

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.003

重症监护室革兰阴性菌耐药性变迁的影响因素 与抗菌药物科学化管理干预研究*

张莉, 王义俊, 陈媛, 哈维超[△]

(南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011)

摘要:目的 为促进临床合理使用抗菌药物提供参考。方法 回顾性调查抗菌药物科学化管理(AMS)实施前(2016年1月至2017年12月)、实施后(2018年1月至2019年12月)某院重症监护室(ICU)送检标本中分离的革兰阴性菌检出情况,及其对临床常用抗菌药物的耐药性;并对同期ICU抗菌药物用药频度(DDDs)进行统计与分析。结果 该院ICU检出率较高的革兰阴性菌为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌,占分离菌总数的50%以上。AMS实施及专科临床药师参与后,ICU含酶抑制剂青霉素类的DDDs显著上升,碳青霉烯类、喹诺酮类、第3代、第4代头孢菌素类的DDDs显著下降($P < 0.05$)。3种革兰阴性菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率与含酶抑制剂青霉素类的DDDs呈高度正相关($r = 0.99, 0.98, 0.95, P < 0.05$);对亚胺培南的耐药率与碳青霉烯类的DDDs呈正相关($r = 0.80, 0.79, 0.82, P < 0.05$);铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌对左氧氟沙星的耐药率与喹诺酮类的DDDs呈正相关($r = 0.98, 0.95, P < 0.05$),肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星的耐药率与喹诺酮类的DDDs无相关性。结论 ICU鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌耐药性与含酶抑制剂青霉素类、碳青霉烯类抗菌药物的DDDs相关,且前两种革兰阴性菌与喹诺酮类抗菌药物的DDDs相关;AMS干预及专科临床药师参与可降低碳青霉烯类、喹诺酮类及第3代、第4代头孢菌素类的DDDs,同时3种革兰阴性菌的耐药性得到了有效控制。

关键词:重症监护室;抗菌药物;用药频度;细菌耐药率;相关性;抗菌药物科学化管理

中图分类号:R95;R978.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0011-06

Influence Factors of Drug Resistance Changes of Gram-Negative Bacteria and Intervention of Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit

ZHANG Li, WANG Yijun, CHEN Yuan, HA Weichao

(The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210011)

Abstract: **Objective** To provide a reference for promoting the rational use of antimicrobial drugs in the clinic. **Methods** A retrospective survey was performed on the detection of gram-negative bacteria isolated from specimens in the intensive care unit(ICU) of a hospital before the implementation of antimicrobial stewardship(AMS, from January 2016 to December 2017) and after the implementation of AMS(from January 2018 to December 2019), as well as the drug resistance of gram-negative bacteria to commonly used clinical antibiotics. The ranking of defined daily doses(DDDs) in ICU during the same period was statistically analyzed. **Results** The top three bacteria in terms of detection rate were *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, which accounted for more than 50% of the total. After the implementation of AMS and the participation of specialized clinical pharmacists, the DDDs of enzyme inhibitor penicillins increased significantly, but the DDDs of carbapenems, quinolones and the third- and fourth-generation cephalosporins decreased significantly in the ICU($P < 0.05$). The resistance rate of three gram-negative bacteria to piperacillin-tazobactam was highly positively correlated with the DDDs of enzyme inhibitor penicillins($r = 0.99, 0.98, 0.95, P < 0.05$). The resistance rate of three gram-negative bacteria to imipenem was positively correlated with the DDDs of carbapenem($r = 0.80, 0.79, 0.82, P < 0.05$). The resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* to levofloxacin was positively correlated with the DDDs of quinolones($r = 0.98, 0.95, P < 0.05$). The resistance rate of *Klebsiella pneumoniae* to levofloxacin didn't correlated with the DDDs of quinolones. **Conclusion** The resistance of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* in patients in the ICU is associated with the DDDs of enzyme inhibitors penicillins and carbapenems antibacterial drugs, and the first two gram-negative bacteria are associated with the DDDs of quinolones. The intervention of AMS and the participation of specialist clinical pharmacists can reduce the DDDs of carbapenems, quinolones and the third- and fourth-generation cephalosporins, and effectively control the drug resistance of three kinds of gram-negative bacteria.

Key words: intensive care unit; antibacterial drugs; defined daily doses; bacterial resistance rate; correlation; antimicrobial stewardship

细菌耐药机制众多,抗菌药物的大量使用是诱导细菌多重耐药(MDR)、泛耐药(PDR)甚至全耐药已成为全球性的公共卫生问题^[2]。重症监护室(ICU)的患者常病

*基金项目:南京药学会—常州四药医院药学科科研基金[2018YX016]。

第一作者:张莉,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为抗感染专业临床药学,(电子信箱)molly1031@163.com。

[△]通信作者:哈维超,男,研究员,研究方向为医院管理及药事管理,(电子信箱)53195187@qq.com。

情危重、多器官受累、免疫机能受损,各种侵入性操作易导致生理屏障受损,使得ICU的细菌(尤其是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌)耐药率高于普通病房^[3]。耐药菌感染增加了抗菌药物的选择难度,需加强监测。国外(美国ICARE计划、德国SARI计划等)对抗菌药物的使用与病原菌耐药水平的量化关系进行了探讨,发现抗菌药物用量与病原菌耐药率和耐药强度存在一定相关性。国内也有相关研究,但多数是对1种或少数几种细菌与几种抗菌药物用量变化的相关性分析,细菌的种类和抗菌药物统计范围存在局限性,难以宏观体现抗菌药物与细菌耐药水平间的量化关系^[4]。近年来,抗菌药物科学化管理(AMS)逐渐被各医疗机构重视。AMS是指通过行政管控、感控参与、三大技术支撑体系建设,依靠信息化系统,成立医院AMS小组,对院内抗菌药物进行科学化的“选、管、用”,采用最佳抗菌药物选择、剂量和用药时间,以期达到临床治疗或感染预防的最佳结果,并最大限度地减小药物毒性和降低耐药率^[5]。本研究中探讨了2016年至2019年某三甲医院实施AMS及专科临床药师参与治疗后,ICU抗菌药物的使用及细菌耐药情况,同时对比抗菌药物使用与3种革兰阴性菌耐药率的相关性,为优化全院抗菌药物的使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集某院2016年至2019年ICU送检的痰液、肺泡灌洗液、血液、尿液、创口分泌物及引流液(胸腔积液、腹腔积液、脑脊液等)标本的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌检出情况,及其药物敏感性试验(简称药敏试验)数据,剔除同一患者的重复菌株。同时统计同期ICU患者抗菌药物用药频度(DDDs)。抗菌药物使用情况以抗菌药物累积DDDs统计。DDDs=抗菌药物消耗量/限定日剂量(DDD)值。DDD依据世界卫生组织(WHO)规定的剂量和《新编药理学》(第17版)及药品说明书等推荐的剂量确定。以2016年1月至2017年12月为AMS实施前,以2018年1月至2019年12月为实施后。

1.2 菌株鉴定及药敏试验

血液标本菌株培养采用Bactec9120型血培养仪(美国BD公司),其他标本菌株培养采用平板划线分离培养法,细菌鉴定及药敏试验采用Vitek-2 Compact全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司),依据相关标准,药敏试验使用纸片扩散(K-B)法进行,试验所需纸片来自英国Oxoid公司,结果判定参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准;质控菌株(鲍曼不动杆菌ATCC19606、铜绿假单胞菌ATCC27853、肺炎克雷伯菌ATCC700603)由国家卫生计生委临床检验中心提供。

1.3 AMS干预实施

该院AMS由医务科牵头,由院感办、感染科、临床药学科、微生物实验室、影像科、呼吸科、重症医学科等学科的专家组成。管理目标为规范抗菌药物使用流程,促进合理使用。1)临床药学科负责每月抗菌药物使用合理性点评,并在ICU配置抗感染专业临床药师,参与临床查房、医嘱审核、用药评估与方案调整,开展药学会诊,运用抗菌药物药代动力学/药物效应学(PK/PD)特点,结合该院细菌耐药监测结果制订个体化用药方案。2)微生物室指导临床规范采集、送检微生物检验标本,提高标本合格率与准确率,定期公布耐药监测数据。院感办督导院感标准化流程的实施,落实院感防控措施,以有效降低抗菌药物使用率和减少使用量。3)医院每季度召开AMS会议,微生物室负责培训细菌培养与耐药监测结果;临床药师负责全院培训及重点监控病区细菌分布、耐药预警与抗菌药物经验性使用推荐;院感办负责培训院感控制与耐药菌管理知识;临床相关科室培训临床诊疗指南及典型病例分享与讨论。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。将细菌耐药率与抗菌药物的DDDs进行Pearson相关性分析,采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗菌药物使用情况

该院ICU常用于治疗革兰阴性菌感染的抗菌药物包括含酶抑制剂青霉素类(哌拉西林他唑巴坦)、第3代和第4代头孢菌素类(头孢哌酮舒巴坦、头孢他啶、头孢吡肟)、喹诺酮类(左氧氟沙星)、碳青霉烯类(亚胺培南西司他丁钠、美罗培南)及氨基糖苷类(阿米卡星)。含酶抑制剂青霉素类的DDDs呈持续上升趋势($P<0.05$);2017年,含酶抑制剂第3代头孢菌素类(主要是头孢哌酮舒巴坦)、碳青霉烯类的DDDs较2016年显著上升,2018年和2019年呈显著下降趋势($P<0.05$);2016年至2019年,第3代和第4代头孢菌素类、喹诺酮类及氨基糖苷类抗菌药物的DDDs总体呈下降趋势。详见表1。

2.2 病原菌及耐药性

病原菌检出情况:该院ICU分离出的主要病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌。前3种病原菌占分离菌总数的50%以上,表明ICU的致病菌以革兰阴性菌为主。详见表2。与2016年相比,该院2017年至2019年鲍曼不动杆菌检出率显著下降,铜绿假单胞菌检出率明显上

表 1 2016 年至 2019 年某院 ICU 常用抗菌药物 DDDs
Tab.1 The DDDs of commonly used antibacterial drugs in the ICU of a hospital from 2016 to 2019

药物类别	DDD _s				变化趋势	
	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	r 值	P 值
含酶抑制剂青霉素类	1 847.1	1 871.1	1 901.9	1 926.8	0.925 1	0.043 9
含酶抑制剂第 3 代头孢菌素类	405.4	496.8	463.6	420.7	0.493 7	0.297 4
第 3 代头孢菌素类	726.0	554.3	336.3	372.8	0.910 7	0.047 7
第 4 代头孢菌素类	181.5	129.9	131.8	128.6	0.850 7	0.077 7
碳青霉烯类	851.8	1 051.5	1 025.4	1 001.7	0.993 6	0.003 2
喹诺酮类	1 066.8	970.6	844.8	871.6	0.883 6	0.059 6
氨基糖苷类	98.4	105.5	73.8	67.1	0.922 4	0.038 9

表 2 2016 年至 2019 年某院 ICU 常见革兰阴性菌检出情况
Tab.2 Detection of common gram-negative bacteria in the ICU of a hospital from 2016 to 2019

年份	鲍曼不动杆菌		铜绿假单胞菌		肺炎克雷伯菌	
	菌株数	占比(%)	菌株数	占比(%)	菌株数	占比(%)
2016 年	312	40.0	110	14.1	100	12.8
2017 年	197	25.7	137	17.9	101	13.2
2018 年	230	28.6	137	24.5	105	13.1
2019 年	253	28.2	188	20.9	153	17.0

升,肺炎克雷伯菌检出率无明显变化,这可能与收治患者种类变化、呼吸机相关肺炎患者减少,以及全院细菌检出情况改变有关^[6]。

常见革兰阴性菌耐药情况:该院 ICU 分离出的鲍曼不动杆菌的耐药率较高,对大多数抗菌药物的耐药率均超过 50%,仅对左氧氟沙星敏感率较高。2018 年和 2019 年的耐药率较 2016 年和 2017 年总体呈逐渐下降趋势,对左氧氟沙星和头孢哌酮舒巴坦的耐药率降幅较大($P < 0.05$)。铜绿假单胞菌对亚胺培南、左氧氟沙星及阿米卡星的耐药率呈明显下降趋势($P < 0.05$),但对哌拉西林他唑巴坦耐药率上升较快($P < 0.05$)。肺炎克雷伯菌对亚胺培南、阿米卡星的耐药率呈明显下降趋势($P < 0.05$),但对哌拉西林他唑巴坦及左氧氟沙星的耐药率呈明显上升趋势($P < 0.05$)。3 种革兰阴性菌对第 3,4 代头孢菌素类的耐药率均呈上升趋势。详见表 3。

抗菌药物 DDD_s 与革兰阴性菌耐药率的相关性:结果见图 1 至图 7。3 种革兰阴性菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率与含酶抑制剂青霉素类的 DDD_s 高度相关($r = 0.99, 0.98, 0.95, P < 0.05$);鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌对头孢哌酮舒巴坦的耐药率及其 DDD_s 高度相关($r = 0.95, 0.87, P < 0.05$);3 种革兰阴性菌对头孢他啶和头孢吡肟的耐药率与第 3,4 代头孢菌素类的 DDD_s 无明显相关性。2018 年和 2019 年,喹诺酮类抗菌药物的 DDD_s 下降,同时鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对左

表 3 2016 年至 2019 年某院 ICU 3 种革兰阴性菌耐药率(%)
Tab.3 The drug resistance rates of three gram-negative bacteria in the ICU of a hospital from 2016 to 2019(%)

病原菌	抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	r 值	P 值
鲍曼不动杆菌	菌株数(株)	312	197	230	253		
	头孢哌酮舒巴坦	47.4	61.4	39.1	37.5	0.996 1	0.001 9
	哌拉西林他唑巴坦	77.3	92.8	91.3	88.2	0.854 5	0.075 6
	头孢吡肟	82.6	96.7	96.8	95.1	0.817 9	0.095 6
	亚胺培南	77.7	97.8	98.6	93.8	0.701 9	0.162 2
	左氧氟沙星	23.4	29.5	25.3	21.4	0.992 8	0.003 6
铜绿假单胞菌	菌株数(株)	110	137	137	188		
	头孢哌酮舒巴坦	28.5	34.2	32.5	19.8	0.913 8	0.041 8
	哌拉西林他唑巴坦	22.4	29.2	33.4	34.9	0.933 9	0.040 3
	头孢吡肟	28.9	22.2	41.8	21.1	0.229 0	0.521 5
	亚胺培南	58.6	63.8	62.8	59.8	0.905 3	0.048 5
	头孢他啶	22.2	17.3	27.5	26.3	0.373 2	0.389 1
肺炎克雷伯菌	菌株数(株)	100	101	105	153		
	哌拉西林他唑巴坦	12.3	27.0	30.9	56.6	0.947 9	0.031 9
	头孢吡肟	29.0	22.9	28.1	43.7	0.955 9	0.011 5
	亚胺培南	20.2	38.4	36.9	33.7	0.912 1	0.045 0
	头孢他啶	38.5	23.9	26.9	39.8	0.905 3	0.048 5
	左氧氟沙星	22.8	17.9	31.7	36.1	0.002 8	0.946 9
	阿米卡星	14.3	21.9	15.7	10.1	0.989 2	0.001 5

氧氟沙星的耐药率也显著下降,二者有相关性($r = 0.98, 0.95, P < 0.05$);但肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星的耐药率显著升高,甚至超过 30%,与 DDD_s 无关,这可能与肺炎克雷伯菌耐药率增加相关。铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率有所下降,并与氨基糖苷类的 DDD_s 呈正相关($r = 0.97, 0.98, P < 0.05$)。3 种细菌对亚胺培南的耐药率随碳青霉烯类 DDD_s 的缓慢下降也呈下降趋势,二者有显著相关性($r = 0.80, 0.79, 0.82, P < 0.05$)。

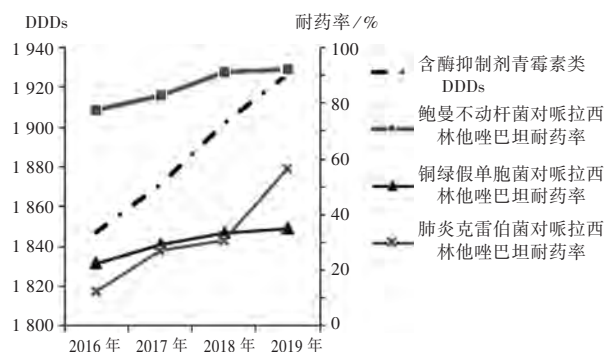


图 1 革兰阴性菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率与含酶抑制剂青霉素类 DDD_s 关系图

Fig.1 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to piperacillin-tazobactam and the DDD_s of enzyme inhibitors penicillins

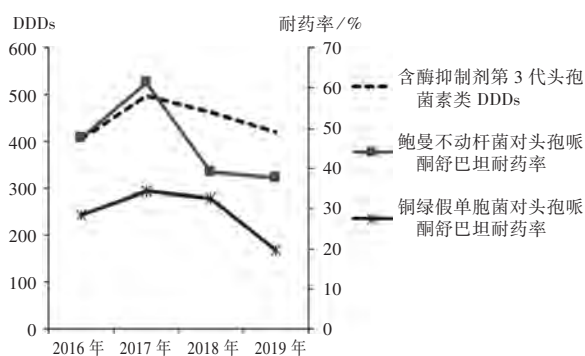


图 2 革兰阴性菌对头孢哌酮舒巴坦的耐药率与含酶抑制剂第 3 代头孢菌素类 DDDs 关系图

Fig. 2 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to piperacillin-tazobactam and the DDDs of enzyme inhibitors third-generation cephalosporins

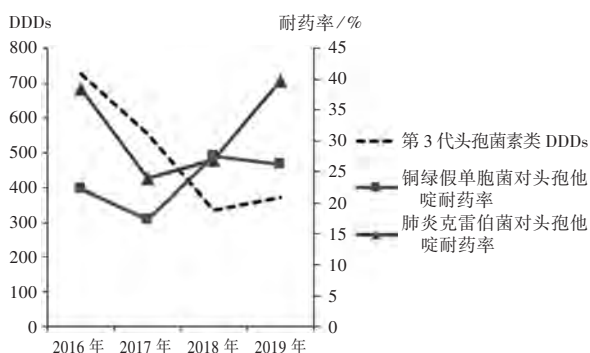


图 3 革兰阴性菌对头孢他啶的耐药率与第 3 代头孢菌素类 DDDs 关系图

Fig. 3 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to ceftazidime and the DDDs of the third-generation cephalosporins

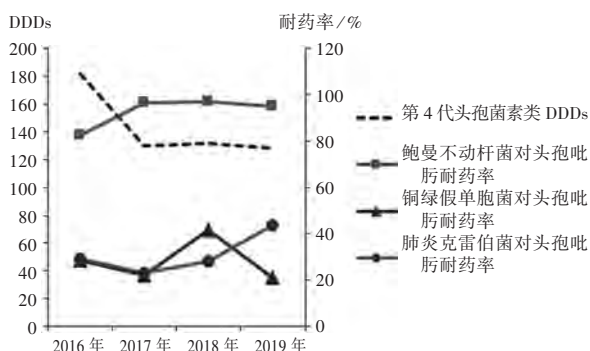


图 4 革兰阴性菌对头孢吡肟的耐药率与第 4 代头孢菌素类 DDDs 关系图

Fig. 4 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to cefepime and the DDDs of the fourth-generation cephalosporins

3 讨论

3.1 抗菌药物 DDDs 变化

与普通病房相比,ICU 患者多重耐药菌甚至是泛耐药菌感染较多,增加了救治的难度和病死率^[7]。2016 年至 2019 年,该院 ICU 抗菌药物 DDDs 整体呈下降趋势,说明该院自 2017 年开展 AMS 后取得了较大成效。第

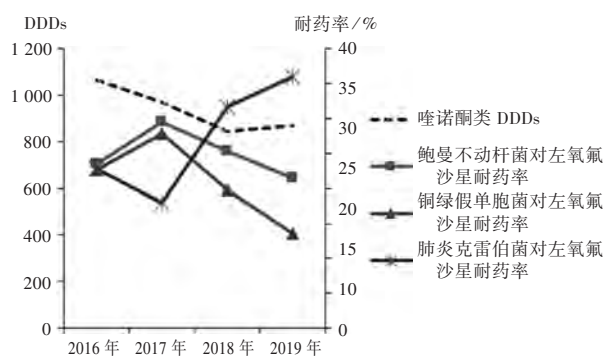


图 5 革兰阴性菌对左氧氟沙星的耐药率与喹诺酮类 DDDs 关系图

Fig. 5 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to levofloxacin and the DDDs of quinolones

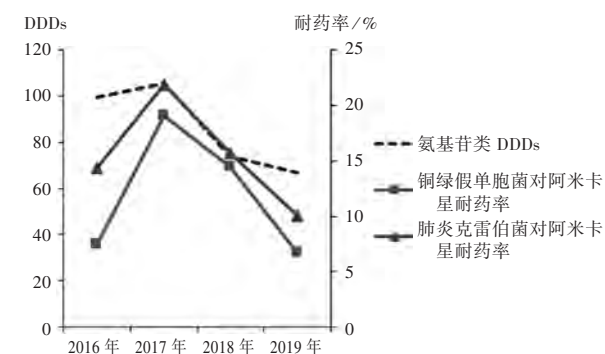


图 6 革兰阴性菌对阿米卡星的耐药率与氨基糖苷类 DDDs 关系图

Fig. 6 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to amikacin and the DDDs of aminoglycosides

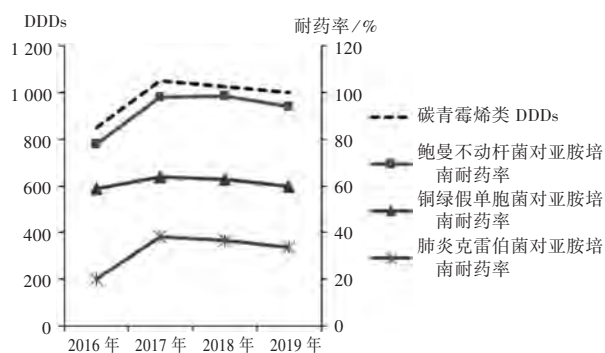


图 7 革兰阴性菌对亚胺培南的耐药率与碳青霉烯类 DDDs 关系图

Fig. 7 The relationship between the resistance rate of gram-negative bacteria to imipenem and the DDDs of carbapenems

3,4 代头孢菌素类及喹诺酮类 DDDs 呈下降趋势,主要与近年来医院获得性感染中常见的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对上述抗菌药物耐药越来越多相关,一般不作为临床经验性用药的首选。各类抗菌药物中含酶抑制剂青霉素类、碳青霉烯类使用量仍较大,且与 2016 年相比呈上升趋势,主要原因与其抗菌谱广、作用强、对酶稳定等优点有关。但 DDDs 基本保持稳定,原因可能是该院开展 AMS 后一方面加强了抗菌药物的应用管理,特别是特殊使用级抗菌药物的合理使用;另一方面开展了多学科会诊,临床药师参与专科治疗后,耐药菌感染的抗菌药物使用合理性得到了大幅提高。氨

基苷类(主要为阿米卡星)DDD_s较稳定,主要由于阿米卡星对多种耐药革兰阴性菌具有较好的抗菌活性,常作为MDR和PDR联合用药的选择。

3.2 临床病原菌的分离与耐药情况

该院ICU分离的主要病原菌与文献[8]的报道基本一致,鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌及铜绿假单胞菌占有检出菌株数的50%以上。2017年至2019年,ICU鲍曼不动杆菌的检出率显著下降,铜绿假单胞菌的检出率显著上升;肺炎克雷伯菌在2019年的检出率有所上升,这可能与收治患者的病种相关。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌对临床常用抗革兰阴性菌的抗菌药物耐药率多呈下降趋势,如头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星、左氧氟沙星及亚胺培南。

3.3 革兰阴性菌耐药与抗菌药物DDD_s的相关性

含酶抑制剂青霉素类:AMS干预后,2017年至2019年,注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠DDD_s较2016年呈进行性上升趋势。这与哌拉西林他唑巴坦对肠杆菌科细菌(肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌)及非发酵菌属(铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌)有较高的抗菌活性,以及临床使用较多相关。随着含酶抑制剂青霉素类DDD_s的增加,鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率也呈上升趋势,且有显著相关性($P < 0.05$)。

头孢菌素类:实行AMS后,ICU中头孢哌酮舒巴坦的使用逐渐规范化,主要用于敏感菌及多重耐药鲍曼不动杆菌的联合治疗。因此,头孢哌酮舒巴坦DDD_s自2017年后开始显著下降,同时鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌对其耐药率也呈下降趋势,二者有显著相关性($P < 0.05$)。近年来,第3,4代头孢菌素类在耐药菌治疗中的地位逐渐下降^[9],因此在ICU中的DDD_s呈下降趋势,且3种革兰阴性菌对其耐药率与DDD_s无显著相关性。

喹诺酮类及氨基苷类:《多重耐药的革兰阴性菌治疗的专家共识》中,将喹诺酮类抗菌药物尤其是左氧氟沙星、环丙沙星均作为联合用药推荐。AMS干预后,该院3年间ICU中喹诺酮类抗菌药物的使用逐渐规范化,DDD_s也呈下降趋势,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌对左氧氟沙星的耐药率也显著下降,二者有相关性($P < 0.05$)。但肺炎克雷伯菌对左氧氟沙星的耐药率却显著升高,在2018年和2019年甚至超过30%,与DDD_s无相关性,这可能是由于近年来全国范围内肺炎克雷伯菌耐药率显著增加,根据中国细菌耐药监测网(CHINET)2018年的数据,肺炎克雷伯菌对喹诺酮类的耐药率已接近40%。阿米卡星的体外抗菌活性较强,但临床使用时常需与其他抗菌药物联用来治疗多重耐药菌感染,铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌对阿米卡星的耐药率有所下降,并与

氨基苷类的DDD_s呈正相关($r = 0.97, 0.98, P < 0.05$)。

碳青霉烯类:碳青霉烯类是ICU重症感染患者最常用的抗菌药物,2017年,该院ICU碳青霉烯类(亚胺培南西司他丁、美罗培南)DDD_s较高。在AMS干预后,碳青霉烯类的DDD_s呈持续下降趋势($P < 0.05$)。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率也随之下降,二者有显著相关性($P < 0.05$)。

段金菊等^[10]研究发现,鲍曼不动杆菌的耐药率与亚胺培南西司他丁、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦的用量呈正相关。本研究结果也证实,ICU中常见革兰阴性菌(鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌)耐药率的变化与抗菌药物DDD_s呈正相关。实施AMS后,ICU中碳青霉烯类、氨基苷类、喹诺酮类抗菌药物DDD_s显著下降,相应的革兰阴性菌对其耐药率也随之下降;而含酶抑制剂青霉素类使用增加,细菌对哌拉西林他唑巴坦的耐药率也随之上升。

3.4 合理用药建议

临床在使用抗菌药物时应严格掌握其指征及药物特点,尽可能根据病原学及药敏试验结果来选择合适的抗菌药物。尤其是重症患者,耐药菌感染时,应结合药敏试验结果及抗菌药物PK/PD选择合适的联合用药方案,确保疗效的同时避免诱导细菌耐药。同时,加强抗菌药物管理,对用量较大的抗菌药物尤其是喹诺酮类、碳青霉烯类的合理使用进行点评;临床药师积极参与抗感染治疗方案的制订,为抗菌药物的合理使用提供药学支持;微生物学专家对标本留取、药敏试验报告解读进行培训;积极开展多学科联合诊疗,均能降低抗菌药物DDD_s,规范抗菌药物的使用,从而降低革兰阴性菌的耐药率。细菌耐药机制众多,不仅与抗菌药物的用量有关,还与细菌自身特点及抗菌药物用法用量等相关^[11]。本研究中并未排除这些影响因素,故研究结果存在一定局限性。另外,本研究仅纳入了ICU近4年的数据,分析结果可能存在一定偏差,后期尚需时间更长、范围更广的相关数据进行研究。总之,实施抗菌药物科学化、规范化、常态化管理,多学科共同合作,重视细菌学的监测、规范抗菌药物的使用,是减少和遏制细菌耐药的重要途径。

参考文献

- [1] 李新芳,顾华芳,顾永华,等. 肠杆菌科细菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(1):16-18.
- [2] 陈东科,周海健. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌种群结构和耐药机制研究[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(5):509-510.
- [3] JIN Y, SHAO C, LI J, et al. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong province, China[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119571.
- [4] 陈科帆,熊域皎,罗飞,等. 耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌