

抗菌药物在呼吸系统合理应用的最新共识

何双兰¹, 冯起校^{2*}

摘要: **目的** 介绍抗菌药物在呼吸系统合理应用的最新共识。 **方法** 总结近年来国内外有关呼吸系统感染的诊疗指南、指引、规范和多中心研究成果,尤其是我国呼吸领域的专家共识。 **结果** 引入了指导抗菌药物在呼吸系统合理应用的最新循证学成果,纠正了许多错误观点及习惯。 **结论** 汇总的共识简明、科学、实用,对临床诊治具有一定的指导意义。

关键词 抗菌药物;呼吸;感染;合理应用;共识

中图分类号 R521.1 **文献标识码** B **文章编号** 1009-9727(2011)11-1413-03

The latest consensus on reasonable use of antibacterial drugs in treatment of respiratory system disease. HE Shuang-lan, FENG Qi-xiao. (Affiliated Xiaolan People's Hospital Southern Medical University Zhongshan 528415, Guangdong P. R. China. Corresponding author: FENG Qi-xiao, E-mail: cxhfxq@163.com)

Abstract Objective To introduce the latest consensus on reasonable use of antibiotics in treatment of respiratory system disease. **Methods** The guidance and regulations in diagnosis and treatment of respiratory infection at home and abroad were summarized. **Results** The guidance of reasonable use of antibiotics in treatment of respiratory system disease and the latest evidence-based learning achievement were introduced and corrected the many wrong ideas and habits. **Conclusions** This consensus was concise, scientific and practical for reasonable use of antibacterial drugs.

Key words: Antibacterial drugs; Respiratory system; Infection; Reasonable use; Consensus

抗菌药物的合理应用是指在有明确抗菌治疗指征下,遵循高效、低毒、廉价的原则选择适当的抗菌药物,采用合理的剂量、途径和疗程,达到控制感染、杀灭致病菌的目的,同时尽量避免细菌耐药性产生。无论在呼吸系统还是其他系统用药都应该及时引入最新循证学成果,指导抗菌药物的合理应用。

1 抗菌药物合理应用的定义

2005 年《美国胸科学会(ATS)/美国感染病学会(IDSA)的医院获得性肺炎(HAP)治疗指南》对适当、即合理抗菌药治疗做了新定义^[1],适当治疗包括以下 4 个方面:(1)选择正确抗菌药,即病原菌敏感的抗菌药;(2)使用最佳剂量;(3)给药途径正确,确保药物渗透感染部位;(4)必要时联合用药。只有同时满足上述 4 个条件,才是适当治疗。也有专家指出适当的 3R 原则和 3D 原则:

3R 原则:Right Time(恰当的时机);Right Patient(合适的患者);Right Antibiotic(正确的抗菌药)。3D 原则:Drug(药物);Does(剂量);Duration(给药间隔)。

2 抗菌药物在呼吸系统不合理应用的表现

2.1 上呼吸道感染广泛应用抗菌药物 上呼吸道感染(通常称为感冒)80%以上由病毒感染引起,一般只需使用抗病毒药物治疗,不需使用抗菌药物。当病毒感染超过 48~72h 后常常合并细菌感染。所以上呼吸道感染的初期以中成药、抗感冒缓解临床症状为主,在流行性感冒季节可加用抗病毒药物治疗,只有白细胞增高、高热、感冒症状 2~3d 不缓解,才酌情使用抗菌药物。由于上呼吸道感染患者中,肺炎支原体感染率不高,仅 2.8%,且

耐药率达 70%^[2],所以抗菌药物主要以喹诺酮类、一代头孢或青霉素类为主,时间为 5~7d,大环内酯类不应作为常规应用。

2.2 慢性咳嗽普遍用抗菌药物 临床上通常将以咳嗽为唯一或主要症状、咳嗽时间 ≥ 8 周、胸部 X 线影像无明显异常者,诊断为慢性咳嗽^[3]。我国于 2009 年 3 月至 2010 年 3 月期间进行了一项关于慢性咳嗽的病因学调查。结果显示,我国慢性咳嗽病因分布特征为:常见病因依次为咳嗽变异性哮喘(CVA,首位病因、占 32.6%)、上气道咳嗽综合征(UACS,占 18.6%)、嗜酸性细胞性气管炎(EB,占 17.3%)、变应性咳嗽(AC,占 13.2%)和胃食管反流性疾病(GERC,占 4.6%);前四个病占 81.7%;不明原因咳嗽达 8.5%;少见病因(如气道结核)也可致慢性咳嗽。这些均无应用抗菌药物的指征。

2.3 不合理应用抗菌药物引起超级细菌 2010 年 8 月 11 日《柳叶刀》杂志^[4]一篇文献报道发现 NMD-1 的肠杆菌科细菌对绝大多数常用抗菌素耐药。该报道引起国内外广泛关注,媒体称之为“超级细菌”。研究发现,该细菌内存在一种 β -内酰胺酶基因,该基因发现者认为其起源于印度新德里,因此将其命名为“新德里金属 β -内酰胺酶-1”(New Delhi metallo-beta-lactamase 1 [NMD-1]基因)。带有 NMD-1 基因的细菌,能水解 β -内酰胺酶类抗菌药物(如青霉素 G、氨苄西林、甲氧西林、头孢类等抗生素,尤其是碳烯酶类)。所谓超级细菌,并非新发现的细菌,而是由于不合理应用抗菌药物引起的能产生金属 β -内酰胺酶-1 的普通肠杆菌,主要在大肠杆菌和肺炎杆菌中被发现,携带菌对除替加环素、多粘菌素之外所有抗生素都具有很高的

作者单位:1.南方医科大学附属小榄医院,广东 中山 528415; 2.广东医学院附属陈星海医院,广东 中山 528415

* 通讯作者 E-mail:cxhfxq@163.com

抗药性。

3 社区获得性肺炎(CAP)的抗菌药物合理应用

有关 CAP 的诊断治疗原则到处都是,但是在患者入院时我们并不知道患者为哪种病原体感染,当然也不知道应当使用哪种药物,所以经验性用药十分重要。经验性用药的“经验”来自于何处?我个人认为有同季节及同年龄组患者的治疗结果、文献中有关 CAP 病原体及治疗的探讨及本医院痰培养中病原体的分布情况(口咽常驻菌株的分布)等三个途径。由于基层医院治疗过于随意,培养又不及及时,CAP 的治疗主要依据是第二项—文献^[5]。

按不同病情 CAP 最常见病原体的顺序^[6]:

门诊:1 肺炎链球菌 2 肺炎支原体 3、流感嗜血杆菌 4、肺炎衣原体 5、病毒。

住院:1 肺炎链球菌 2、肺炎支原体 3、肺炎衣原体 4、流感嗜血杆菌 5、军团菌 6、厌氧菌 7、呼吸道病毒。

ICU:1 肺炎链球菌 2、金黄色葡萄球菌 3、军团菌 4、GNB 5、流感嗜血杆菌。

目前抗病毒药除神经氨酸酶抑制剂奥司他韦(达菲)、扎那米韦(不能为胃肠道吸收,应用时需要通过一个吸入器将药物直接释放到气管内)外疗效多不确切(金刚烷胺和金刚乙胺抗病毒活性主要限于 A 型流感病毒,副作用大,疗效有限)^[7]。

所以首选药物仍然是呼吸喹诺酮类(主要有莫西沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星)与大环内酯类;呼吸喹诺酮类中加替沙星已停用,吉米沙星仅有口服,莫西沙星最具优势^[8-9]:(1)呼吸喹诺酮类与茶碱无相互作用,合用无需减少剂量;(2)喹诺酮类中莫西沙星的中枢神经系统毒性最小;(3)由于莫西沙星同时作用于拓扑异构酶 II 和 III,因此在呼吸喹诺酮类中是导致耐药突变 G⁺ 菌株选择性增值风险最小的抗菌药;(4)对肺炎链球菌和厌氧菌活性最强。肺炎支原体是中国成人 CAP 最常见的病原体,占 20.7%,但是 CAP 中国成人和青少年肺炎支原体对红霉素的耐药率很高,达 70%甚至更高,这些对红霉素的耐药菌株同样表现出对克拉霉素及阿奇霉素交叉耐药。这在我国是个特例,如德国 3.0%、法国 9.8%、日本 13.2%;所有新大环内酯类不适用于流感嗜血杆菌所致的中耳炎,因为它们都浓集于细胞内,而致病菌却存于细胞外。

必要时才考虑三代头孢。切忌所有感染都选三代头孢治疗,如果选用三代头孢,应首选头孢曲松或头孢噻肟(非假单胞菌、非重症 CAP 肺炎),主要针对肺炎链球菌感染。重症 CAP,感染菌多为军团菌、G⁻ 杆菌、铜绿假单胞菌等,抗菌素选用头孢哌酮+舒巴坦+环丙沙星/左氧氟沙星或亚胺培南/美罗培南+环丙沙星/左氧氟沙星;其他喹诺酮类对铜绿假单胞菌几乎无效。

4 院内获得性肺炎(HAP)的抗菌药物合理应用

HAP 以革兰阴性菌感染为主,大约占 60%左右,阳性菌大约 35%且 MRSA(+).其余为真菌及其他感染。其中铜绿假单胞菌最多(25.6%),金黄色葡萄球菌占 19.2%。革兰阴性杆菌对三代头孢霉素耐药严重,依次对碳青霉烯类(碳青霉烯类 β 抗菌谱极广,对洋葱博氏菌以外的 G⁻ 菌和厌氧菌有强大活性,对 B-内酰胺酶稳定,代表品种为亚安/帕尼培南、美平)、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他定较敏感。而革兰阳性菌对青霉素几乎全部耐药,可首选万古霉素或替考拉宁(肾毒、耳毒小),利奈唑胺是其替代品(易通过肺血屏障、肾毒性小)。在 CAP 中常用的头孢曲

松、头孢噻肟不适合用于 HAP^[10]。

虽然近来有许多文献报导真菌感染的比例达 20%以上,但取材很多来自痰培养,可信度不高。肺部真菌感染主要包括三类:霉菌(毛霉菌+曲霉菌)、类酵母菌(念珠菌+隐球菌)和卡氏肺孢子菌。念珠菌经常感染上呼吸道,但即使是免疫缺陷病人,念珠菌也极少引起侵袭性的肺炎念珠菌病(念珠菌肺炎)。欧洲癌症研究和治疗组织/侵袭性真菌感染协作组及美国变态反应和感染性疾病学会真菌病研究组(EORTC/MSG)2002、2005、2008 年的侵袭性真菌感染分级诊断标准均将痰的念珠菌培养排除在外。侵袭性肺炎念珠菌病常见 2 种发病形式,一种是念珠菌通过免疫缺陷病人破损黏膜、留置导管入血,引起播散性念珠菌病,肺部是血源性播散的受累器官之一。一种是免疫缺陷病人吸入口腔、上呼吸道的念珠菌引起侵袭性肺炎念珠菌病。实际上,这两种情况均不常见。

HAP 的经验用药最好从革兰氏阳性菌突破,阳性菌感染往往体温 39℃以上,白细胞明显增高,肺部很快出现空洞及液平,咳黄色脓痰或脓血痰,可据此初步判断病原体并经验性用药。如果上述特征不明显,也没有相应病原体感染的特征,应首选抗革兰氏阴性菌治疗。

当然,HAP 应尽早落实目标治疗,即依据病原学结果选用抗菌素,表 1。

表 1 2009 年院内常见 G⁻ 菌耐药率排名——卫生部

| 菌株 | 头孢哌酮/舒巴坦钠 | 亚胺培南 | 哌拉西林/他唑巴坦 | 头孢吡肟 | 头孢曲松 |
|----------|-----------|------|-----------|------|------|
| 大肠杆菌 | 4.5 | 0.3 | 2.9 | 26.5 | 55.4 |
| 肺炎 | 4.7 | 1.1 | 10.9 | 18.5 | 37.5 |
| 阴沟肠杆菌 | 13.4 | 1.0 | 17.2 | 19.3 | 36.5 |
| 绿脓杆菌 | 16.9 | 23.9 | 20.2 | 22.1 | 无抗菌谱 |
| 不动杆菌 | 11.2 | 18.5 | 31.2 | 40.4 | 无抗菌谱 |
| 嗜麦芽窄食单胞菌 | 27.7 | 97.2 | NA | 70.8 | NA |

注:NA 为无数据

5 如何治疗难治性支气管-肺感染(无反应肺炎)

5.1 对铜绿假单胞菌肺炎 常主张联合用药,因为单一抗生素治疗,耐药发生率可高达 50%,有些病人即使治疗后改善,复发率也很高。联合用药目前多主张用抗假单胞菌 β 内酰胺类(如头孢他啶、哌拉西林、特美汀、氨曲南等)加氨基糖苷类(如阿米卡星、妥布霉素、奈替米星等),已证实这种联合具有协同杀菌作用。另一种颇受推荐的方法是急性期先用第三代头孢菌素(如头孢他啶或亚胺培南),7~10d 待症状控制后为彻底消灭黏附寄植于气道的铜绿假单胞菌,停用头孢菌素后立即使用氟喹诺酮类(如环丙沙星、氧氟沙星)4~8 周,常可取得较满意疗效。也有报道以雾化吸入氨基糖苷类或多粘菌素作为全身用抗生素的辅助治疗的。一般认为氨基糖苷类稍优于喹诺酮类。

5.2 流感嗜血杆菌 1995 年北京 5 家医院对 224 株流感嗜血杆菌的药敏试验结果表明,对头孢呋肟、头孢克洛及环丙沙星的敏感性仍高达 98%~100%,故可以其中之一作为首选药,疗程应较长(不少于 2 周),以防止感染的再燃和复发。治疗过程中最好能作 L 型菌的特殊检测,出现 L 型菌时应继续检测原菌株的复原以便继续用药。L 型菌:1935 年英国 Lister 大学首先发现病原微生物在多种因素影响下都可发生变异,后来将这种变异用该机构的第一个字母 L 命名为“L 型细菌”。

5.3 耐甲氧西林的金葡菌(MRSA)和耐甲氧西林的凝固酶阴性

葡萄球菌 (MRSCoN) 北京 5 家医院资料, 病房革兰阳性菌中 MRSA 发生率为 44%, MRSCoN 达 52%。无一株对万古霉素耐药, 凝固酶阴性的葡萄球菌中仅有一株耐万古霉素, 故 MRSA 和 MRSCoN, 万古霉素是最佳选择。

5.4 假单胞菌 某些假单胞菌如(斯氏、恶臭、洋葱、腐败、嗜麦芽假单胞菌)均可成为支气管-肺感染的条件致病菌, 因此耐药性广, 尤其是嗜麦芽假单胞菌, 对多种 β -内酰胺类抗生素包括亚胺培南, 以及氨基糖苷类均有很高耐药性, 治疗难度很高。但对环丙沙星、复方新诺明仍有较高敏感率, 可以试用。然而 3 年来大肠杆菌对环丙沙星等喹诺酮类的耐药率上升至 54%(北京资料), 应引起高度重视^[11]。

5.5 产 ESBL 肠杆菌感染的治疗策略 头孢菌素对产 ESBL 肠杆菌的疗效, Banno 认为, 对存在产 ESBL 风险的肠杆菌, 不推荐进行经验性单药治疗, 在经验性治疗时, 如患者对药物反应好, 则不必更换头孢菌素; 在其他情况下, 推荐应用碳青霉烯类。 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂对产 ESBL 肠杆菌的疗效, 目前存在两种不同观点 (1) 在进行经验性治疗时, 若较少出现耐药性, 可联合应用碳青霉烯类或 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂与氨基糖苷类, 替加环素可用于腹内感染或皮肤软组织感染。(2) 靶向治疗可选用 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素、氟喹诺酮类和替加环素。

6 抗菌药物使用注意事项

6.1 抗菌药以药效学特性分类^[12] 浓度依赖型杀菌效果主要依赖于血药峰浓度 f_{Cmax} 或 AUC, 达到的方法是尽量增大每次给药剂量, 延长给药间隔时间, 如每日 1 次。

时间依赖型(非浓度依赖型)其杀菌效果主要依赖于血药浓度超过目标致病菌 MIC 的时间大于 40%~60%, 给药原则是增加给药次数, 缩短给药间隔。其重要参数是 %fTime>MIC, 也可写成 T>MIC。ISPA 给 %fTime>MIC 定义: 在 24h 中, 药物浓度维持在 MIC 以上累计时间的百分率。换言之, 在感染部位药物的浓度超过 MIC 的持续时间, 即 T>MIC, 通过药物、不同菌种要求占给药时间的 40%~60%时杀菌率最高, 即维持时间的 50%~60%内药物浓度在 MIC 2~4 倍, 再增加浓度, 杀菌作用亦不增强。

浓度依赖型和长 PAE 氨基糖苷类、氟喹诺酮类、甲硝唑等, 强调最大药物浓度。

时间依赖型和短(无)PAE 青霉素类、头孢菌素类、克林霉素等, 强调最大接触时间。

时间依赖型的长 PAE 阿奇霉素、四环素类、万古霉素, 强调每天最大剂量。

6.2 用药方法 肌内用药基本废止, 局部用药已经严格限制。所以目前用药途径为口服与静脉两种, 原则上能口服不要静脉用药。药物应现配现用, 最好不要提前配制。

用药剂量 主张足量用药, 尽量使药物达到杀菌浓度, 至少应超过细菌的最小抑菌浓度(MIC)值。两次用药的间隔时间应以小时计算, 而不是 B.i.d 用药, 每天三次用药的遗嘱一定要 q8h。

用药疗程 急性轻度感染以口服药为主, 疗程一般 5~7d。慢性轻度感染疗程最好不要超过一个月(肾盂肾炎除外)。中度以上感染(多为住院病人)由一般致病菌引起者, 经抗菌药物治疗体温正常、主要症状消失 3~5d 可根据病情停药, 或将静脉用药改为口服用药以巩固疗效。口服药时间以不超过一周为宜。重

度感染或特殊细菌感染根据病情而定。

6.3 关于头孢菌素过敏问题^[13] 在对青霉素过敏的病人中, 发生过敏反应的危险增加约 4 倍, 有青霉素过敏史病人对头孢菌素发生过敏反应的危险是无过敏史病人的 8 倍; 在有青霉素过敏史的病人中约 10%与头孢菌素发生交叉过敏反应(2005 版用药须知, 为 5%~7%)

虽有青霉素过敏史, 但皮试阴性者, 对头孢菌素的过敏危险性并不增加, 故皮试后, 可以使用头孢菌素, 反之亦然。

大约有 80%~90%有青霉素过敏史, 再次皮试可为阴性。

凡使用 β -内酰胺类抗生素之前必须详细询问过敏史。

注 2005 版《临床用药须知》和 2004 年《抗菌药物临床应用指导原则》对其皮试未作规定, 建议过敏体质或对青霉素过敏或有过敏者做皮试。

参考文献:

- [1] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases* 2007; 44: 27-72.
- [2] 冯起校, 黄汉伟. 专科医师培训指南: 内科病例讨论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1-10.
- [3] 钟南山. 中国首个多中心慢性咳嗽病因调查结果发布[J]. 中国医学论坛报, 2010-08-26, A10.
- [4] Healer KA, Justin D, Helena HW et al. Call of wild antibiotic resistance genes in natural environments[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, Aug 8: 251-260.
- [5] 中华医学会呼吸学会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29: 651-655.
- [6] 朱莹钢, 瞿介明. 临床路径在社区获得性肺炎中的应用[J]. 中国呼吸与危重症监护杂志, 2010, 9: 97-99.
- [7] 俞森洋, 蔡柏蔷. 呼吸内科主治医师 660 问[J]. 中国协和医科大学出版社, 2009: 312-314.
- [8] 中华医学会呼吸病学会感染学组. 中华结核和呼吸杂志, 2009 (32): 646-654.
- [9] Jacobs E, Dalhoff A, Korfmann G et al. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalised patients with respiratory tract infections. MOXIATIV Study 2009. *Int J. Antimicrob. Agents* 33 (1): 52-57.
- [10] Song JH. Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries first consensus report by the Asian HAP Working Group[J]. *Infect Control* 2008 May; 36(4 Suppl): S83-92.
- [11] Siegel RE. Emerging gram-negative antibiotic resistance: daunting challenges, declining sensitivities, and dire consequences[J]. *Respir Care* 2008 Apr; 53(4): 471-479.
- [12] America's pharmaceutical companies. Drugs 2006. 2006 Report medicines in development, 2006, 66: 1-14.
- [13] America Hospital Drug Development Group. The problem about cephalosporin allergic[J]. *NEW ENGLAND Med* 2007; 345: 804-809.

收稿日期: 2011-03-02 编辑: 符式刚