

某三甲医院 2012—2015 年抗菌药物使用强度与鲍曼不动杆菌耐药性的相关性分析

胡伟¹, 张婷², 孙成¹, 王士明¹, 杨婷¹, 刘丽萍¹

(1. 安徽医科大学第二附属医院药学部, 安徽 合肥 230601;

2. 安徽医科大学第一附属医院药学部, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 通过对某三甲医院 2012—2015 年抗菌药物的使用强度与鲍曼不动杆菌对临床常用的各类抗菌药物的耐药性分析,探讨抗菌药物使用强度与鲍曼不动杆菌耐药性之间的关系,为临床合理用药提供参考依据。**方法** 回顾性调查某三甲医院 2012—2015 年住院病人常用抗菌药物的用药频度和用药强度,并统计鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率,利用 SPSS 21.0 统计软件进行相关性数据分析。**结果** 鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率与 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的使用强度呈正相关($r=1, P<0.01$),多重耐药鲍曼不动杆菌检出率与头孢哌酮/舒巴坦的使用强度呈显著正相关($r=1, P<0.01$)。**结论** 合理控制 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的使用,在一定程度上可减缓鲍曼不动杆菌耐药的产生。

关键词: 抗菌药物使用强度;耐药性;鲍曼不动杆菌

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.046

Correlation between antibacterial use density and resistance of acinetobacter baumannii in a 3A hospital

HU Wei¹, ZHANG Ting², SUN Cheng¹, WANG Shiming¹, YANG Ting¹, LIU Liping²

(1. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China;

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between antimicrobial use density and resistance of acinetobacter baumannii in a grade 3 hospital from 2012 to 2015 and to provide information for rational use of antibiotic drugs. **Methods** Data of defined daily doses (DDDs) and antibacterial use density of common antibiotics were analyzed in inpatients from 2012 to 2015. Drug resistance rate of acinetobacter baumannii to different antibiotics were investigated. Spearman correlation analysis was conducted by SPSS 21.0. **Results** The resistance rates of acinetobacter baumannii on cefoperazone and sulbactam were significantly positively related to the consumption of β -lactam/ β -lactamase inhibitor ($r=1, P<0.01$). The detection rate of multidrug resistant acinetobacter baumannii was positively related to the use of cefoperazone and sulbactam ($r=1, P<0.01$). **Conclusions** The rational control of β -lactams/ β -lactamase inhibitors use can reduce to a certain extent the resistance rate of acinetobacter baumannii.

Key words: Antibiotics use density; Drug resistance; Acinetobacter baumannii

鲍曼不动杆菌(Acinetobacter baumannii)是一种专性需氧、非发酵革兰阴性杆菌,目前为医院内感染常见的条件致病菌。2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测数据报道显示,在所有检出的革兰阴性菌中,不动杆菌属感染的检出率高达 11.11%,仅次于大肠埃希菌、克雷伯菌属^[1]。鲍曼不动杆菌可导致血液、呼吸、中枢神经、泌尿、皮肤软组织等多系统的感染。其感染易发生于有严重基础疾病、接受侵袭性操作、住院时间长和长期使用抗菌药物的病人,尤其是在重症监护室治疗的病人。有调查研究发现,伴随着抗菌药物在临床的广泛使用,鲍曼不动杆菌的耐药性也在同步提升,甚至已经出现多重耐药(MDR)或泛耐药(PDR)的情况,给目前的临床治疗带来极大困难。本

文旨在通过对某三甲医院抗菌药物使用情况及鲍曼不动杆菌耐药变化趋势进行数据综合分析,探讨抗菌药物使用强度(AUD)与耐药性产生的相关性,为临床抗菌药物的合理使用提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 材料来源于某三甲医院 2012—2015 年抗菌药物的使用情况,包括药品的名称、规格、剂型、使用数量、同期出院人数及平均住院天数。细菌耐药的数据来源于该院《院感通讯》中报道的从住院病人中分离的鲍曼不动杆菌耐药性监测数据。

1.2 抗菌药物使用强度计算方法 根据国家卫生和计划生育委员会抗菌药物临床应用监测网 2011 年公布的抗菌药物限定日剂量(Defined Daily Dose,

DDD),计算抗菌药物的用药频度(Defined Daily Doses,DDDs)及使用强度。如若监测网未公布则根据《新编药理学》(第18版)并结合药品使用说明书确定DDD。具体计算公式如下;DDDs = 药品消耗总量(g)/药品的DDD值;同期收治病人人天数 = 同期出院病人人数×同期病人平均住院天数;抗菌药物使用强度=(DDDs/同期收治病人人天数)×100^[2]。

1.3 统计学方法 采用Excel2013对某三甲医院抗菌药物使用强度进行分类统计计算,应用SPSS21.0软件对资料进行汇总统计分析。各指标之间的相关性分析使用Spearman法进行。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 抗菌药物使用强度 2012—2015年某三甲医院住院病人的抗菌药物使用强度参见表1和表2。由表1、表2可知,在4年中,某三甲医院二代头孢、碳青霉烯类、甘氨酸环素类的使用强度呈逐年上升趋势。β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂和喹诺酮类的总使用强度,以及β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂中的哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦的使用强度均在前3年逐年增加,2015年后下降明显。美洛西林/舒巴坦AUD呈逐年下降趋势。

表1 2012—2015年某三甲医院住院病人的抗菌药物使用强度

药品名称	2012年	2013年	2014年	2015年
青霉素类	3.357	3.829	3.016	2.699
第一代头孢霉素	3.977	0.307	2.873	3.498
第二代头孢菌素	12.348	13.339	13.399	14.936
第三代头孢菌素	4.543	6.367	3.802	5.436
第四代头孢菌素	0.116	0.120	0.065	0.016
头霉素类	3.485	2.706	3.431	3.871
碳青霉烯类	1.942	2.298	2.375	2.403
氧头孢类	0.001	—	0.816	1.162
β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂	9.745	12.123	12.249	8.512
单环β内酰胺类	0.424	—	—	—
氨基糖苷类	1.417	1.406	1.151	1.191
四环素类	—	—	0.393	0.481
甘氨酸环素类	0.004	0.018	0.030	0.058
氯霉素类	0.004	—	0.000	0.098
大环内酯类	3.656	5.463	5.273	4.432
糖肽类	1.464	1.648	1.689	1.814
林可酰胺类	0.059	0.031	0.035	0.009
磺胺类	0.997	1.032	0.684	0.868
喹诺酮类	10.320	10.882	11.325	10.591
硝基咪唑类	3.499	3.716	3.458	3.095
噁唑酮类	0.081	0.084	0.035	0.065
其他	0.487	0.516	0.475	0.560
合计	20.571	23.390	23.004	21.030

注:—代表无数据。

表2 2012—2015年某三甲医院住院病人β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂使用强度

药品名称	2012年	2013年	2014年	2015年
美洛西林/舒巴坦	3.926	3.304	2.580	1.897
阿莫西林/克拉维酸	3.501	4.319	3.318	1.949
头孢曲松/他唑巴坦	0.116	1.258	1.400	1.596
头孢哌酮/舒巴坦	1.031	1.680	2.843	1.768
头孢哌酮/他唑巴坦	0.007	—	—	—
哌拉西林/他唑巴坦	1.164	1.562	2.108	1.302
合计	9.745	12.123	12.249	8.512

注:—代表无数据。

2.2 鲍曼不动杆菌的耐药情况及多重耐药鲍曼不动杆菌的检出率 某三甲医院2012—2015年从住院病人的标本分离出的鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率和多重耐药鲍曼不动杆菌检出率见表3。由表3可见,本院药鲍曼不动杆菌对环丙沙星、美罗培南、亚胺培南和氨基糖苷类抗菌药物以及第三、第四代头孢菌素耐药的情况较为严重。而在2012—2014年中敏感性较高的头孢哌酮/舒巴坦耐药性呈上升趋势,但2015年呈明显下降,耐药率仅为10%。另外两种β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂的2015年耐药率也在30%左右,多重耐药鲍曼不动杆菌检出率呈逐年上升趋势。

表3 2012—2015年鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物耐药率和多重耐药鲍曼不动杆菌检出率/%

药品名称	2012年	2013年	2014年	2015年
头孢曲松	88.6	43.2	68.2	56.8
头孢他啶	60.5	42.6	58.9	56.0
头孢吡肟	60.0	45.7	57.8	57.3
头孢哌酮/舒巴坦	25.7	31.8	33.4	10.0
替卡西林/克拉维酸	59.5	40.1	60.5	—
阿莫西林/克拉维酸	63.8	—	—	—
氨苄西林/舒巴坦	58.4	—	—	33.8
哌拉西林/他唑巴坦	—	—	—	27.7
环丙沙星	58.4	44.4	60.9	58.1
左氧氟沙星	40.5	39.5	44.3	33.2
妥布霉素	56.8	39.5	56.8	50.6
庆大霉素	58.4	45.7	58.9	53.5
阿米卡星	53.5	32.1	55.3	44.2
亚胺培南	43.2	—	—	40.3
美罗培南	47.1	35.0	60.0	53.3
MDR-AB检出率	32.4	34.3	44.4	44.2

2.3 抗菌药物使用强度与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性 某三甲医院2012—2015年抗菌药物使用强度与鲍曼不动杆菌耐药率的相关性分析结果显

示,鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率与 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的总使用强度显著正相关($r=1, P<0.01$),与哌拉西林/他唑巴坦使用强度也呈相关性($r=0.8$),但差异无统计学意义。其他抗菌药物的使用强度与鲍曼不动杆菌的耐药性无显著相关性。

2.4 抗菌药物的使用强度与多重耐药鲍曼不动杆菌检出率的相关性 本院多重耐药鲍曼不动杆菌检出率呈逐年递增,由2012—2015年的32.4%递增到44.2%,头孢哌酮/舒巴坦的使用强度在2012—2014年间由1.031上升到2.843,增长幅度较大,约增长2.8倍。通过头孢哌酮/舒巴坦的使用强度与多重耐药鲍曼不动杆菌检出率的相关性分析得出,头孢哌酮/舒巴坦的使用强度与多重耐药鲍曼不动杆菌的检出率呈显著正相关($r=1, P<0.01$)。

3 讨论

临床对鲍曼不动杆菌感染的治疗应综合考虑多方面因素,包括病人自身状况、病原菌特性、感染部位、抗菌药物特点及药敏试验结果等。体外实验证实采用抑菌浓度的舒巴坦可使鲍曼不动杆菌的菌体变形,并造成菌体胞壁的缺失^[3],目前各种资料和文献多推荐^[4-5]使用含舒巴坦的制剂作为治疗鲍曼不动杆菌感染的首选药物。

然而近几年鲍曼不动杆菌耐药性上升问题十分突出,尤其是多重耐药的检出率呈逐年递增。鲍曼不动杆菌的耐药机制比较复杂,主要是产生 β -内酰胺酶、产生氨基糖苷类修饰酶、外排泵表达增加、外膜孔蛋白的通透性下降以及药物作用靶位改变^[6]。相关研究认为多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药机制还与耐药基因的水平转移相关^[7]。考虑多重耐药鲍曼不动杆菌检出率上升主要与长时间住院、接受机械通气和广谱抗菌药物大量应用有关。某三甲医院通过成立抗菌药物管理工作组,组织专业医师进行技术指导;微生物室提供病原学诊断和细菌耐药监测;专科临床药师提供技术支持;信息化手段限制不合理医嘱;定期处方专项点评,针对抗菌药物的使用实行动态监测、评估、预警等措施,旨在恢复细菌对抗菌药物的敏感性。

有文献报道抗菌药物的使用强度可能影响细菌的耐药率^[8-9]。杨新云等^[10]研究发现,美罗培南、亚胺培南和莫西沙星的使用强度与鲍曼不动杆菌对美罗培南和亚胺培南的耐药率呈显著正相关。另一项

长达10年的研究发现,头霉素类的使用与鲍曼不动杆菌对美罗培南、亚胺培南的耐药率呈显著正相关^[11]。考虑到同类药物之间可能存在交叉耐药,且该院几年来抗菌药物供应情况有所变化,本研究采用了同一类药物使用强度与细菌耐药性进行相关性分析。结果发现鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率与 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂使用强度呈显著正相关,与哌拉西林/他唑巴坦的使用强度也具有相关性。同时发现头孢哌酮/舒巴坦的使用强度与多重耐药鲍曼不动杆菌检出率呈正相关。这些研究结果均提示限制 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的使用可能会减少鲍曼不动杆菌耐药率的增加。除此之外,虽然本研究并未发现鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性与使用强度具有相关性,但数据显示其对美罗培南和亚胺培南耐药性已经高达53.3%和40.3%,提示临床治疗过程中使用上述药物时必须严格掌握适应证并规范使用。

参考文献

- [1] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401-410.
- [2] 龙森,王泽民,何敏.抗菌药物使用强度分析与探讨[J].中华医院感染学杂志,2013,23(24):6084-6085,6098.
- [3] 孙红爽,赵春城,陈赫军.2012—2013年某院鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析[J].安徽医药,2015,19(1):189-191.
- [4] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [5] 何乐,肖淑珍,韩立中,等.鲍曼不动杆菌的耐药性与抗菌药物使用强度的相关性分析[J].药学服务与研究,2014,14(5):360-363.
- [6] 宁明哲,张之峰,沈翰,等.2005—2009年鲍曼不动杆菌耐药情况变迁分析[J].中国实验诊断学,2011,15(4):727-729.
- [7] 周梦兰,唐思,朱熙杰,等.多药耐药鲍氏不动杆菌医院感染最新研究进展[J].中华医院感染学杂志,2016,26(10):2398-2400.
- [8] 陈蔚,涂春莲,俞春芳,等.2010—2011年我院抗菌药物使用量与细菌耐药分析[J].安徽医药,2013,17(2):325-327.
- [9] 姚彬,虞雪梅,张委,等.近5年临床抗菌药物使用强度与鲍氏不动杆菌耐药关系分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(18):4497-4498.
- [10] 杨新云,卓超,姜顺军,等.医院抗菌药物使用量与鲍曼不动杆菌耐药的相关性研究[J].今日药学,2012,22(8):489-492.
- [11] SONG W, CAO J, MEI YL. Correlation between cephamycin consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii* at a university hospital in China from 2001 to 2009[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49(12):765-771.

(收稿日期:2016-12-05,修回日期:2017-02-11)