

利奈唑胺与替考拉宁治疗高龄患者重症MRSA感染的回顾性分析

施 珍*,康建强(上海交通大学医学院附属新华医院老年科,上海 200093)

中图分类号 R453.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4140-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.38

摘要 目的:探讨利奈唑胺与替考拉宁治疗高龄患者院内重症耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的疗效及安全性。方法:收集高龄男性重症MRSA感染患者临床资料97例,根据使用药物分为利奈唑胺组(42例)和替考拉宁组(55例)。利奈唑胺组给予利奈唑胺600 mg, ivgtt, bid;替考拉宁组给予替考拉宁400 mg, ivgtt, qd, 治疗首日剂量加倍。两组疗程均为7~21 d。观察两组患者治疗后临床有效率、细菌清除率、不良反应等。结果:细菌清除率替考拉宁组为52.6%,利奈唑胺组为73.5%,利奈唑胺组细菌清除率显著高于替考拉宁组,差异有统计学意义($\chi^2=12.57, P=0.034$);临床有效率,利奈唑胺组为78.6%,替考拉宁组为58.2%,利奈唑胺组显著高于替考拉宁组,差异有统计学意义($\chi^2=9.56, P=0.018$)。替考拉宁组和利奈唑胺组患者治疗14 d后急性生理及慢性健康评分II(APACHE II)评分分别为(14.56±3.04)、(10.29±4.84)分,利奈唑胺组低于替考拉宁组,差异有统计学意义($t=10.97, P=0.014$);利奈唑胺组患者不良反应发生率为11.9%,替考拉宁组为20.0%,差异无统计学意义($\chi^2=1.13, P=0.287$)。结论:利奈唑胺治疗高龄患者院内重症MRSA感染疗效显著优于替考拉宁,安全性较好。

关键词 利奈唑胺;替考拉宁;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;高龄

Restrospective Analysis of Linezolid and Teicoplanin in the Treatment of Elderly Patients with Severe MRSA Infection

SHI Zhen, KANG Jian-qiang (Dept. of Geriatric Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 200093, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate therapeutic efficacy and safety of linezolid and teicoplanin in the elderly patients with severe MRSA infection. METHODS: 97 elderly patients with severe MRSA infection were collected and divided into linezolid group (42 patients) and teicoplanin group (55 patients). Linezolid group was given linezolid 600 mg intravenously, bid; teicoplanin group was given teicoplanin 400 mg intravenously, qd, double dose for the first day. Treatment course lasted for 7-21 d. Clinical effective rate, bacterium clearance rate and ADR were compared between 2 groups after treatment. RESULTS: The bacterium clearance rate of teicoplanin group was 52.6%, and that of linezolid group was 73.5%; the linezolid group was significantly higher than the teicoplanin group, with statistical significance ($\chi^2=12.57, P=0.034$). Clinical effective rate was 78.6% in linezolid group and 58.2% in teicoplanin group; the linezolid group was significantly higher than the teicoplanin group, with statistical significance ($\chi^2=9.56, P=0.018$). After 14 days of treatment, APACHE II score of teicoplanin group and linezolid group were (14.56±3.04) and (10.29±4.84), respectively; the teicoplanin group was lower than the linezolid group, with statistical significance ($t=10.97, P=0.014$). The incidence of ADR was 11.9% in linezolid group and 20.0% in teicoplanin group, with statistical significance ($\chi^2=1.13, P=0.287$). CONCLUSIONS: Linezolid has superior curative effect to teicoplanin in the treatment of severe MRSA infection in elderly patients with good safety.

KEYWORDS Linezolid; Teicoplanin; MRSA; Elderly

- 10(7):74.
- [3] 周礼兰,李瑛.多囊卵巢综合征诊断与治疗的新进展[J].医学综述,2012,18(8):1204.
- [4] 邢佳,傅萍.多囊卵巢综合征发病机制的研究进展[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(1):126.
- [5] 陈奕馥,乔杰.暖宫助孕汤联合克罗米芬治疗肾虚型多囊卵巢综合征效果[J].中国医药导报,2013,10(16):108.
- [6] 钟晓凤.补肾活血中药加克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的临床观察[J].中国医药导报,2013,10(6):91.
- [7] 王引凤,刘超,刘会平,等.多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床特征分析[J].山西医科大学学报,2012,43(4):297.
- [8] 方圆,史红敏,刘襄,等.多囊卵巢综合征患者早期自然流产的病因学研究进展[J].现代妇产科进展,2013,22(5):416.
- [9] 胡波,张纪源,杨小春.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效分析[J].中国妇幼保健,2012,27(16):2487.
- [10] 莫有敏,杨蕾.二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征有效性的Meta分析[J].武汉大学学报:医学版,2013,34(1):99.
- [11] 黄晓,吉柳,谢红梅,等.二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展[J].中国药房,2014,25(12):1143.

* 主治医师,博士。研究方向:老年心血管。电话:021-25078999。
E-mail:jennysh78@163.com

(收稿日期:2015-05-04 修回日期:2015-05-28)
(编辑:黄 欢)

老年住院患者由于器官功能减退,机体免疫力低下等原因,成为医院感染的高危人群,也是老年患者死亡的重要原因^[1-2]。近年来,以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)为代表的革兰阳性球菌引起的医院获得性感染明显增多,且耐药现象日趋严重^[3]。如何控制和治疗MRSA引起的院内感染,最大限度延长患者的生存期,成为临床医师面临的重要问题。替考拉宁是一种新型糖肽类抗生素,在治疗对青霉素或头孢菌素耐药的革兰阳性菌MRSA上效果较好^[4];噁唑烷酮类抗菌药物利奈唑胺则是临床医师的主要选择^[5]。为此,笔者比较了利奈唑胺与替考拉宁治疗院内感染MRSA的高龄患者的临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2010年1月—2014年3月我院重症MRSA感染的高龄患者的临床资料97例,均为男性,年龄81~93岁,平均年龄85.9岁;感染部位:肺部感染84例,泌尿系统感染11例,皮肤感染2例。根据使用药物,将所有患者分为利奈唑胺组(42例)和替考拉宁组(55例)。两组患者的年龄、疾病分布、急性生理功能及慢性健康状况评分系统(APACHE)Ⅱ评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。两组患者一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	肺部感染,例	尿路感染,例	皮肤感染,例	APACHE Ⅱ评分,分
替考拉宁组	55	84.87±2.94	47	7	1	22.33±1.53
利奈唑胺组	42	85.88±3.12	37	4	1	22.95±1.80

1.2 纳入标准

纳入标准:(1)有一种或多种基础疾病,如冠心病、高血压病、2型糖尿病、脑梗死、帕金森病、慢性阻塞性肺疾病者;(2)均为院内获得性感染,诊断为:医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎、泌尿系统感染、皮肤及软组织感染者;(3)治疗前24 h内记录APACHE Ⅱ评分 >20 分者;(4)细菌培养发现MRSA感染,使用替考拉宁或利奈唑胺治疗者。

1.3 治疗方法

利奈唑胺组患者给予利奈唑胺(辉瑞制药有限公司,批号:08D22238,规格:100 ml:200 mg)600 mg, ivgtt, bid, 疗程7~21 d。替考拉宁组患者给予替考拉宁(赛诺菲安万特公司,批号:A6617,规格:200 mg)400 mg, ivgtt, qd, 首日剂量加倍, 疗程7~21 d。

1.4 观察指标

治疗过程中观察患者的症状体征、不良反应,监测血常规、肝肾功能等,并密切复查痰培养、血培养、尿培养等微生物

学检查。患者治疗前及治疗过程中的总体病情,按 APACHE Ⅱ 标准计分。

1.5 疗效评价

按照卫生部2004年颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》评价疗效。痊愈:临床症状、体征、实验室检查及病原学检查4项指标均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不明显;无效:用药72 h病情未改善或加重。有效率=(痊愈+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。细菌学评价按病原菌清除、假设清除、未清除、替换、再感染5级标准评定,并计算5 d内病原菌清除率。不良反应按有关、可能有关、可能无关及无关4级标准判断,有关和可能有关视为试验药物的不良反应,计算不良反应发生率。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后细菌清除率比较

利奈唑胺组细菌清除率为73.5%,显著高于替考拉宁组的52.6%,差异有统计学意义($\chi^2=12.57, P=0.034$)。其中,替考拉宁组未清除患者中2例为尿路感染,1例为肺部感染;利奈唑胺组未清除患者2例均为尿路感染。两组患者治疗后细菌清除率比较见表2。

表2 两组患者治疗后细菌清除率比较(菌落数)

Tab 2 Comparison of bacterial clearance rate between 2 groups after treatment (strains)

组别	菌落总数	清除	部分清除	未清除	替换	再感染	清除率, %
替考拉宁组	38	20	15	3	0	0	52.7
利奈唑胺组	34	25	7	2	0	0	73.8

2.2 两组患者临床疗效比较

利奈唑胺组患者有效率为78.6%,显著高于替考拉宁组的58.2%,差异有统计学意义($\chi^2=9.56, P=0.018$)。两组患者临床疗效比较见表3。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical effective rate between 2 groups [case (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	进步	无效	清除率, %
替考拉宁组	55	20	12	13	10	0	58.2
利奈唑胺组	42	21	12	6	3	0	78.6

2.3 两组患者治疗前后 APACHE Ⅱ 评分

两组患者治疗7、14 d后, APACHE Ⅱ 评分均降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗14 d后,利奈唑胺组 APACHE Ⅱ 评分显著低于替考拉宁组,差异有统计学意义

($t=10.97, P=0.014$)。两组患者治疗前后 APACHE II 评分比较见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 APACHE II 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 APACHE II score changes of 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
替考拉宁组	55	21.09 ± 4.98	16.36 ± 5.85	14.56 ± 3.04
利奈唑胺组	42	22.02 ± 5.10	14.24 ± 3.87	10.29 ± 4.84

2.4 不良反应

利奈唑胺组患者主要不良反应为血小板减少,替考拉宁组患者主要不良反应为肾功能异常。利奈唑胺组 4 例患者出现血小板下降,其中 3 例血小板减少 50% 以上,最低计数 $40 \times 10^9 L^{-1}$,无皮肤淤点淤斑等出血表现,停药后 1 周左右血小板开始恢复。替考拉宁组 7 例患者出现肾功能异常,其中 3 例血肌酐升高 0.5 倍以上,3 例升高 1 倍以上,1 例升高 2 倍以上,患者用药前肾功能均正常,停药后肾功能逐渐恢复。利奈唑胺组的不良反应发生率为 11.9%,与替考拉宁组 20% 比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.13, P=0.287$)。

3 讨论

以 MRSA 为代表的革兰阳性菌已成为院内感染的重要病原菌,对多种抗菌药物广泛耐药,糖肽类抗生素是治疗 MRSA 感染的有效药物,但因引起肾毒性而限制了其临床应用,尤其在高龄患者中,因肾脏功能减退,使得临床医师对糖肽类抗菌药物替考拉宁的选择颇有顾虑。近年来,常规治疗剂量的替考拉宁对治疗 MRSA 最低血药浓度的达标率不能令人满意^[6],临床疗效似乎有下降趋势。

利奈唑胺是一种新型噁唑烷酮类抗菌药,能全面覆盖革兰阳性菌,阻止细菌 70S 起始复合物形成,抑制细菌蛋白合成,因其作用部位和方式独特,不易与其他类别抗菌药物发生交叉耐药^[7-8],而且其不经过细胞色素 P₄₅₀ 代谢,具有肝、肾双通道排泄的特点,对于肾功能不全患者,其 60% 可由肝脏代谢,30% 由肾脏代谢,肾功能不全患者及轻中度肝功能损害的患者无需调整剂量。利奈唑胺具有强大的组织穿透性,能快速分布至不同的脏器组织,在肺上皮细胞衬液中的穿透性高达 100%,而替考拉宁仅为 31%,这是利奈唑胺临床疗效优于替考拉宁的原因之一。

本研究显示,在高龄患者院内感染 MRSA 的治疗中,利奈唑胺组的有效率和细菌清除率高于替考拉宁组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这与大部分学者的研究结果一致。利奈唑胺组患者 APACHE II 评分低于替考拉宁组,与相关研究结论相同^[9],但通过本研究以及相关文献未能找到有力资料说明其原因。对于 APACHE II 评分,可能会因样本量偏少造成分析偏倚,而通过 Meta 分析,表明利奈唑胺的治疗效果的确显著优于替考拉宁^[10]。

高龄患者因常合并多种疾病,存在全身各个脏器的基础疾病,脏器功能减退明显,所以药物安全性尤为重要。本研究发现,利奈唑胺组的主要不良反应为血小板减少^[11],替考拉宁组的主要不良反应为肾功能异常,利奈唑胺组的不良反应发生率低于替考拉宁组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。替考拉宁组有 3 例患者用药过程中同时接受血透治疗,所以替考拉宁对肾功能的不良反应的统计结果的可靠性受限。其次,血小板减少可能部分与感染相关,后期的恢复可能部分受益于感染控制。

对于肾功能减退的患者,利奈唑胺对肾脏更安全,但使用过程中需警惕血小板减少,应及时随访血常规,尤其是疗程超过 2 周的患者,血小板减少的概率明显增加。

综上所述,在高龄患者院内感染 MRSA 的治疗中,利奈唑胺疗效优于替考拉宁,但在治疗中需监测患者血小板、血肌酐、肝功能等变化,以及时发现不良反应。本研究的不足在于尿路感染的案例偏少,使得不能对两种药物对尿路感染的治疗进行更深一层的分析。

参考文献

- [1] 刘英. 老年住院患者医院感染的现况[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 688.
- [2] 王笑青, 夏优秀, 甘文思. 667 例老年住院患者医院感染病例调查[J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(2): 144.
- [3] 戴晓帆, 黄淑芬. 社区感染与医院感染的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性分析[J]. 当代医学, 2014, 20(9): 111.
- [4] 石岩, 史福锁. 替考拉宁临床应用中的不良反应[J]. 中国医药指南, 2014, 12(21): 89.
- [5] 封彩娟. 利奈唑胺治疗老年医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的护理[J]. 护理与康复, 2010, 9(6): 545.
- [6] 毕鸿雁, 杨宏军, 田凤. 利奈唑胺与替考拉宁治疗老年 MRSA 肺炎的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(4): 14.
- [7] 曲俊兵. 利奈唑胺的研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(1): 60.
- [8] 王婷, 李树安, 张珍明, 等. 新型抗菌药利奈唑胺的临床应用研究进展[J]. 化工时刊, 2014, 28(7): 34.
- [9] 姚孟英, 邢丽华, 张庆宪, 等. 替考拉宁与利奈唑胺治疗 MRSA 感染的临床比较[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(10): 2 183.
- [10] 彭洋, 陈小凤, 毕嘉琦, 等. 利奈唑胺与替考拉宁比较治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(11): 1 340.
- [11] 王天琳, 郭代红. 利奈唑胺致血小板减少症的研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(6): 365.

(收稿日期: 2015-05-13 修回日期: 2015-08-10)

(编辑: 黄 欢)