

2023 年 ICU 中的抗生素规范化管理（完整版）

抗生素耐药性是主要的健康问题，并可能成为未来几年死亡的主要原因之一。对抗耐药性最有效的方法之一是减少抗生素的消耗。重症病房（ICU）是广泛使用抗生素的地方，也是经常遇到多重耐药病原体的地方。然而，ICU 医生可能有机会减少抗生素的使用并应用抗菌药物管理计划。可能实施的主要措施包括：怀疑感染时避免立即开抗生素处方（休克患者除外，此时必须立即使用抗生素）；在没有多重耐药病原体危险因素的患者中限制经验性广谱抗生素（包括抗 MRSA 抗生素）；当获得培养和药敏试验结果时，改用单一疗法而不是联合疗法并缩小范围；将碳青霉烯类药物的使用限制在产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科，并将新的 β -内酰胺类药物用于难以治疗的病原体（当这些新的 β -内酰胺类药物是唯一可用的选择时）；缩短抗菌治疗的持续时间，降钙素原的使用是实现这一目标的一种手段。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。当获得培养和药敏试验结果时，改用单一疗法而不是联合疗法并缩小范围；将碳青霉烯类药物的使用限制在产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科，并将新的 β -内酰胺类药物用于难以治疗的病原体（当这些新的 β -内酰胺类药物是唯一可用的选择时）；缩短抗菌治疗的持

续时间，降钙素原的使用是实现这一目标的一种手段。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。将碳青霉烯类药物的使用限制在产超广谱 B-内酰胺酶的肠杆菌科，并将新的 β -内酰胺类药物用于难以治疗的病原体（当这些新的 B-内酰胺类药物是唯一可用的选择时）；缩短抗菌治疗的持续时间，降钙素原的使用是实现这一目标的一种手段。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。将碳青霉烯类药物的使用限制在产超广谱 B-内酰胺酶的肠杆菌科，并将新的 B-内酰胺类药物用于难以治疗的病原体（当这些新的 β -内酰胺类药物是唯一可用的选择时）；缩短抗菌治疗的持续时间，降钙素原的使用是实现这一目标的一种手段。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。抗菌药物管理计划应该将这些措施结合起来，而不是只应用一种。ICU 和 ICU 医生应该站在制定抗菌药物管理计划的第一线。

背景

在过去的十年中，抗生素在世界范围内以大量且稳定的方式开出。使用它们会带来双重风险；不良事件的个体风险，以及抗生素耐药性的集体风险。前者随着每天处方的增加而增加，而后者似乎与抗生素消耗有关。抗生素耐药性是一种新兴的公共卫生威胁。其后果是巨大的，欧洲每年约有 33,000 人死亡，全世界有多达 120 万。在重症病房（ICU）患者中，耐药菌感染是死亡的一个危险因素。要解决或减轻抗生素耐药性问题，必须减少抗生素消耗，尤其是因为多达三分之一的医院处方存在争议或不必要（病毒诊断、定植治疗、抗生素治疗时间过长等）。重症病房中同时存在许多导致耐药菌出现的风险因素，因此应尽可能谨慎地使用抗生素。在这种情况下，抗菌药物管理计划（ASP）应该成为控制 ICU 消费的最前沿工作。抗菌药物

管理可定义为“一系列连贯的行动，以确保所有需要抗菌药物的人可持续获得有效治疗的方式促进使用抗菌药物”。它应被视为一种优化抗菌药物处方的策略，其主要目标是改善患者预后、预防不良事件和减少抗菌药物耐药性。对于本综述，我们使用 Medline 数据库系统地检索了截至 2023 年 12 月 1 日的文献，并仅选择了英文文章。本手稿中开发的每个机会都是系统搜索的结果，将感兴趣的术语（例如，“抗生素管理”和“抗菌管理”）与以下字符串（“重症医学”[mesh]）或（“危重疾病”[网格]）或（“重症病房”[网格] X 当认为相关时，重症监护领域以外的指南和文献也被包括在内。我们确定了以下减少 ICU 抗生素使用的机会：减少初始、经验性、抗菌治疗；限制广谱经验性抗生素；降级（包括在超广谱 B-内酰胺酶（ESB1）肠杆菌科菌株感染中使用碳青霉烯类保留剂）单一疗法而不是联合疗法进行根治性治疗”吏用药代动力学数据优化剂量；减少抗菌治疗的持续时间。在这篇综述中，我们将详细介绍 ICU 患者抗菌药物管理的相关数据，并为临床医生提出建议。一些主题（例如，抗真菌药、抗病毒药、免疫功能低下的患者和儿童）虽然很重要，但并未包括在我们的审查中。

减少初始经验性抗菌治疗是否可能（且安全）？

2016 年，拯救脓毒症运动指南建议对疑似感染性休克或脓毒症的患者在微生物学取样后 1 小时内给予广谱抗生素。然而，有必要区分两种不同的情况：脓毒性休克和无休克的感染（包括脓毒症）。在感染性休克的情况下，延迟抗生素治疗会导致死亡率过高。在没有休克的脓毒症中，数据不那么可靠：Seymour 等。评估了 3 小时脓毒症集束化（即在 3 小时内进行血培养、乳酸测量和抗生素给药），发现院内死亡率每小时都在增加，直到集束化完成。然而，在未使用血管加压药的患者中不再发现这种关联。脓毒症幸存运动的 2023 年更新明确区分这两种情况，引入了如果没有休克则停止使用抗生素的可能性。然而，这些指南强烈提倡快速使用抗生素，即使没有休克。尽管如此，有数据表明，抗生素的使用量甚至可以比 2023 年版的脓毒症幸存运动所建议的减少得更多。第一个论点来自已发表研究：在对 201 名患者进行的准实验性前后研究中，作者证明积极的抗生素策略（即在采样后 12 小时内和出现感染证据之前死亡率过高和抗生素使用相关使用，与保守的处方策略

（即仅在感染证据后）相比。在这项研究中，从临床怀疑到抗生素处方的中位时间分别为 12 小时和 22 小时。最近一项针对 1541 名 ICU 患者的前后研究表明，ASP（包括在没有感染证据的患者中停用抗生素）导致死亡率绝对降低 6.1%。最后，在一项针对疑似社区获得性脓毒症患者的随机对照试验中，与入院时给予抗生素相比，尽管提前 90 分钟给予抗生素，但院前给予抗生素并未改善患者的预后。第二个论点是细菌感染和脓毒症的诊断可能很困难，即使对于有经验的临床医生也是如此。在一项针对 94 名医生（其中 88% 是 ICU 专家，中位经验为 8 年）的调查中，观察者间在识别感染性休克或脓毒症方面的一致性很差（Fleiss' kappa 0.23）。在急诊科，多达四分之一的疑似脓毒症入院患者已被证实或被诊断为非感染性。在另一项针对 2579 名 ICU 患者的研究中，43% 因疑似脓毒症入院的患者没有（13%）或可能（30%）感染。怀疑感染性休克的患者也是如此；一项单中心研究发现，在怀疑感染性休克的患者中，有 25% 的患者拒绝这一诊断。最后一个论点是，所有显示抗生素给药时间与死亡率之间关系研究都是对数据库的回顾性研究，包括脓毒症和败血性休克患者，而不是疑似脓毒症或败血性休克患者。如果毫无疑问，抗生素是脓毒症治疗的支柱，那么对于没有脓毒症的患者来说，这是不确定的：换句话说，仅针对疑似脓症患者，临床医生可能会错过鉴别诊断，对没有感染的患者使用抗生素，从而暴露他们承担不应有的风险。对于没有休克和没有明显感染的疑似脓症患者，等待明确的感染证据是一种合理的态度。这种范式要求我们在诊断过程中给自己最大的资源。第一步是确定感染源（图 1X 这将指导经验性治疗的选择，并在必要时帮助规划外科手术或介入手术。在没有休克的免疫功能正常的患者中，没有感染源应该促使积极寻找鉴别诊断。在开出新的抗生素处方前必须系统地采集微生物样本，以确认细菌感染，获得引起感染的病原体及其抗生素敏感性，以适应抗菌治疗。事实上，

在开始使用抗生素后获取细菌样本可能会产生假阴性结果。临床医生应该毫不犹豫地侵入性检查，这有助于在不增加死亡率的情况下减少抗生素的消耗，并且对未从抗生素中获益的已定植但未感染的患者停止使用抗生素。生物标志物，尤其是血清降钙素原 (PCT)_x 对于减少非严重呼吸道感染以外初始抗菌治疗没有用处，因为它们无法区分 ICU 患者感染性和非感染性炎症综合征。

在 PRORATA 试验中, PCT 指导组中 30% 的患者 PCT 值低于开始使用抗生素的推荐阈值，但 70% 接受抗生素治疗，PCT 组和对照组第一天的抗生素消耗量相似。

ProACT 试验显示了类似的结果，即基于 PCT 的算法在 ICU 患者中开始使用抗生素并没有减少他们的消耗。然而，对于疑似非严重社区获得性呼吸道感染 (例如支气管炎或慢街市阻塞性疾病急性加重) 的患者，PCT 有助于停用抗生素。新的分子诊断工具有助于减少特定人群抗生素消耗, 主要是疑似下呼吸道 (1RT) 感染的患者。

拉扎齐等人在患有急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和疑似 1RT 感染的患者中评估 FiImArrayPneumoniaplusPane, 这是一种多重聚合酶链反应 (mPCR) 检测, 发现使用该工具有助于 mPCR 阴性的患者，60% 疑似社区获得性/医院获得性肺炎患者和 35% 疑似呼吸机相关性肺炎 (VAP) 患者不使用新抗生素。更重要的是，一项随机对照试验表明，在疑似肺炎并进行了支气管肺泡灌洗 (BAL) 的患者中，与传统微生物培养相比，使用实时 mPCR (Unyvero 住院肺炎药筒)，导致抗生素治疗不足的持续时间较短。然而，医生应该知道，在测试的小组中存在差距，并且测试的性能不允许我们对疑似 VAP 的 ICU 患者有信心停止或避免抗生素治疗。总而言之，对于休克患者、疑似或证实为脓毒症来源患者，不应延迟抗生素治疗并尽快给予，在某些患者中，医生可以延迟抗生素治疗而不会造成伤害，等待微生物样本的直接检查、影像学检查结果……这种策略可能适用的典型情况是 VAP：在没有休克的疑似 VAP

患者中，仅在支气管肺泡灌洗液（BAL）液直接检查呈阳性的患者中使用抗生素的侵入性策略可能会降低发生率不必要的抗菌治疗。对肺炎（社区获得性或呼吸机相关性）患者使用实时多重 PCR 很有意义，但在实施这种具有抗菌管理意义的策略之前，必须确认初步令人鼓舞的结果。

经验性治疗的管理：限制经验性广谱抗生素

有几个机会可以减少经验性广谱抗菌治疗。第一个是当没有多重耐药（MDR）病原体感染的危险因素时，避免对社区获得性感染患者使用广谱抗生素（表 1）。大多数需要入住 ICU 的社区获得性感染可以使用非假单胞菌 β -内酰胺治疗，甚至早发性医院获得性感染的患者也可以接受非假单胞菌 β -内酰胺。例如，导致早发性 VAP 的病原体对非假单胞菌第 3 代头孢菌素敏感。在没有 MDR 病原体危险因素的情况下，这类抗生素可以安全地用于早发性 VAP 患者。尽管 MDR 病原体的危险因素主要描述为 VAP/HAP（表 1），但这些危险因素可能适用于其他医院获得性感染。另一个限制细菌耐药性出现的问题是减少碳青霉烯类的经验性使用。事实上，即使使用碳青霉烯类不到 3 天也会增加耐碳青霉烯病原体在直肠定植的可能性。由于碳青霉烯类是治疗产 ESBL 肠杆菌科感染的主要药物，因此它们的使用应仅限于该适应症。然而，根据定义，除某些情况外，当怀疑感染并开始使用抗生素时，负责病原体及其抗生素敏感性是未知的。因此，问题是在极有可能感染 ESBL 病原体的患者中给予碳青霉烯类药物。由于 ICU 患者的 ESBL 定植率为 2.2% 至 49%，根据病例组合和国家，碳青霉烯的经验性使用可能取决于当地的流行病学。拉扎齐等人。表明，在 ESBL 定植率为 15% 的 ICU 患者队列中 ICU 入院时只有 3% 的感染是由产 ESBL

肠杆菌引起的。此外，在 ESB1 携带者中，产 ESB1 肠杆菌科仅占首次 ICU 获得性感染的 10%。将 ESB1 定植纳入抗生素选择过程可能会导致碳青霉烯类药物的过度使用而不会提高生存率。同一个团队开发评分来确定哪些患者在入住 ICU 时被产 ESB1 肠杆菌科细菌感染的可能性最高，并且应该根据经验给予碳青霉烯类药物（因此可以避免使用碳青霉烯类药物）。他们表明，他们的分数基于 ICU 入院时可用的简单变量，比之前公布的其他分数表现更好。然而，作者并没有考虑他们分数的外部效度；因此，他们研究中描述的变量在具有不同 ESB1 携带率的其他人群中可能不同。对于 ICU 获得性感染，限制直肠或呼吸道 ESB1 定植患者的碳青霉烯似乎是合理的，因为上周没有直肠定植对预测产 ESB1 病原体感染的阴性预测值为 93% 至 99%。对于铜绿假单胞菌定植或有感染风险的患者，应避免经验性碳青霉烯类药物，首选哌拉西林/他唑巴坦或抗假单胞菌头孢菌素。当根据经验给予碳青霉烯类药物时，使用显色试验检测 ESB1 可能有助于更快地降级。它们对尿液和呼吸道标本的阳性和阴性预测值接近 100%。如果培养物检索到 ESB1 显色试验呈阴性的肠杆菌科细菌，医生可以安全地停用碳青霉烯类。正在进行一项随机对照试验，以评估基于该试验的快速抗生素降级策略的益处（NCT03147807）。相反，mPCR 检测在 ICU 中的表现令人失望：对已鉴定细菌耐药机制的检测并不总是可靠的，而且这些检测还不能正确指导经验性抗生素治疗特别是对于铜绿假单胞菌和产 ESB1 肠杆菌科。最后，当没有其他选择时，新抗生素（头孢他啶-阿维巴坦、头孢洛扎-他唑巴坦、头孢地尔）的使用应仅限于有记录的感染或疑似定植患者感染；它们的使用增加出现耐药性的风险。

避免不必要地使用抗 MRSA

近年来，MRSA 感染率呈下降趋势，即使在流行率高的国家也是如此。然而，使用抗 MRSA 抗生素仍然很重要。所有最近 HAP/VAP 指南建议考虑 MRSA，如果感染发生在 MRSA 流行率高单位（临界值范围从 10% 到 25%），如果存在 MRSA 携带的危险因素，或者以防万一对美国指导方针感到震惊。北美 CAP 指南和 2023 年拯救脓毒症运动还建议对具有特定风险因素患者进行 MRSA 覆盖（表 11 然而，最近的研究不支持这种策略。2019 年 Bostwick 等人在 3562 名 HAP 队列中评估 2016 年 IDSA/ATS 指南：本研究中 99.97% 的患者应该接受过抗 MRSA 抗生素治疗，而只有 5.17% 的培养物获得了 MRSA。有趣的是，在这个队列中，护理机构中 MRSA 的高流行率（例如，>20%）不是 MRSA 感染的相关因素，而是使用抗 MRSA 药物的主要原因。2023 年 Jones 及其同事进行一项回顾性研究，包括 88,605 名因 CAP 住院患者，其中 38% 接受了万古霉素治疗，而只有 4.6% 的患者 MRSA 培养呈阳性。在主要队列以及入住 ICU 或最初处于 MRSA 高风险的患者亚组中，根据经验使用抗 MRSA 药物与死亡(aRR1.4)显著相关。使用抗 MRSA 药物还与急性肾功能衰竭、艰难梭菌感染和继发性革兰氏阴性菌感染的发生率增加有关。相反，在 HAP 情况下，当培养物未恢复 MRSA 时停止抗 MRSA 药物与肾衰竭发生率和住院时间的减少相关，而不会增加死亡风险。

在这种情况下，依靠生物学测试来避免不必要地开具抗 MRSA 药物处方似乎非常重要，例如通过 PCR 对 MRSA 进行鼻腔筛查其对 CAP/HAP 的阴性预测值为 98.1%，对 VAP 的阴性预测值为 94.8%，或 PCR 检测金黄色葡萄球菌感染病例中的 MRSA。然而，显然在某些情况下开出抗 MRSA 药物是无可争议的，不仅针对 MRSA，而且针对其他病原体，如凝固酶阴性葡萄球菌，这可能是导致严重设备相关感染(中心

线、体外膜氧合插管等)或 ICU 患者的术后感染。总之，无论感染的严重程度如何，MRSA 的经验性覆盖在绝大多数情况下都是不必要和有害的。实际建议导致抗 MRSA 药物过度使用，即使在高流行国家也是如此，这可能与发病率和死亡率增加有关。经验性 MRSA 覆盖的决定应根据具体情况进行，具体取决于当地生态、已知定植、MRSA 风险因素以及疑似感染源。

单一疗法还是联合疗法？

经验性治疗的联合治疗

由于不充分的经验性抗菌治疗与 ICU 患者死亡率增加有关，因此医生的主要目标之一是为患者提供足够的抗菌治疗。充分（或适当）的抗微生物治疗被定义为使用至少一种对引起感染的病原体具有体外活性的药物。联合治疗的使用有几个理论上的优势，包括扩大初始抗菌治疗范围。例如，大多数 ESB1 菌株仍然对氨基糖苷类敏感，因此在大多数情况下，根据经验将氨基糖苷类与非碳青霉烯类 B-内酰胺联合使用，可以在大多数情况下因产 ESB1 肠杆菌引起感染得到充分治疗。在一项包括 760 名患者的回顾性研究中，Micek 等人证明在碳青霉烯类或哌拉西林-他唑巴坦中加入氨基糖苷类药物可使充分的经验性治疗率达到 94.2% 和 91.4%（相比之下，使用单一疗法时分别为 89.7% 和 79.6%）。然而，当病原体易感时，联合治疗不会扩大范围。此外，这种更充分的经验性抗生素治疗转化为仅休克患者的生存获益。总之，我们建议在 ICU 感染和休克患者的经验性治疗中使用联合疗法，以增加覆盖导致感染的病原体的可能性。在这些情况下，除了推荐使用 B-内酰胺类药物和大环内酯类药物或氟喹诺酮类药物治疗社区获得性肺炎外，最佳组合可能是 B-内酰胺类药物和氨基糖苷类药物。

用于根治性治疗的联合疗法

在 GNB 感染的记录治疗中，与单一疗法相比，联合疗法没有明显优势，即使对于非发酵 GNB（NF-GNB）也是如此。在 2014 年发表的一项荟萃分析中，特别是在分析比较相同 B-内酰胺的 22 项研究时，与单一疗法相比，确定性联合疗法并未改

善患者的预后。然而，这项研究中包括的患者死亡率 $<10\%$ ，这使得将这些结果转化为 ICU 患者变得困难。该荟萃分析的其他警告是 22 项研究中有 9 项未报告死亡率，以及氨基糖苷类药物的给药方式不佳。尽管如此，阿德里等人在 956 名因 CAP 进入 ICU 的患者队列中发现相同结果，其中接受 β -内酰胺单一疗法的患者的结果与接受 β -内酰胺和大环内酯或氟喹诺酮联合治疗的患者的结果相似。在铜绿假单胞菌血流感染或 VAP 患者中，几项研究发现，与单一疗法相比，只要初始治疗足够，联合疗法就没有有益效果。尽管 Kumar 在一项回顾性研究中表明，与感染性休克的单一疗法相比，联合疗法可提高生存率，但随机对照试验的结果却相反：在一项纳入严重脓毒症患者的试验中，Brunkhorst 等人显示美罗培南和莫西沙星的组合并不优于单独使用美罗培南。最后，联合使用抗生素并不能阻止耐药性的出现：一项荟萃分析发现，单一疗法和联合疗法导致耐药细菌定植率相当，但联合疗法患者的二重感染率更高。联合治疗的另一个缺点是治疗相关不良事件增加。然而，在治疗由难以治疗的病原体引起的感染时，联合疗法可能有益。几项观察性研究表明，在以产碳青霉烯酶肠杆菌科（CRE）为目标时，使用至少两种抗生素治疗的重症患者预后更好。然而，当使用较新的抗生素时，例如头孢他啶-阿维巴坦或头孢地尔，单药治疗可能就足够了。总之，我们建议对 ICU 患者疑似或确诊感染性休克的经验性治疗进行联合治疗（见上文 I 对于根治性治疗，对于大多数病原体，当获得培养结果和药敏试验时，应在抗菌治疗的第 2-3 天尽快使用单一疗法，即使对于 NF-GNB 也是如此。对于因难以治疗的病原体（如 CRE 或 MDR 嗜麦芽窄食单胞菌）而被证实感染的患者，可以讨论联合治疗。

ICU 患者的抗生素降阶梯是否可行且安全？

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/795220331302012120>