

老年肺部感染抗菌药物治疗失败原因的论述

Factors that contribute to antimicrobial treatment failure in old people with lung infections

谢景超(XIE Jing-chao)

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

(The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[关键词] 老年人; 肺部感染; 抗菌药物; 抗感染治疗; 合理用药

[中图分类号] R563.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2009)02-0073-04

合理抗菌药物治疗社区肺炎(CAP)72 h 内病情可以有所控制, 但有些患者病情反而恶化, 这首先要考虑其诊断是否准确, 诊断准确者则可能由于宿主、病原菌及药物三方面问题导致治疗失败^[1]。在判断为抗菌药物治疗失败前, 首先要防止判断失误, 要防止对病情已有进步而体温下降缓慢、血白细胞及胸片好转不明显, 严重感染伴低体温或白细胞减少经有效的抗菌药物治疗后反有上升者的误判^[2]。另外, 还要注意排除退热剂及药物热对病情的医源性影响导致误判。

1 非感染性肺部疾病误诊为肺部感染

非感染性疾病引起的全身炎症反应综合征(SIRS, 在体温升高、心率增快、呼吸增快及血白细胞增加 4 项中具有 ≥ 2 种改变)可与感染性疾病所致 SIRS、脓毒症相混淆, 临床上使用抗菌药物治疗非感染性疾病时不会取得疗效。心力衰竭、肺栓塞、误吸、出血、肺过敏、血管炎、肿瘤及镰状细胞性肺部疾病等都可引起类似肺炎的肺部浸润或发热表现^[1-2]。老年心力衰竭与肺部感染互为因果, 增加治疗难度, 临床医生要谨慎判断, 分清主次, 合理治疗。误吸可引起化学性肺炎, 伴发热及呼吸系症状, 严重者可发生急性呼吸衰竭, 轻者可自行缓解。抗菌药物用于控制吸入后的继发感染, 不主张用于预防细菌感染^[3-4]。老年肿瘤病变十分常见, 在同一部位反复发作肺部浸润性病变或病灶进行性增大时都要考

虑肿瘤病变的可能性。对迁延的肺炎病变, 临床上虽无症状, 亦应送痰标本及行纤维支气管镜检查刷取标本做细胞学检查, 伴体表淋巴结大者应做淋巴结活检, 以确定有无肿瘤病变的可能性^[5]。胸部有放疗病史者要考虑放射性肺炎的可能性; 抗肿瘤药物引起的支气管痉挛、过敏反应、静脉血栓性病变及肺出血是引起呼吸衰竭的重要因素, 虽属少见, 临床上仍应注意鉴别^[6]。红斑狼疮可表现为血管炎引起的肺实变, 使用抗菌药物治疗无效^[7]。药物热的患者常因无皮疹及嗜伊红细胞增多而被忽视, 高热及长期使用某些药物伴心率缓慢及血淋巴细胞增高时有助于诊断, 临床上常见于磺胺类及 β -内酰胺类药物, 但任何药物都可引起药物热(地戈辛除外)^[2]。药物性(米诺环素)嗜伊红性肺炎的肺泡灌洗液中嗜伊红细胞可升高达 66%^[8]。对肺部浸润性病灶迁延不愈且伴有血尿及使用药物病史者, 要考虑肺血管炎及过敏性肺炎的可能性^[5]。最近, Abidi 等^[9]提出嗜伊红细胞计数是区别感染与非感染性 SIRS 的一种被遗忘的方便、价廉的鉴别方法, 当嗜伊红细胞 $< 50/\text{mm}^3$ 时诊断感染的敏感性达 80%, 特异性 91%, 认为是区分感染与非感染 SIRS 一个很好的指标。另外, 肺部感染常伴发于其他非感染性疾病, 临床应重视其诊断与鉴别诊断。

2 确诊肺部感染者抗菌药物治疗失败的原因

2.1 病原学问题 呼吸系感染可由细菌性(常见细

[收稿日期] 2008-07-21

[作者简介] 谢景超(1932-), 男(汉族), 浙江省临海县人, 教授, 主要从事老年医学研究。

[通讯作者] 谢景超 E-mail: decca2cd@yahoo.com.cn

菌及结核杆菌)与非细菌性(病毒及真菌)引起。近几十年来由于抗菌药物的广泛使用,细菌耐药现象日益严重,特别是多重耐药的铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)及肠球菌属(耐万古霉素肠球菌)日益增多,可能使常规抗菌药物治疗失效^[10]。福利院老年严重肺炎有抗菌药物治疗史的患者,应按医院多重耐药菌流行株感染治疗,对治疗 72 h 无效者行支气管镜检查,这对明确病原菌及其耐药性具有价值^[11]。感染经抗菌药物治疗后病原菌未清除,会引发耐药菌株感染的恶性循环,故应彻底清除病原菌^[12]。因为尚无可靠的方法清除定植的病原菌,故对判断为定植病原菌的患者或属污染的病原菌者,均不使用抗菌药物治疗,临床上要作出准确判断^[4]。对病灶迁延不愈者,要进一步排除结核的可能性,确诊肺结核病时需要联合抗结核治疗,才可取得疗效。但即使是正确的抗结核治疗,可能由于免疫重建导致短暂肺部浸润性病损加重及淋巴腺增大,坚持抗结核治疗可使病情好转,而结核杆菌耐药菌株感染则可能导致治疗失败,临床上应注意鉴别^[2]。病毒性上呼吸道感染或肺炎使用抗菌药物治疗无效,抗菌药物仅用于治疗其继发细菌感染。真菌性肺部病变常见于免疫力低下的老年患者,更容易于使用广谱抗菌药物后诱发,且需要抗真菌治疗。临床上每一位老年患者在不同时期可能发生以不同的病原菌为主的感染,故要动态监测病原学变化,根据实际情况拟定治疗方案。

2.2 药物问题 老年肺部感染的病原学准确诊断十分困难,临床上只能根据普遍规律,结合病史,经验性选择用药。这样的经验用药有可能因为不能覆盖感染的病原菌、病原学及药敏试验判断有误、体外药敏试验不能确切反映体内的抗菌活性或伴白细胞减少症者未用杀菌剂等等,而导致治疗失败。如体外药敏试验显示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)对头孢菌素类药物及万古霉素敏感,但使用头孢菌素类药物治疗 MRSA 引起的肺炎仍可能无效^[2],使用万古霉素治疗时亦可能由于最低抑菌浓度(MIC)值增加、药物浓度曲线下面积(AUC)/MIC < 125 及肺穿透力弱而导致治疗失败^[13]。葡萄球菌及溶血性链球菌核糖体靶位的修饰导致对红霉素—克林霉素—链阳霉素 B 交叉耐药,其编码基因为 *ermA* 或 *ermC*;而编码基因为 *msrA* 的对大环内酯类药物耐药菌株仍对克林霉素敏感,常规药敏试

验不能鉴别。如何区分二者十分重要。近来有报道^[2,14],D 试验阳性结果示菌株携带 *erm* 基因,对克林霉素耐药,使用克林霉素的治疗可导致治疗失败。Karadenizli 首次报道^[15]对碳青霉烯类药敏感的铜绿假单胞菌实验性致 45 只鼠大腿脓肿,分 3 组研究,分别使用亚胺培南及美罗培南治疗与不治疗对照,4 天后处死,诱导对碳青霉烯类药的耐药率分别为 2/15、1/15 及 1/15,表明在感染及治疗过程中都可诱发耐药菌株,以亚胺培南更易诱发铜绿假单胞菌耐药。另外,使用低剂量的抗菌药物或在抗菌药物选择压力下诱发的耐药菌株感染都可导致治疗失败^[2]。故在治疗过程中仍应监测病原菌及其药敏演变,以便及时调整治疗方案^[10]。近来多重耐药病原菌有所增加,甚或暴发耐药菌株局部流行,按经验的病原菌及其药敏概念选用药物可能已不适用于当地的病原菌耐药动态变化,故应密切监测本部门的病原菌流行病学及其耐药动向;对未明确病原菌的重症患者应结合病史,针对本部门流行的多重耐药病原菌感染的可能性复盖性用药^[2]。

口服抗菌药物可因肠道病变、食物及药物(如抗酸剂等)导致吸收障碍,糖尿病及低血压时肌内注射抗菌药物会影响吸收,血管功能不全及抗菌药物与蛋白结合可干扰药物渗透至感染病灶,氨基糖苷类药物在支气管分泌物中浓度低等因素,使药物在病灶内达不到有效浓度,都可导致抗菌药物治疗失败。另外,即使抗菌药物能渗入病灶,还可能因病灶内 pH 低值(如脓肿形成时)、低剂量及药物相互作用而使其抗菌活性下降或抗菌药物的毒副作用损害脏器功能,导致治疗失败。肺表面活性物质可抑制达托霉素的抗菌活性,使其不宜用来治疗呼吸系感染^[2]。

对产 ESBLs 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌感染的研究表明^[10],送病原菌培养后 24、48 及 72 小时内给予合理的抗菌药物治疗,其病死率分别为 8.6%、10.3%及 13.9%;呼吸机相关肺炎(VAP)患者尽早进行合理的抗菌药物治疗可降低病死率,但待取肺泡灌洗液标本送培养及获得病原学明确诊断后再给予合理的抗菌药物治疗时已不能降低病死率^[16]。这些都说明诊断细菌感染后应尽早给予合理的抗菌药物治疗。实验研究表明,按 PK/PD 原则拟定治疗方案,可以增强抗菌活性。浓度依赖性药物要使血峰浓度/MIC 为 10~12,时间依赖性药物于给药间歇期血药浓度超过 MIC 的时间(T > MIC)达到 40%~50%时效果最好。前者在安全范

围内增加给药剂量/次,监测血浓度谷值以决定再次给药时间;后者则增加给药次数/天,延长输注时间或连续输注(在保证药物稳定条件下)来提高药物疗效。这些体外观察并不一定都能预示体内作用,临床上要根据实际反应来判断疗效,虽然对其临床实际价值有待进一步研究,但仍认为对抗菌药物使用的 PK/PD 指南具有价值^[2,10]。

2.3 宿主问题 宿主因素是抗菌药物治疗 CAP 失败最常见的原因(61%),表明患者的全身状态对抗菌药物的作用具有更为重要的影响。合并肿瘤、神经系统疾病及吸入性肺炎是抗菌药物治疗 CAP 失败的危险因素,而其单核细胞增加则示预后良好^[17]。吸入口腔或胃反流的感染性物质可并发吸入性肺炎、坏死性肺炎及原发性肺脓肿,社区获得者经氨苄西林/舒巴坦或克林霉素加或不加头孢菌素(二代或三代)治疗 7~14 d,有效率分别为 67.5% 及 63.5%,必要时疗程可延长至 3~4 周,总病死率为 12.9%,病情严重是治疗失败的重要因素^[18]。疗养院或医院内获得者常病情严重,经大剂量青霉素及克林霉素治疗无效者则需要广谱抗菌药物治疗,虽经合理抗菌药物治疗,病死率仍高达 30%~50%^[19]。一般而言,肺脓肿的患者经合理抗菌药物治疗后病灶引流良好,病灶吸收;但若有梗阻性病变(异物或肿瘤)、包裹性病变或伴脓胸时仍可致引流不畅或药物渗透性低,病灶难以吸收,需要介入治疗或手术治疗。肺炎伴梗阻性病变者病情随梗塞原因及程度而异,有时肺部病变可以吸收好转,但易反复发作或在梗阻解除前迁延不愈。伴结核性病变时则应联合抗结核治疗。伴有菌血症的患者可并发远处转移性脓肿性病变,可隐藏在肝、脾、膈下、骨骼肌或其他部位,尤其常见于免疫障碍的高龄患者,即使血培养阴性亦不能完全排除这一可能性。对放置血管导管、导尿管、起搏器、人工心脏瓣膜及其他假体的患者要排除并发感染的可能性。放置的血管导管虽局部无炎症表现,仍不能排除并发血流感染、心内膜炎及动脉瘤伴感染的可能;如局部红肿伴有脓性分泌物则可诊断并应拔除导管^[2],静脉输液导管放置时间越长(>48~72 h),血流感染的发生率越高^[3];对以前放置的血管导管部位并发感染的可能性亦不要忽视^[2]。老年患者抵抗力低,留置血管导管后更容易并发血流感染,临床应特别注意防控。长期卧床患者可并发深层栓塞性静脉炎、肺栓塞、误吸、肺不张及压疮,使病情加重,压疮并发菌血症及局部脓肿性病变引起持续发热常被忽视^[2]。肺部感

染还可以是其他部位感染性疾病的并发症或合并症,当抗菌药物治疗肺部感染效果不满意时要谨慎寻找其他部位有无感染病灶同时存在,特别要注意排除被忽视或隐匿性病灶的可能性。感染应激性反应可以诱发急性心肌梗死及肾上腺皮质功能不全,可伴发热及低血压,临床上应注意诊断^[2]。

老年肺部感染患者常伴免疫力低下、糖代谢紊乱、营养不良及脏器功能受损等合并症,肺部感染时可使这些合并症加重,导致抗菌药物治疗失败^[2]。因为无论有无糖尿病史,感染都可诱发血糖增高,高血糖时呼吸道分泌物中糖含量增加,利于细菌生长,故抗菌药物治疗后血糖仍持续或进行性升高时,表明抗菌药物治疗失败,应及时调整治疗方案。既要严密监测血糖升高的水平,酌情增加胰岛素剂量,将血糖控制在理想水平(要注意防止诱发低血糖),又要强化抗菌药物治疗,才能有利于感染的控制。老年、多叶肺炎、肺炎严重性指数计分>90、军团菌肺炎、非发酵革兰阴性菌/MRSA 肺炎及不适当的抗菌药物治疗是 CAP 早期治疗失败的独立危险因素^[20]。合并症多、病情重、进食少及血淋巴细胞减少是 VAP 合理抗菌药物治疗 2 周无效的独立危险因素^[21]。持续性肺炎及诱发耐药菌株感染是抗菌药物治疗失败的常见原因^[22]。输液污染、血管导管感染、化疗并发白细胞减少或使用皮质类固醇治疗是导致抗菌药物治疗失败的医源性因素^[2,23]。

老年肺部感染常是各种老年疾病的并发症,可使原发病进行性恶化,故在感染确诊后初期应尽早使用合理的抗菌药物治疗,开始应给予负荷剂量,抗菌药物使用太晚或使用不当均可导致治疗失败^[2]。对确诊为伴休克或多脏器功能损害的严重脓毒症或脓毒性休克,应于 1 h 内给予合理的抗菌药物治疗,并采取积极的液体复苏治疗,力争在 6 h 内使中心静脉压、平均动脉压及尿量达标,以防病情进行性恶化及脏器损害加重,导致抗菌药物治疗失败^[24]。呼吸 ≥ 30 次/min、舒张压 ≤ 60 mmHg 及血尿素氮 > 7 mmol/L 则预示 CAP 死亡的独立相关因素,3 项指标中具有 2 项者病死率增加 21 倍^[25]。2008 年 D'Agata 等^[26] 报告晚期痴呆患者在死亡前 2 周有 42.4% 因伴感染而使用抗菌药物治疗,认为终末期患者使用抗菌药物治疗无效,并会诱发病原菌耐药。综上所述,表明以下几类老年肺部感染患者可导致抗菌药物治疗失败:(1) 未能及时纠正影响抗菌药物疗效的可逆性危险因素(如伴糖尿病者血糖控制不理想或未及时拔除已有感染的血管导管等)的患者;

(2)需采取介入/手术治疗而未能及时进行(如脓胸等)的患者;(3)并发于危重基础疾病的患者;(4)病情确已进入不可逆期的患者^[2,26]。对这些患者更应严密观察病情变化,强调及时采取综合分析与治疗的重要性。单纯强化抗菌药物治疗可能都难以取得疗效,相反容易诱发二重感染或耐药菌株扩散。

老年肺部感染抗菌药物治疗失败的原因多种多样,应力争在 72 h 内达到满意控制;对治疗 72 h 后失败者要追查原因,调整诊治方案;对病情严重且进展快者,亦可于 72 h 内调整诊治方案,以免延误合理抗菌药物治疗时机;于治疗 1 周后仍无效者则更要全面反复追查原因,力争使诊断明确后合理治疗,才可尽力使病情转危为安^[2,27]。

[参 考 文 献]

- [1] Besnsatein J M. Treatment of community acquired pneumonia- IDSA guidelines [J]. Chest, 1999,115(3) suppl:s9-13.
- [2] Schlossberg D. Clinical approach to antibiotic failure [J]. Med Clin N Amer, 2006,90(6):1265-1277.
- [3] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:754,1692.
- [4] Thompson C A. CDC campaigns to prevent antimicrobial resistance in hospitalized adults [J]. Am J Health Syst Pharm, 2002,59(9):827.
- [5] Kuru T, Lynch J P. Nonresolving or slowly resolving pneumonia [J]. Clin Chest Med, 1999,20(3):623-651.
- [6] Vahid B, Marik P E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors [J]. Chest, 2008,133(2):528-538.
- [7] Murali M R, Mackool B T, Muse V V, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2007. A 60 year old man with fever,odynophagia, weight loss, and rash [J]. N Eng J Med, 2007,357(7):692-701.
- [8] Shimizu T, Shimizu N, Kinebuchi S, et al. Case of acute eosinophilic pneumonia probably induced by minocycline [J]. Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi, 2008,46(2):136-140.
- [9] Abidi K K, Khoudri I I, Belayachi J J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission in medical intensive care units [J]. Crit Care, 2008,12(2):R59.
- [10] Lautenbach E. Resistant gram-negative bacilli: A neglected health care crisis? [J]. Am J Health-Syst Pharm, 2007,64(suppl 14):S3-21.
- [11] EL-Solth A A, Aquilina A T, Dhillon R S. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002,166(8):1038-1043.
- [12] Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory

tract infections [J]. Int J Infect Dis, 2003,7(Suppl1):s1-s12.

- [13] 蒋雪松,黄勋. 万古霉素治疗 MRSA 肺炎的疗效与毒性评估(选摘)[J]. 中国感染控制杂志,2008,7(3):220.
- [14] 刘小平,谢润桂. 葡萄球菌诱导型克林霉素耐药的检测[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(3):266.
- [15] Karadenizli A, Kolyayli F, Okay E, et al. Resistance emergence among *Pseudomonas aeruginosa* in a rat thigh abscess model. Comparison of imipenem and meropenem treatment [J]. New Microbiol, 2003,26(3):275-280.
- [16] Luna C M, Vujacich P, Niederman M S, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of VAP [J]. Chest, 1997,111(3):676-685.
- [17] Genne D, Sommer R, Kaiser L, et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006,25(3):159-166.
- [18] Allewelt M, Schuler P, Boleskei P I, et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin + / - cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess [J]. Clin Microbiol Infect, 2004,10(2):163-170.
- [19] Pennza P T. Aspiration pneumonia, necrotizing pneumonia, and lung abscess [J]. Emerg Med Clin North Am, 1989,7(2):279-307.
- [20] Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with CAP [J]. Arch Inter Med, 2004,164(5):502-508.
- [21] Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, et al. Risk factors for treatment failure in patients with VAP receiving appropriate antibiotic therapy [J]. J Crit Care, 2008,23(1):34-40.
- [22] Malangoni M A. Single versus combination antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia [J]. Am J Surg, 2000,179(2 Suppl):58-62.
- [23] Prospero E, Barbadoro P, Savini S, et al. Cluster of *Pseudomonas aeruginosa* catheter-related bloodstream infection traced to contaminated multidose heparinized saline solutions in a medicine ward [J]. Int J Hyg Environ Health, 2006,209(6):553-556.
- [24] King J E. Sepsis in critical care [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2007,19(1):77-86.
- [25] Farr B M, Sloman A J, Fisch M J. Predicting death in patients hospitalized for CAP [J]. Ann Inter Med, 1991,115(6):428-436.
- [26] D'Agata E, Mitchell S L. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia [J]. Arch Intern Med, 2008,168(4):357-362.
- [27] Cravem D E, De Rosa F G, Thornton D. Nosocomial pneumonia: emerging concepts in diagnosis, management and prophylaxis [J]. Cur Opin Crit Care, 2000,8(5):421-429.