引用本文:张小飞,郭晓红,张莉翎,等.多黏菌素B多途径给药联合替加环素治疗1例泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的疗效分析[J].安徽医药,2022,26(7):1466-1469.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.045.**

◇药物与临床◇

多黏菌素B多途径给药联合替加环素治疗1例泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染的疗效分析

张小飞[1a],郭晓红[1b],张莉翎[1b],朱永红[2]

作者单位:[1]六盘水市第三人民医院,[a]药剂科,[b]感染科,贵州 六盘水553000;

[2]南通大学附属医院药学部,江苏 南通226001

通信作者:朱永红,男,副主任药师,研究方向为药学,Email:31801775@qq.com

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题专项(YAOZ201908);南通市市级科技计划(指导性)项目(JCZ20070);江苏省药学会-奥赛康医院药学科研项目(A2021069)

摘要: **目的** 探讨泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染病人抗感染治疗的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析南通大学附属医院2018年2—3月收治的1例泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染病人的治疗过程,结合病人临床症状和相关检查进行有效性和安全性评价。**结果** 多黏菌素B(静脉滴注+雾化吸入)联合替加环素治疗10 d后,病人临床症状好转;替加环素用药8 d后,病人门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)分别高于正常值5.73倍和3.85倍。**结论** 多黏菌素B多途径给药模式联合替加环素对泛耐药鲍曼不动杆菌肺部感染具有良好的抗菌效果;其安全性有待进一步评价。

关键词: 肺炎,细菌性; 鲍曼不动杆菌; 抗药性,多种,细菌; 多黏菌素B; 替加环素; 投药途径

Analyze the efficacy of polycolistin B multiroute administration combined with tegacycline in the treatment of one patient of pulmonary infection with extensively drug resistant acinetobacter baumannii

ZHANG Xiaofei[1a],GUO Xiaohong[1b],ZHANG Liling[1b],ZHU Yonghong[2]

Author Affiliations:[1a]Pharmacy Department,[1b]Infectious Disease, The Third peoples Hospital of Liupanshui, Liupanshui, Guizhou 553000, *China;[2]Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu* 226001, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of anti-infective therapy in patients of pulmonary infection with extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*.**Methods** The treatment process of a patient who were admitted to the Affiliated Hospital of Nantong University from February to March 2018 of pulmonary infection with pan-resistant *A. baumannii* were retrospectively analyzed, and the efficacy and safety were evaluated in combination with patient's clinical symptoms and related examinations.**Results** Ten days after treatment with polycolistin B (intravenous + aerosolized) and tigacycline, the patient's clinical symptoms was improved. Eight days after treatment with tigacycline, patient's AST and ALT were 5.73 and 3.85 times higher than normal values, respectively. **Conclusions** It has a good antibacterial effect on pulmonary infection of pan-drug resistantce *A. baumannii* with Multiroute administration of polycolistin B combined with tegacycline, and its safety needs further evaluation.

Key words: Pneumonia, bacterial; Acinetobacter baumannii; Drug resistance,multiple,bacterial; polymyxin B; Tigecycline; Drug administration routes

鲍曼不动杆菌(acinetobacter baumannii,AB)为不动杆菌属专性需氧、不发酵糖革兰阴性杆菌[1]。2017年2月27日,世界卫生组织(WHO)首次发布12种致命耐药细菌清单,AB被列入急需新型抗生素重点病原体之一。泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug resistant *A. baumannii*,XDR-AB)主要指仅对多黏菌素和(或)替加环素药物敏感的菌株[1]。2013年全国血液标本耐药革兰阴性菌中XDR-AB检出率高达13.7%[2];《2017年CHINET中国细菌耐药性监测》数据显示,AB对美罗培南和亚胺培南的耐药率分别达69.3%和66.7%[3]。随着细菌耐药率的不断上升,XDR-AB感染的可选治疗方案越来越窄,给临床治疗和新药研发带来严峻挑战。此外,XDR-AB感染治疗的安全性和有效性报道资料有

限,本研究旨在对多黏菌素B(静脉滴注+雾化吸入)联合替加环素对1例XDR-AB肺部感染病人的临床疗效和安全性进行回顾性分析,为临床相关治疗提供参考,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1 病历资料

女,71岁,因"发热伴呼吸困难1月余,加重1 d"于2018年2月21日入住南通大学附属医院ICU。病人1月前无明显诱因下出现发热,最高体温39.3 ℃,有畏寒寒战,全身肌肉酸痛,感胸闷不适,伴头痛,当地医院治疗未见好转后至南通大学附属医院ICU,予气管插管后呼吸机辅助呼吸,痰培养示XDR-AB,予以"替加环素+头孢哌酮/舒巴坦"治疗好转后,转至当地医院治疗。1 d前,病人再次出现呼吸急促、窘迫,痰液增多,遂再次入住ICU治疗。既往有"高血压病"十余年,自诉血压控制可;有"胆囊炎、胆囊结石、脂肪肝"病史十余年;有乳腺癌行"左侧乳腺切除+化疗"3年;1月前发现"血糖增高",予甘精胰岛素+门冬胰岛素降糖;有"免疫性血小板减少症",规律服用"艾曲波帕、雷帕霉素、甲强龙"。

查体:体温(T)37.6 ℃,心率(P)104次/分,脉搏(R)27次/分,血压(BP)126/55 mmHg。神志清,精神萎,平车推入病房。气管切开呼吸机辅助通气中,呼吸急促,可见轻度吸气三凹征。两肺可闻及湿罗音。

辅查:血常规:白细胞计数(WBC)12.1×10^9/L,中性粒细胞分类(NE%)0.83。降钙素原(PCT)0.16 μg/L。血气分析:酸碱度(pH)7.43,二氧化碳分压($PaCO_2$)38.6 mmHg,氧分压(PaO_2)86.4 mmHg,氧合指数(PaO_2/FiO_2)262 mmHg。肝功能:门冬氨酸氨基转移酶(AST)66 U/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)73 U/L。肾功能:尿素(BUN)6.2 mmol/L,肌酐(CR)23 μmol/L。X线片显示:两肺渗出性病变较前有进展、主动脉硬化。

入院诊断:肺部感染;急性呼吸衰竭;肝功能不全;胆囊炎;胆囊结石;脂肪肝;乳腺癌术后;高血压3级(很高危);2型糖尿病;气管切开术后。

2 治疗方法及结果

2月21日(第1天),结合病人既往史,经验性治疗覆盖鲍曼不动杆菌,予头孢哌酮/舒巴坦(2 g/8 h,静脉滴注)抗感染治疗,并及时送痰培养、血培养。第3天,病人R 34次/分,咳黄白色黏痰。T 37.7 ℃,两肺可闻及湿啰音。WBC 13.5×10^9/L,NE% 0.78。pH 7.48,$PaCO_2$ 38.5 mmHg,PaO_2 100.1 mmHg。痰培养结果:XDR-AB(4+),停用头孢哌酮舒巴坦,改用头孢唑肟(2 g/8 h,静脉滴注)治疗,并予以接触隔离。第6天,R 22次/分,氧饱和度(SpO_2)99%。T 37.7 ℃,两肺可闻及湿啰音。WBC 16.7×10^9/L,NE% 0.76。pH 7.47,$PaCO_2$ 40.1 mmHg,PaO_2 73.4 mmHg。痰培养结果:XDR-AB(4+),血培养阴性。停用头孢唑肟,改用亚胺培南/西司他丁(0.5 g/6 h,静脉滴注)治疗。

第13天,病人R 25次/分,SpO_2 100%。T 37.2 ℃,两肺可闻及少许痰鸣音。WBC 16.7×10^9/L,NE% 0.72%。pH 7.42,$PaCO_2$ 50.7 mmHg,PaO_2 84.1 mmHg。痰培养:XDR-AB(4+)。停用亚胺培南/西司他丁,改用多黏菌素B(50 mg/12 h,静脉滴注)联合替加环素(100 mg/12 h,静脉滴注)治疗。第16天,病人R 25次/分,SpO_2 96%。T 37.3 ℃,两肺可闻及少许痰鸣音。WBC 18.4×10^9/L,NE%0.79。pH 7.40,$PaCO_2$ 48.7 mmHg,PaO_2 90.50 mmHg。AST 42 U/L,ALT 69 U/L。BUN 9.7 mmol/L,CR 24 μmol/L。床边胸片:较2018年2月26日片相比:两肺渗出性病变大致相仿,主动脉硬化。多黏菌素B加量至100 mg/12 h静脉滴注,同时予以25 mg/12 h雾化吸入。

第19天,病人呼吸稍促,两肺可闻及少许痰鸣音。WBC 29.0×10^9/L,NE% 0.87。AST 72 U/L,ALT 63 U/L。考虑有导管相关性感染可能,拔除PICC管,留取相关标本培养。第22天,痰培养+药敏:铜绿假单胞菌(2+),哌拉西林/他唑巴坦敏感(MIC≤4)。PICC导管头及导管血培养:头部葡萄球菌。导管已拔除,血培养阴性。改哌拉西林/他唑巴坦(2.5 g/8 h,静脉滴注)抗感染,同时给予间断脱机。

第28天,神志清,精神萎,两肺呼吸音稍粗,可闻及少许痰鸣音。WBC 16.6×10^9/L,NE% 0.74。AST 104 U/L,ALT 104 U/L。BUN 9.5 mmol/L,CR 47 μmol/L。pH 7.47,$PaCO_2$ 34.2 mmHg,PaO_2 82.3 mmHg,PaO_2/FiO_2 250 mmHg。痰培养:铜绿假单胞菌(3+)。床边胸片:与2018年3月7日片对比:左肺渗出性病变稍有吸收,主动脉粥样硬化。病人一般情况可,结合病人家属意见,予转至当地医院康复治疗。

3 抗感染治疗分析

AB常定植在健康人的皮肤、咽、结膜、唾液、胃肠道和阴道分泌物中,为条件致病菌,区分定植菌还是致病菌是有针对性选用抗菌药物的前提。本病例为老年病人,基础疾病较多,3次痰培养+药敏结果均为XDR-AB(4+),结合其临床表现和既往史,参考《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》[1],该病人痰培养出的XDR-AB(4+)为致病菌的可能性大,需要针对性治疗。

3.1 临床疗效分析 目前,XDR-AB感染常采用两药或三药联合的治疗方案[1]。多黏菌素B(polymyxin B,PMB)常被临床作为泛耐药革兰阴性杆菌感染治疗的最后一道防线[4]。研究表明,PMB对XDR-AB抗菌活性达91.7%[5]。PMB联合碳青霉烯类、利福平或替加环素等药物治疗XDR-AB疗效优于单药治疗,可提高病人生存率,降低不良反应,延缓细菌耐药的产生[6-8]。

回顾病人入院13 d内,3次痰培养结果均示:XDR-AB(4+),经积极抗感染后症状改善不明显。第13天改用PMB(50 mg/12 h,静脉滴注)联合替加环素(100 mg/12 h,静脉滴注)抗感染。上述方案治疗第3天,病人症状改善不明显,PMB加量至100 mg,静脉滴注,1次/12小时,同时加用25 mg的PMB雾化吸入。经上述方案治疗10 d后,病人两肺闻及少许痰鸣音,2次痰培养结果:铜绿假单胞菌(2+),停用PMB及替加环素,改哌拉西林他唑巴坦(2.5/8 h,静脉滴注)治疗6 d后,病人症状明显好转。由此可见,PMB(静脉滴注+雾化吸入)联合替加环素对XDR-AB肺部感染具有良好的疗效,但静脉制剂PMB用于雾化吸入在本病人XDR-AB肺部感染治疗中发挥怎样的作用,尚不能确定,有待进一步研究阐明。

3.2 安全性分析 PMB具有肾毒性、神经毒性等不良反应[6,9],替加环素不良反应主要表现胃肠道反应、肝功能异常等[10]。治疗期间,药师对病人肝、肾功能和神经毒性等不良反应进行药学监护,PMB联合替加环素疗程为3月5日至3月14日。期间,未发现病人出现恶心、呕吐、感觉异常、共济失调、神经肌肉无力等不良反应,肾、肝功能监测结果见表1。从表1看出:(1)PMB给药3 d后,病人CR呈小幅度上升趋势,用药10 d后CR值尚未高出正常范围值;(2)替加环素给药7 d内,AST和ALT未见明显变化,但8 d后呈大幅度上升,分别高于正常值5.73倍和3.85倍,停药1 d后均呈下降趋势,停药6 d后,基本恢复至给药前的数值。综上,PMB(静脉滴注+雾化吸入)给药10 d内,病人未出现明显的肾功能损伤;替加环素给药8 d后,病人AST和ALT呈上升趋势,停药后,肝功能可逐步恢复至给药前的水平;期间引起病人一过性肝损伤原因为替加环素药物不良反应可能性大。

3.3 超说明书用药分析 注射用硫酸多黏菌素B(雅乐,上海上药第一生化药业有限公司)说明书示供静脉滴注、肌内注射和鞘内注射。本例病人PMB给药途径除静脉滴注外,还有雾化吸入,后者属"超说明书"给药。Falagas等[11]研究治疗耐药革兰阴性菌感染的重症病人,可考虑多黏菌素静脉联合雾化吸入治疗。研究表明,PMB雾化给药对其静脉给药治疗效果不明显的耐药革兰阴性杆菌感染引起的肺炎具有一定的疗效;单独使用PMB雾化对铜绿假单胞菌感染引起的支气管炎具有一定的疗效[12]。PMB雾化对多重耐药革兰阴性杆菌感染引起的呼吸机相关的肺炎能降低疗程,且肾毒性低[13]。PMB雾化给药的有效性和安全性也有负面报道,Demirdal等[14]研究表明,PMB雾化联合静脉给药治疗革兰阴性杆菌感染引起的医院获得性肺炎或呼吸机相关肺炎的疗效同比单用静脉给药疗效差异无统计学意义。有文献报道称,一例哮喘病人因雾化吸入PMB而继发急性呼吸衰竭[15]。此外,《雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)》[16]不推荐静脉制剂用于雾化吸入,因其可能会诱发哮喘或增加肺部感染的风险。目前,国内尚未有PMB雾化吸入制剂剂型,在本例病人治疗中,虽PMB(静脉滴注+雾化吸入)联合替加环素治疗取得满意的结果,且未发现严重的不良反应,但目前针对注射用硫酸多黏菌素B雾化给药的安全性和有效性报道缺乏大样本循证医学数据,其安全性有待进一步评价。

表1 病人住院期间CR、AST及ALT变化

日期	CRc/(μmol/L)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	日期	CRc/(μmol/L)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)
2月21日	23	66	73	3月9日	31	56	70
2月23日	23	131	117	3月11日	—	72	63
2月25日	18	176	181	3月13日	49	229	166
3月1日	22	85	170	3月14日	61	258	208
3月3日	22	67	120	3月15日	—	192	179
3月5日	—	91	119	3月17日	56	163	174
3月6日	25	—	—	3月20日	47	104	104
3月7日	24	45	93				

注:1.CR为肌酐,AST为门冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶。

2."—"为未做相关检查,无具体数据。

替加环素(泰阁,Wyeth Lederle S.r.l)说明书示成人静滴用量推荐首剂100 mg,然后50 mg/12 h。在本病例中,替加环素给药剂量为首剂100 mg,后维持100 mg/12 h,属"超说明书用药"。根据《抗菌药物超说明书用法专家共识》[17],医院获得肺炎或呼吸机相关肺炎的抗感染治疗,高剂量替加环素(100 mg)疗效明显高于中剂量替加环素(75 mg),且不良反应未随剂量上升而增加。吴燕华等[18]研究表明,高剂量替加环素(100 mg)治疗XDR-AB感染重症肺炎病人,疗效高于常规剂量,且两组不良反应未见明显差异。在本例病人治疗中,高剂量替加环素(100 mg)联合多黏菌素B治疗XDR-AB肺部感

染虽取得满意的结果,但在用药后的第8天,病人肝功能AST和ALT明显升高,病人开始出现一定的肝损伤,停药6 d后,AST和ALT基本下降至用药前的数值。因此,高剂量替加环素(100 mg/12 h)XDR-AB肺部感染病人安全性有待评价。

4 总结与展望

PMB多途径给药联合替加环素对XDR-AB肺部感染具有良好的治疗效果,治疗期间病人未出现明显的肾功能损伤;可采用高剂量替加环素(100 mg)治疗XDR-AB肺部感染,但需要定期监测病人肝功能(尤其肝功能不全和疗程大于7 d的病人);PMB静脉制剂用于雾化给药的安全性和有效性有待进一步评价,临床应慎用PMB静脉制剂进行雾化给药(尤其有哮喘病史病人),特殊情况下需要超用药途径给药时,药师应协助医师做好相应的药学监护,并提醒临床做好抢救准备措施。

XDR-AB感染病死率高,显著增加病人平均住院日和医疗费用,如何有效、安全防治并控制耐药菌的蔓延,延缓细菌耐药产生已成当今医学界热点话题之一[19]。XDR-AB是我国院内感染常见病原菌之一,安全、有效选用针对性抗菌药物对治疗XDR-AB感染至关重要。加强抗菌药物合理使用管控,做好院内感染防控措施和相关知识的宣教有助于延缓细菌耐药的产生。

参考文献

[1] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012,92(2):76-85.

[2] XU A, ZHENG B, XU YC, et al. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J]. Clinical Microbiology and Infection, 2016, 22(S1): 1-8.

[3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017年CHINET中国细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.

[4] LIM TP, HEE DKH, LEE W, et al. Physicochemical stability study of polymyxin B in various infusion solutions for administration to critically ill patients [J]. Annals of Pharmacotherapy, 2016,50(9):790-792.

[5] FAN B, GUAN J, WANG X, et al. Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant acinetobacter baumannii in a murine thigh-infection model[J/OL]. Plos one, 2016, 11 (6) : e0157757. DOI: 10.1371/journal.pone.0157757.

[6] GARG SK, SINGH O, JUNEJA D, et al. Resurgence of polymyxin B for MDR/XDR gram-negative infections: an overview of current evidence[J]. Crit Care Res Pract, 2017; 2017: 3635609. DOI: 10.1155/2017/3635609.

[7] BARTH N, RIBEIRO VB, ZAVASCKI AP. In vitro activity of polymyxin B plus imipenem, meropenem, or tigecycline against KPC-2-producing enterobacteriaceae with high MICs for these antimicrobials[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015, 59(6): 3596-3597.

[8] SHIELDS RK, CLANCY CJ, GILLIS LM, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant acinetobacter baumannii infections among solid organ transplant recipients[J/OL]. Plos one, 2012, 7(12):e52349.DOI: 10.1371/journal.pone.0052349.

[9] NI WT, SHAO XD, DI XZ, et al. In vitro synergy of polymyxins with other antibiotics for Acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2015,45(1):8-18.

[10] WANG J, PAN Y, SHEN J, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2017, 16(1): 1-10.

[11] FALAGAS ME, KASIAKOU SK, TSIODRAS S, et al. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature[J]. Clinical Medicine Research, 2006, 4(2): 138-146.

[12] PEREIRA GH, MULLER PR, LEVIN AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B [J]. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2007, 58 (2): 235-240.

[13] ABDELLATIF S, TRIFI A, DALY F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial[J]. Annals of Intensive Care, 2016,6 (1):1-11

[14] DEMIRDAL T, SARI US, NEMLI SA.Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by acinetobacter baumannii?[J].Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials,2016, 15(1):1-6.

[15] 马俊义.继发于吸入多粘菌素B的急性呼吸衰竭[J].河北医学院学报,1982,3(1):39.

[16] 中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组.雾化吸入疗法合理用药专家共识(2019年版)[J].医药导报,2019,38(2):135-146.

[17] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华结核和呼吸杂志编辑委员会,中国药学会药物临床评价研究专业委员会.抗菌药物超说明书用法专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(6):410-444.

[18] 吴燕华,杨玉燕,高旭华.不同剂量替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌重症肺炎临床分析[J].中国卫生标准管理,2017,8(27):104-107

[19] IBRAHIM S, AI-SARYI N, AI-KADMY IMS, et al. Multidrug-resistant acinetobacter baumannii as an emerging concern in hospitals[J]. Mol Biol Rep,2021,48(10):6987-6998

(收稿日期:2020-09-08,修回日期:2021-11-02)