

2012年2月—2013年2月某院50例铜绿假单胞菌和不动杆菌泛耐药、全耐药患者的治疗分析

夏勤^{1*}, 符馨尹²(1.南京市中医院, 南京 210001; 2.中国药科大学, 南京 211198)

中图分类号 R969.3;R378;R446.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-3981-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.17

摘要 目的:分析某院铜绿假单胞菌和不动杆菌泛耐药、全耐药患者的抗菌药物治疗效果。方法:对2012年2月—2013年2月该院收治的50例铜绿假单胞菌和不动杆菌的泛耐药、全耐药患者的病历进行统计,回顾性分析铜绿假单胞菌和不动杆菌的特点、治疗原则及共识、耐药性、临床治疗抗菌药物的选择及治疗效果等。结果与结论:泛耐药、全耐药不动杆菌属单药治疗时头孢哌酮/舒巴坦为首选;泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌单药治疗时以碳青霉烯类药物为首选。当有联合指征时泛耐药、全耐药不动杆菌属可选哌拉西林/他唑巴坦联合左氧氟沙星治疗;泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌可选用头孢哌酮/舒巴坦与左氧氟沙星或依替沙星联合治疗。

关键词 铜绿假单胞菌;不动杆菌属;泛耐药;全耐药;治疗原则;治疗共识

Analysis of 50 Cases of Pan-drug Resistance and Absolute Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* in a Hospital during Feb. 2012—Feb. 2013

XIA Qin¹, FU Xin-yin²(1. Nanjing Hospital of TCM, Nanjing 210001, China ; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze medical records of pan-drug resistance and absolute resistance patients in drug sensitivity test of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*, and to summarize therapeutic efficacy of antibiotics and provide guidance for clinical use of drugs. METHODS: Medical records of 50 cases of pan-drug resistance and absolute resistance of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* were collected from a hospital during Feb. 2012—Feb. 2013. The characteristics, therapeutic principle, consensus, drug resistance, the selection of antibiotics and therapeutic efficacy of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* were analyzed retrospectively. RESULTS & CONCLUSIONS: As monotherapy for pan-drug resistance and absolute resistance of *Acinetobacter*, cefoperazone sulbactam was preferred. As monotherapy for pan-drug resistance and absolute resistance of *P. aeruginosa*, carbapenems was preferred. For combined indication, piperacillin/tazobactam combined with levofloxacin were suitable for pan-drug resistance and absolute resistance of *Acinetobacter*. For combined indication, cefoperazone/sulbactam combined with levofloxacin or gatifloxacin were suitable for pan-drug resistance and absolute resistance of *P. aeruginosa*.

KEY WORDS *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter*; Pan-drug resistance; Absolute resistance; Principle of treatment; Consensus of treatment

铜绿假单胞菌和不动杆菌广泛存在于医院环境中,2010年全国重症监护病房(ICU)来源的病原菌不动杆菌和铜绿假单胞菌分别占前两位^[1]。随着广谱抗生素的广泛应用,以及介入性医疗器械的应用,这两种菌的耐药率日趋增长,甚至出现全耐药,这为临床治疗带来了严峻的考验。本文对我院2012年2月—2013年2月收治的50例铜绿假单胞菌和不动杆菌的泛耐药、全耐药患者的病历进行统计,回顾性分析铜绿假单胞菌和不动杆菌感染临床治疗的抗菌药物选择和治疗效果等。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年2月—2013年2月收治的50例铜绿假单胞菌和不动杆菌的泛耐药、全耐药患者为研究对象,年龄49~94岁,男女比例为3:2。纳入标准为体外细菌学痰培养为铜绿假单胞菌和不动杆菌泛耐药和全耐药,使用抗菌药物治疗并完成一个或多个治疗疗程且治疗期间没有死亡、出院及其他意外情况。其中铜绿假单胞菌泛耐药患者9例,全耐药患者8

例;不动杆菌属泛耐药25例,全耐药15例;铜绿假单胞菌和不动杆菌属同时泛耐药7例。其中患者的原发病有脑出血、脑卒中、慢性肺部疾患、心肌梗死及心功能衰竭、高血压、糖尿病等。细菌引发的感染均为医院获得性感染,感染类型主要为肺部感染。

1.2 观察指标

①临床症状、体征,包括体温、咳嗽、咯痰、啰音等;②治疗期间血液学检查、痰培养实验、影像学检查包括CT、胸片等;③抗菌药物使用天数及换药情况。

1.3 疗效判断

根据卫生部颁发的卫生部抗菌药物疗效判定标准^[2]及治疗原则^[3]和治疗共识^[4]为标准进行疗效判断,痊愈:症状、体征、实验室检查和病原学4项恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项有1项未完全恢复正常;有效:用药后有好转,但达不到显效标准;无效:用药72 h后病情无明显进步或有加重者。

2 结果

2.1 临床科室分布

铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者主要分布在ICU,占

*主任中药师。研究方向:临床药学。电话:025-52276126。

E-mail: njzyyxq@hotmail.com

41.7%,其次为肺病科、神经外科重症监护病房(NICU)及急诊重症监护病房(EICU),分别占16.7%、12.5%、12.5%。不动杆菌属泛耐药、全耐药患者主要分布在ICU,占51.8%,其次为EICU、肺病科及NICU,分别占14.8%、14.8%、9.25%。

2.2 按照治疗原则及治疗共识分类

17例铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者中完全符合治疗原则(整个治疗过程中治疗药物均符合治疗原则)的有12例,不完全符合治疗原则(治疗过程中某些治疗药物不符合治疗原则)的有4例,完全不符合治疗原则(整个治疗过程中治疗药物均不符合治疗原则)的有1例。

40例不动杆菌属泛耐药、全耐药患者中完全符合治疗原则及共识的有19例,不完全符合治疗原则及共识的有14例,完全不符合治疗原则及共识的有7例。

铜绿假单胞菌和不动杆菌属同时泛耐药、全耐药患者有7例。

2.3 药物治疗结果

2.3.1 单药治疗结果。在按照治疗原则治疗的铜绿假单胞菌泛耐药及全耐药患者中,有效疗程总次数为18次,具体情况见表1。

表1 铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者的单药治疗药物
Tab 1 Monotherapy drugs of pan-drug resistant and absolute resistant *P. aeruginosa*

药品名称	使用次数	有效次数	剂量	显效时间,d	使用疗程,d
头孢哌酮/舒巴坦	11	7	0.3 g, q8h	1~5	8~15
亚胺培南/西司他丁	6	4	0.5 g, q8h/q6h	1	7~10
美罗培南	3	2	0.5 g, q8h/q6h	1	10
哌拉西林/他唑巴坦	5	3	5 g/4.5 g, tid/q6h	1~4	14~18
美洛西林/他唑巴坦	4	2	5 g, bid	2~5	8

在不按照治疗原则治疗的铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者中,治疗药物主要有头孢西丁、氨曲南、头孢曲松/他唑巴坦等。

在按照治疗原则和治疗共识治疗的不动杆菌泛耐药、全耐药患者中,有效疗程总次数为39次,具体情况见表2。

表2 不动杆菌属泛耐药、全耐药患者的单药治疗药物
Tab 2 Monotherapy drugs of pan-drug resistant and absolute resistant *Acinetobacter*

药品名称	使用次数	有效次数	剂量	显效时间,d	使用疗程,d
头孢哌酮/舒巴坦	26	19	0.3 g, q8h	1~5	7~15
亚胺培南/西司他丁	10	7	0.5 g, q8h/q6h	1~4	7~14
美罗培南	7	5	0.5 g, q8h/q6h	1~6	10
美洛西林/舒巴坦	2	2	5 g, bid	2~4	11
替加环素	1	1	50 mg, q12h	3	11

在不按照治疗原则和治疗共识治疗的不动杆菌泛耐药、全耐药患者中,治疗药物主要有哌拉西林/他唑巴坦、头孢曲松/他唑巴坦、头孢吡肟、头孢西丁等。

2.3.2 药物联用结果。本调查病例中药物联用均为二联用药。铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者药物联用次数为16次,其中有效8次。不动杆菌属泛耐药及全耐药患者药物联用次数为26次,其中有效16次。

在按照治疗原则治疗的铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者中,头孢哌酮/舒巴坦联合左氧氟沙星使用次数最高,为3次,且有效次数最高,为2次,剂量为头孢哌酮/舒巴坦0.3 g、q8h,左氧氟沙星300 mg, qd, 疗程9~14 d, 显效时间4 d, 具体情况见表3。

表3 铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者的药物联合治疗
Tab 3 Drug combination of pan-drug resistant and absolute resistant *P. aeruginosa*

药品名称	使用次数	有效次数	剂量	显效时间,d	使用疗程,d
头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星	3	2	0.3 g, q8h+300 mg, qd	4	9~14
哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星	1	1	5 g/4.5 g, tid/q6h+300 mg, qd	4	13
哌拉西林/他唑巴坦+环丙沙星	1	1	5 g/4.5 g, tid/q6h+200 mg, qd	3	6
头孢哌酮/舒巴坦+依替米星	1	1	0.3 g, q8h+100 mg, qd	3	10
亚胺培南/西司他丁+左氧氟沙星	1	1	0.5 g, q8h+300 mg, q12h	4	6
美罗培南+依替米星	1	1	0.5 g, q8h+100 mg, qd	1	7

在不按照治疗原则治疗的铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者中,主要联用类型为氨曲南联合依替米星。

在按照治疗原则和治疗共识治疗的不动杆菌泛耐药、全耐药患者中,具体情况见表4。

表4 不动杆菌属泛耐药、全耐药患者的药物联合治疗
Tab 4 Drug combination of pan-drug resistance and absolute resistance of *Acinetobacter*

药品名称	使用次数	有效次数	剂量	显效时间,d	使用疗程,d
哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星	4	3	5 g/4.5 g, tid/q6h+300 mg, qd	1~4	7~11
头孢哌酮/舒巴坦+依替米星	2	2	0.3 g, q8h+100 mg, qd	1~3	8~10
头孢哌酮/舒巴坦+米诺环素	2	1	0.3 g, q8h+100 mg, q12h	1	16
哌拉西林/他唑巴坦+米诺环素	1	0	5 g/4.5 g, tid/q6h+100 mg, q12h	-	-
头孢哌酮/舒巴坦+替加环素	1	1	0.3 g, q8h+50 mg, q12h	2	18
亚胺培南/西司他丁+米诺环素	1	0	0.5 g, q8h+100 mg, q12h	-	-
头孢哌酮/舒巴坦+左氧氟沙星	1	0	0.3 g, q8h+300 mg, qd	-	-
亚胺培南/西司他丁+左氧氟沙星	1	1	0.5 g, q8h+300 mg, q12h	4	6
美罗培南+依替米星	1	1	0.5 g, q8h+100 mg, qd	1	7

在不按照治疗原则和治疗共识治疗的不动杆菌泛耐药、全耐药患者中,联用类型主要为氨曲南联合依替米星、头孢西丁联合左氧氟沙星、头孢曲松/他唑巴坦联合环丙沙星。

3 讨论

不动杆菌属是一种不发酵糖类、氧化酶阴性、动力阴性的革兰阴性短杆状杆菌^[5],铜绿假单胞菌属非发酵类假单胞菌^[6],二者均为人体条件致病菌,当患者年老体弱、慢性疾病和免疫功能低下时易引起院内感染。近年来临床上出现这两种菌的泛耐药患者数量逐渐增加,甚至出现全耐药患者。当全耐药患者体温、血象上升,感染症状明显时,仍然需要抗菌药物的治疗。而体外细菌学培养的药敏结果与体内药物敏感情况不一定一致,因此结合临床总结出泛耐药、全耐药患者的治疗规律对指导临床用药具有重要的意义。从本资料结果上看,铜绿假单胞菌和不动杆菌耐药患者多为老年人,并且患有严重

基础疾病,住院时间长,长期卧床,导致免疫力低下者。在各病区中,ICU、呼吸科和脑外科这两种菌检出率较高,主要原因有:(1)抗生素的逐级使用,使耐药程度高的细菌依次产生;(2)此次调查全部为院内感染,患者抵抗力较低,本身所处环境又是耐药高危环境,使高耐药的细菌造成交叉感染以及高度耐药的定植菌大量繁殖而出现感染^[7]。

3.1 泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌患者的治疗

目前医院内以单药治疗铜绿假单胞菌泛耐药、全耐药患者情况占主导。有报道提出,在获得抗菌药物敏感性试验结果之后,药物联用与单药治疗相比,患者病死率差异无统计学意义^[8]。从本资料结果上看,单药治疗以选择头孢哌酮/舒巴坦为主,但治疗效果却不如碳青霉烯类。临床上选择头孢哌酮/舒巴坦较多的原因可能与亚胺培南/西司他丁价钱较昂贵及属于特殊使用抗菌药物有关。头孢哌酮/舒巴坦常用治疗剂量为3.0 g,每天3次,疗程7~15 d。本资料结果也肯定了碳青霉烯类药物在治疗泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌中的作用,在我院碳青霉烯类剂量为0.5 g,q8h/q6h,疗程7~10 d时,治疗效果较好。单药治疗的显效时间可为1、4、5 d不等,故应在治疗时间4 d后评价药物对患者是否有效。因此,从药物的效果角度出发,单药治疗泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌感染患者应首选碳青霉烯类药物。

根据治疗原则规定,铜绿假单胞菌感染通常需要联合用药,但是考虑到患者的肾功能和经济状况,结合文献资料,单药治疗依然占主导地位。从本资料结果上看,药物联用在治疗泛耐药、全耐药铜绿假单胞菌时有一定的效果,以头孢哌酮/舒巴坦与左氧氟沙星联用效果最好。从显效时间上看,药物联用的显效时间都较长,约在3~4 d。因此药物在联合治疗时,可延长治疗时间至4 d以评价药物对患者是否有效。

3.2 泛耐药、全耐药不动杆菌属患者的治疗

根据治疗原则和治疗共识显示,不动杆菌属治疗以选择头孢哌酮/舒巴坦为基础。根据我院资料结果,不动杆菌属选择的抗菌药物以头孢哌酮/舒巴坦为主,且治疗效果最佳,常用剂量为3.0 g,q8h,疗程7~15 d。碳青霉烯类药物在治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属时效果也较好,常用剂量为0.5 g,q8h/q6h,疗程7~10 d。但是碳青霉烯类药物使用次数相较于头孢哌酮/舒巴坦来低得多,这可能与治疗的费用及其为特殊使用类抗菌药物有关。在治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属时,头孢哌酮/舒巴坦的显效时间为3 d的显效次数为3次,4 d为3次,5 d为4次,1 d为9次,碳青霉烯类治疗的显效时间为3 d的次数为1次,4 d为3次,5 d为1次,6 d为1次。由此可看出在单药治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属时,72 h内观察临床指标无明显改善时停药或换药的做法有一定的缺陷,因重症患者的感染症状可能到第5天才得到缓解。哌拉西林/他唑巴坦不在不动杆菌属的治疗原则和治疗共识选择药物中,但本院在临床上使用其治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属的频率较高。在本研究中哌拉西林/他唑巴坦的使用次数为7次,有效次数为5次,这与美罗培南的结果相近。常用治疗剂量为5 g/4.5g,q6h,疗程为8~21 d。因此在必要情况下,治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属时也可选择哌拉西林/他唑巴坦。替加环素近期各地报告的敏感性差异大,耐药菌株呈增加趋势,常需根据药敏结果选用^[9]。根据本资料显示,替加环素治疗对不动杆菌属泛耐药、

全耐药患者有一定的效果,但因其为自费药物,价钱较高且缺少大规模临床研究,临床使用受限。米诺环素效果还有待考察。综上所述,在单药治疗时,不动杆菌属泛耐药、全耐药患者应首选头孢哌酮/舒巴坦。

根据治疗原则和治疗共识规定,不动杆菌属重症患者可联合用药,但是考虑到患者的肾功能和经济状况,单药治疗依然占主导地位。从本资料结果上看,联用药物中以哌拉西林/他唑巴坦与左氧氟沙星联合效果较好。从显效时间上看,药物联合治疗在1 d显效的次数为4次,3 d为2次,4 d为3次。因此药物联合治疗泛耐药、全耐药不动杆菌属时,可延长治疗时间至4 d以评价药物对患者是否有效。

3.3 铜绿假单胞菌和不动杆菌属同时泛耐药患者的治疗

本资料中有7例铜绿假单胞菌和不动杆菌属泛耐药的患者。治疗方式中5例为按一定的次序单药轮流换药,主要为头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南/西司他丁、美罗培南之间的轮换;2例为联合抗菌药物的轮换治疗,主要以哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星和头孢哌酮+依替米星为主。曾有不少研究报道抗生素轮换使用对于降低耐药菌产生的效果,结合缩短疗程和根据药敏试验结果及时换用窄谱抗生素,可能限制耐药菌的产生,但尚需积累更多的临床经验^[9]。以上7例中有5例单药轮换治疗都取得了一定的效果,使铜绿假单胞菌或者不动杆菌属体外痰培养结果呈阴性,但没有一例使铜绿假单胞菌和不动杆菌属体外痰培养结果均呈阴性。2例联合抗菌药物的轮换治疗的病例依然存在混合感染。因此当泛耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌属同时感染时,治疗难度比较大,应选用治疗原则和共识内指定药物并按一定次序轮换治疗。

参考文献

- [1] 张丽,杨文航,肖盟,等.2010年度卫生部全国细菌耐药监测网报告:ICU来源细菌耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2012,22(1):34.
- [2] 谢松梅,赵明,杨进波,等.我国抗菌药物临床疗效评价标准的思考与确定[J].中国临床药理学杂志,2008,24(5):466.
- [3] 卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[S].2004-10-09.
- [4] 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.
- [5] 曹银光,吴红敏,刁艳蕾,等.鲍曼不动杆菌耐药性及抗菌药物的选择[J].中国病原生物学杂志,2009,4(3):224.
- [6] 徐修礼,陈潇,刘家云,等.联合应用抗菌药物对铜绿假单胞菌体外抗菌活性的影响[J].解放军医学杂志,2008,33(10):1261.
- [7] 黄义山,刘森,方莉,等.肺部铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染者临床疗效评价[J].成都医学院学报,2010,5(2):155.
- [8] 余自成,常涛发.铜绿假单胞菌感染的药物治疗[J].世界临床药物,2008,29(8):454.
- [9] 汪复.多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(3):230.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-07-16)