

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0046-05

## 头孢吡肟治疗老年下呼吸道感染疗效及安全性评价

【作者】 方保民 孙铁英 柯会星 李燕明  
卫生部北京医院 (北京 100730)

【摘要】 目的 评价头孢吡肟治疗 80 岁以上老年人下呼吸道感染的临床疗效、细菌耐药及安全性。方法 采用回顾性研究, 用头孢吡肟 1~2g, 静脉滴注, 每 12h 一次, 治疗 80 岁以上老年中、重症下呼吸道感染 65 例, 观察疗效、细菌耐药及安全性 (特别是肾功能的变化)。结果 用药后临床有效率、临床痊愈率和细菌清除率依次为 70.77%、53.85%、71.8%; 110 株细菌高敏率、敏感率和耐药率分别为 63.6%、75.5%、24.5%; 出现不良反应 19 例, 其中 6 例腹泻、9 例并发真菌感染, 用药后有 2 例肌酐升高, 4 例肌酐清除率下降, 其中 1 例肌酐清除率明显下降; 未发现其他副作用。结论 头孢吡肟是一个有效的治疗 80 岁以上老年下呼吸道感染的抗菌药物, 但因耐药菌株也在不断增加, 故应密切监测致病菌耐药性的产生和变化, 同时, 要根据肌酐清除率选择用药剂量, 并密切观察肾功能的变化, 及时调整治疗方案。

【关键词】 头孢吡肟; 下呼吸道感染; 老年; 临床疗效; 微生物敏感试验

【中图分类号】 R978.11

【文献标识码】 A

## Efficacy and safety evaluation of Cefepime for the treatment of elderly patients with lower respiratory tract infection

【Writers】 FANG Bao-min SUN Tie-ying KE Hui-xing LI Yan-ming  
Beijing Hospital (Beijing 100730)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety and antimicrobial resistance of cefepime for the treatment of elderly patients with lower respiratory tract infection. **Methods** A total of 65 patients with lower respiratory tract infection were treated with cefepime (1.0~2.0g/day iv q12h) in an open clinical study. **Results** The total efficacy rate of cefepime was 70.77%. with cure rate of 53.85%. bacteria elimination rates were 71.8%. The high sensitive rate was 63.6%, The moderate sensitive rate was 75.5%, The resistance rate was 24.5%, adverse events was 29.2% (19/65). **Conclusions** The study shows that cefepime is well tolerated and effective in treating lower respiratory tract infection of elderly patients.

【Key words】 Cefepime; lower respiratory tract infection; elderly; clinical efficacy; antimicrobial sensitivity tests

随着医学的发展, 器官移植、介入性诊疗措施以及广谱抗生素的应用, 细菌耐药性不断变迁, 医院感染, 特别是重症监护室 (ICU) 重症下呼吸道感染已成为当前医学发展中的重要问题之一。而老年人特别是高龄老年人又是下呼吸道感染易感人群, 且常因患有多种疾病, 机体免疫力低下, 病程长, 治疗困难, 预后差, 因此在治疗老年人特别是高龄老年人合并下呼吸道感染

时, 选择高效、副作用小的抗菌药物至关重要。头孢吡肟 (Cefepime) 为第四代头孢菌素, 其抗菌谱比第三代头孢菌素更广, 对  $\beta$  内酰胺酶比第三代头孢菌素更稳定, 对革兰阳性菌及革兰阴性菌均有很强的抗菌活性<sup>[1]</sup>。目前头孢吡肟治疗 80 岁以上高龄老年人合并下呼吸道感染的疗效及安全性评价文献很少, 为此, 本文就我院 2003 年 3 月至 2004 年 1 月间应用头孢吡肟治疗 80 岁以上

高龄老年人合并下呼吸道感染的临床疗效、安全性及抗菌活性进行分析,探讨其应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

65例患者均为下呼吸道感染患者,包括肺炎47例、慢性阻塞性肺病(COPD)所致呼吸衰竭行机械通气合并肺炎12例、支气管扩张合并感染6例。其中男性61例,女性4例,年龄81~100岁。平均年龄(92.5±8.5)岁。全部病例均有3~6种基础疾病,如高血压病、冠心病合并心肌梗死、2型糖尿病、老年性痴呆、巴金森病、恶性肿瘤(肺癌、前列腺癌、移行上皮癌、恶性淋巴瘤、结肠癌、骨髓增生异常综合征)等。其中有3种疾病者24例,4种或4种以上者41例。有慢性肾功能不全者49例,血尿素氮20~49mg/dL者35例,大于或等于50mg/dL者14例;血肌酐1.2~3mg/dL者37例,大于3mg/dL者12例;血肌酐清除率大于90mL/min者16例,61~90mL/min者36例,31~60mL/min者9例,10~30mL/min者4例。肝功能异常者22例,谷丙转氨酶(ALT)40~60U/L者14例,大于60U/L者8例;胆红素(BIL)1~2mg/dL者12例,大于2mg/dL者5例。

### 1.2 方法

65例患者中46例为一开始就应用头孢吡肟,19例为应用头孢吡肟前均应用过其他抗生素,包括头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星等,经3~5d治疗无效或药敏示头孢吡肟敏感,才开始用头孢吡肟。全部病例静脉滴注头孢吡肟期间均停用其他抗生素。用药量1.0~4.0g/d,疗程7~15d,平均(9±3)d。35例应用

头孢吡肟滴注1g溶于生理盐水100mL中30min内滴注,每12h给药一次。24例2g,12h后1g滴注。6例2g每12h给药一次。用药量依肾功能酌情增减。逐日观察病人的症状、体征,登记入表。治疗前后做血常规、尿常规、血生化及肌酐清除率计算及胸部X线检查。若培养分离到病原菌,则做纸片法药物敏感试验。对病例进行临床、细菌学疗效评价,对不良反应及二重感染的发生情况进行分析。

### 1.3 疗效判断标准

1.3.1 临床疗效判断标准 ①痊愈:症状、体征、微生物学及化验检查4项均恢复正常者;②显效:以上4项中有一项未完全恢复正常者;③进步:用药后病情有所好转,但不够明显者;④无效:用药后病情无好转或加重者。痊愈及显效合称有效。

1.3.2 细菌学疗效评价标准 在治疗前后分别进行细菌分离鉴定,治疗前统计细菌药敏试验;按清除、部分清除、未消除、替换进行评价。

1.3.3 药物敏感试验标准 根据2003年NCCLS及相关标准。高度敏感和中度敏感合称为敏感。药物不良反应与药物因果关系按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关评价。

### 1.4 统计学处理

使用SPSS软件包进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效评价

头孢吡肟治疗中、重症下呼吸道感染细菌感染的疗效见表1。

65例患者经静脉注射头孢吡肟治疗后痊愈35

表1 临床疗效统计表

疾病	例数	痊愈	显效	进步	无效	痊愈率%	有效率%
COPD行机械通气继发感染	12	6	2	2	2		
支气管扩张合并感染	6	3	1	0	2		
肺炎	47	26	8	4	9		
总计	65	35	11	6	13	53.85%	70.77%

例，显效 11 例，无效 13 例，痊愈率为 53.85%，总有效率 70.77%。

2.2 细菌学评价见表 2、表 3

65 例病人中，58 例治疗前后均有细菌培养结果，治疗前培养出细菌 110 株，具体结果见表 2。经头孢吡肟治疗后细菌转阴性 79 株，替换 3 株，未消 23 株。余持续阳性，以绿脓杆菌为主，其细菌清除率为 63.0%（29/46）。总细菌清除率为 71.8%（79/110）。

110 株细菌均做药敏试验，高度敏感株中的革兰阳性球菌有金黄色葡萄球菌 1 株，表皮葡萄球菌 1 株；革兰阴性杆菌中以绿脓杆菌最多，为 22 株，敏感率为 67.4%（31/46）；余依次为大肠埃希菌 12

株，肺炎克雷伯杆菌 10 株，变形杆菌 8 株，鲍曼不动杆菌 7 株（见表 3）。耐药 27 株，金黄色葡萄球菌 1 株，其仅对万古霉素敏感；绿脓假单胞杆菌 15 株，耐药率为 32.6%；另有鲍曼不动杆菌 4 株、嗜麦芽假单胞菌 5 株、脑膜炎败血黄杆菌 2 株耐药。高敏率为 63.6%（70/110），敏感率为 75.5%（83/110），耐药率 24.5%（27/110）。

2.3 安全性评价

65 例患者中原有慢性肾功能不全 49 例，用药后尿素氮下降 10 例，升高 1 例，10 例恢复正常；肌酐下降 9 例，升高 2 例，6 例恢复正常；肌酐清除率升高 11 例，下降 4 例，其中 1 例由 60 mL/min 下降至 30mL/min，停药后肾功能有所恢复。6 例用

表 2 头孢吡肟细菌学疗效统计表

菌名	菌株数	清除	部分清除	未消	替换	清除率%
绿脓假单胞杆菌	46	29	4	11	2	63.0%
大肠埃希菌	12	10	1	1		
鲍曼不动杆菌	12	8		4		
肺炎克雷伯杆菌	10	10				
流感嗜血杆菌	8	7		1		
变形杆菌	8	8				
嗜麦芽假单胞菌	7	2		4	1	
金黄色葡萄球菌	2	1		1		
产酸克雷伯杆菌	2	2				
脑膜炎败血黄杆菌	2	1		1		
表皮葡萄球菌	1	1				
合计	110	79	5	23	3	71.8%

表 3 药物敏感试验结果

菌名	菌株数	高敏	中敏	耐药	耐药率%
绿脓假单胞杆菌	46	22	9	15	32.6%
大肠埃希菌	12	11	1		
鲍曼不动杆菌	12	7	1	4	
肺炎克雷伯杆菌	10	10	0	0	
流感嗜血杆菌	8	7	1	0	
变形杆菌	8	8		0	
嗜麦芽假单胞菌	7	1	1	5	
产酸克雷伯杆菌	2	2			
脑膜炎败血黄杆菌	2	0	0	2	
金黄色葡萄球菌	2	1	0	1	
表皮葡萄球菌	1	1			
合计	110	70	13	27	24.5%

头孢吡肟后出现腹泻,有9例用头孢吡肟7d后痰中找到真菌和真菌孢子。其余患者均无恶心、呕吐等胃肠道症状及皮疹,未发现有肝功能损害及凝血功能障碍等其他副作用(见表4)。

表4 头孢吡肟治疗中、重症下呼吸道细菌感染肾功能变化

项目	检测值	用药前(例数)	用药后(例数)
尿素氮	20~49mg/dL	35	30
	≥50mg/dL	14	9
肌酐	1.2~3mg/dL	37	33
	>3mg/dL	12	10
Cl <sup>-</sup>	>90mL/min	16	17
	61~90mL/min	36	35
	31~60mL/min	9	8
	10~30mL/min	2	3

注:用药后10例尿素氮恢复正常;6例肌酐恢复正常。

### 3 讨论

用抗生素治疗细菌感染,越来越突出的问题是细菌不断增强的耐药性。耐药菌产生的 $\beta$ 内酰胺酶对 $\beta$ 内酰胺类抗生素的临床应用产生很大影响。近年来,在重症监护室由于呼吸机的广泛应用及患者病情严重,住院时间延长,合并院内重症感染的患者明显增加,在治疗过程中,医生广泛应用三代头孢菌素,如头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、头孢曲松等广谱抗生素,对三代头孢菌素耐药的革兰阴性杆菌已逐渐成为医院感染的流行菌<sup>[2]</sup>,而且在同一个患者体内往往存在多种细菌。目前在长期住院患者中,除绿脓杆菌作为最重要的致病菌外(多重耐药的黏液性绿脓杆菌在不断增加),不动杆菌、嗜麦芽假单胞菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)等致病菌也有增加趋势,甚至有时产生小的暴发流行。对已感染了这些细菌的患者应用各种三代头孢菌素后仍不见效,如何应用抗生素进行治疗就成了难题。

3.1 老年人特别是高龄老人由于多器官、多系统退行性变和生理功能减退,特别是随着胸腺退化萎缩,胸腺激素明显减少,T、B淋巴细胞功能受损,引起身体抵抗力显著下降;此外,老年人常存在多种疾病,在肿瘤、脑血管病、冠心病、糖尿病、慢

性阻塞性肺病等慢性病的基础上,极易合并感染,尤其是院内肺部重症感染发生率高,一旦感染,易导致各种并发症,死亡率也随之增高。而且由于老年患者常反复应用广谱抗菌药物,更易发生耐药菌感染。加之老年人因其本身的药代动力学特点,药物在肝脏代谢延缓,又因为肾功能减退使药物经肾脏排泄减少等,易致血药浓度过高而发生毒副反应。因此,老年人发生中、重度感染时选用高效、低毒的抗菌药物尤为重要。

3.2 头孢吡肟为第四代头孢菌素,对革兰阳性菌及革兰阴性菌均有很强的抗菌作用。它在3号位和4号位形成两性离子,对于细菌特别是革兰阴性菌的细胞外膜,比第三代头孢菌素穿透性更强;头孢吡肟对于染色体介导的I型 $\beta$ 内酰胺酶亲和力比较弱,不容易被这些酶水解破坏,亦不易被质粒介导的多数超广谱酶水解;它还与细菌的青霉素结合蛋白(PBP<sub>3</sub>)有强大的亲和力,对PBP<sub>2</sub>也有较好的亲和力。据文献报道,头孢吡肟对绿脓杆菌有很好的抗菌活性,对产生染色体介导的I型酶均较第三代头孢菌素强,其对革兰阳性菌的活性与第一代相当。但厌氧菌、MRSA或表皮葡萄球菌以及产生超广谱 $\beta$ 内酰胺酶的细菌引起的感染并非适应证<sup>[3]</sup>。

3.3 本研究结果表明,头孢吡肟对已应用第三代头孢菌素疗效不好的80岁以上老年下呼吸道感染患者或开始即应用头孢吡肟的此类患者有较好的疗效,总有效率70.77%,痊愈率53.85%。尤其对肺炎及支气管扩张患者疗效显著,对COPD合并呼吸衰竭行机械通气患者亦有较好的疗效。细菌学研究结果表明,头孢吡肟对分离到的11种细菌有较强的抗菌活性,细菌清除率达71.8%,药敏试验显示11种细菌110株对头孢吡肟的高度敏感率为63.6%,敏感率为75.5%。对绿脓假单胞杆菌、鲍曼不动杆菌、克雷伯杆菌的细菌清除率及敏感率均较高。说明头孢吡肟对 $\beta$ 内酰胺酶具有较强的抑制作用。对嗜麦芽假单胞菌亦有1株敏感,显示对嗜麦芽假单胞菌感染亦有一定的疗效。对绿脓假单胞

杆菌的清除率 63.0%，药物敏感率达 67.4%；对鲍曼不动杆菌的清除率 66.7%，药物敏感率达 66.7%。可见头孢吡肟抗菌作用的广谱性。

3.4 老年人因免疫功能低下，基础疾病多，反复感染故反复应用广谱抗生素，采用创伤性治疗措施，如深静脉插管、气管插管、导尿管导尿等因素，常使真菌感染与细菌感染并存。头孢吡肟与其他广谱抗菌药物一样，也存在着用药期间并发真菌感染的问题。本研究中有 6 例患者用头孢吡肟后出现腹泻，有 9 例用头孢吡肟 7d 后痰中找到真菌和真菌孢子。因此，在用头孢吡肟治疗时，要注意并发上述病原菌的感染，及时给予治疗。

据已有文献报道，头孢吡肟有很好的耐受性，且副作用小，发生率低<sup>[4-6]</sup>。本研究中，在头孢吡肟治疗过程中，患者原有的肾功能不全得到改善，可能是控制感染所致，但有 2 例患者用药后肌酐升高，其中 1 例肌酐清除率明显下降，但停药后有所恢复，可见在使用头孢吡肟治疗 80 岁以上老年下呼吸道感染时应密切监测患者肾功能的变化。

本研究未见恶心、呕吐及皮疹等不良反应，未见肝功能损害和凝血功能障碍等副作用，这与已有报道相一致，说明头孢吡肟治疗 80 岁以上老年下呼吸道感染是相对安全的。

总之，头孢吡肟治疗 80 岁以上老年下呼吸道感染有较好的疗效，特别是对其他三代头孢菌素治疗无效的绿脓假单胞杆菌、鲍曼不动杆菌、克雷伯杆菌及某些嗜麦芽假单胞菌感染具有一定的疗效，但用药期间要密切监测患者肾功能的变化，同时要密切监测致病菌耐药性的产生和变化，及时调整治疗方案。

#### 【参考文献】

- [1] Barradell LB, Bryson HM. Cefepime, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1994, 47: 471~505
- [2] Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: A worldwide problem. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, 31: 379~388
- [3] 殷凯生, 殷民生. 实用抗感染药物手册. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 79
- [4] Clynes N, Scully BE, Neu HC. Antimicrobial clinical studies: the use of cefepime (BMY 28142) to treat respiratory infections. *Diagn Microbiol infect Dis*, 1989, 12: 257~260
- [5] Edelstein H, Chirugi V, Oster S, et al. A randomized trial of cefepime (BMY 28142) and ceftazidime for the treatment of pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 1991, 28: 569~575
- [6] Oster S, Edelstein H, Cassano K, McCabe R. Open trial of cefepime (BMY28142) for infections in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34: 954~957

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0050-03

## 芬太尼透皮贴剂与吗啡控释片治疗癌痛的临床观察

【作者】 曹云开 张勇

复旦大学附属肿瘤医院 (上海 200032)

【摘要】 目的 观察芬太尼透皮贴剂(多瑞吉)与吗啡控释片治疗癌痛病人的镇痛效果及副作用。方法 120 例癌症疼痛病人随机分为 3 组, 每组 40 例。组 I 使用芬太尼透皮贴剂 25 $\mu$ g/h, 每 72h 一次。组 II 口服硫酸吗啡控释片(美施康) 30mg, 每 12h 一次。组 III 口服盐酸吗啡控释片(美菲康) 30mg, 每 12h 一次。3 组均为晚期癌症病人, 且伴有中到重度疼痛。观察 7~30d 的镇痛效果及副作用。结果 观察 3 组患者的疼痛缓解程度, 达到完全缓解和明显缓解的均在 90%以上, 详见表 1。说明 3 种方法均有明显的止痛疗效。3 组患者的副作用见表 2。其中组 I 患者的嗜睡、恶心、呕吐及便秘的发生率低于其他两组。同时, 我们观察到对于某些由于多种因素引起的“难治性疼痛”的患者, 在使用芬太尼透皮贴剂的同时, 配合使用其他吗啡制剂或一些侵入性方法(如神经