



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.002

· 综述与讲座 ·

呼吸系统细菌感染的抗菌药物合理使用

张颖 曹照龙

[摘要] 呼吸系统感染是临床最常见的感染性疾病之一,临床医师应根据感染部位、严重程度、合并基础疾病情况、病原体流行病学情况和耐药性等合理选择相应抗菌药物,提高合理应用抗菌药物的意识,避免滥用、误用,减少细菌耐药性的产生。

[关键词] 呼吸道感染; 社区获得性肺炎; 抗菌药物合理使用; 抗菌药物耐药性

[中图分类号] R563.1

[文献标识码] A

在综合医院,急性呼吸道感染患者占门诊患者数量的 20%~40%,占住院患者数量的 12%~35%。其中急性上呼吸道感染是鼻腔、咽部或喉部急性炎症的总称,占呼吸道感染的 87.5%。急性下呼吸道感染主要包括急性支气管炎、社区获得性肺炎、慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)急性加重、支气管扩张症(简称支扩)合并感染。在整体人口死亡总数中,急性下呼吸道感染占 4.4%,是全人群的第六大死亡原因^[1]。随着各国的社会人口指数从中低水平向中高水平过渡,5 岁以下儿童下呼吸道感染死亡率下降,但老年人下呼吸道感染死亡率普遍未相应改善。随着人口老龄化趋势的加剧,在 70 岁及以上的老年人中,死于下呼吸道感染的绝对人数持续增加^[2]。抗菌药物管理旨在通过合理使用现有抗菌药物来保持其有效性。临床医生需根据感染部位、疾病严重程度、合并基础疾病情况、既往抗菌治疗历史及当地病原体流行情况和耐药性等分析最可能的病原并评估耐药风险,选择恰当的抗菌药物和给药方案,及时实施初始经验性抗感染治疗。目前,合理使用抗菌药物仍具有很大的挑战性,这主要是因为缺乏可靠的临床症状、体征及检测指标来准确预测细菌感染,特别是老年人症状、体征往往不典型;而抗菌药物过度使用则会导致其耐药性、相关并发症及医疗成本增加。

一、急性上呼吸道感染

70%~80% 的急性上呼吸道感染由病毒引起,无需抗菌治疗即可自行消退。细菌性感染仅占 20%~30%,以溶血性链球菌最多见,其次为流感嗜血杆菌、

肺炎链球菌和葡萄球菌等,酌情选用适当的抗菌药物,如青霉素类、一代或二代头孢菌素类、大环内酯类。然而,使用抗菌药物治疗上呼吸道感染尚存在争议。关于呼吸道感染延迟使用抗菌药物的系统性综述发现,延迟抗菌药物处方策略相较于立即使用抗菌药物,急性上呼吸道感染的抗菌药物使用明显减少,而对临床结局和症状控制并无影响。与立即使用抗菌药物相比,延迟使用抗菌药物导致其使用显著减少[OR = 0.04, 95% CI 0.03~0.05]。患者满意度倾向于延迟使用而不非使用(OR = 1.49, 95% CI 1.08~2.06),而延迟使用抗菌药物和立即使用抗菌药物的患者满意度无显著差异(OR = 0.65, 95% CI 0.39~1.10)^[3-4]。这些结果提示初级卫生保健机构对急性上呼吸道感染的处理建议不使用抗菌药物,症状未缓解时再考虑使用。当临床医生对不使用抗菌药物没有信心时,延迟使用策略可能是一种可接受的妥协,以显著减少抗菌药物的不必要使用,从而减少抗菌药物的耐药性,同时保证患者的安全性和满意度。

二、急性支气管炎

急性支气管炎是初级卫生保健机构处方抗菌药物的主要适应证之一。与急性上呼吸道感染类似,由于大多数呼吸道感染由病毒引起,因此很少需要抗菌药物治疗。在一项关于成人下呼吸道感染的研究中,68% 的患者获得了病因学诊断,其中病毒检出率高达 63%,细菌检出率仅为 26%。最常见的病毒是鼻病毒,其次是流感;最常见的细菌是肺炎链球菌^[5]。在这一患者群体中,不必要的抗菌药物处方的原因通常是对症状持续时间的错误预期,尤其是咳嗽。排除严重并发症后,急性咳嗽应以症状为导向治疗。在严重并发症风险增加的患者群体中,尚缺乏指导抗菌药物

治疗的可靠指标。迄今为止进行的临床研究并未提供可靠的指标来区分哪些急性支气管炎患者可能受益于抗菌药物治疗。降钙素原的测定也未能够在前瞻性研究中显示出任何明确的益处^[6]。目前尚不清楚合并多种基础疾病的老年人在多大程度上可以从抗菌药物治疗中获益。在 2007 年的一项回顾性研究中,老年患者似乎从下呼吸道感染的早期抗菌药物治疗中获益而降低肺炎发病率,但该研究不能排除方法学偏倚^[7]。抗菌药物可缩短咳嗽及感觉不适的时间。然而,抗菌药物组与安慰剂组在改善临床结果方面并无差异^[8]。临床医生应认识到急性支气管炎通常是自限性的,免疫功能正常的患者通常不需要抗菌药物治疗,应在初级卫生保健机构中促使这些患者避免使用抗菌药物。

三、社区获得性肺炎(CAP)

CAP 至今仍是全球范围内严重的医疗问题,是感染相关死亡的主要病因。大约 40% 的患者需要住院治疗,轻症患者在门诊进行诊断和治疗,其中部分患者可能在急诊科接受初步诊断和治疗。大部分门、急诊患者并无微生物学诊断,这意味着大多数抗菌治疗是经验性的。越来越多关于 CAP 病原学的研究表明,大约 15%~40% 的 CAP 由单独的病毒感染引起^[9]。因此,对所有 CAP 患者提供经验性抗菌治疗会使无细菌感染患者增加抗菌药物相关不良反应的风险及医疗负担,而可能并不增加临床获益。

选择抗菌药物要参考其药代/药效学特点,对于时间依赖性抗菌药物(如青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类),其杀菌能力在 4~5 倍最小抑菌浓度(MIC)时基本达到饱和,血清药物浓度超过 MIC 时间是决定疗效的重要因素,根据半衰期 1 天内多次给药可获得更好的临床疗效。而浓度依赖性抗菌药物(如氨基糖苷类、喹诺酮类)的杀菌效果随药物浓度升高而增加,药物峰浓度越高效果越好,因此通常每天 1 次用药,可增加药物活性,减少耐药的发生,并降低药物相关不良反应的风险。

非典型病原体感染尤其是肺炎支原体在 CAP 中占据重要地位。在典型细菌感染中,肺炎链球菌仍是最常见的病原体,其他常见细菌还包括流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌及肠杆菌。无论是肺炎支原体还是肺炎链球菌,对大环内酯类的高耐药率是我国 CAP 病原体有别于其他国家的重要特点。我国 CAP 指南建议对于门诊治疗的轻症患者尽量选用口服生物利用度好的口服抗菌药物,如阿莫西林或阿莫西林/克拉维酸,无基础疾病的青壮年患者或考虑非典型病原体感染者可口服多西环素或米诺环素。大环内酯类药物仅用于耐药

性较低地区的经验性抗菌治疗,耐药性较高地区或药物过敏、不耐受患者考虑呼吸喹诺酮类^[10]。2019 年美国胸科学会(ATS)/美国感染性疾病学会(IDSA)指南与我国 CAP 指南类似,推荐阿莫西林或多西环素作为无合并症患者门诊治疗 CAP 的首选药物。只有当肺炎链球菌对大环内酯类药物的耐药性 < 25% 时,才可选择大环内酯类单药治疗。对于有合并症的患者,建议阿莫西林/克拉维酸和大环内酯类联合治疗或呼吸喹诺酮单药治疗^[11]。

对于需住院治疗的无合并症青壮年患者,初始经验性抗菌药物选择青霉素或其酶抑制剂复合物、二代或三代头孢菌素单药或联合多西环素、米诺环素或大环内酯类,或呼吸喹诺酮单药治疗;有合并症或老年患者选择青霉素/酶抑制剂、三代头孢菌素或其酶抑制剂复合物、厄他培南等碳青霉烯类单药或联合大环内酯类,或呼吸喹诺酮单药治疗;需入住 ICU 的重症 CAP 患者选择青霉素/酶抑制剂、三代头孢菌素/酶抑制剂、碳青霉烯类联合大环内酯类或呼吸喹诺酮治疗。年龄 ≥ 65 岁或有基础疾病(如心、脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾衰竭、糖尿病等)的住院 CAP 患者需考虑肠杆菌科细菌感染可能,并评估产广谱 β -内酰胺酶(ESBL)菌感染风险,高风险患者经验性治疗可选择哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头霉素类或碳青霉烯类抗菌药物;有铜绿假单胞菌感染风险的 CAP 患者则需经验性选择具有抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类、喹诺酮类、氨基糖苷类药物。有误吸风险的 CAP 患者应优先选择青霉素/酶抑制剂复合物、莫西沙星、碳青霉烯类等有抗厌氧菌活性的药物,或联合应用奥硝唑、克林霉素等。

初始经验性治疗应在 CAP 诊断明确后尽早开始以改善疗效、降低病死率、缩短住院时间。一旦获得病原学结果,即可参考体外药敏试验结果进行目标性抗感染治疗。抗感染治疗一般可于体温正常 2~3 天且呼吸道症状明显改善后停药,具体疗程因感染病原体类型、病情严重程度、并发症而异,而不应以肺部影像吸收程度而作为停用抗菌药物的指征。

在 3.3%~6.0% 需要住院治疗的 CAP 患者中发现了多重耐药菌,包括铜绿假单胞菌、产 ESBL 肠杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等^[12-13]。传统上认为鲍曼不动杆菌往往引起医院获得性感染。最近,包括我国在内的多个国家都报道了鲍曼不动杆菌引起的 CAP 病例,但社区获得性分离株比医院分离株更不可能产生多重耐药^[14]。过量饮酒、吸烟、慢阻肺、肾脏疾病和糖尿病是社区获得性鲍曼不动杆菌 CAP 的危险因素。免疫受损宿主也越来越多见,18% 需住院治疗的 CAP

患者至少存在一种免疫功能低下的危险因素。免疫功能低下的患者更易感染机会性病原体 and 多重耐药细菌^[15-16]。研究表明,初始抗菌药物治疗不适当的窄谱治疗与死亡风险增加有关,而初始抗菌药物治疗不适当的广谱治疗也与死亡风险增加有关。适当的抗菌药物治疗时间也是抗菌药物管理的一个重要方面,因为不必要的延长抗菌药物疗程与不良结局和多药耐药菌的发展有关^[17-18]。早期识别以及快速诊断致病微生物,在排除使用广谱抗菌药物治疗的特定微生物方面具有敏感性,有助于抗菌药物的快速降阶梯^[19]。

四、慢阻肺急性加重与支扩合并感染

感染是慢阻肺恶化的主要诱因,约 50% 的慢阻肺急性加重由呼吸道病毒引起,常见的病毒包括鼻病毒、流感病毒等,细菌感染占 25%~40%,以流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌常见^[20]。随着慢阻肺严重程度的增加,铜绿假单胞菌感染的风险也在增加。对于所有慢阻肺急性加重患者,均应评估感染相关指标和抗菌治疗指征。脓性痰是判断下呼吸道细菌负荷升高最敏感的指标。慢阻肺急性加重抗菌治疗的临床指征为:同时具备呼吸困难加重、痰量增加和脓性痰 3 个主要症状,具备脓性痰和另一主要症状,或需有创或无创机械通气治疗^[21]。初始抗菌治疗应覆盖常见的病原体,存在铜绿假单胞菌危险因素和预后不良危险因素的患者推荐使用更广谱的抗菌药物方案。如呼吸困难改善和脓性痰减少提示治疗反应好,推荐抗菌疗程为 5~7 天。

抗菌药物治疗是支扩合并感染治疗的关键。经验性抗菌治疗可参考既往痰培养结果,因我国支扩患者铜绿假单胞菌分离率高,既往无痰培养结果的患者建议选用具有抗假单胞菌活性的药物。抗菌药物治疗的最佳疗程尚不确定,建议疗程为 7~14 天,并及时根据病原体检测及药敏结果和治疗反应调整抗菌治疗方案。除细菌外,病毒、真菌等其他病原体也被认为可能与支扩合并感染有关,临床医师也应重视病毒感染对初发支扩合并感染的作用,特别是对于呼吸道症状显著、总体病情较重者。

近年来广谱抗菌药物广泛应用导致耐药问题愈加严重,难治性和重症呼吸道感染亦随之增多。我们需加强抗菌药物的基础研究和临床规范使用,促进呼吸道感染抗菌药物的合理使用,避免滥用、误用,减少细菌耐药性的产生。

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [2] GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1084-1150.
- [3] Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 9(9): CD004417.
- [4] Mas-Dalmau G, Villanueva López C, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Delayed Antibiotic Prescription for Children With Respiratory Infections: A Randomized Trial[J]. Pediatrics, 2021, 147(3): e20201323.
- [5] Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care[J]. Thorax, 2006, 61(1): 75-79.
- [6] Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection [J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 236-249.
- [7] Petersen I, Johnson AM, Islam A, et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database [J]. Clin Otolaryngol, 2007, 335(7627): 982-984.
- [8] Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD000245.
- [9] Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults [J]. BMJ, 2017, 358: j2471.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [11] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7): e45-e67.
- [12] Ceccato A, Mendez R, Ewig S, et al. Validation of a Prediction Score for Drug-resistant Microorganisms in Community-Acquired Pneumonia [J]. Ann Am Thorac Soc, 2021, 18(2): 257-265.
- [13] Aliberti S, Pasquale MD, Zanaboni AM, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(4): 470-478.
- [14] Chen CT, Wang YC, Kuo SC, et al. Community-acquired bloodstream infections caused by Acinetobacter baumannii: Amatched case-control study [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2018, 51(5): 629-635.
- [15] Francesca M, Pasquale D, Sotgiu G, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(9): 1482-1493.
- [16] Hill AT. Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies [J]. Chest, 2020, 158(5): 1802-1803.
- [17] Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(4): e202899.
- [18] Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, et al. Duration of Exposure to Antipseudomonal β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(3): 261-270.
- [19] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(2): 159-177.
- [20] Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: Aetiology [J]. Thorax, 2006, 61(3): 250-258.
- [21] Committee of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD; 2022 Report [EB/OL]. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf. 2022. (2021-11-15) [2024-01-23]

(收稿日期: 2024-01-31)

(本文编辑: 周三凤)