

## • 专题笔谈 •

## 社区获得性肺炎治疗中的几个重要问题

余丹阳

## 1 初始治疗中的抗菌药物选择问题

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的初始抗菌药物治疗均为经验性治疗, 最初选择的抗菌药物恰当与否对患者 (尤其是重症患者) 的预后和总体诊疗费用均会产生很大影响, 如何在保证疗效的同时避免广谱抗生素的滥用一直是备受关注的问题。国外已有大量的流行病学研究结果证实, CAP 的致病原构成和细菌耐药情况在不同人群中是存在明显差异的, 因此, 国外的 CAP 诊治指南大多倾向于针对不同患者人群推荐不同的初始抗菌药物治疗方案<sup>[1-5, 12]</sup>。我国最近完成的两项全国性 CAP 致病原流行病学调查的结果显示, CAP 致病原的人群构成情况与国外基本一致, 在青壮年、无基础疾病、患者预后研究队列 (patient outcome research team, PORT) 评分较低的 CAP 患者中, 肺炎支原体感染更为常见; 而在老年、有基础疾病、PORT 评分较高的 CAP 患者中, 细菌尤其是革兰阴性肠道杆菌的感染比例明显升高<sup>[6]</sup>。基于上述调查结果, 在我国新版的 CAP 诊治指南中借鉴了美国胸科学会 (American thoracic society, ATS) 的患者分组方法<sup>[1, 7]</sup>, 并根据我国 CAP 常见致病菌的耐药特点对各组患者的具体治疗方案进行了适当的调整。此外, 我国新版指南以及美国感染性疾病学会 (infectious diseases society of America, IDSA)/ATS 2007 年联合发表的 CAP 指南还对特定状态下 CAP 患者易感染的病原体以及增加某些特殊细菌 (如耐药肺炎链球菌、军团菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性肠道细菌、铜绿假单胞菌等) 感染风险的危险因素进行了详细说明<sup>[7, 12]</sup>, 熟悉和掌握这些知识, 对于提高 CAP 初始抗菌药物治疗的针对性是十分有益的。

需要特别指出的是, 由于各国、各地区的社会经济发展水平参差不齐, 抗菌药物的生产能力和应用

管理水平存在差异, 抗菌药物的使用习惯也各不相同, 不同国家、不同地区的临床致病菌所面临的抗菌药物选择压力是不同的。因此, CAP 的致病原构成和常见致病菌的耐药性存在着一定的地域差别, CAP 初始经验性治疗中的抗菌药物选择也应有所不同。在北美地区, 作为 CAP 最常见的致病菌, 肺炎链球菌对青霉素的耐药率较高, 而对大环内酯类抗生素的耐药率很低, 所以, 在 2007 年美国 IDSA/ATS 联合发表的 CAP 指南中<sup>[12]</sup>, 对于既往健康且无耐药菌感染危险因素的 CAP 患者, 大环内酯类抗生素被推荐作为首选的治疗药物。然而, 在我国成人 CAP 中, 肺炎链球菌对阿奇霉素的耐药率却超过了 70%。临床医生在学习和了解发达国家的相关研究成果的时候, 应特别注意这类地域性差别, 避免在临床诊疗过程中完全照搬发达国家的诊治指南。

## 2 初始治疗后的疗效评价

进行初始治疗 48~72h 后应及时进行疗效评价, 目的是确定下一步的诊疗方案。疗效评价最重要的标准是临床表现, 这是国内外各种 CAP 诊治指南的共识。临床医生应特别注意, 血常规或胸部影像的变化往往滞后于症状的改变, 因此, 应避免单纯根据实验室化验结果或胸部影像学检查结果来判定疗效。初始治疗 72h 后症状无改善或一度改善又恶化的病例, 均应视为治疗无效, 必须从诊断、病原学、并发症以及基础疾病等方面进行全面分析, 以明确治疗失败的原因。

## 3 抗菌药物治疗的疗程

抗菌药物治疗的疗程视不同病原体、病情严重程度而异。美国 IDSA/ATS 的联合指南建议, CAP 的抗生素治疗疗程一般不得少于 5d, 应持续至无发热后 48~72h, 停药时, 与 CAP 相关的不稳定临床征象不得超过一项<sup>[12]</sup>。具体而言, 对于普通细菌性感染, 如肺炎链球菌, 用药至患者热退后 72h 即可, 对于金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属或厌氧菌等容易导致肺组织坏死的致病菌所致的感

收稿日期: 2007-06-15

作者单位: 100853 北京市, 解放军总医院呼吸科

作者简介: 余丹阳, 男, 1969 年 11 月生, 重庆市人, 医学博士, 副主任医师。Tel: 010-66939360, E-mail: dysheh@sina.com

染,建议抗菌药物疗程 $\geq 2$ 周。对于非典型病原体,疗程应略长,如肺炎支原体、肺炎衣原体感染的建议疗程为10~14d,军团菌感染的疗程建议为10~21d<sup>[7]</sup>。需要特别强调的是,不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征<sup>[7]</sup>。

#### 4 各类抗生素在CAP经验性治疗中的应用价值

**4.1  $\beta$ -内酰胺类抗生素在CAP经验性治疗中的应用价值** 肺炎链球菌对青霉素耐药性增加是一个全球性的趋势。最近,亚洲耐药致病原监测网(Asian network for surveillance of resistant pathogens, ANSORP)的研究结果显示<sup>[8]</sup>,亚洲地区肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)已高达51.7%,其中,在我国周边包括日本、韩国、越南、斯里兰卡等国均超过了60%,个别国家甚至高达90%,即使在许多欧美发达国家,肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)也大都超过了30%。因此,以美国ATS指南为代表,一些欧美国家的CAP诊治指南已不再推荐青霉素或第一代头孢菌素作为CAP经验性治疗的一线药物。比较而言,我国肺炎链球菌对青霉素的耐药率近年虽有增高趋势,但整体上尚处于较低水平。最新公布的全国性多中心成人CAP致病原流行病学调查的结果显示,肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)仅20.3%,其中高水平耐药菌株( $MIC \geq 2mg/L$ )只有2.9%<sup>[6]</sup>,而对于青霉素中介的肺炎链球菌所引起的CAP,青霉素、氨基青霉素、第一代头孢菌素增大用药剂量仍然有效,因此,青霉素、氨基青霉素、第一代头孢菌素在我国的成人CAP的经验性治疗中仍然具有应用价值,在我国新版CAP诊治指南中,此类抗生素仍然被列为青壮年、无基础疾病CAP患者的一线治疗药物<sup>[7]</sup>。

第二、三代头孢菌素对普通的 $\beta$ -内酰胺酶比较稳定,对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌目前仍然保持了很好的抗菌活性,此外,大多数第二代头孢菌素和头孢曲松、头孢噻肟等第三代头孢菌素对青霉素中介肺炎链球菌均有很好的抗菌活性,其中,头孢曲松、头孢噻肟对青霉素耐药肺炎链球菌的敏感率也可保持在50%以上。因此,第二、三代头孢菌素在细菌性CAP的治疗中占有十分重要的地位。需要注意的是,头孢曲松、头孢噻肟以及第二代头孢菌素对假单胞菌均无抗菌活性,因此,对有铜绿假单胞菌感染危险因素的CAP患者,不宜选用此类药物,而应选用其他具有抗假单胞菌活性的 $\beta$ -内酰胺药物,

如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南等。

**4.2 大环内酯类抗生素在CAP经验性治疗中的应用价值** 大环内酯类抗生素的高耐药率是我国肺炎链球菌有别于其他国家的另一个重要耐药特性<sup>[8]</sup>。在美国、加拿大和英国,肺炎链球菌对红霉素的耐药率迄今为止仍低于30%,而且其耐药主要由mefA基因介导,M型耐药表型较为常见(对14、15元环大环内酯类抗生素低水平耐药,而对16元环大环内酯类抗生素、克林霉素和链阳菌素B敏感),因此这些国家的CAP诊疗指南均主张将大环内酯类抗生素作为经验性治疗的一线药物,我国1999年版的CAP诊治指南也将大环内酯类抗生素列为CAP经验性治疗的一线药物之一。但是,根据中国细菌耐药监测研究组2003年公布的调查结果,我国肺炎链球菌对红霉素的耐药率已经高达73.3%<sup>[9]</sup>,在最近完成的成人CAP流行病学调查中,肺炎链球菌对阿奇霉素的耐药率也高达75.4%<sup>[6]</sup>。不仅如此,我国肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药水平也远高于上述各国,由ermB基因介导的内在型耐药(cMLS,对红霉素的耐药水平较高,对林可霉素类和链阳菌素B呈交叉耐药)非常普遍<sup>[10]</sup>,在多项研究报告中,大环内酯类抗生素对肺炎链球菌的MIC<sub>50</sub>均达到了256mg/L,这显然大大降低了大环内酯类抗生素在我国CAP中的临床应用价值。根据我国的实际情况,在成人CAP患者的初始经验性治疗中,大环内酯类抗生素主要适用于以下情况:(1)年龄 $< 65$ 岁、无基础疾病或耐药菌感染的危险因素、无明确细菌感染征象、只需在门诊治疗的轻中症CAP患者,可以考虑单用新大环内酯类抗生素治疗;(2)住院治疗的中、重症CAP需要同时覆盖细菌与非典型致病原,可联合使用大环内酯类抗生素和 $\beta$ -内酰胺类抗生素。

**4.3 新喹诺酮类药物在CAP经验性治疗中的应用价值** 左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星等新喹诺酮类药物已经在我国投入临床应用。从药效学方面来看,此类药物单药即可同时覆盖CAP常见的致病菌和非典型致病原。对CAP常见致病菌,新喹诺酮类药物的敏感率和体外抗菌活性均优于青霉素和大环内酯类抗生素,根据我国最新的流行病学调查结果<sup>[6]</sup>,左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星对肺炎链球菌的敏感率分别为94.2%、94.2%和95.7%,MIC<sub>50</sub>分别为2mg/L、0.5mg/L和0.25mg/L,对流感嗜血杆菌的敏感率分别为100%、96.6%和98.3%,

MIC<sub>90</sub>分别为 0.5 mg/L、0.25 mg/L 和 0.5 mg/L；对非典型致病原，国外报道，新喹诺酮类药物对肺炎支原体和肺炎衣原体的杀菌作用与大环内酯类抗生素相似，对嗜肺军团菌的杀菌作用甚至还要优于大环内酯类抗生素。在药代动力学方面，新喹诺酮类药物组织穿透力强、肺组织浓度高，而且过敏反应少见、半衰期长、口服生物利用度高，临床应用方便。在 CAP 的经验性治疗中，除少数有铜绿假单胞菌感染高危因素的患者外，新喹诺酮类药物单药应用的疗效理论上可达到 β-内酰胺类抗生素与大环内酯类抗生素联合应用的效果，但患者依从性更好，药效经济学方面可能也更有优势。在 2007 年美国 IDSA/ATS 联合发表的 CAP 指南中，对于有合并症、免疫功能受损、接受免疫抑制剂治疗、3 个月内接受过抗菌药物治疗或存在其他多药耐药肺炎链球菌感染危险因素的门诊 CAP 患者，以及不需要入住重症监护病房的普通 CAP 住院患者，左氧氟沙星、吉米沙星和莫西沙星等喹诺酮类药物已经被推荐作为一线治疗药物<sup>[11]</sup>。

使用新喹诺酮类药物的主要顾虑是其耐药和交叉耐药问题，类似我国大肠杆菌对环丙沙星耐药率快速攀升的现象是否会在新喹诺酮类药物广泛应用之后出现，一直是人们密切关注的问题。一些国家曾经制订了较为严格的指征来限制其使用范围，以延长其有效使用周期。喹诺酮类药物的毒副作用是另一个备受关注的问题。事实上，在喹诺酮类药物的研发过程中，已经有相当多的品种因毒副作用而终止了临床研究或撤出了市场，目前正在临床应用的某些品种也曾经诱发过非常严重的不良反应，例如 QT 间期延长导致心跳骤停、低血糖昏迷、休克等，其他见诸于公开报道的严重不良反应还包括光敏感、肌腱断裂、肝损害以及眩晕、抽搐等中枢神经系统毒性作用等。此外，喹诺酮类药物具有潜在致畸作用，并可影响幼年动物的骨关节发育，孕妇及儿童不宜应用此类药物。因此，尽管近年来绝大多数国家和地区的肺炎链球菌对新喹诺酮类药物的耐药率仍然很低，莫西沙星等新喹诺酮类药物体外选择肺炎链球菌耐药突变株的几率较小<sup>[12]</sup>，强调合理使用新喹诺酮类药物、避免滥用仍然是非常必要的。

参考文献

[1] American Thoracic Society. Guidelines for the manage-

ment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163:1730-1754.

[2] Macfarlane JT, Boswell T, Douglas G, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 2001, 56 (Suppl 4): IV 1-64.

[3] Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2000, 31: 347-382.

[4] Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 1405-1433.

[5] BTS Pneumonia Guidelines Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults-2004 update. <http://www.brit-thoracic.org/guidelines>. Published on BTS website on 30 April 2004.

[6] 刘又宁, 赵铁梅, 陈民钧, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 3-9.

[7] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 651-655.

[8] Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP Study). *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 2101-2107.

[9] 李家泰, Weinstein AJ, 杨敏. 中国细菌耐药监测研究. *中华医学杂志*, 2001, 81: 8-15.

[10] Zhao T, Fang X, Liu Y. Resistance phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Beijing and Shenyang, China. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 4040-4041.

[11] 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. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: S27-S72.

[12] Blondeau JM, Zhao X, Hansen J, et al. Mutant prevention concentration of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 433-438.