

临床药师主导的基于 PK/PD 理论的个体化药学服务对碳青霉烯类抗菌药物临床合理使用的效果评价[△]

薛文鑫^{1*}, 王靖欣², 赵夕岚¹, 郑山海³, 孙劲文⁴, 范红卫⁵, 李晓菲¹, 吴迪⁶, 魏庆庆^{3#} (1. 应急总医院药剂科, 北京 100028; 2. 华北理工大学药学院, 河北唐山 063210; 3. 应急总医院重症医学科, 北京 100028; 4. 应急总医院普外肿瘤科, 北京 100028; 5. 应急总医院疾病预防控制处, 北京 100028; 6. 应急总医院心血管内科, 北京 100028)

中图分类号 R95;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)11-1291-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.003



摘要 目的: 评估基于药动学(PK)/药效学(PD)理论的个体化药学服务对碳青霉烯类抗菌药物临床合理使用的效果。方法: 通过历史对照研究, 收集使用碳青霉烯类抗菌药物的出院病历, 以 2021 年 6—12 月收治的患者作为对照组($n=215$), 2024 年 6—12 月收治的患者作为观察组($n=502$)。对照组患者仅提供临床药师抗菌药物合理使用宣传、常规培训等一般药学服务; 观察组患者在对照组的基础上, 由临床药师提供基于 PK/PD 理论的个体化药学服务, 包括药学监护、处方点评、会诊和多学科病例讨论等。分析该院临床药师个体化用药干预前后碳青霉烯类抗菌药物的合理使用情况和疾病改善情况。结果: 个体化用药干预后, 观察组患者的碳青霉烯类抗菌药物用药疗程更加合理, 其中用药疗程 ≤ 7 d 的患者数较对照组显著增加, 用药疗程 >14 d 的患者数较对照组显著降低, 差异均有统计学意义(χ^2 分别为 6.142、4.004, $P<0.05$)。联合用药方面, 在使用美罗培南的患者中, 观察组联合用药患者占比低于对照组, 但差异无统计学意义($\chi^2=0.235$, $P=0.628$); 治疗效果方面, 观察组患者的治疗有效率高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=4.574$, $P<0.05$)。抗菌药物管理方面, 观察组患者使用碳青霉烯类抗菌药物前的微生物送检率为 87.05% (437/502), 显著高于对照组的 41.40% (89/215), 差异有统计学意义($\chi^2=160.563$, $P<0.001$); 观察组患者的碳青霉烯类抗菌药物会诊比例为 94.43% (339/359), 显著高于对照组的 67.31% (105/156), 差异有统计学意义($\chi^2=67.298$, $P<0.001$)。结论: 临床药师基于 PK/PD 理论的个体化用药干预是有效、可行的, 能显著提高碳青霉烯类抗菌药物使用的合理性。

关键词 碳青霉烯类; 抗菌药物; 个体化药学服务; 药动学/药效学理论; 合理用药

Evaluation on Effect of Individualized Pharmaceutical Care Based on PK/PD Theory Led by Clinical Pharmacists on Rational Clinical Use of Carbapenem Antibiotics[△]

XUE Wenxin¹, WANG Jingxin², ZHAO Xilan¹, ZHENG Shanhai³, SUN Jinwen⁴, FAN Hongwei⁵, LI Xiaofei¹, WU Di⁶, WEI Qingqing³ (1. Dept. of Pharmacy, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 2. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063210, China; 3. Dept. of Critical Care Medicine, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 4. Dept. of General Surgical Oncology, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 5. Office of Disease Control and Prevention, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China; 6. Dept. of Cardiovascular Medicine, Emergency General Hospital, Beijing 100028, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To assess the effect of individualized pharmaceutical care based on pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) theory on the rational clinical use of carbapenem antibiotics. **METHODS:** Through historical comparative research, the discharge medical records of patients with carbapenem antibiotics were collected. The patients admitted from Jun. to Dec. 2021 were selected as the control group ($n=215$), and those admitted from Jun. to Dec. 2024 were selected as the observation group ($n=502$). The control group was only provided with general pharmaceutical services such as publicity on the rational use of antibiotics and routine training for clinical pharmacists. The observation group received individualized pharmaceutical services based on PK/PD theory provided by clinical pharmacists, including pharmaceutical monitoring, prescription review, consultation, and multidisciplinary case discussions, in addition to the services of the control group. The rational use of carbapenem antibiotics and

△ 基金项目: 国家重点研发计划 (No. 2021YFC3002204); 应急总医院医学发展科研基金 (No. K202109)

* 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 抗感染临床药学。E-mail: xuewx200866@163.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 重症医学。E-mail: 454490916@qq.com

improvement of diseases before and after the individualized medication intervention were analyzed. RESULTS: RESULTS: After the individualized medication intervention, the treatment course of carbapenem antibiotics in the observation group was more reasonable, and the number of patients with a course of less than or equal to 7 d increased significantly, and the number of patients with a course of more than 14 d decreased significantly, the difference was statistically significant (χ^2 was 6.142 and 4.004, respectively, $P < 0.05$). In terms of drug combination, the proportion of patients receiving meropenem in the observation group was lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.235$, $P = 0.628$). In terms of treatment efficacy, the effective rate of observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.574$, $P < 0.05$). For antibiotics management, the rate of microbial specimen submission before the use of carbapenem antibiotics in the observation group was 87.05% (437/502), significantly higher than 41.40% (89/215) in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 160.563$, $P < 0.001$). The proportion of patients in the observation group who received consult for carbapenem antibiotics was 94.43% (339/359), significantly higher than that 67.31% (105/156) in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 67.298$, $P < 0.001$). CONCLUSIONS: The individualized drug intervention based on PK/PD theory led by clinical pharmacists is effective and feasible, which can significantly improve application rationality of carbapenem antibiotics.

KEYWORDS Carbapenem; Antibiotics; Individualized pharmaceutical care; Pharmacokinetic/pharmacodynamic theory; Rational drug use

碳青霉烯类抗菌药物作为非典型的 β -内酰胺类抗菌药物,在临床抗感染治疗中占据重要地位^[1]。该类药物的分子结构中含有独特的化学基团,使其具有超广谱且极强的抗菌活性,能够对几乎所有临床常见的病原菌产生显著的抗菌效果,包括革兰阳性菌、革兰阴性菌、需氧菌及厌氧菌等不同类型的病原菌^[2-3]。但由于碳青霉烯类抗菌药物在临床上的广泛使用,细菌耐药问题日益严重^[4-6]。因此,降低耐药性、减少不合理用药对提高药物治疗效果以及保障患者用药安全性和有效性至关重要。近年来,药动学(PK)/药效学(PD)理论作为新兴的抗感染治疗新理论迅速发展,该理论通过定量分析药物在体内的动态变化与其治疗效果的关系,实现个体化用药^[7]。基于该理论,药师可结合患者个体特征和病原体敏感性等,优化给药方案,并有利于抑制细菌耐药,从而显著提升治疗效果和用药安全性^[8]。基于PK/PD理论的个体化药学服务,是指临床药师运用PK/PD理论,结合患者个体特征(病情、感染部位、病原菌、药物敏感试验结果、PK参数)和药物特性,通过优化给药方案(如调整剂量、延长输注时间)实现个体化治疗,以提高疗效和安全性、减少耐药性的药学实践。本研究回顾性分析北京应急总医院(以下简称“我院”)碳青霉烯类抗菌药物的临床使用情况及合理性,为促进该类药物的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统(HIS),收集我院2021年6—12月(对照组)、2024年6—12月(观察组)所有使用碳青霉烯类抗菌药物的出院患者病历。纳入标准:临床资料齐全,可正常交流;患者及家属知情同意。排除标准:拒绝配合治疗者;中途转院者;肝肾功能严重损害者;合并多种恶性肿瘤者。共收集对照组病历215份,观察组病历502份。

1.2 资料收集

本研究参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015年

版)》^[9],并结合碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则,在我院抗菌药物管理专家组指导下,构建碳青霉烯类抗菌药物临床应用评估标准体系,并设计相应的分析评价表。该评价体系的调查内容包括患者基础信息(性别、年龄、药物过敏史、主要诊断、既往病史及抗菌药物用药史)、抗菌药物使用性质(治疗性用药、预防性用药)、用药合理性的综合评价(用药适应证判定、剂量与给药频次合理性、溶剂适配性、给药疗程适宜性、联合用药方案、病原学检测送检率、病原菌检出情况、药物配伍合理性等)及临床转归数据。

1.3 干预措施

对照组患者仅提供临床药师抗菌药物合理使用宣传、常规培训等一般药学服务。

观察组患者在一般药学服务基础上,由临床药师主导实行个体化药学服务。(1)个体化干预:基于PK/PD理论的个体化给药方案优化。临床药师在碳青霉烯类抗菌药物使用量排序居前3位的科室进行驻科,分别为呼吸内科、重症医学科(ICU)和普通外科,通过药学监护、参与药物治疗方案制定、医嘱审核,基于PK/PD理论,根据患者病情严重程度、感染部位、病原菌种类、药物敏感性、药物PK/PD特性,对特定患者群体进行个体化给药。(2)处方点评与病例讨论:进行专项处方点评,并组织临床医师、医院感染管理科、微生物学、临床药学等多学科病例讨论,聚焦PK/PD优化方案的应用与评估。(3)智能用药管控:整合信息管理系统,通过合理用药软件对用药剂量、溶剂选择、配伍禁忌、适应证和禁忌证等关键环节进行智能化管控,临床药师对触发PK/PD优化指征或存在不合理用药及时预警并实施干预。(4)病原学与耐药监测支持:药学部门联合医院感染管理科、微生物实验室建立多部门协作机制,定期发布医院病原菌耐药监测数据,重点监测并公布特殊使用级抗菌药物送检率、耐碳青霉烯类抗菌药物的微生物检出率,为临床个体化选药和PK/PD优化提供依据。(5)严格执行抗菌药物分级管理制度:建立以临床药师为主导的

特殊使用级抗菌药物会诊制度,碳青霉烯类抗菌药物需经临床药师(必要时联合感染科专家、微生物学专家)会诊,基于患者个体情况和PK/PD原则审核用药方案后方可使用。

1.4 评价指标

对碳青霉烯类抗菌药物的临床应用,从以下10个方面进行合理性评估:用药选择适宜性,给药剂量与频次合理性,溶剂配伍适宜性,给药疗程合理性,联合用药方案合理性,药物配伍合理性,病原学检测送检率,特殊使用级抗菌药物会诊率,患者病情治疗有效率及药品不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的一般资料

对照组215例患者,年龄为18~100岁;观察组502例患者,年龄为5~99岁,见表1。使用碳青霉烯类抗菌药物的科室主要集中在呼吸内科、ICU和普通外科,感染部位主要分布于呼吸道和腹腔,见表2。

表1 两组使用碳青霉烯类抗菌药物患者的一般资料比较

组别	性别/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	感染类型/例		
	男性	女性		肺炎	腹腔感染	泌尿系感染
观察组($n=502$)	337	165	68.02 \pm 15.39	95	7	23
对照组($n=215$)	156	59	68.82 \pm 15.86	39	12	0
χ^2/t	2.064		0.632	0.001	11.961	10.737
P	0.151		0.527	0.972	0.001	0.001

2.2 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的微生物送检情况

对照组215例患者中,有89例患者使用药物前有微生物

表3 两组使用碳青霉烯类抗菌药物患者的病原菌检出情况[例(%)]

组别	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯菌	阴沟肠杆菌	大肠埃希菌	雷吉普罗威登斯菌	皮特不动杆菌	金黄色葡萄球菌	肠球菌
观察组($n=156$)	35(22.44)	21(13.46)	62(39.74)	2(1.28)	14(8.97)	5(3.21)	4(2.56)	6(3.85)	4(2.56)
对照组($n=43$)	12(27.91)	4(9.30)	4(9.30)	2(4.65)	2(4.65)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2	0.559	0.531	14.092	—	0.368	0.408	—	0.644	—
P	0.455	0.466	<0.001	0.205	0.544	0.523	0.579	0.422	0.579

注:“—”表示采用Fisher检验,无 χ^2 值。

203例患者的用药疗程 ≤ 14 d,占94.42%;观察组502例患者中,有489例患者的用药疗程 ≤ 14 d,占97.41%。观察组用药疗程 ≤ 7 d的患者占比显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组使用碳青霉烯类抗菌药物患者的用药疗程比较 [例(%)]

组别	≤ 7 d	$>7\sim 14$ d	>14 d
观察组($n=502$)	349(69.52)	140(27.89)	13(2.59)
对照组($n=215$)	129(60.00)	74(34.42)	12(5.58)
χ^2	6.142		
P	0.013		

观察组亚胺培南西司他丁用药疗程 ≤ 7 d的患者占比高于对照组,用药疗程 $>7\sim 14$ d的患者占比低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组用药疗程 >14 d患者占比的差异无统计学意义($P=0.232$),见表5。两组美罗培南用药疗程 ≤ 7 、 $>7\sim 14$ 、 >14 d的患者占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表6。

表2 两组使用碳青霉烯类抗菌药物患者的感染部位分布

[例(%)]

组别	感染部位				
	呼吸道	腹腔	颅内	泌尿系统	其他
观察组($n=502$)	434(86.45)	35(6.97)	4(0.80)	14(2.79)	15(2.99)
对照组($n=215$)	177(82.33)	7(3.26)	4(1.86)	4(1.86)	23(10.70)

送检记录,微生物送检率为41.40%;观察组502例患者中,有437例患者使用药物前有微生物送检记录,微生物送检率为87.05%。对照组、观察组患者使用碳青霉烯类抗菌药物的微生物送检率分别为41.40%(89/215)、87.05%(437/502),差异有统计学意义($\chi^2=160.563, P<0.001$);使用亚胺培南西司他丁干预的微生物送检率分别为44.19%(57/129)、87.65%(298/340),差异有统计学意义($\chi^2=96.008, P<0.001$);使用美罗培南干预的微生物送检率分别为37.21%(32/86)、85.80%(139/162),差异有统计学意义($\chi^2=61.962, P<0.001$)。

2.3 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的病原菌培养结果

对照组89例微生物送检的病例中,检测出病原菌的病例有43例,检出阳性率为48.31%;观察组437例微生物送检的病例中,检测出病原菌的病例有156例,检出阳性率为35.70%;两组患者病原菌检出阳性率的差异有统计学意义($\chi^2=5.004, P=0.025$)。对照组中,检出率排序居前3位的病原菌分别为铜绿假单胞菌(27.91%)、鲍曼不动杆菌(9.30%)、肺炎克雷伯菌(9.30%);观察组中,检出率排序前3位的病原菌分别为肺炎克雷伯菌(39.74%)、铜绿假单胞菌(22.44%)、鲍曼不动杆菌(13.46%),见表3。

2.4 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的用药疗程

对照组215例使用碳青霉烯类抗菌药物的患者中,有

表5 两组使用亚胺培南西司他丁患者的用药疗程比较 [例(%)]

组别	≤ 7 d	$>7\sim 14$ d	>14 d
观察组($n=340$)	244(71.76)	87(25.59)	9(2.65)
对照组($n=129$)	77(59.69)	45(34.88)	7(5.43)
χ^2	6.313		
P	0.012		

表6 两组使用美罗培南患者的用药疗程比较[例(%)]

组别	≤ 7 d	$>7\sim 14$ d	>14 d
观察组($n=162$)	105(64.81)	53(32.72)	4(2.47)
对照组($n=86$)	52(60.47)	29(33.72)	5(5.81)
χ^2	0.458		
P	0.499		

2.5 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的联合用药、转归情况

对照组215例患者中,有167例患者使用2种及以上抗菌药物(其中1种为碳青霉烯类抗菌药物);观察组502例患者中,有360例患者使用2种及以上抗菌药物;对照组、观察组患者使用碳青霉烯类抗菌药物的联合用药情况比较,差异无统计

学意义($\chi^2=2.746, P=0.097$)。分层分析显示,使用美罗培南的观察组患者联合用药比例较对照组降低,但差异无统计学意义($\chi^2=0.235, P=0.628$);使用亚胺培南西司他丁的对照组、观察组患者联合用药比例比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.590, P=0.058$),见表7。

根据医院病案管理系统将患者用药后临床转归分类进行统计,其中治愈、好转和出院表示治疗有效,恶化、死亡、无变化表示治疗无效。对照组215例患者中,治疗有效率为78.14%;观察组502例患者中,治疗有效率为81.08%;对照组、观察组患者使用碳青霉烯类抗菌药物的治疗有效率比较,差异无统计

表7 患者联合用药情况和治疗有效率[例(%)]

组别	碳青霉烯类抗菌药物		组别	亚胺培南西司他丁		组别	美罗培南	
	联合用药	治疗有效		联合用药	治疗有效		联合用药	治疗有效
观察组(n=502)	360(71.71)	407(81.08)	观察组(n=340)	248(72.94)	270(79.41)	观察组(n=162)	112(69.14)	137(84.57)
对照组(n=215)	167(77.67)	168(78.14)	对照组(n=129)	105(81.40)	108(83.72)	对照组(n=86)	62(72.09)	60(69.77)
χ^2	2.746	0.817	χ^2	3.590	1.110	χ^2	0.235	4.574
P	0.097	0.366	P	0.058	0.292	P	0.628	0.033

表8 使用碳青霉烯类抗菌药物患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	腹泻	头痛	皮疹	瘙痒	胸闷	视物模糊	心悸	合计
观察组(n=502)	11(2.19)	6(1.20)	5(1.00)	2(0.40)	4(0.80)	0(0)	2(0.40)	30(5.98)
对照组(n=215)	5(2.33)	3(1.40)	3(1.40)	3(1.40)	2(0.93)	1(0.47)	0(0)	17(7.91)

2.7 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的会诊情况

会诊数占比排序居前3位的科室为呼吸内科、ICU和普通外科。上述3个科室中,使用碳青霉烯类抗菌药物的对照组患者为156例,其中105例有会诊记录,占67.31%;使用碳青霉烯类药物的观察组患者为359例,其中339例有会诊记录,占94.43%。观察组患者的碳青霉烯类抗菌药物会诊比例显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=67.298, P<0.001$)。

3 讨论

目前,全球范围内的细菌耐药性问题日益严峻,其中碳青霉烯类抗菌药物的耐药现象尤为突出^[10]。研究表明,碳青霉烯类抗菌药物的不合理使用,如疗程不当、给药频次不合理等,不仅会显著降低药物的临床疗效和患者的依从性,还加剧了病原菌的耐药性,引发治疗过程中的恶性循环,进一步加大疾病治疗的难度,对整体医疗服务质量构成严重威胁^[11-12]。因此,亟需加强抗菌药物的合理应用管理,以遏制细菌耐药性的蔓延,保障患者用药安全和治疗效果。

本研究表明,我院碳青霉烯类抗菌药物的使用科室主要集中在呼吸内科、ICU和普通外科,主要感染类型为呼吸系统感染和腹腔感染,科室分布与感染类型基本一致。这一发现与翁淑琴等^[13]和曹绍华等^[14]的研究结果相符,进一步证实了综合医院住院患者的主要感染类型为呼吸系统感染和腹腔感染。2021年应用碳青霉烯类抗菌药物治疗的主要病原菌中,前3位为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌,2023年已转变为肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌。该现象的潜在机制可能与肺炎克雷伯菌的高致病性特征及其感染进程的难控性密切相关^[15]。规范抗菌药物的临床应用管理是控制细菌耐药的关键,其中碳青霉烯类抗菌药物精准化用药的关键基础在于病原学检查及药物敏感试验,具体而言,需要临床医师在具备微生物采样条件时必须进行标本送检。本研究结果显示,在实施严格制度干预后,碳青霉烯类抗菌药物的微生

学意义($\chi^2=817, P=0.366$)。分层分析显示,使用美罗培南的观察组患者治疗有效率较对照组显著升高,差异有统计学意义($\chi^2=4.574, P=0.033$);使用亚胺培南西司他丁的对照组、观察组患者治疗有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.110, P=0.292$),见表7。

2.6 使用碳青霉烯类抗菌药物患者的不良反应

本研究发现,碳青霉烯类抗菌药物的不良反应主要累及消化系统、神经系统和皮肤及其附件,对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为7.91%、5.98%,差异无统计学意义($\chi^2=0.916, P=0.338$),见表8。

物送检率显著提升,从2021年的41.40%提高至2023年的87.05%,体现了抗菌药物临床应用管理的重要性。

碳青霉烯类抗菌药物属于时间依赖性药物,其抗菌效果主要取决于药物与细菌接触的时间,当血药浓度超过最小抑菌浓度(MIC)的4~5倍时,杀菌效果达到饱和,继续增加血药浓度不会增强杀菌效果。在我院呼吸内科、ICU及普通外科的临床实践中,药师基于PK/PD理论,为重症耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染且碳青霉烯类抗菌药物的MIC值 ≤ 8 mg/L者,或虽未检出病原菌但接受碳青霉烯类抗菌药物常规治疗后疗效不佳者制定了延长给药时间等个体化给药方案^[16]。在制定方案时,药师全面评估患者病情严重程度与感染部位,并严格参照相关临床指南^[17-18],尤其注意严格掌握联合用药的指征与疗程,以此保障治疗的安全性与有效性,最终促进临床合理用药水平提升。在此基础上,临床药师还通过信息系统进行实时监控,发现不合理用药及时干预,并进行事后专项点评,进一步规范碳青霉烯类抗菌药物的临床应用。本研究结果显示,临床药师驻科干预后,用药疗程明显缩短,尤其是碳青霉烯类抗菌药物疗程为 $<7\sim 14$ d的患者明显减少,但治疗有效率无明显变化。蒙特卡洛模拟研究表明,对于泛耐药的鲍曼不动杆菌,采用亚胺培南西司他丁联合头孢哌酮舒巴坦治疗方案,并延长亚胺培南西司他丁静脉滴注时间至1~3.5 h,可获得40% $T>MIC$ 的有效累积反应分数目标值^[19]。韩芙蓉等^[20]的研究显示,临床药师干预后,中位人均碳青霉烯类抗菌药物用药时间和无碳青霉烯类抗菌药物使用指征的比例明显改善,碳青霉烯类抗菌药物的使用更加合理。值得注意的是,使用亚胺培南西司他丁的观察组用药疗程 ≤ 7 d的病例数较对照组明显增加,用药疗程 >14 d的病例数明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);但对对照组、观察组患者的美罗培南用药疗程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与临床药师干预后亚胺培南西司他丁给药次数增加,给药时间延长,治疗效果更明显有关。但本研究发现使用美罗培南的观察组患者用药疗程并没有明显改

变,可能与感染部位分布不同、样本量较小有关,未来需要更大样本量的研究进行验证。

此外,本研究还发现药师干预后使用美罗培南的患者联合用药明显减少,药师干预显著减少了美罗培南联合奥硝唑、美罗培南联合万古霉素或利奈唑胺等情况。1项Meta分析结果表明,甲硝唑联合碳青霉烯类抗菌药物与单用碳青霉烯类抗菌药物治疗腹腔感染的疗效相当^[21]。因此通常情况下,碳青霉烯类抗菌药物和奥硝唑无需联合治疗,而美罗培南联合利奈唑胺或万古霉素的治疗方案应根据病原学结果(如涂片检查)进行选择。针对以上问题,临床药师通过优化给药方案,显著减少了联合用药比例。

本研究发现,美罗培南、亚胺培南西司他丁的不良反应主要累及消化系统、神经系统和皮肤及其附件,与陈志达等^[22]的研究结果基本一致。另外,本研究中碳青霉烯类抗菌药物的不良反应均为一般不良反应,未见肾毒性、癫痫等严重不良反应,临床药师干预对不良反应的发生无明显影响。1项碳青霉烯类抗菌药物不良反应信号挖掘的研究显示,碳青霉烯类抗菌药物引起不良反应与高龄、肾功能不全等患者因素有关,未提及医务人员因素,碳青霉烯类抗菌药物导致的严重药品不良反应报告占21.13%^[23]。但本研究患者无严重不良反应发生,表明临床药师个体化用药管理如早期识别潜在毒性、提出监测方案或替代药物,可改善不良反应的严重程度。

根据碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则,处方特殊使用级抗菌药物时,需及时请特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊。本研究结果显示,干预后我院特殊使用级抗菌药物会诊率从2021年的67.31%提高至2023年的94.43%;个体化用药干预后,特殊使用级抗菌药物会诊率占比排序居前3位的科室为呼吸内科、ICU和普通外科,这可能与上述3个科室使用碳青霉烯类抗菌药物的患者数较多有关。临床药师会诊进一步促进了碳青霉烯类抗菌药物的合理使用。

综上所述,临床药师基于PK/PD理论的个体化药学服务,通过病原学导向、剂量个体化和多学科管理,最大化碳青霉烯类抗菌药物的临床价值,减少联合用药,同时遏制耐药性蔓延,是抗菌药物合理使用的核心策略。未来,医疗机构需整合诊断、治疗和监管环节,持续改进,进而实现从经验性用药到个体化用药的转变。

参考文献

- [1] ARMSTRONG T, FENN S J, HARDIE K R. JMM profile: carbapenems: a broad-spectrum antibiotic[J]. J Med Microbiol, 2021, 70(12): 001462.
- [2] YIN L J, WU N N, YAN G F, et al. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial prevention practice in nosocomial infection and molecular epidemiological characteristics in a pediatric intensive care unit[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e18969.
- [3] 张瑞, 韩明锋, 腾小宝, 等. 专档管理对碳青霉烯类抗菌药物用药频度和合理性评价指标的干预效果分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(5): 636-640.
- [4] ZHU Y L, QIAO Y, DAI R L, et al. Trends and patterns of antibiotics use in China's urban tertiary hospitals, 2016-19[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 757309.
- [5] 陈如寿, 钟佳芳, 石挺丽, 等. 三亚某三甲医院耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及分子流行病学特征[J]. 中华医院感染

学杂志, 2024, 34(8): 1134-1139.

- [6] JEAN S S, HARNOD D, HSUEH P R. Global threat of carbapenem-resistant gram-negative bacteria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 823684.
- [7] 吕楠, 岳宝森, 张炜华, 等. 应用PK/PD理论及蒙特卡罗模拟评价美罗培南治疗常见革兰阴性杆菌感染的给药方案[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 34(2): 93-99.
- [8] 吕楠, 岳宝森, 贾朋伟, 等. 基于PK/PD理论及蒙特卡罗模拟评价和优化产超广谱 β -内酰胺酶细菌的抗感染治疗方案[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(15): 1694-1700.
- [9] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室, 解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知国;卫办医发[2015]43号[EB/OL]. (2015-07-24) [2025-11-25]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygc/c100068/201508/9f7136d6fb034339a7c9348c72a8a1fd.shtml>.
- [10] PÉREZ-GALERA S, BRAVO-FERRER J M, PANIAGUA M, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*: an international matched case-control study (EURECA)[J]. EClinical Medicine, 2023, 57: 101871.
- [11] 应莺, 李晓云, 陆健. 临床药师参与2例难治性泌尿系统耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的药物治疗实践[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(6): 537-540.
- [12] 李珍, 蔡郁, 王焯, 等. 临床药师参与在碳青霉烯类药物使用管理中的效果评价[J]. 北京医学, 2021, 43(10): 1010-1012.
- [13] 翁淑琴, 韩莹, 潘艳琳, 等. 某院碳青霉烯类抗菌药物临床应用及合理性分析[J]. 海峡药理学, 2024, 36(1): 84-90.
- [14] 曹绍华, 王庆庆, 张金冉. 我院碳青霉烯类抗菌药物临床应用情况分析[J]. 海南医学, 2020, 31(19): 2518-2521.
- [15] OLESEN S W. Uses of mathematical modeling to estimate the impact of mass drug administration of antibiotics on antimicrobial resistance within and between communities[J]. Infect Dis Poverty, 2022, 11(1): 75.
- [16] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [17] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8): 739-752.
- [18] TAMMA P D, HEIL E L, JUSTO J A, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections[J/OL]. Clin Infect Dis, 2024, 7: ciae403.
- [19] 许亚洲, 石祥奎, 曹加, 等. 3种碳青霉烯类药物联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对泛耐药鲍曼不动杆菌感染的PK/PD研究[J]. 中南药理学, 2023, 21(11): 3051-3057.
- [20] 韩芙蓉, 王昕, 孙露, 等. 临床药师对碳青霉烯类药物使用管理的效果评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(6): 47-51.
- [21] KATO H, HIRAI J, TAKANO T, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of carbapenems versus metronidazole combination therapy in patients infected with *Bacteroides* spp[J]. J Infect Chemother, 2025, 31(5): 102687.
- [22] 陈志达, 蔡晓芳, 徐凤丹. 对碳青霉烯类抗菌药物相关不良反应自发报告的分析[J]. 海峡药理学, 2024, 36(11): 118-121.
- [23] 牛瑞, 赵明月, 戴洁, 等. 碳青霉烯类药物不良反应信号的挖掘及相关影响因素分析[J]. 西北药理学杂志, 2024, 39(3): 213-218.

(收稿日期:2025-07-18 修回日期:2025-08-13)