



非外科手术预防用抗感染药物的使用指南

中图分类号:R982

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)02-0123-06

非外科手术预防用抗感染药物是指对内科(如病毒性上呼吸道感染、慢性支气管炎、风湿热、流行性脑脊髓膜炎等)、儿科(百日咳、麻疹等)、外伤和烧伤、休克和昏迷、留置导尿管、应用激素等患者预防性使用抗感染药物。

据估计,我国抗感染药物的使用约占全部药品消费的30%~40%,而预防用抗感染药物又占整个抗感染药物用量的30%~40%,显然,预防用抗感染药物已成为临床药物使用的一大重点。本文主要讨论非外科手术预防用抗感染药物使用的主要适应证、使用特点和注意事项。

本文所说的预防,是指预防病菌的感染,按其特征可分为初期预防、中期预防(抑制细菌)和根除。初期预防指预防感染的发生;中期预防指预防感染的复发和潜伏病原微生物的再次激活(如潜伏的单纯性疱疹病毒[HSV]感染);根除指清除寄居的病原微生物,从而阻止其传染(例如,清除卫生工作者鼻孔里的耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌)。

1 非外科手术预防感染用药的目标

本文所说的预防性应用抗感染药物不包括为预防外科手术感染的用药。非外科手术预防感染用药的目标是防止病原菌侵入血循环而发生感染。具体来说是指:①防止在非外科手术的治疗过程中发生相关部位或器官的感染,如接受牙科、呼吸道、胃肠道(GI)、生殖泌尿系统(GU)治疗的患者发生心内膜炎;防止使用呼吸机或机械通气的患者发生医院肺炎;防止因颅底骨折或头部损伤的患者并发脑膜炎。②防止因接触病原微生物或暴露于感染者后引起感染性疾病,如防止感染流行性感、疟疾、痢疾、旅行者腹泻、肺结核、人免疫缺陷病毒(HIV)等。③防止围产期感染,如防止HIV、HSV-2、B组链球菌等感染。④防止免疫缺陷患者的机会性感染,如对无发热粒细胞减少患者,无发热骨髓移植接受者,艾滋病患者的感染预防。

实现上述目标应做到:①明确适用指征;②选用适宜的抗感染药物,给予合适的剂量,确保体内有足

够的药物浓度;③该药物的安全性好;④给药期尽可能短,但必须有效,以使不良反应、耐药性和费用最小;⑤考虑患者的具体情况。

2 非外科手术预防感染用药的基本原则

2.1 预防性应用抗感染药物的基本原则 ①适用于预防一种或两种特定病原菌入侵体内引起的感染,但不适用于无目的地预防任何细菌侵入体内,如联合选用多种抗感染药物同时预防革兰阳性、阴性菌,厌氧菌,绿脓杆菌,衣原体等微生物的感染。②适用于预防短期内可能发生的感染,不适用于长期预防用药。③适用于可以治愈或缓解的原发疾病(如风湿热)的预防感染(如引起心内膜炎)。不适用于不能治愈或缓解的原发性疾病(如免疫缺陷患者)的预防感染。对免疫缺陷患者一旦出现感染征兆时,应首先给予经验治疗,同时,送检样本作细菌培养。④原则上不应预防性使用抗感染药物的场合有:病毒性疾病(如普通感冒、麻疹、水痘等)、昏迷、休克、中毒、心力衰竭、肿瘤、已应用皮质激素者等。

2.2 预防用药的证据强度分类 根据预防用药的有效、可靠、临床适用、灵活、清晰和多学科性质,将支持在特定场合使用的抗感染药物的证据强度划分如下:

A类 证据来自:①规范进行的大规模随机对照临床试验或Meta分析;②规范进行的小规模随机对照临床试验;③规范进行的队列研究。

B类 证据来自:①规范进行的病例对照研究;②非规范进行的无对照研究;③偏向建议方案但存在冲突意见。

C类 证据来自专家意见。

需要指出的是这里所说的证据强度,仅仅表示支持或反对预防性使用某类抗感染药物,而不表示适用于对抗感染药物品种、剂型、剂量方案等的选择。

2.3 预防性应用抗感染药物的有关问题

2.3.1 儿科患者 就预防性用药而言,儿科病人与成人相似。虽然目前专门的儿科预防性用药的数据

很少。然而,绝大多数病例中的儿科推荐用量都是从成人数据中推算出来的。

通过临床研究来确定儿科预防性应用抗感染药物的理想剂量目前暂无可能。另一方面,大多数药物都有足够的药代动力学研究资料,根据这些资料可以估计出适当的儿科用量,这与成人疗效试验的结论相仿,具有相似的全身药理表现和大致的疗效。临床上对儿科病人进行抗生素预防性用药很普遍,其用药方式与成人即使不完全相同,也大体相似。除了少数例外情况外(如氨基糖苷的用量),儿科用量一般不超过成人推荐用量的最大量。如果用量是根据儿童体重来计算的(mg/kg),那么当儿童体重超过40~50kg时,计算得出的用量就会超过成人推荐用量的最大量,此时应当采用成人用量。

2.3.2 耐药性 本文旨在推荐那些疗效确切,活性谱最窄的抗菌药物。有确切疗效的替代性抗菌药物也在推荐之列。在采纳这些建议时,各个卫生系统必须考虑在医疗机构出现的特定耐药情况。

在考虑进行预防性应用抗菌药物时,必须将产生的耐药性风险考虑进去。在对预防性用药(包括外科和非外科用药)进行的大量研究中,研究人员已尝试着去评估预防性应用抗菌药物对细菌耐药性产生的影响。多数研究显示细菌耐药性均有增加,但另外一些研究并未出现耐药性的情况。在那些显现出耐药性增加的大多数研究里,大多涉及到了广谱抗生素的使用。因此,目前我们推荐的做法是,尽量在最短的持续用药时间里使用特效抗菌药物,从而降低耐药性的产生。

在美国,耐甲氧苯青霉素葡萄球菌的发生率呈稳定增长。例如,1975年葡萄球菌中耐甲氧苯青霉素的菌株只占2.4%,1991年增加到29%。而且,有文献报道,耐万古霉素肠球菌(VRE)的比率也已于1989年的0.3%迅速增长至1993年的7.9%。与此同时,耐青霉素和氨基糖苷类药物的肠球菌的比率也以高水平增加。有报道称,万古霉素的广泛使用是耐万古霉素肠球菌(VRE)感染和繁殖的一个风险因素,也增加了耐万古霉素的金黄色酿脓葡萄球菌或表皮葡萄球菌出现的可能性。为此,美国医院感染控制咨询委员会(HICPAC)制定了预防和控制万古霉素耐药性的措施。即建议在有耐甲氧苯青霉素葡萄球菌或表皮葡萄球菌高感染率的医疗机构,在施行某些治疗前或植入假体材料或装置的主要外科手术(如心脏和血管手术,全髋关节置换术)时,可以预防性使用万古霉素以预防心内膜炎的发生。但不鼓励将万古霉素作为手术预防用药的常规抗菌药物,除非病人对 β -内酰胺类抗生素有致命

性过敏。

2.3.3 费用 目前,关于预防性抗感染药物使用的药物经济学研究还较为缺乏,或是不太充分。因此,本文采用的是成本最小化方法。当抗感染药物之间的疗效等价且安全性相同时,推荐的是那些花费最少(平均批发价)的药物,其它抗感染药物则会被作为替代药物。在推荐抗感染药物时,我们首要考虑的是其治疗效果,其次才是它的价格。然而,由于医疗机构之间的流通价格存在着差异,因此,必须根据各自的购置成本来决定如何选择应用抗感染药物。

3 常见需预防用抗感染药物的非外科手术疾病

3.1 感染性心内膜炎 由于难以准确诊断,以及病例报告标准的变化,估计感染性心内膜炎的发病率是困难的。然而,有学者估计发病率为每年每10万人中有1~6例。尽管治疗技术先进,但感染性心内膜炎继续引起严重的并发症和死亡率。一项对287名患者300次心内膜炎发作病例的研究,表明患者普遍存在着各种并发症。这些并发症包括:心脏、神经和肾脏的并发症,脓毒性(septic)并发症等,颅外全身动脉栓塞,脓毒性肺动脉栓塞,以及因外科治疗产生的并发症等。在一项随访15年的队列研究中,研究对象是112名偏爱非静脉注射给药的患者,他们中存活2年的为90%,存活5年的为88%,存活10年的为81%,存活15年的为61%。

3.1.1 预防原则 预防感染性心内膜炎基于以下理论,即在出现菌血症时,体内存在恰当、适量的抗感染药物,以至病原微生物不能以足够的数量定植到组织,引起心内膜炎。因此,关键是:①鉴别出易患感染性心内膜炎的患者群;②选择准确、有效的抗感染药物;③使用有效剂量。

临床经验证明,风湿性心脏病、先天性心脏病和人工瓣膜等患者,以及施行口腔、呼吸道、胃肠道等手术或诊断治疗操作时,应使用适当的抗感染药物以防止感染性心内膜炎的发生。

3.1.2 常见病原菌 目前,从心内膜炎患者身上鉴别出最常见的致病微生物是草绿色链球菌,而且,已查明它是在口腔和呼吸道治疗后引起菌血症的元凶。已分离的草绿色链球菌包括:格氏链球菌、血链球菌、轻型链球菌、口腔链球菌、毗邻链球菌、缺陷链球菌、突变链球菌、茸毛链球菌等。其它已查明的致病微生物包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌,以及不太常见的革兰阴性菌和真菌。在接受心脏瓣膜手术的病人中,因葡萄球菌感染引发心内膜炎的病例相当多,而在接受高感染风险的胃肠道和泌尿生殖道治疗的患者中,因肠球菌感染引发心内膜炎的病例最普遍。

3.1.3 预防措施 决定是否需要应用抗感染药物预防细菌性心内膜炎,主要依据于诊疗过程的特点和病人患上心内膜炎的风险水平(见表1)。在牙科治疗中,建议应用抗感染药物进行预防的有:拔牙、牙周病治疗(包括手术、刮牙术、牙根扶正术、探通术,假牙取下保养)、脱位牙的植入和再植、牙髓根

管手术、齿龈下埋植抗感染药物纤维或碎片、初次放置无支架牙套,韧带内局部麻醉注射,以及对牙齿清洁或植入时可能发生出血的预防等。在蛀牙修复(牙洞充填)、填补缺牙等手术或口腔修复(包括)过程中,如果可能造成出血,那么可以有选择的使用抗感染药物进行预防。

表1 感染性心内膜炎预防用抗感染药物方案

感染类型/部位	适用患者	推荐用药方案	替代用药方案	证据力度
细菌性心内膜炎/口腔、呼吸道或食道诊疗过程	有中度或高度感染风险的成人患者	在诊疗前1h口服2g阿莫西林,或在诊疗前30min静注或肌注2g氨苄西林	在诊疗前1h,口服克林霉素600mg,头孢氨苄2g,头孢羟氨苄2g,阿奇霉素500mg或者克拉红霉素500mg;在诊疗前2h,口服红霉素丁二酸乙酯800mg或硬脂酸乙琥红霉素1g,然后在初始给药后6h再口服一半初始剂量的药物;在诊疗前30min,静注克林霉素600mg,或静注/肌注头孢唑啉1g	B
	有中度或高度感染风险的儿童患者	在诊疗前1h口服50mg/kg阿莫西林,或在诊疗前30min静注或肌注50mg/kg氨苄西林	在诊疗前1h,口服克林霉素20mg/kg,头孢氨苄50mg/kg,头孢羟氨苄50mg/kg,阿奇霉素15mg/kg,或者克拉红霉素15mg/kg;在诊疗前2h,口服红霉素丁二酸乙酯或硬脂酸乙琥红霉素20mg/kg,然后在初始给药后6h再口服10mg/kg;在诊疗前30min,静注克林霉素20mg/kg,或静注/肌注头孢唑啉25mg/kg	无
细菌性心内膜炎/胃肠道或泌尿生殖道诊疗过程	有中度感染风险的成人患者	诊疗前1h口服2g阿莫西林,或在诊疗前30min静注或肌注2g氨苄西林	静注20mg/kg万古霉素,持续1~2h,必须在诊疗开始后的30min内完成注射;对于内窥镜逆行胰胆管造影术检查,在检查前60~90min口服750mg环丙沙星	B
	有高度感染风险的成人患者	诊疗前30min静注或肌注2g氨苄西林,另加静注或肌注1.5mg/kg(最大量120mg)庆大霉素;6h后再静注或肌注1g氨苄西林,或口服1g阿莫西林	先静注20mg/kg万古霉素,持续1~2h,另加静注或肌注1.5mg/kg(最大量120mg)庆大霉素,必须在诊疗开始后的30min内完成两次注射;对于内窥镜逆行胰胆管造影术检查,在检查前60~90min口服750mg环丙沙星	B
	有中度感染风险的儿童患者	诊疗前1h口服阿莫西林50mg/kg,或诊疗前30min静注或肌注2g氨苄西林	静注20mg/kg万古霉素,持续1~2h,必须在诊疗开始后的30min内完成两次注射	无
	有高度感染风险的儿童患者	诊疗前30min静注或肌注50mg/kg(最大量2g)氨苄西林,另加静注或肌注1.5mg/kg(最大量120mg)庆大霉素;6h后再静注或肌注25mg/kg氨苄西林,或口服25mg/kg阿莫西林	静注20mg/kg万古霉素,持续1~2h,加静注或肌注1.5mg/kg(最大量120mg)庆大霉素,必须在诊疗开始后的30min内完成两次注射	无

对于那些需要接触呼吸道(如扁桃体和增殖腺切除术)、消化道、泌尿生殖道的诊疗过程,必须在诊疗前或诊疗中进行预防。例如,①手术中需要使用硬质支气管镜或可曲式支气管镜进行支气管镜检查(包括/不包括活组织检查)的有高度感染风险的患者。②食管静脉曲张的硬化剂治疗、食管狭窄的食管扩张术患者。③诊断胆道阻塞、辅助胆道手术、使用内窥镜逆行胆管胰造影术(ERCP)、食管超

声心动图和内窥镜检查(包括/不包括胃肠道活组织检查)的有高度感染风险的患者。④前列腺手术、膀胱镜检查 and 尿道扩张、经阴道子宫切除术和分娩的患者。此外,有些相关的治疗过程(如气管插管术),美国心脏病学会(AHA)的指导方针认为它们导致菌血症的风险较低,所以不建议进行心内膜炎预防性用药。

使用口服青霉素作为辅助预防药物的病人,通

常不能有效的对抗那些对青霉素、阿莫西林、氨苄西林有耐药性的草绿色链球菌,应该使用克林霉素、阿奇霉素、克拉红霉素进行预防。

预防给药的方法如下:

(1)对有中度或高度感染风险的患者施行口腔、呼吸道和食管诊疗时,推荐的用药方案是:①在诊疗前1h口服2g阿莫西林。②对于那些不能口服的患者,可以在诊疗开始后的30min内,静注或肌注氨苄西林钠2g。③对于那些对青霉素过敏的患者,可以在诊疗前1h口服盐酸克林霉素600mg,或者口服头孢氨苄或头孢羟氨苄2g,或者口服阿奇霉素或克拉红霉素500mg。④在诊疗前2h,口服乙琥红霉素800mg或硬脂酸红霉素1g,然后,在初始给药后6h,再口服初始剂量一半的药物。⑤对于那些既对青霉素过敏,又不能口服给药的患者,可以在开始诊疗前的30min内,静注磷酸克林霉素600mg,或在诊疗的30min内静注/肌注头孢唑啉钠1g。

(2)对有中度感染风险的患者施行胃肠道、泌尿生殖道诊疗时,推荐的用药方案是:①在诊疗前1h口服2g阿莫西林,或者在诊疗开始后的30min内静注/肌注氨苄西林钠2g。②对于那些对氨苄西林和阿莫西林过敏的患者,可以输注盐酸万古霉素1g,输注时间1~2h,并应在胃肠道、泌尿生殖道诊疗开始后的30min内完成滴注。③对某些施行逆行胆管胰造影术(ERCP)的患者,可接受的替代方案是在诊疗前60~90min内,口服氟喹诺酮类药物,如环丙沙星750mg。

(3)对有高度感染风险的患者施行胃肠道、泌尿生殖道诊疗时,推荐的用药方案是:①在诊疗过程前1h静注/肌注氨苄西林钠2g,另加在诊疗开始后的30min内静注/肌注硫酸庆大霉素1.5mg/kg(剂量不超过120mg),6h后再静注/肌注氨苄西林1g,或者口服阿莫西林1g。对于那些对氨苄西林和阿莫西林过敏的患者,可以输注盐酸万古霉素1g,输注时间1~2h,并应在胃肠道、泌尿生殖道诊疗开始后的30min内完成滴注。另加静注/肌注庆大霉素1.5mg/kg(剂量不超过120mg),必须在诊疗开始后的30min内完成。当患者接受内窥镜逆行胆管胰造影术(ERCP)时,可以在诊疗过程前60~90min,口服氟喹诺酮类药物(如环丙沙星)750mg,作为合适的替代方案

3.1.4 相关信息

3.1.4.1 高危人群 动物实验数据和体外研究结果都支持这样的观点,感染性心内膜炎的发生与两个因素有关:一是血小板和纤维蛋白在病损或异常的心内膜表面沉积;二是细菌在这些部位定植。因

此,所谓有高度感染风险的人群是指那些使用心脏瓣膜假体的患者(包括经自身移植和同种移植瓣膜的)、曾患细菌性心内膜炎、复杂先天性心脏病(如单心室症,大动脉转位,法乐四联症),以及手术性体肺循环分流的患者。所谓有中度感染风险的人群是指那些患有先天性心脏畸形的患者(包括动脉导管未闭症,先天性室间隔缺损,原发房间隔缺损,主动脉缩窄,二尖瓣下垂)、后天性瓣膜异常的(如风湿性心脏病)患者、肥厚性心肌病的患者,以及瓣膜逆流或小叶增厚二尖瓣脱垂(包括逆流性二尖瓣黏液瘤恶化)的患者。

对于有风湿热病史者,预防感染性心内膜炎而使用抗感染药物需要作特殊考虑。风湿热与A组 β 溶血型链球菌感染有关,急性期控制后又可由于新菌株感染而引起复发。为控制上呼吸道细菌的感染和扩散,以对抗风湿热的后继性反复发作,需长期预防性使用抗感染药物。这类患者预防用药的疗程可达数年或更久,直至病情稳定为止或持续到终生。

3.1.4.2 疗效 目前还没有人类进行随机化或安慰剂对照的前瞻性临床试验,来评价在牙科或内科诊疗过程前,对心内膜炎开展药物预防的疗效。现有数据来自病例对照的回顾性研究。一项研究表明,在牙科治疗前,抗生素预防性用药能对91%的心脏损伤病人产生有效的保护。与此相反,一项病例对照研究表明,438名在内科或牙科治疗后患上心内膜炎的患者,仅有6%的心内膜炎患者是能预防的。另一方面,美国的一项回顾性分析发现存在明显失败的心内膜炎预防病例。

尽管上述结果对预防心内膜炎的抗感染用药方案有效性提出了质疑,但在解释病例登记数据时必须十分小心,因为值得注意的是只有12%的患者接受了符合美国心脏病学会指导方针的用药方案。

对于患有心脏损伤的有高度感染风险的病人,在可能产生菌血症的内科或牙科治疗前,使用抗感染药物预防心内膜炎的支持证据虽还不完全,但是,仍然提示预防心内膜炎的好处大于这些患者所面临的风险和成本。美国心脏病学会关于心内膜炎预防的指导原则中,建议选择的抗感染药物是针对最常产生感染性心内膜炎的微生物,以及特定医疗过程所产生的菌血症类型。同时,美国心脏病学会也采用了一些与心内膜炎治疗相关的文献,作为推荐依据,其中包括心内膜炎的动物实验结果和人心内膜炎病例的回顾性分析。

虽然在数据上无法获得支持,环丙沙星仍获得英国肠胃病学学会内窥镜检查委员会的一个工作组的推荐,作为接受内窥镜逆行胆管胰造影术(ERCP)

治疗病人的预防性抗感染用药。对于这样的治疗过程,选择的抗感染药物应直接作用于最有可能在 ERCP 后引起革兰阴性脓毒症的病原体,而不是作用于最常见的因胃肠道治疗引起心内膜炎的肠球菌。该小组大多数成员都认为应选择环丙沙星,或任意一种氟喹诺酮类药物,作为施行 ERCP 患者的合适替代药物。但是,小组中的少数成员认为,由于氟喹诺酮类药物广泛的耐药菌谱,一般应避免使用。

随着对感染性心内膜炎进行预防性抗感染用药,微生物耐药性的产生也成为令人担忧的问题。一项无对照的前瞻性研究表明口服青霉素的 20 名健康青年志愿者中,有 8 名志愿者的口腔中产生耐药性链球菌,该发现与心内膜炎预防性抗感染用药之间的相关性尚不清楚,因为,耐药菌株数相对于口腔总链球菌数要低得多。

需要指出的是目前还没有恰当的方法,来评价儿科患者心内膜炎抗感染预防性用药的疗效。

3.1.4.3 儿科用量 根据美国心脏病学会的指导原则,决定是否需要应用抗感染药物对儿科患者进

行心内膜炎预防,取决于施行的诊疗过程和患者可能患上心内膜炎的危险度。读者可参考成人的推荐剂量。等效的儿科初始剂量是口服阿莫西林 50mg/kg;口服盐酸克林霉素 20mg/kg;静注或肌注氨苄青霉素钠 50mg/kg;静注磷酸克林霉素 20mg/kg;静注硫酸庆大霉素 1.5mg/kg;静注万古霉素 20mg/kg。按体重计算的儿科用药的总量不得超过成人用药总量。(本文未完,下期继续)

参考文献:

- [1] 国家卫生部、国家中医药管理局、总后卫生部文件. 抗菌药物临床应用指导原则. 2004. 08. 19.
- [2] ASHP Commission on therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for nonsurgical antimicrobial prophylaxis[J]. Am J Health - Syst Pharm. 1999;56(6):1201.
- [3] 戴自英,刘裕昆,汪复主编. 实用抗菌药理学(第二版)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1992,12.
- [4] 许景峰主编. 抗感染药物临床使用原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003. 9.

(陈盛新,栾智鹏,蒯丽萍,田甜编辑)

非外科手术预防用抗感染药物的使用指南试题

1. 非外科手术预防用抗感染药物针对的是哪些病症(多选):
A. 病毒性上呼吸道感染 B. 百日咳 C. 剖宫手术感染 D. 风湿热 E. 外伤
2. 预防用抗感染药物占整个抗感染药物用量的:
A. 20% ~ 30% B. 30% ~ 40% C. 40% ~ 50% D. 50% ~ 60% E. 60% ~ 70%
3. 预防可分为(多选):
A. 提前预防 B. 早期预防 C. 中期预防 D. 根除 E. 晚期预防
4. 中期预防指的是(多选):
A. 预防感染的发生 B. 预防感染的复发 C. 预防潜伏病原菌的再次激活
D. 清除寄居的病原微生物 E. 阻止病原菌传染
5. 非外科手术预防感染用药的目标是(多选):
A. 防止在外科手术的治疗过程中发生感染 B. 防止在非外科手术的治疗过程中发生感染
C. 防止因接触病原微生物引起感染性疾病 D. 防止围产期感染
E. 防止免疫缺陷患者的机会性感染
6. 原则上不能预防性使用抗感染药物的情况有(多选):
A. 病毒性疾病 B. 慢性支气管炎 C. 心力衰竭 D. 百日咳 E. 肿瘤
7. 预防性用药的 A 类证据通常来自(多选):
A. 专家意见 B. 大规模随机对照临床试验 C. 小规模随机对照临床试验
D. 队列研究 E. 偏向建议方案但存在意见冲突
8. 预防性用药的 B 类证据通常来自(多选):
A. 大规模随机对照临床试验 B. 病例对照研究 C. 无对照研究
D. 偏向建议方案但存在意见冲突 E. 小规模随机对照临床试验
9. 当儿童体重超过哪个范围时应采用成人用量:
A. 20 ~ 30kg B. 30 ~ 40kg C. 40 ~ 50kg D. 50 ~ 60kg E. 60 ~ 70kg