

## ·专题论坛:重症基本问题·

# 重症监护病房多重耐药菌防控: 指南与实践

余跃天<sup>1</sup> 马朋林<sup>2</sup><sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科,上海 200025;<sup>2</sup>解放军总医院第八医学中心 SICU,北京 100091

通信作者:马朋林,Email: mapenglin1@163.com

## Prevention and control of multidrug-resistant organisms: guidelines vs practice

Yu Yuetian<sup>1</sup>, Ma Penglin<sup>2</sup><sup>1</sup>Intensive Care Unit, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; <sup>2</sup>SICU, the 8th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: Ma Penglin, Email: mapenglin1@163.com

**【摘要】** 多重耐药菌(MDRO)感染对危重患者构成越来越大的威胁。WHO 相关防控指南指出手卫生、主动筛查、接触隔离等感染控制措施可以阻断 MDRO 的传播,而抗菌药物管理是减少 MDRO 出现的重要工具。本文将指南推荐意见与 ICU 内感控措施具体执行间存在的差距进行分析,以期推动感控措施在 ICU 内的执行,进一步降低 ICU 内 MDRO 相关感染的发生率。

**【关键词】** 多重耐药菌; 重症监护病房; 防控; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.25.008

抗菌药物耐药已成为影响重症感染患者预后最重要的决定因素之一。美国每年发生 70 多万例医疗保健相关性感染,很大部分由多重耐药病原菌(MDRO)引起,而其中近半数发生于危重症患者。在欧洲,产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的流行也使得抗菌药物耐药率大幅上升,最终导致了住院患者尤其是重症监护病房(ICU)患者相关感染的发病率、病死率和治疗费用增加。中国 2018 年细菌耐药监测网(CHINET)数据表明,我国耐碳青霉烯铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌检出率分别是 23.6%、24.9% 及 66.7%,且样本多数来源于 ICU 送检标本。

为预防和控制此类 MDRO 在医疗机构内传播,近年来世界卫生组织(WHO)指南及我国专家共识相继颁布<sup>[1-3]</sup>。在 ICU 病区,患者、医护人员及病房环境是 MDRO 传播的潜在源头,而 ICU 患者由于侵入性设备、潜在疾病或药物引起的免疫损害、营养不良、难以控制的血糖增高和脓毒症而极易受到 MRDO 感染的影响。指南指出,手卫生、主动筛查、接触隔离等感染控制措施可阻断 MDRO 的传播<sup>[1]</sup>。

抗菌药物管理项目(ASP)是提高医疗质量和减少 MDRO 出现及传播的重要工具。尽管 MDRO 感染给现有抗菌药物治疗带来了巨大挑战,但 ICU 的医护人员可通过优化已知有效的措施来遏制其传播。本文主要根据我国国情及 ICU 特点,分析 WHO 防控指南在 ICU 内具体实施的可行性及有效性,以期推动感控措施在 ICU 内的执行,进一步降低 ICU 内 MDRO 相关感染的发生率。

### 一、发展中国家的 ICU 如何实施多模式干预策略

MDRO 感染预防和控制是提高 ICU 医疗质量的必要条件。发达国家由于组织机构完善,在 20 世纪 50 年代就具有相关的防控方案。然而,即使在那些国家,高达 25% 的 ICU 患者至少会经历一次医院获得性感染。同时,世界上 75% 的人口生活在发展中或中低收入国家,获得的医疗保健资源有限。此外,发展中国家的医院感染率较高,造成 50% 以上的 ICU 患者受到感染威胁<sup>[4]</sup>。

21 世纪以来,许多国家制定了 MDRO 感控监测规划。然而,多模式干预策略在 ICU 内的具体实

施极具挑战。为指南制定提供循证医学证据的研究大多来自高收入的发达国家,而发展中国家的资料相对匮乏,尤其是针对 ICU 的 MDRO 流行病学数据并不完善<sup>[5]</sup>。人力、物力支持及管理的缺乏也常使这些防控措施得不到充分执行。持续的感控培训、具体实施的监督和及时有效的反馈对提高 ICU 医护人员的认识非常重要。在 ICU 中,由于原发疾病或潜在疾病的危重性,有创治疗措施的普遍使用,可能破坏正常的宿主防御,并导致危及生命的感染进展。因此,WHO 指南强烈建议将感染控制集束化方案与质量改进或教育干预相结合,以减少治疗设备相关的感染。ICU 工作人员必须定期接受感染控制方面的培训和教育,这些培训和教育应以感染率、手卫生达标率和其他相关指标的数据为依据。此外,充足的工作人员、基础设施(如洗手池)和用品(如手套、口罩和醇基手消毒剂)是感染控制实践的基本要求。同时我们应该根据 ICU 的特点及 MDRO 流行病学趋势,探索最佳的多模式干预组合方案。

## 二、ASP 在 ICU 中的实施及其不确定性

ASP 常涉及多方面和多学科的方法,从而实现以下目标:(1)延缓抗菌药物耐药性恶化的趋势;(2)改善临床疗效;(3)通过改进抗菌药物使用来控制成本<sup>[1]</sup>。作为医院最大的抗菌药物使用部门之一,ICU 很容易从有效的 ASP 中获益。然而,ASP 相关的研究证据级别较低,许多领域仍存在不确定性,尤其是在 ICU。ICU 医师面临保证重症感染患者抗菌疗效与避免药物潜在不良反应相平衡的挑战。如何为重症患者合理选择抗菌药物,尤其是那些可能受到药物毒副作用影响及发生艰难梭菌感染的患者的药物选择,目前尚无定论。

不同机构对 ASP 的资金和资源的投入程度多变使得临床试验难以对 ASP 中的每一个组成部分进行系统研究。对于寻求实施 ASP 的 ICU 来说,一个主要的不确定性领域是抗菌药物降阶梯的概念。降阶梯和“再升级”的最佳时机,以及当患者从 ICU 转至普通病房时抗感染方案的调整策略,均需进一步研究。在病原学结果为阴性的脓毒症患者中,抗菌药物的降阶梯使用也存有争议,特别是涉及到安全性及抗菌药物的最佳治疗持续时间<sup>[6]</sup>。随着病原学检测方法的改进和快速诊断方法的应用,病原体阴性脓毒症患者的比例将来可能会而逐渐减少,从而降低抗菌药物使用的不确定性。另外,门诊直接进入 ICU 的患者及免疫功能低下患者的抗菌药

物管理仍需改进。

尽管 ICU 患者抗菌药物管理近些年取得了一些进展,但许多科学问题仍有待解决。抗菌药物治疗的最佳疗程仍难以确定,除了医院获得性肺炎(HAP)及呼吸机相关肺炎(VAP)的 7~8 d 疗程和复杂性腹腔内感染(cIAI)的 4 d 疗程推荐之外,其他感染性疾病的抗菌药物疗程仍有待研究<sup>[7]</sup>。危重病患者是否需要抗菌药物联合治疗仍有很大争议,且 ICU 医师通常是依据患者的病情严重程度处方抗菌药物,较少考量其他重要因素,比如病原体及其毒性和耐药性等。ICU 内 ASP 的恰当实施将有助于减少全球抗菌药物使用的负担及抗菌药物耐药性,从而降低患者进入 ICU 后发生初始抗菌药物治疗失败的风险。

## 三、ASP 与脓毒症 1 h 集束化方案

恰当的初始抗菌药物治疗(IAAT)是决定严重感染患者预后的关键因素。细菌耐药降低了 IAAT 应用于危重症感染患者的成功率。“拯救脓毒症运动”指南强烈推荐给予脓症患者及时的适当抗菌药物治疗以降低病死率(1 h 集束化方案)<sup>[8]</sup>。脓毒症的经验性治疗应考虑最可能病原体、所在地及患者入住病房 MDRO 流行病学趋势。然而,并非所有的重症感染都是由 MDRO 引起的,因此 ICU 医生必须明确哪些患者适合使用广谱抗菌药物初始化治疗。尽量减少抗菌药物的不必要使用是 ASP 的一项基本原则,所有 ICU 医生均应遵循这一原则。难度在于如何最大限度地优化 ICU 中的抗菌药物决策,平衡 IAAT 的需求,以改善患者预后,同时需要避免不必要的抗菌药物使用,减少耐药性的出现。快速诊断方法,如基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱,可加快诊断速度,从而使经验性治疗快速过渡到病原体针对性治疗。但由于医疗资源所限,目前尚难以在 ICU 内广泛开展。

## 四、ICU 内手卫生的实施

根据 WHO 指南的多模式防控策略,预防医院获得性感染及 MDRO 感染最重要措施是手卫生。指南提出需要进行手卫生的五个重要时刻包括:(1)接触患者前;(2)无菌操作前;(3)接触患者体液后;(4)接触患者后;(5)接触患者周围环境后。指南同时要求快速手卫生实施时间应在 20~30 s。手卫生不佳的 ICU 工作人员双手中可能携带 MDRO,尽管携带状态可能是短暂的,但许多微生物可存活足够长时间,足以传播到 ICU 的环境或患者中。提高 ICU 从业者执行手卫生的依从性面临很多挑战。

近期德国的一项研究发现,每位ICU住院患者所产生的日手卫生数量为218~271次,医护人员总体依从性仅为42.6%,平均每次手卫生时间花费6.8 s<sup>[9]</sup>。该研究指出,如果按照WHO的指导方针进行手卫生(包括每次20~30 s的手卫生时间),每名护士在12 h的轮班期间,针对每例患者的手卫生预计需要58~70 min。因此,ICU的医护工作强度及工作量是影响手卫生执行依从性的重要因素。

其次,ICU探视者的手卫生对MDRO感染预防也有很大影响。若ICU探视者手上携带某些病原体,而进入ICU时并未执行手卫生,则导致患者受感染机会大大增加。虽然醇基洗手液在医院及ICU病区中触手可及,但来访者对快速手消毒剂的使用却很少被评估或强制执行<sup>[10]</sup>。因此,有待重视和加强对ICU探视者的宣教。此外,MDRO感染传播知识的普及、医护人员的感染防控意识、手卫生规范培训和定期的考核评估也是手卫生实施中有待加强的环节。

#### 五、ICU内主动筛查的具体实施及有效性评估

识别和隔离MDRO定植患者是降低患者之间传播风险的标准感控措施。主动筛查的目的是确定携带MDRO并可作为传播媒介的患者。然而,作为一种感控策略,主动筛查能最大限度地减少MDRO传播的有效性却存在争议。尽管筛查和隔离在某些情况和医疗环境中有效,但其广泛实施需占用巨大的医疗资源。

目前,不同指南对需要进行主动筛查的人群定义存在差异。高危宿主常被定义为以下几种:入住MDRO检出率高的ICU、既往广谱抗菌药物暴露史、存在某些潜在疾病、长期住院或患者来自其他已知具有高MDRO检出率的医疗机构等<sup>[11]</sup>。事实上,ICU内主动监测的目标人群选择应该根据当地ICU内MDRO感染发生率和流行程度来决定。

其次,入住ICU患者主动筛查的最佳时间和间隔无明确定义。在许多报告中,MDRO是在患者收入ICU或由其他医疗保健机构转入ICU时带入的<sup>[12]</sup>。一些医疗机构选择定期(例如每周1次)进行主动筛查。另外一些医疗机构则根据MDRO定植的相关风险因素决定是否进行筛查,例如抗菌药物暴露,其他MDRO定植患者接触史,或在高风险单元中延长停留时间等。

ICU内进行主动筛查的方法也值得探究。使用常规培养方法进行主动筛查至获得报告的时间常需要2~3 d。若在结果明确前保留感染控制预防

措施(如接触隔离措施),则可能会延长所需感染控制措施的使用时间;若使用经验性预防措施,则可能造成不必要的医疗资源浪费<sup>[13]</sup>。因此,研究人员正在寻求缩短获取主动筛查结果所需时间的方法。MDRO显色平板及相关DNA的快速检测已经开始应用,然而,快速检测作为主动筛查手段的有效性及其影响尚未完全确定<sup>[14]</sup>。

#### 六、ICU内接触隔离的实施

接触隔离措施旨在防止MDRO的传播,以及其他通过直接或间接接触患者或患者环境进行传播的病原微生物。ICU中部分免疫功能缺陷患者可长期保持MDRO定植状态,因此,对于已经接受MDRO抗感染治疗但可能在一个或多个身体部位持续存在MDRO定植的患者而言,接触隔离的必要持续时间尚待研究。

对于需要接触隔离的患者,首选措施是单间病房。在医疗条件发达的国家,医院内一旦发现MDRO感染即要求严格隔离,并尽量在细菌彻底清除后才允许患者出院,特殊情况下带菌出院的患者,要接受严格的监测与随访,但此类措施可能影响患者的医疗质量。有研究发现,ICU内的主治医生进入隔离单间检查患者的频率只有其他病房的一半,隔离患者的医疗记录也明显少于未接受接触隔离的患者<sup>[15-16]</sup>。另外一些研究也显示,隔离病房及MDRO屏障预防措施提高了患者焦虑和抑郁评分,导致患者对治疗的依从性不佳<sup>[17]</sup>。因此,当患者接受接触隔离措施时,ICU医疗团队必须对这些医疗质量相关的影响因素采取适当对策。

#### 七、ICU内的去定植

去定植的目的是消除潜在MDRO的携带,减少这些病原体造成侵入性感染的风险。目前指南尚未推荐普遍性去定植,因此,大多数医疗机构将去定植的措施局限于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)暴发或其他病原菌流行病学趋势增高时。有几个因素在很大程度上限制了这种感控措施的实施:(1)选择去定植的患者首先需经主动筛查;(2)接受去定植的患者必须接受后续培养筛查以确保MDRO根除;(3)当相同病原菌重新定植时,可能会导致对于先前所使用的去定植药物耐药。在ICU患者中,众多研究表明去定植可减少中央导管相关性血流感染及MRSA感染的发病率,但对耐药革兰阴性菌的效果则尚未得到确认<sup>[18]</sup>。

总之,ICU的感染控制至今已经取得了许多进展,但鉴于MDRO流行病学趋势逐渐恶化,提高对

