· 临床研究 ·

三代头孢菌素联合硫酸依替米星治疗老年重症社区获得性肺炎的临床观察

王征 秦俭 谢云燕 贺明轶

【摘要】 目的 比较三代头孢菌素联合硫酸依替米星与单独使用三代头孢菌素在治疗老年重症社区获得性肺炎(CAP)中的疗效,评价硫酸依替米星应用的安全性。方法 分析北京宣武医院急诊病房2003年9月至2004年12月间老年CAP患者89例,其中47例应用三代头孢菌素联合硫酸依替米星(治疗组),42例单独使用三代头孢菌素抗炎治疗(对照组)。比较两组治疗有效率、不良反应、住院时间及治疗费用。结果 治疗组有效率为82.98%,明显高于对照组59.52%($P=0.014$)。两组共分离细菌85株,细菌清除率分别为66.7%和42.5%($P=0.031$)。平均住院天数为(14.28±7.67)d,明显短于对照组(20.14±15.52)d($P=0.024$)。住院费用为(1.57±0.75)万元,低于对照组(3.64±3.49)万元($P=0.000$)。不良反应发生率2.12%。结论 三代头孢联合硫酸依替米星可有效治疗老年CAP,疗效可能优于单独使用三代头孢菌素。

【关键词】 社区获得肺炎;CAP危险分层;硫酸依替米星;三代头孢菌素

Etimicin sulfate combined with tert-cephalosporin in the treatment of aged patients with severe community acquired pneumonia

WANG Zheng, QIN Jian, XIE yunyan, et al

Department of Emergency, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, *China*

【Abstract】 Objectives To compare the clinical efficacy between etimicin sulfate combined with tert-cephalosporin and tert-cephalosporin alone in the treatment of the aged patients with severe community acquired pneumonia (CAP), and to evaluate the safety of etimicin sulfate during the therapy. Methods Eighty-nine aged patients with severe CAP in emergency department of this hospital from Sep. 2003 to Dec. 2004 were analyzed. Of them, 47 were included in the research group, treated with etimicin sulfate combined with tert-cephalosporin and 42 received tert-cephalosporin alone as the control group. The efficacy, adverse effect, length of hospital stay and cost of hospitalization were compared. Results The effective rate of the research group was 82.98%, notably higher than that of the control group 59.52% ($P=0.014$). The bacterial eradication rates were 66.7 % and 42.5% respectively ($P=0.031$). The average length of hospital stay in research group was (14.28±7.67)d, shorter than that of the control group (20.14±15.52)d ($P=0.024$). The cost of hospitalization of the research group was also lower than that of the control group ($P=0.000$). Only 1 case of erythra happened in the research group. Conclusion Etimicin sulfate combined with tert-cephalosporin in the therapy of aged patients with severe CAP is relatively effective and safe and may be better than tert-cephalosporin alone.

【Key words】 community acquired pneumonia; fine's risk classification; etimicin sulfate; tert-cephalosporin

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,即在医院外所得的肺炎。近年来,由于人口的老龄化、免疫抑制疾病的增加、病原体变迁和抗生素耐药率的上升,以及养老院、家庭病房和社区护理中心的不断普及,使老年重症CAP比例增加,加重了治疗难度和抗生素选择的压力。因此,迫切需要适宜的评估标准以全面评估病情和确定处理方案,继

收稿日期:2006-05-22

作者单位:100053 北京市,首都医科大学宣武医院急诊科

作者简介:王征,男,1978年2月生,北京人,医学本科,住院医师。Tel:13321173098, E-mail: ada_mei@sina.com.cn

万方数据

而CAP危险分层的研究也越来越受到重视。与此同时,随着CAP细菌谱的不断变化,非典型致病菌所占比重不断加大,甚至出现由革兰阴性杆菌感染引起的CAP。虽然其临床发病率较低,仅占CAP的11%~17%,但病死率却高达50%~81%[1,2]。抗感染治疗的主要目标是提高危重患者存活率、防止产生细菌耐药性,因此合理有效地选择抗生素对于老年重症CAP的治疗至关重要。急诊在其治疗的初始阶段即使用广谱抗生素同样十分必要,这已形成国际性的共识,即采用降阶梯治疗(de-escalation therapy)策略[3]。

硫酸依替米星(etimicin sulfate,爱大霉素)是庆大霉素Cla的乙基化衍生物,新一代半合成氨基糖苷类抗生素。通过抑制敏感菌正常的蛋白质合成,对大部分革兰阳性菌及革兰阴性菌有良好的抗菌作用,且肾、耳毒性低[4]。本文目的在于综合评价应用国产硫酸依替米星联合三代头孢治疗老年重症CAP的疗效,并与单独使用三代头孢菌素进行比较。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 选择北京宣武医院急诊病房2003年9月至2004年12月间收治的老年重症CAP患者89例,其中47例应用三代头孢菌素联合硫酸依替米星,42例单独使用三代头孢菌素抗炎治疗。患者中男性61例(68.5%),女性28例(31.5%),平均年龄(74.9±7.6)岁(60~89岁),CAP危险分层Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ级。诊断标准参照CAP诊断和治疗指南[5]。院内感染相关性肺炎及呼吸机相关性肺炎者,严重肝肾功能不全者及住院治疗时间不足5d者不纳入本研究。两组基本情况比较见表1、2。

1.2 *治疗方法* 治疗组:三代头孢标准剂量抗炎(头孢哌酮/舒巴坦钠或头孢他啶或头孢曲松钠)联合硫酸依替米星300mg,静脉点滴,每日1次。对照组:三代头孢标准剂量抗炎(头孢哌酮/舒巴坦钠或头孢他啶或头孢曲松钠)。

1.3 *观察项目* 主要症状:体温、咳嗽、咳痰的好转;实验室检查:血象变化、X线胸片变化;及硫酸依替米星的不良反应。

1.4 *疗效判断* 通过患者临床症状、体征、客观辅助检查变化,将疗效分为有效,无效。有效:经联合抗感染治疗症状、体征明显减轻,影像学显示炎症有所吸收,达到临床治愈或好转出院。无效:(1)经抗感染治疗症状、体征无明显减轻或加重,影像学显示炎症无明显吸收或加重,经更换抗菌药物治疗后,方达到好转或治愈出院;(2)经治疗无效,病情加重导致死亡。

1.5 *统计学方法* 采用SPSS11.5统计软件包,对计量资料进行配对t检验和方差分析,采用双侧检验,计数资料进行χ^2检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *临床疗效评价* 治疗组47例中45例获病原菌株,清除30例,细菌清除率为66.7%,未被清除的细菌15株,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌7株,屎肠球菌4株,鲍曼不动杆菌2株,嗜麦芽杆菌2株药敏测定结果均显示为耐药。对照组42例,40例获病原菌株,清除17例,细菌清除率为42.5%,未被清除的细菌23株,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌8株,肺炎克雷伯菌4株,大肠杆菌4株,铜绿假单孢菌3株,鲍曼不动杆菌3株,草绿色链球菌1株。药敏测定结果均显示为耐药。经统计学处理两组细菌清除率(细菌学疗效)差异有统计学意义($P=0.031$)。

表1 两组一般情况比较

组别	平均年龄(岁)	CLASSⅢ(%)	CLASSⅣ(%)	CLASSⅤ(%)
治疗组(n=47)	74.64±7.31	23.40	68.09	8.51
对照组(n=42)	75.17±7.25	26.19	66.67	7.14
P值		0.733		

表2 危险分层与预后的关系

危险分层(分数)	病死率(%)	救治地点
Ⅰ(>50)	0.1	门诊
Ⅱ(≤70)	0.6	门诊
Ⅲ(71~90)	0.9	病房
Ⅳ(91~130)	9.3	病房
Ⅴ(>130)	27.0	病房

万方数据

表3 两组疗效对比

组别	有效率(%)	平均住院天数(d)	总住院费用(万元)	西药费用(万元)
治疗组	82.98	14.28±7.67	1.57±0.75	1.21±0.83
对照组	59.52	20.14±15.52	3.64±3.49	1.63±1.61
P值	0.014	0.024	0.000	0.124

治疗组治疗有效率82.98%(39/47),对照组治疗有效率59.52%(25/42),两组有效率统计学有显著差异($P<0.05$)。治疗组从用药到出院的平均天数(14.28±7.67)d,对照组(20.14±15.52)d,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组平均总住院费用(1.57±0.75)万元,对照组(3.64±3.49)万元,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组平均西药费用(1.21±0.83)万元,对照组(1.63±1.61)万元,统计学尚无显著差异($P=0.124$)。见表3。

2.2 不良反应 治疗组出现皮疹1例,未出现肾功能及肝功能损害,因患者均为高龄,故对听力的影响未做判断。不良反应发生率较低(2.12%,1/47)。

3 讨 论

本组老年重症CAP患者高龄,免疫力低下,部分有长期卧床史,合并一种或多种基础疾病,发并呼吸衰竭和(或)心功能不全,且多数有反复感染住院史及家庭病房和社区护理中心长期使用抗生素史等特点,其CAP危险分层≥Ⅲ级。特别是广泛应用抑制革兰阳性球菌的抗生素以来,使得正常菌群中球菌减少,而革兰阴性杆菌比例相对增多,形成菌群失调,由此引发条件致病菌造成二重感染。因此老年重症患者发生感染如不能及时有效地控制,不但会增加患者住院时间、增加医疗费用支出,而且还易导致患者发出急性呼吸窘迫综合征和多脏器功能障碍综合征,危及患者生命[6]。因此,这类具有高危死亡风险的患者(如老年人、生理指数高者、合并多脏器衰竭者及有休克表现者)也是降阶梯治疗的适合人群。此外,不恰当的抗生素治疗甚至会诱导更多的耐药菌株的出现,破坏微生态环境。

研究发现,应用某些敏感抗生素治疗革兰阴性杆菌感染,可使病情加重,其原因可能与抗生素作用于细菌后可诱导细菌释放出更多的内毒素,最终引起感染中毒性休克有关,而国内对该问题尚未引起足够重视。所以抗生素诱导释放的内毒素不仅是在抗生素杀灭细菌后,细菌胞壁破裂而释放出来的,而且是细菌在抗生素作用下逐渐释放出来的,其释放量与细菌量无明显相关,而与抗生素的种类和是否联合用药密切相关。氨基糖苷类抗生素主要作用于胞膜和抑制核糖体,能抑制内毒素合成,且具有明显的抗内毒素活性[7]。头孢菌素与氨基糖苷类抗生素联合用药,使细菌迅速发生溶解,诱导释放的内毒素相对较少,从而减少患者发生感染中毒性休克的概率。此种协同作用的相关机制尚待更深入的实验研究。临床适时联合使用氨基糖苷类抗生素和三代头孢菌素,采取降阶梯治疗策略,重锤猛击,在最短的时间内迅速杀灭细菌,有可能将细菌耐药性降到最低,从而达到快速有效清除细菌的目的。开始广谱抗生素治疗前就要留取病原菌培养标本,一旦病原菌明确,应该毫不犹豫地更换敏感的窄谱抗生素。当然还需要强调的是如何早期识别CAP患者是否存在严重感染、是否需要降阶梯治疗,如果仅存在轻度感染就使用降阶梯治疗不但疗效不佳、增加患者医疗费用支出,而且最为严重的后果便是引起细菌耐药。所以保护本病区细菌的微生态环境,减少多重耐药菌株的出现,延长现有降阶梯治疗策略的有效时限是十分必要的。因此,对老年重症CAP进行FINE危险分层就显得尤为重要。

国外文献报道,成人CAP患者的病原菌以肺炎链球菌最多见,占15%~17%,其次为流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、链球菌属和不典型病原体(包括肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌)约占总数25%~50%,国内报道CAP最常见病原菌为肺炎链球菌,流感嗜血杆菌也是CAP的主要病原菌之一,不典型病原体的感染率在不断上升[8~11]。据此,北京宣武医院自2003年开始对急诊病房上述类型患者采用三代头孢菌素联合硫酸依替米星降阶梯治疗控制感染策略,并将联合用药与单用三代头孢菌素抗炎结果进行临床对比研究。我们对本组病人使用一次给药方法,临床观察结果总有效率为82.98%。表明其对于治疗老年重症CAP有一定疗效,除1例皮疹外,未出现肝、肾损害及其他不良反应表现。本研究表明,三代头孢菌素联合硫酸依替米星治疗老年重症CAP总有效率较单独使用三代头孢菌素有所提高,住院费用及药费减少,且住院日缩短。同时也支持三代头孢菌素联合硫酸依替米星治疗老

万方数据

年重症CAP有较好的安全性。但由于样本量较少，故需进一步大规模的研究加以证实。

参考文献

1 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction role to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med, 1997, 336: 243-250.

2 Fine MJ. Risk stratification for patients with community-acquired pneumonia. Int J Clin Pract Suppl, 2000, 115: 14-17.

3 Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest, 2002, 122: 2183-2196.

4 婉贞,朱红,赵鸣武. 硫酸爱大霉素的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志,1998,14:65-69.

5 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志,1999,22:199-201.

6 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med, 1999, 27: 887-892.

7 Foca A, Matera G, Iannello D, et al. Aminoglycosides modify the *in vitro* metachromatic reaction and murine generalized Shwartzman phenomenon induced by Salmonella minnesota R595 lipopolysaccharide. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35: 2161-2164.

8 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2000, 31: 347-382.

9 Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1730-1754.

10 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.

11 Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community acquired pneumonia. Am J Med, 1999, 106: 385-390.

(上接第278页)

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). Circulation, 2004, 110: 588-636.

2 Reaven G. Pathophysiology and implications for the management of cardiovascular disease. Circulation, 2002, 106: 186-188.

3 杨中苏，刘以林，王士雯. 冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性研究进展. 国外医学老年医学分册，2001，22：97-99.

4 Sarah W, Gojk AR, Anders G, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004, 27:1047-1054.

5 Malmberg K, Rydén L, Wedel H. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J, 2005, 26: 650-661.

6 Kwon HS, Cho JH, Kim HS, et al. Establishment of blood glucose monitoring system using the internet. Diabetes Care, 2004, 27:478-484.

7 刘忠仁. 我国各地高血压流行病学调查近况. 医学综述，2004,10:88-89.

8 Steven EN, Murat T, Peter L. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 292: 2217-2225.

9 国家"九五"科技攻关课题协作组. 我国中年人群心血管病主要危险因素流行现状及从80年代初至90年代末的变化趋势. 中华心血管病杂志，2001,29:74-79.

10 Nordin G, Hedblad B, Bexglund G, et al. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction. J Intern Med, 2003, 253: 425-429.

万方数据