

示,给药末期及恢复期结束,个别指标如 GLU、AST、BUN、TG、CK、Na⁺ 和 Cl⁻ 与对照组比较偶有统计学差异,但均在本安全评价中心背景值或参考文献正常值范围内^[5],故这些变化无毒理学评价意义。给药末期,柴连感冒颗粒中、大剂量组 T-CHO 低于溶媒对照组,但柴连感冒颗粒中剂量组测定值在正常值范围内,柴连感冒颗粒大剂量组测定值略低于正常值范围,该变化可能为大剂量柴连感冒颗粒对雄性大鼠摄食量有短暂抑制作用而引起的动物营养不良所致,但恢复期可恢复正常。提示大剂量柴连感冒颗粒可能对脂代谢有可逆性影响。

脏器系数检查结果显示,连续给药 31 d,柴连感冒颗粒大剂量组雌性大鼠胸腺系数低于溶媒对照组,停药 14 d,柴连感冒颗粒小剂量组雌性大鼠子宫系数高于溶媒对照组,柴连感冒颗粒大剂量组雄性大鼠脑系数高于溶媒对照组,上述变化差异较小,且无明显剂量相关性,故与供试品无关。连续给药 31 d,柴连感冒颗粒大剂量组肝系数和肾上腺系数高于溶媒对照组,结合血液生化和组织病理学检查结果,均未见相关组织异常改变,且停药后可恢复正常,故这些变化应无毒理学评价意义。

组织病理学检查结果显示,给药末期和恢复期各组

个别脏器病变例数和病变程度无差异,考虑为大鼠的自发性病变,与柴连感冒颗粒无关,其余脏器未见异常。

综上所述,在本实验条件下,柴连感冒颗粒对大鼠重复灌胃给药 31 d,45.0 g · kg⁻¹ 时会导致雄性大鼠体重质量增长减缓、给药初期摄食量减少,胆固醇降低,停药后逐渐恢复;柴连感冒颗粒对大鼠重复灌胃给药 31 d 无毒反应剂量为 24.0 g · kg⁻¹,相当于临床拟用剂量的 28 倍。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局.中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则[S].国家食品药品监督管理总局,2005:1-18.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.药物重复给药毒性研究技术指导原则[S].国家食品药品监督管理总局,2014:53-64.
- [3] 谢恩 C.加德.药物安全性评价[M].北京:化学工业出版社,2005:202-211.
- [4] 苏晓欧,戴益民,弓雪莲,等.毒性试验中 SD 大鼠常见自发性病变[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):518.
- [5] 贺学英,王辉,汤菊莉,等.SD 大鼠血液生化指标正常区间初步建立[J].医疗装备,2015,6(2):13-15.

抗菌药物在呼吸系统感染中的合理选用

余凤姣,陶晓南

(华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科,武汉 430022)

摘要 我国不合理用药情况仍然严重,其中抗菌药物不合理使用率高,滥用情况突出,远远超过世界卫生组织(WHO)规定的每百人每天不超过 40DDD 的标准。呼吸系统感染是临床常见病及主要并发症之一,抗菌药物在呼吸科使用频率高。为促进抗菌药物安全、有效、经济、适当使用,避免细菌耐药情况加重,规范呼吸道感染甚至全身感染的感染治疗十分重要。该文总结抗菌药物在呼吸系统感染中的选用对策及体会。

关键词 抗菌药物;呼吸系统感染;合理用药

中图分类号 R978;R56

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)03-0327-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Reasonable Selection of Antibiotics for Respiratory Infection

YU Fengjiao, TAO Xiaonan (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT The irrational use of drugs in China is still serious. Moreover, the abuse of antibiotics is a prominent problem, and the usage of antibiotics is far exceeding the standard established by WHO, which is no more than 40 DDD (daily drug dose, DDD) per 100 people per day. Respiratory infection is one of the common clinical diseases and one of major complications. The use of antibiotics is essential for respiratory diseases. In order to promote the safe, effective and economical use of antibiotics and to avoid bacterial resistance, it is very important to standardize the anti-infective treatment for respiratory infections and systemic infections. This article summarizes the selection strategies and experience of the "six appropriate" use of antibiotics in respiratory infections for reference.

KEY WORDS Antibiotics; Respiratory infection; Rational drug use

“合理用药”概念最早于 1985 年肯尼亚内罗毕合理用药专家会议上,由世界卫生组织(WHO)提出,其定义为:“合理用药要求患者接受的药物适合其临床需要,药物的剂量符合其个体需要,疗程足够,药价对患者及其社区最为低廉”^[1]。简言之,合理用药就是安全、有效、经济、适当地使用药物。

据 WHO 提供的资料,全球约三分之一患者死于不合理用药。我国每年因误诊和不合理用药造成的死亡总数约 20 万例,其中抗菌药物不合理使用占比很高。我国抗菌药物应用普遍,合理使用率约 50%,住院患者抗菌药物使用人数及使用份数均远超 WHO 规定的每百人每天不超过 40DDD 的标准^[2]。

呼吸系统感染作为临床常见病及主要并发症之一,其病原体主要有病毒、细菌、支原体、衣原体、立克次体、结核分支杆菌、真菌等,抗菌药物在呼吸科常用药中占很大比例。鉴于我国抗菌药物使用现状及不合理用药的危害,为提高细菌性感染治疗水平,保障用药安全,减少细菌耐药性,笔者从临床角度阐述抗菌药物在呼吸系统感染中的合理使用原则。

如何做到合理使用抗菌药?基本原则是在安全的前提下确保有效,明确抗菌药物使用指征,针对病情选用合适的药物、恰当的剂量,采取正确的给药途径、使用频次,安排好适当的疗程以及恰当的停药节点。运用个体化治疗方案,无固定方案套用,其中至关重要的问题是合理选择与合理使用。

1 恰当的呼吸系统感染指征是抗菌药合理使用的前提

所谓呼吸系统感染的临床征象,即或有发热表现,或有呼吸系统症状,如咳嗽、咯痰,尤其是可见脓性有痰,同时合并相关体征,如肺部可及湿性啰音,血常规提示白细胞增高,尤其以中性粒细胞比例增高更有临床意义,同时可有 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等指标异常,痰检阳性等, X 线胸片或 CT 提示有支气管或肺部感染表现;其中白细胞升高要排除许多非感染情况,如剧烈运动后、抽

搐如癫、情绪紧张、怀孕和分娩、麻醉和给予肾上腺皮质激素等。出现以上状况常提示有呼吸系统细菌感染。对于细菌和病毒性感染,尤其是腺病毒感染及不明原因发热的区别,可能需要借助新的判断方法,除了传统的白细胞计数(white blood cell count, WBC)、绝对中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、CRP、PCT 及相应组合的共同判断外,人嗜中性粒细胞脂促成素(human neutrophil lipocalin, HNL)^[3]、蛋白质宿主标记物包括肿瘤坏死因子相关的诱导凋亡的配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)、干扰素 γ 诱导蛋白-10(interferon gamma-induced protein-10, IP-10)、CRP^[4] 检测及组合分析等可能是很好的甄别方法之一。在细菌感染中, HNL 释放显著增加,而在病毒感染或健康对照组中 NHL 无明显变化或者升高不明显; TRAIL、IP-10 在病毒感染时表达增高,在细菌感染时表达减少,而 CRP 在病毒感染与细菌感染时的表达与 TRAIL、IP-10 相反。有条件者,应尽量检测病原体基因组。目前由于其费用高昂及难以快速确定,使其在临床运用受限,但在临床科研上不失为一个好方法。

呼吸科门诊中,部分上呼吸道感染患者常有咳嗽、咯痰、咽喉不适、鼻塞流涕,可伴有发热、头痛。遇到这样的患者是否选用抗菌药?首先仍然需要明确诊断,即是否有细菌感染。虽然门诊需要快速判断,不必做痰检查,但仍然可以完善血常规、CRP、胸部 X 线平片等基本检查,再结合循证概率及临床经验,初步判断是否存在细菌感染。上呼吸道感染多由病毒感染引起,其中约 50% 由鼻病毒引起^[5],可有一部分病例继发细菌感染。而上呼吸道感染中普通感冒约占 67.7%,其主要病原体为病毒,其中以鼻病毒(30%~40%)和冠状病毒(10%~15%)为主^[6]。根据上述临床表现与循证资料(上述血检查指标基本正常)考虑患者的症状是由病毒感染所致,没有必要选择抗菌药物。

也有一些学者提出对急性呼吸道感染延迟使用抗菌药的处方策略,即为急性呼吸道感染患者提供抗菌药物处方,但建议其延缓使用抗菌药物。一项关于对建议延迟使用抗菌药物的临床结果、抗菌药物使用、抗菌药物耐药、花费及患者满意度的荟萃分析^[7]提示,急性呼吸道感染患者的延迟抗菌药物策略与即时抗菌药物策略相比,两者在症状控制和并发症方面无差异,但前者可明显降低抗菌药物使用率。如果临床医生对不使用抗菌药物的策略没有信心,延迟使用抗菌药物策略可能是一个折衷的方案。

因此,判断是否存在呼吸系统细菌感染是选用抗

收稿日期 2018-04-08 修回日期 2018-05-21

作者简介 余凤姣(1992-),女,重庆人,在读硕士,主要研究方向:肺部感染与呼吸系统慢性疾病。ORCID:0000-0002-9408-4481, E-mail: M13628474986@163.com。

通信作者 陶晓南(1957-),男,主任医师,教授,硕士生导师,主要研究方向:肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等呼吸系统慢性疾病的诊治。E-mail: taoxn2004@163.com。

菌药物的前提条件。没有明确感染指征而用药导致临床许多抗菌药物滥用。作为一名拥有抗菌药物处方权限的医生,严格掌握抗菌药物使用适应证是基本要求。对于病毒性感染无继发细菌感染者,或者发热原因不明且感染征象不明显者,不宜立即采用抗菌药物治疗,同时应严格控制预防用抗菌药物范围^[8]。

2 恰当地选择抗菌药物种类是合理治疗的基础

在明确呼吸系统有细菌感染指征的前提下,选取恰当的抗菌药物,是直接关系到抗感染疗效成败的重要基础。怎样做到合理选择恰当的抗菌药物种类呢?

第一,充分掌握用于呼吸系统感染的各种抗菌药物的抗菌谱及药物敏感度。药物的抗菌谱基本固定,有广谱窄谱之分;敏感度及耐药率可以参考每年全国药物耐药监测网的年度报告,最好有本地区本单位的年度呼吸道感染细菌流行病学调查及耐药率统计,其参考价值更大。如我国最新统计的医院内肺炎链球菌耐药率很高,常表现为多重耐药(对≥3种抗菌药物耐药),不同地区监测到的肺炎链球菌多重耐药率有差异^[9-13]。因此,在考虑肺炎链球菌感染时,应根据全国特别是本地区流行病学资料,同时根据感染疾病的严重程度及致病菌敏感度,结合既往处理感染性疾病的

经验选取相应抗菌药物治疗。中华医学会呼吸病学会在2016年发布的《社区获得性肺炎诊疗指南》列出常见呼吸道感染致病菌及初始选用的抗菌药物可供参考,见表1^[14]。其他类型的呼吸系统感染常见病原菌及抗菌药物的选择参见文献^[15-17]。

对于社区获得性感染,由于病原学诊断困难,难以立即获取病原学结果,可参考既往流行病学数据,根据临床表现及其他辅助检查等结果做出判断,收集标本送检后应早期行经验性抗感染治疗;对于医院获得性感染,由于感染病情危重,多为耐药菌株所致,应早期经验性抗感染治疗,并及时获取药敏结果转为目标性治疗,根据培养或药敏结果,选择继续现有方案或换用抗菌药物。

第二,掌握抗菌药物不良反应。抗菌药物常见不良反应包括肝、肾、神经系统、耳毒性、胃肠道反应、变态反应及二重感染等,个别药物可出现对牙齿的影响、灰婴综合征、赫氏反应等^[18]。因此,应根据患者情况选择与避免使用相关抗菌药物。用药中注意观察与辨别患者出现的症状是感染所致还是药物不良反应表现。

第三,根据抗菌药物的药动学特点选择。包括药物吸收、分布、排泄与代谢特点。因为肺部血流丰富,

表 1 社区获得性肺炎常见病原体及初始治疗选药			
Tab.1 Common pathogens for community-acquired pneumonia and initial drug selection			
患者类别	用药推荐		
	患者状态	常见感染病原菌	选择药物
门诊治疗(推荐口服药)	无基础疾病青壮年	肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体等	①氨基青霉素、青霉素类/酶抑制剂复合物;②第一代、第二代头孢菌素;③四环素类;④呼吸喹诺酮类;⑤大环内酯类
	有基础疾病或老年人(年龄≥65岁)	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、需氧革兰阴性(G ⁻)杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌等	①青霉素类/酶抑制剂复合物;②第二代、第三代头孢菌素(口服);③呼吸喹诺酮类;④青霉素类/酶抑制剂复合物、第二代头孢菌素、第三代头孢菌素联合四环素类/大环内酯类
需入院治疗、但不必收住ICU(可选择静脉或者口服给药)		肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合菌(包括厌氧菌)、需氧G ⁻ 杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、衣原体、呼吸道病毒等	第二代头孢菌素单用或+大环内酯类;呼吸喹诺酮类;β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂单用或联合大环内酯类;头孢噻肟或头孢曲松单用,或联合大环内酯类
需入住ICU(推荐静脉给药)	无铜绿假单胞菌感染危险因素	肺炎链球菌、需氧G ⁻ 杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	头孢噻肟或头孢曲松+大环内酯类;呼吸喹诺酮类+氨基苷类;β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂联合大环内酯类;碳青霉烯类+大环内酯类
	有铜绿假单胞菌感染危险因素	铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、需氧G ⁻ 杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	①具有抗假单胞菌活性的β-内酰胺类;②有抗假单胞菌活性的喹诺酮类;③具有抗假单胞菌活性的β-内酰胺类联合有抗假单胞菌活性的喹诺酮类或氨基苷类;④具有抗假单胞菌活性的β-内酰胺类、氨基苷类、喹诺酮类三联联合

所以呼吸系统感染时主要重视药物的吸收度及排泄途径。口服抗感染治疗时应选择口服吸收完全的藥物,如克林霉素、头孢氨苄、头孢拉定、头孢地尼、头孢呋辛酯、左氧氟沙星、莫西沙星、利福平、多西环素、磺胺嘧啶等,一般吸收给药量的 80%~90%^[19]。对于门诊多数轻、中度呼吸道细菌感染又无明确消化系统疾病的患者,可以选用口服吸收完全的藥物,而对于较重的呼吸道感染患者,则应该选用静脉注射方式给药,以免因其他多种原因影响药物的吸收导致疗效欠佳。了解藥物排泄途径,可以使医师在使用抗菌藥物时注意并监测患者肝肾功能损伤情况。

第四,特殊情况下考虑抗菌药物的联合应用。联合用药的目的是提高藥物疗效,降低毒性,延缓或避免耐药性的产生。抗菌藥物按作用性质可分为 4 类:繁殖期杀菌剂、静止期杀菌剂、速效抑菌剂、慢效抑菌剂。呼吸系统感染抗菌藥物联合用药预期可能产生协同、累加作用,其指征一般包括:严重的肺部感染、混合感染、抗感染药难以到达感染部位、抑制水解酶的细菌感染、需较长时间应用抗感染药且细菌对其易致抗药(如结核杆菌)等^[20]。

3 恰当的用法用量是抗菌药合理使用的重要保证

恰当的药物剂量与每日给药次数是有效治疗的重要保证,其基础是源于药物的药动学(pharmacodynamic, PK)与药效学(pharmacokinetic, PD)。基于 PK/PD 制定的抗菌治疗方案,可使抗菌藥物在体内达到最大杀菌活性、最佳临床疗效和安全性,并减少细菌耐药性的发生和发展。

根据 PK、PD 特性不同,可将抗菌药分为浓度依赖性抗菌藥物、时间依赖性抗菌藥物、时间依赖性并有抗菌药后效应抗菌药^[21]。

浓度依赖性抗菌藥物,指杀菌活力在很大范围内随藥物浓度的增大而增加的一类藥物。主要参数为游离药物的药时曲线下面积(area under curve, AUC)与最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值(AUC/MIC)及游离药物的血药峰浓度(C_{\max})与最低抑菌浓度(MIC)的比值(C_{\max}/MIC)。这类抗菌藥物疗效的关键是提高藥物浓度即给药剂量,一般给药时间间隔一天一次,但需要注意的是藥物毒性与峰值浓度相关,故一天一次给药剂量越大不良反应也越明显,有条件时应进行血药浓度监测,以保证其安全性。临床呼吸系统感染常用代表藥物有氨基苷类、喹诺酮类抗菌药,其他还有两性霉素 B、达托霉素、甲硝唑等。以呼吸系统感染常使用的喹诺酮类藥物为例,对肺炎链球菌的有效 AUC/MIC 为 35,预防耐药 AUC/MIC 为

100;选用左氧氟沙星,其相应的给药方案每日剂量 500 mg 时, AUC/MIC 为 25~42,剂量为 750 mg·d⁻¹ 时, AUC/MIC 为 55~88;而莫西沙星每日只需给药 400 mg, AUC/MIC 可达 148~240^[22],远远超过其对肺炎链球菌有效及预防耐药所需要的 AUC/MIC 值。

时间依赖性抗菌藥物,指血浆藥物浓度超过 4 倍最低抑菌浓度(MIC)时,杀菌效应便达到了饱和的程度,再继续增加血药浓度,其杀菌效应不会再增加的一类藥物。主要参数为游离藥物浓度高于 MIC 的时间占给药间期的百分比(%fT > MIC)。此类抗菌藥物无首次接触效应,当浓度低于 MIC 时,不能抑制细菌生长,浓度达到 MIC 时,可有效杀灭细菌。在临床上呼吸系统感染时常用的一线用药如 β -内酰胺类、大环内酯类、林可霉素类、恶唑烷酮类、氟胞嘧啶等是为此类抗菌藥的代表药,一般给药方案为每 6~8 h 给药 1 次,尽量延长血药浓度超过 MIC 的时间,使 24 h 内血药浓度高于致病菌的 MIC 时间(T>MIC)至少达到 40%~50%。不同类别抗菌藥物其 %fT>MIC 靶值不同,同一藥物对不同细菌的 %fT>MIC 靶值不同。一般推荐日剂量分多次给药和(或)延长滴注时间的给药方案,延长滴注时间优化 β -内酰胺类的给药方案需要关注抗菌藥物在输液中的稳定性,对于不稳定的时间依赖性抗菌藥物可考虑增加给药频次^[23]。以碳青霉烯为例,其治疗有效要求如亚胺培南,每次 1.0 g 每天 8 h 给药一次,其 %fT>MIC 达到 40%,可以得到满意的临床疗效,同时细菌被清除的时间缩短,而且被清除的速率也明显加快^[24]。

时间依赖性并有抗菌藥物后效应的抗菌药,常用的有替加环素、利奈唑胺、阿奇霉素等,评估此类抗菌藥的参数主要为 AUC/MIC,一般推荐日剂量分两次给药。

当然,根据 PK/PD 分类的抗菌藥的指导参数并不是绝对的,如呼吸内科常用的阿奇霉素,尽管其分类为时间依赖性抗菌药,但用浓度依赖性抗菌藥评价指标 AUC/MIC 其效果可能更为可靠;阿米卡星,尽管其具有浓度依赖性抗菌藥特征,但用 $C_{\max}>MIC$ 这一参数评价其效果很差,可能需要更好的方法帮助选择抗菌藥最佳的 PK/PD 指数^[25]。

基层医院,尤其是基层医院门诊,常见医师给予呼吸道感染患者青霉素 400 万~800 万 U 静脉滴注, qd。该类处方选用藥物不合理。根据 PK、PD 分类,青霉素为时间依赖性抗菌药,其半衰期仅约 0.5 h,血药浓度会在注射后很快降低,需要一天内间断 2~4 次给药才能维持血药浓度在 MIC 值以上,以达到有效治疗目的而又不至于出现细菌耐药。因为用药频次不够,易致血

药浓度很快降低至 MIC 值以下,导致不能有效杀灭细菌,反而使细菌有机会发生突变而成为耐药菌,致感染迁延不愈,甚或发展至严重状态。

4 恰当的给药途径是抗菌药物治疗需要把握的重要环节

临床上,对于确有呼吸道感染的患者,用抗菌药物时如何选择给药途径,需要医师理性把握。

感染的严重程度及药动学决定了给药途径,同时还要顾及患者身体状况与心理活动,后者需要医师耐心询问病史、交流沟通与疏导。一般情况下轻症感染尽量选用口服制剂,这常常是针对门诊患者。对于需要住院的重症感染及全身感染患者,应选用静脉注射,静脉给药遵循“见好就收”原则,在病情好转至能口服时及时改为口服治疗,尽量做到能口服就不静脉注射,特别是可以在门诊治疗的患者。一般能在门诊治疗的患者基本是轻到中度感染,中到重度感染患者应及时收入院治疗,在门诊治疗的原则是在有效的前提下保障安全与方便。

门诊静脉用药可能带来一些不良反应,导致患者身体更加不适。如因一次输液中可能配有较多药物,容易出现明显的毒性、变态反应,甚至过敏性休克(I 型变态反应)及血清病型反应(III 型变态反应);输液速度过快可因短时间内大量增加了进入血液循环中的液体量,致使原有心肺疾病者的负担过大而导致急性心力衰竭、肺水肿等危险状况;因静脉穿刺可能致使一些药物漏出静脉外,引起静脉炎和周围组织坏死等^[26]。尽管这些不良反应在住院输液患者身上也可能发生,但有医护人员监护与否,其后果可能截然不同。

当然,对于符合门诊治疗又存在一些特殊情况的患者也可以选择静脉注射用药,如存在明显消化系统疾病完全不能耐受口服抗菌药物的患者。在与患者交流沟通时,对于有担心口服药物效果顾虑者,应告诉他们在门诊治疗口服与静脉注射用药的一些常识,这样会打消一些患者的疑虑,配合治疗。

临床上有用吸入抗菌药物治疗特殊肺部疾病的方式,包括肺部感染的治疗,如三种抗结核药物按一定比例雾化吸入有效防止口服抗结核药物效率低下等问题^[27];甘露醇和环丙沙星联合雾化吸入为治疗慢性肺部感染因产生生物膜对抗菌药产生抗药性提供新的策略^[28]。当肺部感染是由泛耐药或全耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等所致时,可考虑在全身抗菌治疗的基础上联合吸入治疗,以增加肺组织浓度,提高疗效。雾化吸入抗菌药物多选择黏膜不吸收且局部组织浓度较高的药物,目前主要采用的有氨基苷类(妥布霉素、

阿米卡星)和多黏菌素 E^[23]。当然,不同给药途径及给药剂量决定了整个抗感染治疗的疗程。

5 恰当的疗程及治疗终点是合理使用抗菌药的保障

一般的感染,通过抗菌治疗,待症状、体征及辅助检查指标等明显好转或恢复正常后(特别是有发热的患者热退),再继续用药 2~3 d,可考虑终止抗感染治疗,抗感染疗程一般不超过一周;轻、中度社区获得性肺炎、院内感染或病情较重的肺部感染疗程一般为 1~2 周^[14,17],此种情况 X 线片表现不应作为主要停用抗菌药物的指征,特别是有肺炎 X 线片表现可能会在感染控制后一周至一个月,甚至更长时间内才恢复正常,有时还会遗留一些增生纤维病灶,不可再当作感染而持续使用抗菌药治疗;伴免疫低下、肺脓肿者疗程可延长至 3~6 周或更长时间,视病情而定;特殊感染按特定疗程执行,如结核病等,通常疗程为半年至一年,有的甚至会持续更长时间,但要避免频繁更换或中断抗菌药物治疗。

6 在抗感染中必须兼顾恰当的综合治疗

虽然抗菌药物在肺部感染的治疗中起重要作用,但也要重视除抗菌药治疗外的综合治疗。采取综合措施,以提高机体低抗能力:如降低患者过高的体温;注意饮食营养和休息;纠正水、电解质和酸碱平衡失调;改善微循环;补充血容量;以及处理原发疾病和局部病灶,充分引流等。过分依赖抗菌药功效而忽视人体内在因素是许多抗感染治疗失败原因之一。

总之,因呼吸系统与体外环境相通,成人在呼吸过程中,外界环境中的各种微生物可进入呼吸道及肺引起各种感染性疾病。在呼吸道感染的治疗中,由于呼吸道生理特征,其小气道数量远大于大气道,小气道表面积远远超过大气道,小气道管径纤细,管壁菲薄,缺乏纤毛上皮,痰液清除能力差,加之无软骨支持而平滑肌数量较多,易受胸腔压力变化及肺容量影响等因素,在抗菌药物的选用过程中,不仅要根据病原菌选取敏感药物,而且要考虑抗菌药物在小气道中的浓度,这直接关系到抗菌药物疗效。

目前呼吸道感染常选用的抗菌药有 β -内酰胺类、喹诺酮类、大环内酯类及氨基苷类等,在经验性抗感染治疗前一定要注意留取痰、血液、分泌物等标本送培养,尽量获取病原学及药敏结果。要结合药动学及药效学情况,选用合适的剂量及给药方法,同时确定疾病的严重程度及有无并发因素,选取合适的疗程及适时停药。抗感染过程中密切关注患者一般情况、痰的变化、体征及辅助检查结果,同时要重视患者综合治疗,对于呼吸道感染伴痰多且咯痰能力差的患者,要勤吸

痰,充分引流分泌物,对于合并肺脓肿、免疫力低下的患者,应考虑延长抗菌药使用疗程,加强支持治疗,必要时外科手术干预等。

参考文献

- [1] HOGGERZEIL H V. Promoting the rational use of medicines [R]. Geneva: WHO, 2002.
- [2] 黄孟军,向欢,江荣高,等.我国抗菌药使用现状及防止不合理使用应对措施[J].中国药师,2017,20(4):732-735.
- [3] VENGE P, ERIKSSON A K, DOUHAN-HAKANSSON L, et al. Human neutrophil lipocalin in activated whole blood is a specific and rapid diagnostic biomarker of bacterial infections in the respiratory tract [J]. Clin Vaccine Immunol, 2017, 24(7): e00064-17.
- [4] ASHKENAZI-HOFFNUNG L, OVIED K, NAVON R, et al. A host-protein signature is superior to other biomarkers for differentiating between bacterial and viral disease in patients with respiratory infection and fever without source: a prospective observational study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3261-3>.
- [5] 王慧玲.鼻病毒感染研究进展[J].医学综述,2010,16(13):2032-2034.
- [6] 殷凯生.普通感冒的流行病学与疾病负担[J].中华内科杂志,2012,51(4):259-261.
- [7] SPURLING G K, DEL MAR C B, DOOLEY L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 9: CD004417.
- [8] 国家卫生计生委,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].国卫办医发[2015]43号.
- [9] 姚开伟,史伟.儿童肺炎链球菌耐药现状[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(4):252-256.
- [10] 中华预防医学会和中华预防医学会疫苗与免疫分会.肺炎球菌性疾病免疫预防专家共识(2017版)[J].中国预防医学杂志,2018,19(3):161-191.
- [11] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2016年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481-491.
- [12] 蒋浩琴,陈明亮,李天铭,等.上海地区成人患者肺炎链球菌分子流行病学的分析[J].中华检验医学杂志,2015,38(4):256-261.
- [13] 陶佳,李刚,周晓燕,等.宁夏某医院 224 株肺炎链球菌耐药性分析[J].宁夏医科大学学报,2016,38(8):918-920.
- [14] 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.
- [15] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america and the american thoracic society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 61-111.
- [16] 中华医学会重症医学分会.呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013版)[J].中华内科杂志,2013,52(6):524-543.
- [17] 翟介明.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎诊断和治疗指南(2018版)[R].福州:中华医学会,中华医学会呼吸病学分会,2017.
- [18] 杨宝峰.药理学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:392,394,370.
- [19] 李俊.临床药理学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2013:334.
- [20] 沈祥春,陈晓红.药理学[M].北京:科学出版社,2017:356.
- [21] 喻玮,郭丽华,裴云庆.抗菌药物药代动力学/药效动力学研究进展[J].中华临床感染病杂志,2016,9(4):321-329.
- [22] JORGE PARRA-RUIZ, JOS HERNANDEZ-QUERO. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of respiratory fluoroquinolones. Guideline to selection of the most appropriate fluoroquinolone [J]. Rev Esp Quimioter, 2012, 25(4): 245-251.
- [23] 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/药效学理论临床专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):409-446.
- [24] SUCHANKOVA H, LIPS M, URBANEK K, et al. Is continuous infusion of imipenem always the best choice? [J]. Inter J Antimicro Agents, 2017, 49(3): 348-354.
- [25] KITAMURA Y, YOSHIDA K, KUSAMA M, et al. A proposal of a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index map for selecting an optimal PK/PD index from conventional indices (AUC/MIC, Cmax/MIC, and TAM) for antibiotics [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 29(6): 455-462.
- [26] 张芮.临床静脉用药不良反应的分析[J].中国医药指南,2016,14(23):44.
- [27] CHAN J G, CHAN H K, PRESTIDGE C A, et al. A novel dry powder inhalable formulation incorporating three first-line anti-tubercular antibiotics [J]. Eur J Pharm Biopharm, 83(2): 285-292.
- [28] LOO C Y, LEE W H, LAURETANI G, et al. Sweetening Inhaled Antibiotic Treatment for Eradication of Chronic Respiratory Biofilm Infection [J]. Pharm Res, 2018, 35(3): 50.