

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^Δ

杨瑶瑶^{1*}, 凌可欣¹, 张 翕¹, 杜可欣¹, 张琬朦¹, 胡 琳¹, 郑 波², 管晓东¹, 海沙尔江·吾守尔^{1,3#}, 史录文^{1,3}
(1. 北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191; 2. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100191; 3. 北京大学医药管理国际研究中心, 北京 100191)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)24-2945-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.01



摘要 目的 为我国动态调整抗菌药物临床应用分级管理目录、促进其合理使用提供参考和建议。方法 汇总各省份最新版抗菌药物临床应用分级管理目录作为“国家版目录”,与2021年WHO抗菌药物AWaRe分级目录(简称“AWaRe分级目录”)进行对比,描述性统计分析两目录中不同级别抗菌药物品种数及其差异。结果 根据不同的分级原则,国家版目录将262种抗菌药物制剂分为非限制(84种)、限制(83种)和特殊使用级(95种),AWaRe分级目录将258种抗菌药物制剂分为可用(87种)、慎用(142种)和备用级(29种);两目录共同收录的抗菌药物制剂有182种。在国家版目录中,非限制使用级抗菌药物制剂有36种为可用级,30种为慎用级,1种为备用级;限制使用级抗菌药物制剂有7种为可用级,46种为慎用级,3种为备用级;特殊使用级抗菌药物制剂有9种为可用级,35种为慎用级,15种为备用级;其中,91种抗菌药物制剂是WHO不推荐使用的(20种)或AWaRe分级目录未收录的(71种)。结论 两目录的分级方法在分级原则以及部分药品的级别制定上不尽相同。抗菌药物临床应用分级管理目录是抗菌药物管理工作的抓手之一,未来需要开展更多的研究为优化我国抗菌药物分级管理提供充足证据。

关键词 抗菌药物;分级管理;AWaRe分级目录;中国;世界卫生组织

Comparative analysis of domestic classification management list for clinical use of antibiotics versus WHO AWaRe classification list of antibiotics

YANG Yaoyao¹, LING Kexin¹, ZHANG Xi¹, DU Kexin¹, ZHANG Wanmeng¹, HU Lin¹, ZHENG Bo², GUAN Xiaodong¹, Haishaerjiang·Wushouer^{1,3}, SHI Luwen^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Beijing 100191, China; 3. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference and suggestions for dynamic adjustment of classification management lists for clinical use of antibiotics and the promotion of rational use of antibiotics. **METHODS** The latest version of provincial classification management lists for clinical use of antibiotics were aggregated into the “national list”, which was compared with 2021 WHO AWaRe classification list of antibiotics (hereinafter referred as to “AWaRe classification list”) to make a descriptive statistical analysis about the number of different classes of antibiotics in the two lists and their differences. **RESULTS** Based on the different classification principles, 262 kinds of antibiotic preparations in the national list were classified into non-restricted (84), restricted (83) and highly-restricted classes (95), and 258 kinds in the AWaRe classification list were classified into access (87), watch (142) and reserve classes (29); 182 kinds of antibiotic preparations were both included in the two lists. In the national list, among the non-restricted antibiotic preparations, 36 kinds belonged to access class, 30 belonged to watch class and 1 belonged to reserve class; among restricted antibiotic preparations, 7 belonged to access class, 46 kinds belonged to watch class and 3 belonged to reserve class; among highly-restricted antibiotic preparations, 9 belonged to access class, 35 belonged to watch class and 15 kinds belonged to reserve class. Among them, 91 kinds of antibiotic preparations were not

Δ 基金项目 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(No. 81861138048);国家自然科学基金面上项目(No.81973294)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药事管理。电话:010-82805019。E-mail:yyy211anne@163.com

通信作者 助理研究员,博士。研究方向:合理用药与药物经济学。电话:010-82805019。E-mail:kaiser@pku.edu.cn

recommended by WHO (20 kinds) or not included in the AWaRe classification list (71 kinds). **CONCLUSIONS** The classification methods of two lists are different in classification principles and grading of some similar drugs. The classification management list of antibiotics is one of the key points of antibiotics management, more research is needed in the future to provide sufficient evidence for optimizing antibiotics classification management.

KEYWORDS antibiotics; classification management; AWaRe classification list; China; World Health Organization

细菌耐药是全球最严峻的公共卫生挑战之一,严重威胁着人类健康。据估计,在欧盟及欧洲经济区内,每年有超过67万例患者所患疾病为由细菌耐药引起的感染,其中有3.3万人因此而死亡^[1]。合理使用抗菌药物是遏制细菌耐药的重要措施。抗菌药物导向计划是促进医疗机构抗菌药物合理使用的基本策略^[2],其中一个核心策略是抗菌药物分级管理^[3]。为进一步加强全球抗菌药物管理,WHO在2017年提出了抗菌药物“AWaRe分级”的概念,将抗菌药物分为可用(access)、慎用(watch)和备用(reserve)3个级别,并对《WHO基本药物标准清单(第20版)》中的30多种抗菌药物进行了分级^[4],目的在于更好地加强全球和各国家(地区)的抗菌药物管理,遏制或降低细菌耐药性发展。2019年,WHO抗菌药物AWaRe分级目录(以下简称“AWaRe分级目录”)纳入的抗菌药物扩大到180种,基本覆盖了目前临床上常用的抗菌药物以及头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦等新近上市的抗菌药物,此外还列出了103种不推荐使用的固定剂量复方抗菌药物^[2,5-6]。基于AWaRe分级,WHO提出了一个全球目标,即到2023年,各地可用级抗菌药物使用占比至少应达到60%^[7]。2021年,AWaRe分级目录再次更新(下文均指2021年AWaRe分级目录),共纳入了258种抗菌药物^[8]。目前,孟加拉国、德国、马尔代夫、瑞士、英国和坦桑尼亚联合共和国等国家已采用AWaRe分级作为抗菌药物管理工具^[9]。

我国是抗菌药物使用大国且细菌耐药形势严峻。近20年来,我国卫生管理部门相继出台了多项政策以加强抗菌药物管理,并借鉴国际上的成功经验,将抗菌药物分级管理作为一项核心战略^[10]。2004年,原卫生部颁布了《抗菌药物临床应用指导原则》^[11],首次要求全国医疗机构将抗菌药物按照非限制使用级、限制使用级和特殊使用级的分级方式进行管理,并在2015年对该指导原则进行了修订^[12]。2012年,原卫生部发布了《抗菌药物临床应用管理办法》^[13],明确提出抗菌药物临床应用实行分级管理。此外,由于不同地区细菌耐药性、医疗保障水平和用药习惯等存在一定差异,我国抗菌药物临床应用分级管理目录由各省卫生行政部门制定^[14]。然而,本课题组前期研究表明,中国医疗机构使用AWaRe

分级目录可用级抗菌药物的比例仅为19.4%^[15],与WHO全球目标存在很大差距,推测可能与国内分级管理目录和AWaRe分级目录不同有关。为此,本研究对国内抗菌药物临床应用分级管理目录与AWaRe分级目录进行对比分析,以期为我国动态调整抗菌药物临床应用分级管理目录、促进抗菌药物合理使用提供参考和建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索各省级卫生行政部门官方网站、中国知网以及公共搜索引擎等,收集我国各省级卫生行政部门自2012年5月至2021年12月发布的《抗菌药物临床应用分级管理目录》(以各省份发布的正式文件为准;本研究未检索到西藏自治区和港、澳、台地区发布的相关文件,最终纳入了30个省份的正式文件)。AWaRe分级目录来自WHO官网^[16]。

1.2 研究概念界定

本研究汇总我国各省份最新版《抗菌药物临床应用分级管理目录》得到“国家版抗菌药物临床应用分级管理目录”(以下简称“国家版目录”)。由于某些抗菌药物在不同省级目录中被划分为不同级别,本研究分别统计了每种抗菌药物在各级别下对应的省份数,定义省份数最大的级别为该抗菌药物在国家版目录中的级别;若各级别下对应的省份数相同,则定义管理级别最高的级别为该抗菌药物在国家版目录中的级别。例如:萘夫西林,非限制使用级省份数为2,限制使用级省份数为7,特殊使用级省份数为4,故萘夫西林在国家版目录中被定义为限制使用级;螺旋霉素,非限制使用级省份数为1,限制使用级省份数为1,特殊使用级省份数为0,故螺旋霉素在国家版目录中被定义为限制使用级。

1.3 分析方法

本研究依据药品解剖学-治疗学-化学分类法(anatomical-therapeutic-chemical, ATC),对国家版目录和AWaRe分级目录中不同级别抗菌药物的品种数和两目录之间的差异进行描述性统计分析。由于某些抗菌药物在国家版目录和(或)AWaRe分级目录中的分级因给药途径不同,在下文统计分析中将被重复计数。

2 结果

2.1 两目录的分级原则

我国各省抗菌药物临床应用分级管理目录按照安全性、有效性、细菌耐药情况和价格因素等分级管理原则,将抗菌药物分为非限制使用级、限制使用级和特殊使用级。AWaRe 分级目录则重点关注细菌耐药情况,同时考虑有效性和可及性,将抗菌药物分为可用级、慎用级和备用级。两目录的具体分级原则见表 1。

表 1 国家版目录和 AWaRe 分级目录的分级原则		
目录	级别	分级原则
国家版目录 ^[12]	非限制使用级	经长期临床应用证明安全、有效,对病原菌耐药性影响较小,价格相对较低的抗菌药物。应是已列入基本药物目录,《国家处方集》和《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》收录的抗菌药物品种
	限制使用级	经长期临床应用证明安全、有效,对病原菌耐药性影响较大或者价格相对较高的抗菌药物
	特殊使用级	具有明显或者严重不良反应,不宜随意使用;抗菌作用较强,抗菌谱广,经常或过度使用会使病原菌过快产生耐药;疗效、安全性方面的临床资料较少,不优于现用药物;新上市的,在适应证、疗效或安全性方面尚需进一步考证的、价格昂贵的抗菌药物
AWaRe 分级目录 ^[2,5-6]	可用级	对大部分常见敏感病原菌有效,病原菌耐药性相对较低。推荐用作经验治疗的首选或次选药物
	慎用级	病原菌耐药性或耐药发展风险相对较高[包括 WHO《对人类医学至关重要的微生物药物(第 6 版)》 ^[17] 中列出的大多数最高优先级的重点品种],应优先纳入管理、监测。推荐用作某些特定感染经验治疗的首选或次选药物
	备用级	用于明确或疑为多重耐药菌感染治疗,是其他替代治疗方案治疗无效时的最后选择,经风险-获益评估后使用能明显获益,并对 WHO 提出的《应优先关注的病原菌目录》 ^[18] 中的最高优先级或高度优先级病原菌(如耐碳青霉烯类药物的肠杆菌科细菌等)有效,应优先纳入国家和全球管理(包括监测、使用分析)

2.2 两目录的抗菌药物制剂数及类别

国家版目录列入了 262 种抗菌药物制剂,其中非限制、限制和特殊使用级的抗菌药物制剂分别为 84、83 和 95 种,占比分别为 32.1%、31.7% 和 36.3%。AWaRe 分级目录列入了 258 种抗菌药物制剂,其中可用、慎用和备用级的抗菌药物制剂分别为 87、142 和 29 种,占比分别为 33.7%、55.0% 和 11.2%。

国家版目录与 AWaRe 分级目录共同收录的抗菌药物制剂有 182 种,国家版目录收录而 AWaRe 分级目录未收录的抗菌药物制剂有 91 种,AWaRe 分级目录收录而国家版目录未收录的抗菌药物制剂有 93 种,详见表 2。

2.3 两目录各级别抗菌药物制剂数比较

在国家版目录的 262 种抗菌药物制剂中,有 90 种抗菌药物制剂为非限制使用级,其中 36 种在 AWaRe 分级目录中为可用级,30 种为慎用级,1 种为备用级;85 种抗菌药物制剂为限制使用级,其中 7 种在 AWaRe 分级目录中为可用级,46 种为慎用级,3 种为备用级;98 种抗菌药物制剂为特殊使用级,其中 9 种在 AWaRe 分级目录中为

表 2 国家版目录和 AWaRe 分级目录收录的抗菌药物制剂数及类别

ATC 分类	药理学分类	国家版目录/种	AWaRe 分级目录/种	共同收录的抗菌药物制剂数/种	共同收录的抗菌药物制剂数占国家版目录的比例/%
A07A	肠道抗感染药	2	2	1	50.0
A07E	肠道抗炎药	1	0	0	0
D01A	局部用抗真菌药	3	0	0	0
D01B	系统用抗真菌药	2	0	0	0
G01A	抗感染药和灭菌药,与皮质甾体激素类组成的复方除外	2	0	0	0
J01A	四环素类	8	17	8	100
J01B	酰胺醇类	2	2	2	100
J01C	β-内酰胺类及青霉素类	34	41	24	70.6
J01D	其他 β-内酰胺类	63	64	52	82.5
J01E	磺胺类和甲氧苄啶	6	30	6	100
J01F	大环内酯类、林可酰胺类和链霉菌素类	15	23	15	100
J01G	氨基糖苷类	17	20	17	100
J01M	喹诺酮类	24	35	24	100
J01R	复方抗菌药	0	1	0	0
J01X	其他抗菌药	24	31	24	100
J02A	系统用抗真菌药	17	0	0	0
J04A	顿挫性结核治疗用药	6	5	5	83.3
P01A	抗阿米巴病和其他原虫性疾病药	1	1	1	100
S01A	抗感染药	1	1	1	100
无 ATC 分类		45	2	2	4.4
合计		262	258	182	69.5

注:部分抗菌药物在两目录中可能因给药途径不同而被重复计数,故表中数据大于合计值

可用级,35 种为慎用级,15 种为备用级。此外,这些抗菌药物制剂中,有 20 种是 WHO 不推荐使用的,有 71 种是 AWaRe 分级目录未收录的,二者共占总数的 34.7%(表 3)。

表 3 国家版目录和 AWaRe 分级目录各级别抗菌药物制剂数比较

国家版目录分级	AWaRe 分级目录				WHO 不推荐使用	合计
	可用级	慎用级	备用级	未收录		
非限制使用级	36	30	1	21	2	90 ^a
限制使用级	7	46	3	21	8	85 ^b
特殊使用级	9	35	15	29	10	98 ^c
国家版目录未收录	40	39	14	0	0	93
合计	92 ^d	150 ^e	33 ^f	71	20	366

a:链霉素、卡那霉素、新霉素、甲硝唑、替硝唑和磷霉素在 AWaRe 分级目录中有口服和注射 2 种给药途径;b:米诺环素和利福霉素在 AWaRe 分级目录中有口服和注射 2 种给药途径;c:万古霉素、多黏菌素 E 和多黏菌素 B 在 AWaRe 分级目录中有口服和注射 2 种给药途径;d:多西环素、阿莫西林克拉维酸、克林霉素和庆大霉素在国家版目录中有口服和注射 2 种给药途径,丁胺卡那和阿米卡星是同一抗菌药物;e:克拉霉素、阿奇霉素、地红霉素、氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星和利福平在国家版目录中有口服和注射 2 种给药途径;f:法罗培南、利奈唑胺在国家版目录中有口服和注射 2 种给药途径,多黏菌素 E 和黏菌素是同一抗菌药物且有口服和注射 2 种给药途径

2.4 国家版目录各级别抗菌药物在 AWaRe 分级目录中的分级情况

2.4.1 非限制使用级抗菌药物 在国家版目录的 90 种非限制使用级抗菌药物制剂中,30 种慎用级抗菌药物制剂主要涉及四环素类、 β -内酰胺类及青霉素类、其他 β -内酰胺类等;仅磷霉素(注射)为备用级;头孢氨苄甲氧苄啶和联磺甲氧苄啶是 WHO 不推荐使用的(表 4)。

2.4.2 限制使用级抗菌药物 在国家版目录的 85 种限制使用级抗菌药物制剂中,氯霉素、氟氯西林、萘夫西林等 7 种药物为可用级;米诺环素(注射)、法罗培南(口服)和黏菌素(口服)为备用级;美洛西林舒巴坦、阿莫西林舒巴坦、哌拉西林舒巴坦等 8 种复方抗菌药物是 WHO 不推荐使用的(表 5)。

2.4.3 特殊使用级抗菌药物 在国家版目录的 98 种特殊使用级抗菌药物制剂中,甲砒霉素、巴氨西林、双氯西林等 9 种药物为可用级;头孢替坦、氯碳头孢、头孢拉宗等 35 种药物为慎用级;头孢羟氨苄甲氧苄啶、头孢呋辛舒巴坦、氨苄西林氯唑西林等 10 种复方抗菌药物是 WHO 不推荐使用的(表 6)。

表 4 非限制使用级抗菌药物在 AWaRe 分级目录中的分级情况

ATC 分类	药理学分类	AWaRe 分级目录			WHO 不推荐使用
		可用级	慎用级	备用级	
J01A	四环素类	多西环素(口服、注射)、四环素	土霉素		
J01C	β -内酰胺类及青霉素类	氨苄西林、阿莫西林、青霉素 G、青霉素 V、苄星青霉素、普鲁卡因青霉素、氯唑西林、苯唑西林、阿莫西林/克拉维酸(口服、注射)	羧苄西林、哌拉西林		
J01D	其他 β -内酰胺类	头孢氨苄、头孢唑林、头孢羟氨苄、头孢拉定	头孢呋辛、头孢克洛、头孢曲松		
J01E	磺胺类和甲氧苄啶	甲氧苄啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑、磺胺嘧啶、复方磺胺甲噁唑、复方磺胺嘧啶			
J01F	大环内酯类、林可酰胺类和链霉菌素类	克林霉素(口服、注射)	红霉素、螺旋霉素、麦迪霉素、罗红霉素、交沙霉素、克拉霉素(口服、注射)、阿奇霉素(口服)、林可霉素		
J01G	氨基糖苷类	庆大霉素(口服、注射)、阿米卡星、丁胺卡那	链霉素(口服、注射)、新霉素(口服、注射)、卡那霉素(口服、注射)		
J01M	喹诺酮类		氧氟沙星(口服、注射)、环丙沙星(口服、注射)、诺氟沙星、左氧氟沙星(口服、注射)、吡哌酸		
J01X	其他抗菌药	甲硝唑(口服、注射)、替硝唑(口服、注射)、奥硝唑(口服、注射)、呋喃妥因	磷霉素(口服)	磷霉素(注射)	
无 ATC 分类					头孢氨苄甲氧苄啶、联磺甲氧苄啶

表 5 限制使用级抗菌药物在 AWaRe 分级目录中的分级情况

ATC 分类	药理学分类	AWaRe 分级目录			WHO 不推荐使用
		可用级	慎用级	备用级	
A07A	肠道抗感染药		利福昔明		
J01A	四环素类		美他环素、米诺环素(口服)	米诺环素(注射)	
J01B	酰胺醇类	氯霉素			
J01C	β -内酰胺类及青霉素类	氟氯西林、萘夫西林、阿洛西林、美洛西林、替卡西林、磺苄西林、哌拉西林他唑巴坦			阿莫西林舒巴坦、哌拉西林舒巴坦、阿莫西林氟氯西林
J01D	其他 β -内酰胺类	氨苄西林舒巴坦	头孢沙定、头孢替唑 头孢西丁、头孢孟多酯、头孢尼西、头孢替安、头孢美唑、头孢丙烯、头孢米诺、头孢噻肟、头孢他啶、头孢甲肟、拉氧头孢、头孢唑肟、头孢克肟、头孢地嗪、头孢他美酯、头孢匹胺、头孢哌酮、头孢泊肟酯、头孢布烯、头孢地尼、头孢妥仑匹酯、头孢特仑新戊酯、厄他培南	法罗培南(口服)	头孢哌酮舒巴坦、头孢哌酮他唑巴坦、头孢哌酮三唑巴坦、头孢曲松他唑巴坦
J01F	大环内酯类、林可酰胺类和链霉菌素类		阿奇霉素(注射)、地红霉素(口服、注射)		
J01G	氨基糖苷类		妥布霉素、奈替米星、异帕米星		
J01M	喹诺酮类		依诺沙星、莫西沙星(口服、注射)、奈诺沙星		
J01X	其他抗菌药	大观霉素		黏菌素(口服)	
J04A	顿挫性结核治疗用药		利福霉素(口服、注射)、利福平(口服、注射)、利福布汀		
ATC 分类					美洛西林舒巴坦

3 讨论

本研究发现,虽然国内抗菌药物临床应用分级管理目录和 AWaRe 分级目录都将抗菌药物划分为 3 个级别,但是两目录中各级别并非一一对应的关系。两目录都是为了促进抗菌药物合理使用而制定的,但其分级原则并不一致。AWaRe 分级作为各地区、国家和全球应对细菌耐药挑战的管理工具,重点关注了细菌耐药情况^[2,19],同时考虑了纳入药物的有效性和可及性^[20]。中国抗菌药物分级是在加强国内抗菌药物临床应用管理的迫切需求下提出的,综合考虑了安全性、有效性、细菌耐药情况和价格因素等 4 个方面^[12]。

3.1 两目录的差异可能是我国抗菌药物使用结构与全球目标之间存在差距的原因之一

本课题组的前期研究表明,2018 年我国医疗机构可用级抗菌药物使用占比为 19.4%;慎用级抗菌药物使用占比为 71.6%,占比最大^[15]。其他国内外研究也指出,中国可用级抗菌药物使用占比较低,而慎用级抗菌药物占比很高,与 WHO 提出的“各国到 2023 年可用级抗菌药

表6 特殊使用级抗菌药物在AWaRe分级目录中的分级情况

ATC分类	药理学分类	AWaRe分级目录			WHO不推荐使用
		可用级	慎用级	备用级	
J01A	四环素类			替加环素	
J01B	酰胺醇类	甲砒霉素			
J01C	β -内酰胺类及青霉素类	巴氨西林、双氯西林、舒巴坦、舒他西林			氨苄西林氯唑西林、阿莫西林舒巴坦匹酯、阿莫西林双氯西林
J01D	其他 β -内酰胺类	头孢噻吩、头孢西酮、头孢匹林	头孢替坦、氯碳头孢、头孢拉宗、氟氧头孢、头孢卡品酯、头孢吡肟、头孢匹罗、美罗培南、多尼培南、比阿培南、亚胺培南西司他丁	头孢他啶阿维巴坦、氨曲南、卡芦莫南、头孢比罗酯、法罗培南(注射)	头孢噻肟舒巴坦、头孢他啶舒巴坦、头孢他啶哌巴坦、头孢曲松舒巴坦、头孢曲松三唑巴坦
J01F	大环内酯类、林可酰胺类和链霉菌素类		泰利霉素		
J01G	氨基糖苷类		西索米星、地贝卡星、核糖霉素、阿贝卡星		
J01M	喹诺酮类		培氟沙星、洛美沙星、氟罗沙星、司帕沙星、芦氟沙星、曲伐沙星、吉米沙星、加替沙星、普卢利沙星、帕珠沙星、西他沙星、妥舒沙星		
J01X	其他抗菌药		万古霉素(口服、注射)、替考拉宁、夫西地酸	多黏菌素B(口服、注射)、多黏菌素E(口服、注射)、黏菌素(注射)、利奈唑胺(口服、注射)、达托霉素、特地唑胺	
P01A	抗阿米巴病和其他原虫性疾病药	塞克硝唑			
S01A	抗感染药		小诺霉素		
无ATC分类			头孢噻利、帕尼培南		头孢羟氨苄甲氧苄啶、头孢呋辛舒巴坦

物使用占比不得低于60%”的全球目标存在很大差距^[21-26]。本研究结果表明,不同的分级原则导致同一抗菌药物在两目录中被划分为不同的管理级别,这种差异可能是我国抗菌药物使用结构与WHO全球目标之间存在差距的原因之一。一方面,这可能是由于我国使用量较大的抗菌药物在国家版目录中被划分为非限制使用级,而在AWaRe分级目录中为慎用级。例如,左氧氟沙星、克拉霉素、阿奇霉素(口服)和头孢呋辛在国家版目录中为非限制使用级,但在AWaRe分级目录中为慎用级,且这4种抗菌药物使用量在2015年三级医疗机构均排在前10名,其中左氧氟沙星使用量排名第2^[27]。虽然不能断定这些抗菌药物的使用情况是分级管理导致的结果,但是可以推测,抗菌药物使用结构与分级体系之间可能存在相关性。另一方面,我国大量使用WHO不推荐的固定剂量复方抗菌药物,这可能是导致我国抗菌药物使用情况与全球目标存在差距的又一原因。由表3可知,国家版目录收录的20种抗菌药物为WHO不推荐使用的,其中在国家版目录为限制使用级的复方抗菌药物哌拉西林舒巴坦、头孢哌酮舒巴坦和头孢哌酮他唑巴坦是我国临床上常用的抗菌药物,均在2015年三级医疗机构抗菌药物使用中占有很大比例,使用量分别排名第18、19、24^[27]。但这些复方抗菌药物的组方依据缺乏循证医学证据的支持,其在临床的使用未获得国际上高质量相关临床指南的推荐,WHO也明确说明不予推荐^[2,6]。有研究认为,一些制药企业将 β -内酰胺类抗菌药物和 β -内酰胺酶抑制剂任意组合起来是不合理的,缺乏科学依据,这些不合理的复方抗菌药物的滥用可能会严重损害患者健康并导致耐药问题大规模发生^[28]。因此,建议

我国各省级卫生行政部门应对《抗菌药物临床应用分级管理目录》进行基于循证医学证据的更新,以避免收录不合理的复方抗菌药物。此外,尽管目前鼓励新型抗菌药物研发,但是有关部门在审评审批复方抗菌药物时仍应更谨慎地关注其获益证据。

尽管WHO基于AWaRe分级提出的全球目标是衡量各国遏制细菌耐药进展的一个重要指标,但是由于各国收入水平、医疗资源分配、细菌耐药情况、经验性抗菌药物选择和抗菌药物可及性等具体情况均有所不同,因此在分析抗菌药物使用指标完成度时应将这些因素考虑在内。一项基于AWaRe分级评价69个国家抗菌药物使用结构的研究表明,各国的抗菌药物使用结构显示出相当大的差异——可用级抗菌药物使用占比在中西部地区为28.4%,在大洋洲为57.7%^[26]。因此,在借鉴AWaRe分级目录时,我国卫生管理部门应综合考虑本国抗菌药物使用及耐药情况等因素,对AWaRe分级目录中的抗菌药物品种及分级进行适当调整,以更好将其应用于我国抗菌药物管理体系^[29]。

3.2 两目录之间存在差异的原因

细菌流行分布及耐药情况可能是导致国家版目录与AWaRe分级目录之间存在差异的原因之一。相比于AWaRe分级目录,美罗培南和亚胺培南西司他丁等碳青霉烯类抗菌药物在我国的管理更为严格,可能是因为我国碳青霉烯类抗菌药物的临床使用量和强度逐年增加,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率也呈现明显上升趋势^[30]。此外,万古霉素在我国的管理也更加严格,可能是因为万古霉素是《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》推荐的治疗耐甲氧西林金黄色

葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的常用药物^[31]。相较于欧盟/欧洲经济区 MRSA 平均分离率从 2016 年的 19.3% 降至 2020 年的 16.7%^[32], 中国 MRSA 分离率较高——2020 年全国细菌耐药监测网数据显示, 我国 MRSA 全国平均分离率为 29.4%^[30]。为此, 我国将万古霉素列为特殊使用级进行管理, 要求医师在临床使用时要严格掌握适应证, 药师要严格审核处方, 从而保护好这一有效的“老药”, 使之对临床抗菌治疗的贡献更加持久、长远。这些差异提示, 未来需要进行更深入的研究, 以进一步细化抗菌药物分级管理措施, 重点考量细菌流行分布及耐药情况。

3.3 各省份制定分级管理目录时应注意抗菌药物药品名称的统一性和规范性

本研究在汇总各省级目录时发现, 我国各省份对于抗菌药物药品名称的使用也缺乏统一性和规范性: 一是同一抗菌药物在各省级分级管理目录中的药品名称不一, 如青霉素和青霉素 V、黏菌素和多黏菌素 E、头孢哌酮三唑巴坦和头孢哌酮他唑巴坦、头孢曲松三唑巴坦和头孢曲松他唑巴坦、呋布西林和呋苄西林; 二是同一省份的分级管理目录中存在同一抗菌药物不同药品名称的情况, 如黏菌素和多黏菌素 E、丁胺卡那和阿米卡星。这提示我国卫生管理部门应与药品监管部门加强合作, 规范抗菌药物的药品名称使用, 全国各省份应使用统一的药品通用名, 方便分级管理目录的制定与管理。

3.4 本研究的局限性

因目录本身的问题, 本研究的统计过程可能存在一定偏差, 例如: 螺旋霉素甲硝唑在 AWARe 分级目录中为慎用级, 同时是 WHO 不推荐使用的固定剂量复方抗菌药物, 可能会导致本研究在统计 AWARe 分级目录中各级抗菌药物制剂占比时出现偏差; 有些抗菌药物没有 ATC 编码, 故无法将其归入药理学和化学分类。此外, 本研究中抗菌药物在国家版目录中的级别是本课题组自行定义的, 仅能代表我国大多数省份的情况, 并非全部省份。

4 结语

本研究通过对国内抗菌药物临床应用分级管理目录与 AWARe 分级目录进行对比分析, 发现两种分级方法的分级原则以及部分药品的级别制定不尽相同, 这为我国在国际视角下进一步精细化抗菌药物管理提供了参考依据。抗菌药物临床应用分级管理目录是抗菌药物管理工作的抓手之一, 未来需要开展更多的研究为我国抗菌药物分级管理提供更充分的证据, 从而优化抗菌药物分级管理, 更好地遏制细菌耐药。

参考文献

- [1] Organization for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial resistance tackling the burden in the European Union[EB/OL]. [2022-06-02]. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>.
- [2] World Health Organization. WHO releases the 2019 AWARe classification antibiotics[EB/OL]. (2019-08-01) [2022-06-02]. <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics>.
- [3] New South Wales Justice Health and Forensic Mental Health Network. Antimicrobial stewardship policy[EB/OL]. (2019-11-07) [2022-06-02]. https://www.justice-health.nsw.gov.au/about-us/right-to-information/1-437_policy_1119.pdf.
- [4] World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 20th list[EB/OL]. (2017-03-29) [2022-06-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1145259/retrieve>.
- [5] World Health Organization. AWARe policy brief[EB/OL]. [2022-06-02]. https://adoptaware.org/assets/pdf/aware_policy_brief.pdf.
- [6] 陈志东. 《2019 年世界卫生组织抗菌药物 AWARe 分级目录》及其存在问题[J]. 上海医药, 2020, 41(13): 49-52, 72.
- [7] World Health Organization. Adopt AWARe: handle antibiotics with care[EB/OL]. [2022-06-02]. <https://adoptaware.org/#resources>.
- [8] World Health Organization. 2021 AWARe classification [EB/OL]. (2021-09-30) [2022-06-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.
- [9] World Health Organization. AWARe brochure[EB/OL]. [2022-06-02]. https://adoptaware.org/assets/pdf/aware_brochure.pdf.
- [10] XIAO Y H. Antimicrobial stewardship in China: systems, actions and future strategies[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67 (suppl 2): S135-S141.
- [11] 国家卫生健康委员会. 关于施行《抗菌药物临床应用指导原则》的通知[EB/OL]. (2004-08-22) [2021-07-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=18544>.
- [12] 国家卫生健康委员会. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知[EB/OL]. (2015-08-27) [2021-07-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42>.
- [13] 国家卫生健康委员会. 抗菌药物临床应用管理办法: 卫生部令第 84 号 [EB/OL]. (2012-05-08) [2021-07-17]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=18544>.

tXxgk.htm?id=347e8d20a6d442ddab626312378311b4.

- [14] 国家卫生健康委员会.《抗菌药物临床应用管理办法》有关问题答疑[EB/OL]. (2012-05-09) [2021-07-17]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/zejd/201304/43c21ad2846d4cd58785310fc1fc775a.shtml>.
- [15] WUSHOUER H, ZHOU Y, ZHANG X, et al. Secular trend analysis of antibiotic utilisation in China's hospitals 2011-2018, a retrospective analysis of procurement data [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 53.
- [16] World Health Organization. The 2021 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [EB/OL]. [2022-06-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1374989/retrieve>.
- [17] World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine: 6th revision 2018[EB/OL]. (2019-03-20) [2022-06-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1217095/retrieve>.
- [18] World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis[EB/OL]. (2017-09-04) [2022-06-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1214671/retrieve>.
- [19] World Health Organization. WHO antibiotic categorization [EB/OL]. [2022-06-02]. <https://aware.essentialmeds.org/groups>.
- [20] World Health Organization. The selection and use of essential medicines[EB/OL]. (2017-01-30) [2022-06-02]. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1091561/retrieve>.
- [21] HSIA Y, LEE B R, 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.
- [22] KLEIN E Y, MILKOWSKA-SHIBATA M, TSENG K K, et al. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1): 107-115.
- [23] WANG C N, HUTTNER B D, MAGRINI N, et al. Pediatric antibiotic prescribing in China according to the 2019 World Health Organization access, watch, and reserve (AWaRe) antibiotic categories[J]. *J Pediatr*, 2020, 220: 125-131.e5.
- [24] HSIA Y, SHARLAND M, JACKSON C, et al. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: an analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(1): 67-75.
- [25] SULIS G, ADAM P, NAFADÉ V, et al. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2020, 17(6): e1003139.
- [26] PAUWELS I, VERSPORTEN A, DRAPIER N, et al. Hospital antibiotic prescribing patterns in adult patients according to the WHO Access, Watch and Reserve classification (AWaRe): results from a worldwide point prevalence survey in 69 countries[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(6): 1614-1624.
- [27] WUSHOUER H, TIAN Y, GUAN X D, et al. Trends and patterns of antibiotic consumption in China's tertiary hospitals: based on a 5 year surveillance with sales records, 2011-2015[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0190314.
- [28] PALWE S, VEERARAGHAVAN B, PERIASAMY H, et al. Unorthodox parenteral β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations: flouting antimicrobial stewardship and compromising patient care[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5): e00168-e00120.
- [29] BUDD E, CRAMP E, SHARLAND M, et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(11): 3384-3389.
- [30] 国家卫生健康委员会. 中国抗微生物药物管理和耐药现状报告: 2021[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 28.
- [31] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2010, 4(2): 215-223 (2010-05-15) [2022-06-02]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFD2010&filename=ZSGR201002021&uniplatform=NZKPT&v=v4wVzkq7zco53pKw5nYnez5ajR4eGefnOkO8AL0qw_xD3raZekOfxd0KBY-5mdqon.
- [32] European Centre for Disease Prevention and Control. WHO and ECDC report: antimicrobial resistance remains a health threat in Europe[EB/OL]. (2022-01-26) [2022-06-02]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/who-and-ecdc-report-antimicrobial-resistance-remains-health-threat-europe>.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2022-11-16)

(编辑: 孙冰)