.

[Key words] child; antimicrobial usage; management strategy; antimicrobial resistance

感染性疾病一直是儿童患者就诊和住院的最常见原因。2019 年 5 岁以下儿童死亡人数约 530 万, 其中 49.2% 由感染引起。下呼吸道感染是全球 5 岁以下儿童死亡的第二大原因, 约有 74 万例[95% 不确定性区间(95% uncertainly interval, 95%

UD: 62 万~84 万], 占 5 岁以下儿童死亡总数的 13.9%(95% UI: 12.0%~15.1%)^[1]。虽然全球不同国家都发布了针对儿童的合理使用抗菌药物计划或方案, 但儿童仍是除老年人以外的其他年龄段中使用抗菌药物最高的人群^[2]。细菌感染, 尤其是耐

[收稿日期] 2023-08-25

[作者简介] 叶青(1981-), 女(汉族), 湖北省丹江口市人, 副主任医师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 林丽开 E-mail: linlikai_1963@163.com; 申昆玲 E-mail: kunlingshen1717@163.com

药菌感染是严重威胁儿童健康的危险因素。很多机构及学者对我国儿童抗菌药物使用的情况及管理策略进行了长期深入研究。本文将对我国儿童抗菌药物使用情况、管理经验和不足等进行梳理,以明确今后深化研究的方向,为进一步完善儿童抗菌药物使用管理相关策略,遏制抗菌药物耐药(antimicrobial resistance, AMR)提供参考和借鉴。

1 我国儿童抗菌药物使用管理现状

我国于 2003 年起逐渐加大对抗菌药物使用的规范化管理力度,国家层面出台了一系列规范抗菌药物使用的相关制度、规定及整治方案,建立了“抗菌药物临床应用监测网”,但尚缺乏专门针对儿童的抗菌药物管理指导原则或规范,仅部分专家学者对此开展了研究,并制定了指南和共识以促进儿童抗菌药物合理应用。2018 年国家儿童医学中心等 8 个学术组织联合制定发表了《中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2017—2020)》^[3],明确了未来 5~10 年的工作目标。2016—2017 年、2019 年国内开展的两项多中心住院儿童抗菌药物应用调查^[4-5]结果显示,我国儿童抗菌药物使用率、使用强度与国际上其他国家相比仍有一些不合理的方面;我国新生儿及儿童临床使用的抗菌药物中可用类(access)占比低,慎用类(watch)占比高;慎用类居前三位的分别为第三代头孢菌素(39.94%)、大环内酯类(18.61%)及碳青霉烯类(10.4%),提示我国儿童抗菌药物使用管理质量方面仍有较大的改进空间。

2 我国儿童抗菌药物管理存在的难点及应对策略

我国儿童耐药细菌检出率仍处于较高水平,肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素和碳青霉烯类耐药、肺炎链球菌对青霉素类耐药的检出率均高于成人组和老年人组,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率高于成人组,这与我国儿童可选用的抗菌药物品种较少,抗菌药物不合理使用有一定的关系。如何应对这些问题在当前尤为重要。

2.1 进一步完善儿童抗菌药物合理应用与细菌耐药性防控的顶层设计

儿科医生可使用抗菌药物范围较窄,广谱抗菌药物使用比例高,导致细菌耐药。一些属于可广泛使用类的氨基糖苷类抗生素,如庆大霉素、阿米卡星,在欧洲等很多国家指南里被推荐为新生儿肺炎及脓毒症的一线抗菌药物,在我国却

因其耳、肾毒性等不良反应被禁止用于 6 岁以下儿童^[6]。此外在我国青霉素使用前需皮试的要求也限制了青霉素类抗生素在儿童中的应用。另一方面,儿童可选用的抗菌药物品种、适宜规格,以及适宜剂型的抗菌药物品类品规的缺乏,也进一步促使我国儿童过分集中使用头孢菌素类抗生素,导致儿童对第三代头孢菌素耐药肺炎克雷伯菌的高检出率。

目前,我国关于儿童抗菌药物合理应用的规定大多数是分散在多部药品的法规中,参照成人用药进行管理,尚无针对儿童的药物临床试验相关法律规定,未考虑儿童药物及其代谢的特殊性。虽然我国食品药品监督管理部门制定了《儿科人群药物临床试验技术指导原则》(食品药品监管总局 2016 年第 48 号)和《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》(食品药品监管总局 2017 年第 79 号)等多个指南指导儿童药物研究,但是这些指南本身并不具有强制性^[7-8],在儿童抗菌药物临床试验中执行力不强,不能系统地解决儿童用药现存的问题。如药品说明书中儿童用药用法、用量信息缺乏或无明确的临床试验证据直接要求儿童禁用,导致儿科医生给患儿,尤其是重症感染患儿使用抗菌药物时常面临“超说明书使用”的窘境,背负极大的法律风险。

上述这些仅凭专家指南或共识指导仍无法解决的问题亟需更高位阶的规范加以约束。未来应依托循证证据从法律法规、规章、管理制度,以及规范标准体系建设方面进一步努力,为儿童抗菌药物使用管理工作的进一步完善提供政策支持和保障。

2.2 健全儿童抗菌药物临床合理应用的专家团队与多学科协作机制

感染性疾病的多学科协作机制在儿童感染患者中施行尚存在很多困难,如缺少标准化的组织模式、运作程序及质控标准,开展针对抗菌药物使用的多学科讨论时,很容易流于形式。一方面,儿科医生因日常工作负荷巨大,参与多学科协作积极性不高;另一方面,很多医疗机构(包括三级甲等医疗机构)缺少专门针对儿童的感染病专家、临床药师、微生物专家、医院感染防控专家等,对儿童抗菌药物使用的管理缺乏专业性。研究^[9-10]调查结果显示,儿科医生临床经验选用抗菌药物的依据中对血常规、C 反应蛋白的依赖程度偏低,尤其是对当地和本院细菌耐药流行病学的重视度过低,仅为 1.7%。此外,基层医疗机构儿科服务能力较低,儿童抗菌药物不合理使用情况更为突出,很多从基层医疗机构转至二、三级医疗机构就诊的儿童患者,在入院时就已经使用多种抗菌药物,或已经发生多重

耐药菌感染,需要使用更高级别的抗菌药物或多种抗菌药物联合使用,增加了抗菌药物管理难度^[11]。

未来可依托儿童专科医院或者具有儿童抗菌药物专业管理经验和能力的专业机构建立专家团队,对综合医院以及基层医疗机构儿童抗菌药物合理使用相关学科的工作人员进行系统的专业培训,建立多学科协作的人才队伍,并对管理模式和方法进行技术指导,健全儿童抗感染治疗的多学科协作机制。

2.3 完善儿童抗菌药物管理的具体要求 我国是一个多民族国家,与其他单一民族国家相比,我国儿童感染性疾病的病原学与流行病学特点、不同抗菌药物在不同年龄(体重)儿童体内的药代动力学特点更为复杂,开展儿童抗菌药物管理效果评价等工作时面临更多挑战。目前这些数据资料还相对缺乏,导致管理过程中缺乏循证依据指导,主要体现在以下几个方面。

2.3.1 亟需建立儿童抗菌药物分级管理目录 我国儿童抗菌药物用药率远超其他国家,用药分散度大,各个地区用药差异性大,但我国尚未建立针对儿童的抗菌药物分级管理目录,只能参考各地根据《抗菌药物临床应用指导原则》(卫医发〔2004〕285号)建立的更适宜成人的抗菌药物分级管理目录指导临床用药。一项全球调查结果显示,我国儿童慎用类抗菌药物使用占比 74.1%,位列全球第二,可用类占比全球最低,仅为 7.8%^[12],总体情况不容乐观。此调查结果可能与我国现行的目录在分级原则、囊括的药品数量及种类等方面与世界卫生组织(WHO)抗菌药物 AWaRe 分类目录(可用类/慎用类/备用类 reserve)不尽相同有关。如在我国抗菌药物临床应用分级管理目录中为非限制使用级的抗菌药物(如左氧氟沙星、头孢呋辛、阿奇霉素)在 WHO 抗菌药物 AWaRe 目录中被划分为慎用级^[13],根据 AWaRe 分级目录中国医疗机构可用类抗菌药物的使用比率仅为 19.4%^[14]。因此,不能机械地采用 WHO 目录来评价和指导我国儿童抗菌药物应用,亟需建立符合我国儿童感染病原谱和耐药特征的儿童抗菌药物分级管理目录,促进儿童抗菌药物的合理应用。

在建立儿童基本药物目录和抗菌药物分级管理目录时,应依据儿童感染细菌耐药特征,促进细菌耐药性发生发展的可能性,抗菌药物的安全性和可及性等多方面思考。另外,还应考虑儿童体重差异、用药方法不同等因素对用药剂量准确度的影响,对于

同一品种抗菌药物需要纳入多个规格、剂型,才能保障儿童抗菌药物使用的安全性和可及性。

2.3.2 儿童抗菌药物监测及细菌耐药监测体系有待完善 抗菌药物使用和细菌耐药监测数据是各地区各医疗机构制订针对性抗菌药物应用指南及遏制 AMR 策略的基础,也是评价干预策略效果的指标。与成人相比,目前我国儿童抗菌药物监测及细菌耐药监测体系不够完善。虽然全国细菌耐药监测网(China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS)对儿童耐药情况进行了独立分析^[15],中国儿童细菌耐药监测组(Infectious Disease Surveillance of Pediatrics, ISPED)每年也对成员单位(三级甲等教学儿童医院)的细菌耐药监测数据进行汇总和分析^[16],但由于 CARSS 和 ISPED 开展儿童细菌耐药监测的范围、纳入监测的对象标准不一致,其监测结果之间缺乏可比性。儿童抗菌药物使用监测的指标主要是抗菌药物使用率、使用强度、I 类切口抗菌药物预防使用率等管理指标^[5],缺乏与儿童抗菌药物使用相关因素的调查,导致难以为规范儿童抗菌药物使用提供良好的循证依据。未来应扩大现有监测网络覆盖范围,形成覆盖不同级别、不同区域、不同类型医疗机构、私立机构和零售药店的监测网,并增加与儿童抗菌药物使用相关的疾病、感染病原体等情况的调查,以全面、准确反映我国儿童抗菌药物使用现状。此外,还应进一步推动监测数据的共享和关联分析,以助于深度分析儿童感染、治疗和防控之间的直接关系,为遏制儿童 AMR 问题提供科学依据。

2.3.3 儿童医院感染防控措施的适用性和可及性有待提高 有效的感染防控措施对推进抗菌药物合理应用管理具有明显效果,有利于降低抗菌药物的临床使用强度^[17]。由于儿童自身的特点带来的一些复杂诊疗需求,与年龄相关的易感染性,以及诊疗过程中较多的人际交往,导致儿童发生医院感染的特点、风险因素等与成人存在显著差异。2023 年首都医科大学附属北京儿童医院牵头制定了《新生儿病区医院感染预防与控制标准(征求意见稿)》,该标准对于提升新生儿医院感染预防水平具有十分重要的意义,但我国目前尚无针对非新生儿的儿童医院感染防控的国家标准或指南。因此未来应加强儿童患者群体医院感染防控措施的循证研究,科学规划儿童医院感染防控策略,提高防控措施的适用性和可及性;同时还应根据儿童发生医院感染的类型及主要感染病原体的特征,探索经济、可持续性的医院

感染防控措施,为建立针对儿童医院感染预防与控制指南或技术规范提供科学依据。

2.4 加快构建儿童抗菌药物使用管理的评价体系

科学合理的评价体系,是进一步优化儿童抗菌药物合理应用与细菌耐药性防控策略,提高管理效率和效益的保障。目前我国缺乏儿童抗菌药物临床合理应用同质化的评价体系。国家卫生健康委抗菌药物监测及管控的 2 个主要指标为抗菌药物使用率及限定日剂量(defined daily dose, DDD),均与抗菌药物种类无关,不能反映具体抗菌药物如广谱抗菌药物使用的比例与强度^[5]。此外,国内相关研究多以各类别抗菌药物使用频数、抗菌药物处方率、使用频度、使用强度、费用等为评价指标,缺乏对政策方案、执行情况及政策利益相关者对政策反应度和意见的研究,不同研究结果之间缺少可比性,导致评价数据缺乏全面性和可靠性^[18-19]。未来应加快构建儿童抗菌药物临床合理应用管理的标准化评价体系,推荐将“达到 90% DDD 总量时抗菌药物数目(DU 90%)”作为有效判断是否滥用的指标之一,同时兼顾对政策方案、实施情况和实施效果的全面评价,建立涵盖疗效指标、合理用药指标、卫生经济学指标和效率指标的评价指标体系,甚至可以通过加强对公众的管理政策宣传,引导公众参与到抗菌药物管理政策的实施效果的评价过程中,为动态调整符合我国实际情况的儿童抗菌药物使用管理政策提供科学依据。

3 展望

儿童健康事关家庭幸福和民族未来,中国政府一向重视儿童健康促进工作,尤其是党的十八大以来,我国儿童健康工作投入力度持续加大,政策体系不断完善,儿童健康水平整体明显提高。《关于加强儿童抗菌药物临床应用监测和细菌耐药监测工作的通知》(国卫办医函〔2020〕601 号)和《进一步加强儿童临床用药管理工作的通知》(国卫办医政函〔2023〕11 号)的发布,以及国家卫生健康委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会儿科工作组的成立,充分表明国家层面开始启动儿童抗菌药物使用管理相关的顶层设计。随着多学科协作机制的完善、具体专项要求的明确以及评价体系的健全,未来我国儿童抗菌药物使用管理与微生物耐药性防控策略将更加科学和规范。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Perin J, Mulick A, Yeung D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000 - 19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(2): 106 - 115.
- [2] Grammatico-Guillon L, Jafarzadeh SR, Laurent E, et al. Gradual decline in outpatient antibiotic prescriptions in paediatrics: a data warehouse - based 11-year cohort study[J]. *Acta Paediatr*, 2021, 110(2): 611 - 617.
- [3] 国家儿童医学中心, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会, 等. 中国儿童合理使用抗菌药物行动计划(2017—2020)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(1): 1 - 5.
Children's National Medical Center, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, et al. Action plan for rational use of antimicrobials for Chinese children (2017—2020) [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2018, 33(1): 1 - 5.
- [4] 中国多中心儿童及新生儿抗菌药物应用监测协作组. 中国多中心部分三级医院儿童抗菌药物应用分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(17): 1341 - 1345.
Collaborative Group for Monitoring Antimicrobial Prescribing in Chinese Children and Neonates. Analysis on the application of antimicrobial agents in children in some tertiary hospitals in China [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2020, 35(17): 1341 - 1345.
- [5] 张交生, 马香, 唐兰芳, 等. 2019 年中国多中心住院儿童抗菌药物应用分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(14): 1074 - 1081.
Zhang JS, Ma X, Tang LF, et al. A multi-center survey on the application of antibacterial agents in Chinese children in 2019[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2022, 37(14): 1074 - 1081.
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 常用耳毒性药物临床使用规范[M]. 北京: 华夏出版社, 1999: 4 - 24.
Medical Affairs Department of the Ministry of Health of the People's Republic of China. Clinical usage standards for commonly used ototoxic drugs[M]. Beijing: Huaxia Publishing House, 1999: 4 - 24.
- [7] 和龙, 刘新琦, 王玲, 等. 中国儿童抗肿瘤药物临床试验的伦理问题探讨及实践[J]. *中国医学伦理学*, 2020, 33(2): 175 - 179.
He L, Liu XQ, Wang L, et al. Discussion and practice on ethical issues in clinical trials of anti-tumor drugs for the Chinese children[J]. *Chinese Medical Ethics*, 2020, 33(2): 175 - 179.
- [8] 李威, 刘进, 张雪, 等. FDA 儿童药物临床试验规范化对我国的启示[J]. *医学与哲学*, 2022, 43(23): 22 - 24, 28.
Li W, Liu J, Zhang X, et al. The enlightenment of FDA's standardization of clinical trials of drugs involving children to

- China[J]. *Medicine & Philosophy*, 2022, 43(23): 22–24, 28.
- [9] 国家卫生计生委合理用药专家委员会儿童用药专业组. 2016 年中国儿科医生抗菌药物合理使用状况调查[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(12): 897–906.
National Health and Family Planning Commission Expert Committee on Rational Use of Medicines for Children Pharmaceutical Group. Investigation on the rational use of antibacterial agents by Chinese pediatricians in 2016[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2018, 56(12): 897–906.
- [10] 陆权. 遏制细菌耐药, 儿科医生在行动[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(12): 881–884.
Lu Q. Curbing bacterial resistance, pediatricians in action[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2018, 56(12): 881–884.
- [11] 房树华, 陈昕晟, 王娜, 等. 基层医疗机构抗菌药物合理使用的管理与政策研究[J]. *抗感染药学*, 2019, 16(2): 283–285.
Fang SH, Chen XS, Wang N, et al. Management and policy research on the reasonable use of antibiotics in grassroots medical institutions[J]. *Anti-Infection Pharmacy*, 2019, 16(2): 283–285.
- [12] Hsia Y, Lee BR, Versporten A, et al. Use of the WHO access, watch, and reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(7): e861–e871.
- [13] 玉米提·塔西甫拉提, 杨瑶瑶, 陈世才, 等. 北京市基层医疗机构儿童抗菌药物使用及合理性分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(2): 236–239, 243.
Yu Mi Ti-Ta Xi Fu La Ti, Yang YY, Chen SC, et al. Analysis of antibiotic use and rationality for children in primary healthcare institutions from Beijing [J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(2): 236–239, 243.
- [14] 杨瑶瑶, 凌可欣, 张翕, 等. 国内抗菌药物临床应用分级管理目录与 WHO 抗菌药物 AWaRe 分级目录的对比分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(24): 2945–2951.
Yang YY, Ling KX, Zhang X, et al. Comparative analysis of domestic classification management list for clinical use of antibiotics versus WHO AWaRe classification list of antibiotics [J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(24): 2945–2951.
- [15] 国家卫生健康委员会. 中国抗菌药物管理和耐药现状报告 (2022)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2023: 28.
National Health Commission of the People's Republic of China. Report on the current situation of antibacterial drug management and resistance in China (2022)[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2023: 28.
- [16] Fu P, Xu HM, Jing CM, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles in children reported by the ISPED program in China, 2016 to 2020[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3): e0028321.
- [17] 赵艳春, 贾建侠, 任军红, 等. 感染防控助推抗菌药物合理应用[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(1): 60–62.
Zhao YC, Jia JX, Ren JH, et al. Improving rational use of antimicrobial agents by infection prevention and control[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2018, 17(1): 60–62.
- [18] 王雯, 阎玉梅. 我国抗菌药物管理现状与政策研究现状[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(21): 6–7.
Wang W, Yan YM. Current situation of antibacterial drug management and policy research in China[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine Management*, 2018, 26(21): 6–7.
- [19] 朱雨蕾, 李歆. 国内外抗菌药物管理政策现状分析及其效果评价[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(9): 855–859.
Zhu YL, Li X. Current policies and evaluation of antimicrobial management[J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 2021, 18(9): 855–859.

(本文编辑:曾翠、左双燕)

本文引用格式:叶青,冯佳佳,孔维华,等.我国儿童抗菌药物使用管理相关策略及述评[J].*中国感染控制杂志*,2023,22(10):1143–1147. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20234894.

Cite this article as: YE Qing, FENG Jia-jia, KONG Wei-hua, et al. Strategies for managing antimicrobial usage in Chinese children [J]. *Chin J Infect Control*, 2023, 22(10): 1143–1147. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234894.