

文章编号: 1672-3384(2010)-03-0001-04

全面应对细菌耐药的公共卫生危机

【作者】 肖永红

北京大学第一医院感染科 (北京 100034)

【摘要】 细菌耐药已经成为严重的公共卫生危机,细菌耐药导致患者治疗失败、医疗费用增加、病死率上升,更为严重的是耐药菌的进一步发展可能使人类重新面临感染性疾病的威胁;按照世界卫生组织的战略规划,遏制细菌耐药需要管理、研究、教育、培训等综合措施,新型抗菌药物不可能随时满足临床耐药菌感染治疗的需求,合理应用抗菌药物是被充分证明有效的方法。本文就细菌耐药及其后果、遏制细菌耐药措施、抗菌药物合理使用等作介绍,以期让读者了解细菌耐药的整体概貌。

【关键词】 细菌;耐药性;公共卫生危机;控制措施

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

1 细菌耐药是严重的公共卫生危机

1.1 日益严重的细菌耐药状况

抗菌药物与细菌耐药是一对与生俱来的矛盾体。抗菌药物通过杀灭细菌治疗感染,细菌通过耐药性的获得寻求生存的机会,在自然环境中两者处于微妙的平衡状态。在特定的环境条件下,如医疗机构、动物养殖场等,抗菌药物的广泛应用,打破了这种平衡关系,细菌必须产生更强的耐药来保持这种矛盾的稳定,而不合理使用甚至滥用抗菌药物,将加速细菌耐药的产生,促进细菌耐药的流行。细菌耐药在全球范围已经构成严重的公共卫生危机,细菌耐药发展速度不断加快,耐药谱也不断扩大,最终将导致耐药菌感染流行、已经控制的传染病再度流行、感染治疗面临困境、感染患者病死率增加、耐药菌感染的社会经济负担日益严重^[1-2]。

全球细菌耐药情况令人担忧,如 β -内酰胺酶已经从普通酶演变到广谱酶、超广谱酶(ESBLs)、碳青霉烯酶、 β -内酰胺酶抑制剂酶等,临床已经发现对所有 β -内酰胺抗菌药物耐药的大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等;国外研究表明,产 β -内酰胺酶情况在亚洲、南美与部分欧洲国家已成为肠杆菌科细菌耐药主要原因,美国肠杆菌科细菌产ESBLs占0%~25%,耐头孢他啶肺炎克雷伯菌为5%~10%;欧洲国家耐头孢他啶肺炎克雷伯菌为20%

~40%,其中法国>40%,我国台湾、香港地区达5%~10%。同样革兰阳性菌耐药发展情况非常惊人,葡萄球菌耐药发展堪称细菌耐药典型,青霉素的应用导致产青霉素酶葡萄球菌的流行,耐酶青霉素的临床应用催生了耐甲氧西林葡萄球菌的出现,世界各国耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的分离率为1%~80%,这类细菌只对万古霉素等少数几种抗菌药物敏感,但2002年在美国已有耐万古霉素金黄色葡萄球菌的报道。其他抗菌药物耐药情况也大致如此,耐青霉素肺炎链球菌、耐大环内酯类革兰阳性球菌、耐喹诺酮类大肠埃希菌、耐万古霉素肠球菌、多重耐药铜绿假单胞菌、泛耐药不动杆菌等已经在不同地区、不同环境成为威胁人类健康的“超级耐药菌”^[3-4]。

抗菌药物是我国临床应用最多的一类药物,占有所有药物的30%左右,其中存在诸多不合理情况,细菌耐药也非常严重。MRSA分离率为30%~80%,淋病奈瑟菌对青霉素、四环素、环丙沙星的敏感率均<10%,肠杆菌科细菌对青霉素类药物的耐药率普遍为90%~100%,大肠埃希菌对第一、二代头孢菌素的耐药率在65%左右,肺炎克雷伯菌为45%左右,而阴沟、产气肠杆菌则基本为60%~80%,大肠埃希菌对氟喹诺酮的耐药率>70%,铜绿假单胞菌对亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、氨曲

南和左氧氟沙星的耐药率为 30% ~ 40%; 鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率为 30%^[5]。

1.2 细菌耐药导致严重公共卫生与社会经济后果

美国研究发现 MRSA 感染病死率为 21%, 而敏感菌感染为 8%; 产超广谱酶大肠埃希菌感染和敏感菌比较, 平均住院时间分别为 21d 与 11d, 治疗有效率分别为 39% 与 83%, 患者病死率分别为 38% 与 14%; 耐亚胺培南铜绿假单胞菌感染患者住院时间为 15.5d, 敏感菌为 9d, 病死率分别为 31.1% 与 16.7%。青霉素耐药与敏感肺炎链球菌肺炎患者平均住院时间为 14d 与 10d, 耐药患者人均多花费 1600 美元。对第三代头孢菌素耐药肠杆菌感染与敏感菌比较死亡率高 5.2 倍, 住院时间长 1.5 倍, 医疗费用高 1.5 倍^[6]。

我国耐药菌感染与非耐药菌感染比较, 患者病死率增加 2.17 倍, 人均住院日延长 15.8d, 多花住院费用 16 706 元^[7]。据测算, 2005 年我国因细菌耐药而多支出药费 36.6 亿元, 住院费 288.83 亿元。因耐药菌感染死亡的人数为 48.9 万人; 抗菌药物不合理使用与细菌耐药所导致的经济负担高达 1000 亿元以上, 是导致医疗费用上涨的重要原因。卫生部指出由于结核耐药所导致的结核病卷土重来, 每年使我国丧失 3.5 亿劳动日, 经济损失 90 亿元。

2 全面应对细菌耐药的策略

细菌耐药所带来的不仅仅是感染性疾病的治疗失败或者对抗菌药物的非理性消耗, 其所造成的人类健康后果、社会经济负担、甚至对全人类安全的隐患不可忽视, 这种威胁已经引起各国政府和国际组织的高度重视。1998 年 WHO 呼吁各成员国采取积极措施促进抗菌药物合理使用, 遏制细菌耐药的进一步发展; 2007 年 WHO 卫生报告把细菌耐药列为全球公共卫生安全的威胁之一, 制定了应对细菌耐药的全球策略^[8-9], 其中包括: ①减少疾病负担与感染流行; ②改进抗菌药物的获取方式; ③促进抗菌药物合理使用; ④加强健康管理及监测能力; ⑤强化管理与立法; ⑥鼓励新型抗菌药物与疫苗的研发。

应对细菌耐药理想的办法在于不断有新型抗菌药物的开发与应用, 特别是针对耐药菌的药物的研究与开发。纵观近 20 年国际药物研发状况, 令人遗憾的是, 大型跨国企业已经把药物研究开发重点转移到非感染性慢性疾病治疗领域, 新型抗菌药物罕有上市, 主要原因在于抗菌药物研发日益困难。由于细菌耐药的迅速产生缩短了抗菌药物的生命周期, 抗菌药物的市场回报率低。奎奴普汀/达福普汀(辛纳西)是对耐药革兰阳性菌有很强抗菌作用的新型抗菌药物, 但由于安全性问题而使其应用受限; 泰利霉素对耐药肺炎链球菌感染疗效确切, 但由于严重肝脏毒性, 可能撤出市场; telavancin 虽然是近期上市的糖肽类抗菌药物, 但并不具有全新的抗菌机制, 需要谨慎应用, 避免耐药; 利奈唑胺虽为全新化学合成抗菌药物, 但由于其抗菌机制单一, 耐药细菌已有报道。

应对细菌耐药需要社会、政府、专业人员、患者共同努力, 从管理、教育、研究、应用等方面入手, 减少不必要的抗菌药物应用, 舒缓细菌耐药压力, 使抗菌药物与细菌耐药重新回归良好的平衡状态, 消除细菌耐药这一公共卫生威胁。作为临床工作者, 面对细菌耐药的挑战所能采取的措施也是控制细菌耐药的主要手段, 在于合理应用抗菌药物。为此, 需要注意以下各方面情况^[10-13]。

2.1 全面掌握感染性疾病的相关信息, 合理使用抗菌药物

所谓抗菌药物合理应用包含两个方面内容: 一方面必须明确抗菌药物只对细菌性感染有效, 也就是抗菌药物应用指征是各种细菌感染, 非细菌感染不能使用抗菌药物; 另一方面则是根据感染病原菌及其药物敏感性、患者病理生理状况和抗菌药物本身特征选择恰当抗菌药物, 制定正确的给药方案。要做到合理地使用抗菌药物, 必须熟悉以下内容: ①正确诊断是合理使用抗菌药物的前提: 感染性疾病种类多, 细菌性感染与非细菌性感染有时难以区分, 也容易与许多非感染性疾病相混淆, 这正是抗菌药物不合理使用的主要原因, 临床医师应该鉴别

感染与非感染、细菌性感染与非细菌性感染,以此为基础选择抗菌药物;②掌握细菌耐药的变迁,因地制宜选择药物:由于各地区、各医院抗菌药物供应、使用习惯存在差异,细菌耐药也有所不同;如我国细菌对氟喹诺酮类、大环内酯类耐药率远远高于欧美国家,但肠球菌对糖肽类耐药率 $<5\%$,远远低于美国的 30% ,因此氟喹诺酮类药物一般不作为医院感染的首选药物,大环内酯类也不适合社区性肺炎的单一用药,糖肽类药物仍然是治疗革兰阳性菌感染主要选择。③熟悉抗菌药物特点,针对不同感染类型选择药物:对于胆道感染需要选择针对革兰阴性细菌且主要通过胆道排泄的药物,如头孢曲松、头孢哌酮等;对于药物通透性差的感染部位,如脑膜炎、骨骼系统感染、前列腺炎等,需要注意抗菌药物在这些部位的分布状况。④了解患者病理生理状况,制定正确给药方案:各种感染患者常常合并基础疾病或者伴随有器官功能损害,或者处于特殊生理阶段(如婴幼儿、老年、妊娠期、哺乳期等),对这些人群需要注意选择药物种类,同时进行给药方案调整,如肾功能损害患者尽量避免使用氨基糖苷类药物,肝功能损害患者避免选择大环内酯类药物,婴幼儿不能应用氨基糖苷类、喹诺酮类药物。

2.2 不断学习新知识,提高感染性疾病治疗水平

感染性疾病研究呈现日新月异状况,新的疾病不断出现,新的诊疗方法、新的抗菌药物、新的用药办法等目不暇接,临床医师应该孜孜不倦地学习;掌握抗菌药物应用新理论、新技术,始终处于抗菌药物的合理应用前面。

2.2.1 及时掌握各种新疗法、新药物信息,更新知识结构,拓宽临床治疗手段 近年来新型抗菌药物研究开发比较缓慢,但个别新药陆续上市,其中抗阳性菌药物(如利奈唑胺、辛纳西、达托霉素等)与抗真菌药物(如伏立康唑、卡泊芬净、两性霉素B脂质体等)较为活跃,需要及时掌握;但必须了解各种药物的药学特点,摒弃“新药优于老药”的错误观点。

2.2.2 掌握抗菌药物应用研究的新成就,优化抗菌药物的应用方法 按照PK/PD理论,抗菌药物

可以分为时间依赖性与浓度依赖性2类,前者多提倡持续静脉滴注,后者可以采用每日1次给药的长间隙给药方式。细菌耐药突变预防浓度是近年来有关细菌耐药研究的新概念,临床用药需要注意选择耐药选择性低的药物。

3 正确认识抗菌药物应用策略研究结果

3.1 降阶梯治疗策略

越来越多的证据表明初始治疗失败导致感染病死率增加。不恰当的初始治疗是指所用抗菌药物没有覆盖目标病原体,或目标病原体对所用抗菌药物耐药。具有耐药菌感染高危因素者,初始治疗应采取广谱或联合治疗,尽可能覆盖感染的病原体;一旦病原学诊断明确(48~72h后)应立即改为敏感和针对性强的窄谱抗菌药物,此为降阶梯治疗。在实施降阶梯策略的时需要注意治疗的对象应该是危及生命的严重感染,降阶梯治疗方案的选择要努力做到“到位而不越位”,在经验性治疗之前应尽可能留取病原菌培养标本进行培养和药敏试验,及时转变为目标治疗。

3.2 抗菌药物短程治疗策略

短程治疗可以减少抗菌药物的应用,对控制细菌耐药有一定价值,但必须保证感染治疗有效。1998~2001年发表的6629例慢性支气管炎急性加重抗菌治疗研究表明,不同药物3~5d疗程与8~14d疗程的临床和细菌学疗效相当。近期欧洲一项多中心随机对照研究表明,除了铜绿假单胞菌等非发酵菌外,抗菌治疗8d和15d治疗组病死率、复发率没有差别,而短疗程组应用抗菌药物天数显著短于长疗程组。

3.3 抗菌药物联合治疗

联合治疗曾被成功地用于抗结核治疗和减少耐药性,然而在其他感染中(如社区性肺炎、血流感染)尚无令人信服的证据证明这一效果。

3.4 减少细菌耐药的抗菌药物应用策略

抗菌药物限制、抗菌药物轮换以及策略性抗菌药物干预,是近年来在如何减少与降低医院或病房内耐药菌流行的尝试,取得了一定效果,具有一定

的临床意义。大环内酯类的应用与链球菌对其耐药有直接关系、细菌对喹诺酮类耐药也与该类药物的用量呈正相关;有鉴于此,如果有目的地限制某些耐药突出的抗菌药物,使细菌脱离与其接触,这对减少细菌耐药将起到一定作用。在抗菌药物限制策略基础上,把临床常用抗菌药物分为若干组,轮换使用,定期更换,细菌短期接触抗菌药物,理论上不致产生过多耐药,国外在一些特定病房所做的研究获得了较为满意的效果;但对于参与轮换的抗菌药物的选择、轮换时间长短等尚无明确结论。策略性抗菌药物干预主要基于不同类别抗菌药物对细菌耐药的诱导性差异,临床选择耐药选择性低的药物替代其他一些抗菌药物,既达到抗感染治疗目的,也不诱导细菌耐药产生。

【参考文献】

- [1] WHO, Antimicrobial resistance: Battling the bugs, Geneva, 2003.
- [2] Halloween K. Who contributes to misuse of antimicrobials [J]? WHO Essential Drug Monitor, 2000, 7(8):9-10.
- [3] Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46:155-164.
- [4] Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy [J]. Intl J Antimicrob Agent, 2008, 32(S 4):S201-S206.
- [5] 肖永红、王进、赵彩云,等. Mohnarín 2006-2007 细菌耐药监测 [J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 8:1080-1086.
- [6] Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(11):1226-1232.
- [7] 杨莉, 肖永红, 王进, 等. 抗菌药物耐药对住院费用影响分析 [J]. 中国药物经济, 2009, 1:5-7.
- [8] WHO. WHO's global strategy for the containment of antimicrobial resistance [J], Geneva, 2002.
- [9] WHO. The world health report 2007: A safer future, global public health security in the 21 century [J]. Geneva, 2008.
- [10] 肖永红. 抗生素的合理使用 [J]. 中国处方药, 2003, 7:16-24.
- [11] 肖永红. 抗菌药物的药代动力学/药效学概念及其临床意义 [J]. 中华医学杂志, 2004, 22:70-71.
- [12] 肖永红. 抗菌药物合理应用体系与实践 [J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(Suppl):S109-S113.
- [13] 肖永红. 感染科医师应该成为抗菌药物合理应用的中坚 [J]. 国际流行病学与传染病学杂志, 2009, 36(1):1-3.

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0004-05

临床主要耐药菌流行趋势

【作者】 胡云建

卫生部北京医院检验科 (北京 100730)

【摘要】 根据不同多中心耐药监测结果, 分析临床常见耐药菌如耐青霉素肺炎链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌、产超广谱酶的肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌等对常见药物的敏感性 & 流行趋势, 为临床合理应用抗菌药物提供参考。

【关键词】 耐药细菌; 耐药性; 监测; 耐青霉素肺炎链球菌; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 耐万古霉素肠球菌

【中图分类号】 R915

【文献标识码】 A

细菌耐药性的迅速发展, 已成为全世界关注的焦点和热点, 其中对耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、万古霉素敏

感率下降的金黄色葡萄球菌 (hVISA, VISA 和 VR-SA)^[1]、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、产超广谱酶肠杆菌科细菌、多重耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌^[2]