

基于指南评估我院治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的抗菌药物应用

谭湘萍*, 严鹏科, 王颖, 黄汉辉, 林永炼(广州医学院第三附属医院药学部, 广州 510150)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2054-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.14

摘要 目的:调查我院治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的抗菌药物使用情况,分析导致抗感染失败的原因。方法:收集2011年在我院进行抗MRSA感染的患者资料,在美国感染性疾病学会2011年发布的《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的循证治疗指南》以及我国《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》的基础上,从患者的基本情况、感染部位、药敏数据与选用的抗感染药物的品种、剂量、疗程等方面对治疗效果进行评价。结果:我院MRSA感染的治疗方案与指南的推荐基本相符,但仍存在选药不当与用药剂量过小的问题。结论:应充分发挥临床药师的作用,为抗MRSA感染提供服务,提高MRSA感染的治愈率。

关键词 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;万古霉素;替考拉宁;利奈唑胺

Evaluation of the Application of Antibiotics for MRSA Infection in Our Hospital Based on Guideline

TAN Xiang-ping, YAN Peng-ke, WANG Ying, HUANG Han-hui, LIN Yong-lian (Dept. of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510150, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the use of antibiotics for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in our hospital, and to analyze the cause of anti-infection failure. METHODS: The data of patients receiving anti-infection treatment of MRSA were collected from our hospital in 2011. Therapeutic efficacy was evaluated in terms of basic situation of patients, infection site, susceptibility data, varieties, dose and course of anti-infection agents based on *IDSA GUIDE* in 2011 and the *Same Minds of Experts* in China. RESULTS: The treatment regimen of MRSA in our hospital corresponded with guideline mainly, but there were some problems about drug selection and drug dosage. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists must play a role on treatment of MRSA infection to improve cure rate.

KEY WORDS MRSA; Vancomycin; Teicoplanin; Linezolid

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染是临床十分棘手的难题,其对所有的 β -内酰胺类、大环内酯类和氨基糖苷类药物都表现为耐药,对其有效的抗菌药物只有万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等^[1]。由于MRSA感染的难治性,美国感染性疾病学会(IDSA)专家组在2011年发布了《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的循证治疗指南》(简称《IDSA指南》)^[2],而我国专家也形成了《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》(简称《专家共识》)^[3]。本文在《IDSA指南》及《专家共识》的基础上,对我院治疗MRSA感染的病例进行调查,总结导致不同治疗效果的原因,为我院抗MRSA感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

2011年在我院检出MRSA并进行治疗的时间大于5d的患者共61例。根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)文件^[4],对苯唑西林或头孢西丁耐药的金黄色葡萄球菌均报告为MRSA。采用琼脂稀释法检测金黄色葡萄球菌对苯唑西林的耐药,采用纸片扩散法检测金黄色葡萄球菌对头孢西丁的耐药。我院抗MRSA感染的药品目录为万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺。

1.2 方法

查阅病历,记录入选患者的基本情况、感染部位、细菌培养结果、抗菌药物使用情况、临床疗效等。参照卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,临床疗效按痊愈、好转、未愈、死亡4级评定。痊愈:症状、体征、实验室检查及病原学检查4

项均恢复正常;好转:病情明显好转,但上述4项检查有1项未完全恢复正常;未愈:用药后病情并无好转;死亡:患者在住院期间由于病情恶化死亡。痊愈和好转视为有效,未愈视为无效。以《IDSA指南》以及《专家共识》为标准,对不同的治疗效果进行评价。

2 结果

2.1 性别、年龄和科室分布

61例进行抗MRSA治疗的患者中,男性36例(占59%),女性25例(占41%);老年患者(60岁以上)45例(占74%),可见MRSA感染以老年患者居多;呼吸内科32例(占52%),重症医学科(ICU)10例(占16%),其他科室有神经内科、神经外科、新生儿科、肾内科,可见呼吸内科和ICU的MRSA感染病例较多。

2.2 临床疗效

61例用药患者中,有效51例(84%),无效或死亡8例(13%),2例在更换药物治疗后有效。其中,呼吸道感染54例,其余为血流、泌尿道和中枢神经系统感染。

2.2.1 呼吸道感染。61例患者中,怀疑为呼吸道感染MRSA的有54例,10例使用万古霉素,39例使用替考拉宁,3例使用利奈唑胺,2例曾更换治疗药物,见表1~表4。由于MRSA对万古霉素的敏感性下降,CLSI^[4]已将MRSA对万古霉素的敏感折点从既往的4 $\mu\text{g/ml}$ 改为2 $\mu\text{g/ml}$,即MRSA对万古霉素的最低抑菌浓度(MIC)值为2 $\mu\text{g/ml}$ 或 $<2 \mu\text{g/ml}$ 时,才能报告为对万古霉素敏感。痰标本检出的MRSA对万古霉素的MIC值为2 $\mu\text{g/ml}$ 或 $<2 \mu\text{g/ml}$,未发现 $>2 \mu\text{g/ml}$ 者,即对万古霉素耐药的MRSA。替考拉宁的敏感折点为8 $\mu\text{g/ml}$,利奈唑胺的敏感

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:020-81292702。E-mail:13609087138@126.com

折点为 4 μg/ml。呼吸道感染 MRSA 的病例选用替考拉宁最多。在用量方面,万古霉素为 500 mg、q8h 或 1 000 mg、q12h,替考拉宁为 400 mg、qd,利奈唑胺为 600 mg、q12h,能按照患者的肌酐清除率(Ccr)调整剂量(利奈唑胺无需调整)。万古霉素和利奈唑胺均是按照说明书的推荐剂量,但替考拉宁的用量较说明书大。有 2 例使用替考拉宁的患者起始治疗剂量为 200 mg、qd 时,效果不明显,加大剂量为 400 mg、qd 后病情明显好转(见表 2)。有 2 例是先选用替考拉宁进行治疗,效果不理想后改用万古霉素或利奈唑胺,病情好转(见表 4)。死亡病例主要为高龄患者合并较多的基础疾病或同时合并真菌感染。

表 1 使用万古霉素进行抗 MRSA 治疗的呼吸道感染 10 例患者情况

Tab 1 10 patients infected with MRSA in respiratory tract treated with vancomycin

序号	剂量	疗程,d	疗效
1	1 000 mg,q12h	7	有效
2	1 000 mg,q12h	6	有效
3	500 mg,q8h,5 d;500 mg,q12h,19 d	24	有效
4	1 000 mg,q12h	7	有效
5	1 000 mg,q12h	12	有效
6	500 mg,q8h	20	有效
7	500 mg,q12h	11	有效
8	500 mg,q8h	8	有效
9	500 mg,q8h	8	有效
10	500 mg,q8h	6	死亡

表 2 使用替考拉宁进行抗 MRSA 治疗的呼吸道感染 39 例患者情况

Tab 2 39 patients infected with MRSA in respiratory tract treated with teicoplanin

序号	剂量	疗程,d	疗效	序号	剂量	疗程,d	疗效
1	200 mg,qd	14	有效	21	400 mg,qd	12	有效
2	200 mg,qd	12	有效	22	400 mg,qd	7	有效
3	400 mg,qd	7	有效	23	400 mg,qd	9	有效
4	400 mg,qd	4	有效	24	400 mg,qd	10	有效
5	400 mg,qd	11	有效	25	400 mg,qd	7	有效
6	400 mg,qd	4	有效	26	400 mg,qd	6	有效
7	400 mg,qd	4	有效	27	400 mg,qd	8	有效
8	400 mg,qd	10	有效	28	400 mg,qd	13	有效
9	400 mg,qd	5	有效	29	400 mg,qd	14	有效
10	200 mg,qd,6 d;400 mg,qd,6 d	12	有效	30	400 mg,qd	8	有效
11	200 mg,qd,5 d;400 mg,qd,11 d	16	有效	31	200 mg,qd	9	有效
12	400 mg,qd,15 d;200 mg,qd,8 d	23	有效	32	400 mg,q12h	6	有效
13	400 mg,qd	15	有效	33	400 mg,qd	5	有效
14	400 mg,qd	6	有效	34	400 mg,qd	11	有效
15	400 mg,qd	6	有效	35	400 mg,qd	8	无效
16	400 mg,qd	5	有效	36	400 mg,qd	6	无效
17	400 mg,qd	18	有效	37	400 mg,qd	5	死亡
18	400 mg,qd	13	有效	38	400 mg,qd	11	死亡
19	400 mg,qd	7	有效	39	400 mg,qd	14	死亡
20	400 mg,qd	11	有效				

2.2.2 其他感染。除肺部外其他部位感染 MRSA 的 7 例患者治疗情况见表 5。61 例患者中怀疑为血流感染 MRSA 的有 3 例,无合并心内膜炎,均选用万古霉素,用药时间都达 2 周以上;怀疑为泌尿道感染 MRSA 的有 3 例,2 例选用万古霉素,1 例选用替考拉宁,万古霉素的用量为 1 000 mg、qd,替考拉宁为 200 mg、qd,用量均较其他感染低,用药时间 5~13 d;怀疑为中枢神经系统感染 MRSA 的有 1 例,选用万古霉素,用药时间达 22 d。

3 讨论

3.1 万古霉素药敏试验结果与剂量调整

根据《IDSA 指南》^[2]和《专家共识》^[3],当临床分离株对万古

表 3 使用利奈唑胺进行抗 MRSA 治疗的呼吸道感染 3 例患者情况

Tab 3 3 patients infected with MRSA in respiratory tract treated with linezolid

序号	剂量	疗程,d	疗效
1	600 mg,q12h	14	有效
2	600 mg,q12h	7	无效
3	600 mg,q12h	8	死亡

表 4 更换药物进行抗 MRSA 治疗的呼吸道感染 2 例患者情况

Tab 4 2 patients infected with MRSA in respiratory tract treated by replacing antibiotics

序号	药物	剂量	疗程,d	疗效
1	替考拉宁	200 mg,q12h	3	无效
	万古霉素	500 mg,q12h	8	有效
2	替考拉宁	200 mg,qd	4	无效
	利奈唑胺	600 mg,q12h	8	有效

表 5 其他部位感染 MRSA 的 7 例患者治疗情况

Tab 5 7 patients infected with MRSA in others sites

序号	感染部位	药物	剂量	疗程,d	疗效
1	血流	万古霉素	30 mg,q12h,6 d;500 mg,q12h,10 d	16	有效
2	血流	万古霉素	500 mg,q8h,6 d;1 000 mg,q8h,8 d	14	有效
3	血流	万古霉素	500 mg,q12h,12 d;500 mg,q8h,15 d	27	有效
4	泌尿道	万古霉素	1 000 mg,qd	5	有效
5	泌尿道	万古霉素	1 000 mg,qd	5	有效
6	泌尿道	替考拉宁	200 mg,qd	13	有效
7	颅内	万古霉素	500 mg,q8h	22	有效

霉素的 MIC > 2 μg/ml,则该分离株对万古霉素不敏感,宜选用利奈唑胺等其他药替代治疗;如果 1 μg/ml ≤ MIC ≤ 2 μg/ml,应根据患者对万古霉素的临床反应决定是否继续使用,如有临床与微生物应答,则继续使用并密切监测,否则也应选择其他药替代;如果 MIC ≤ 1 μg/ml,根据预测万古霉素疗效最好的药动学参数是 AUC/MIC 比值,目标是 AUC/MIC ≥ 400,要达到此目标需要的万古霉素谷浓度应达到 15~20 μg/ml,推荐剂量应为 15~20 mg/kg、q8h 或 q12h;如果 MIC ≤ 0.5 μg/ml 则全部能达到此目标。而在本院数据中,万古霉素最大用量为 500 mg、q8h,并未达到指南推荐的 15~20 mg/kg、q8h 或 q12h。因此,万古霉素剂量不足可能是导致治疗失败或治疗时间延长的原因。而对替考拉宁敏感的菌株,其 MIC 值须 ≤ 8 μg/ml;对利奈唑胺敏感的菌株,其 MIC 值须 ≤ 4 μg/ml。但尚未有该两药根据 MIC 值进行选药与剂量调整的指南推荐。

3.2 呼吸道感染

根据《IDSA 指南》^[2],对于肺炎患者,推荐万古霉素或利奈唑胺治疗。由表 1~表 4 可见,有 2 例患者的临床分离株对万古霉素的 MIC 值为 2 μg/ml,使用万古霉素后有临床应答且治疗有效,故不需应用其他药替代治疗。替考拉宁较万古霉素的组织穿透性能好,在肺部能达到很高的浓度,对肾脏的毒性相对较低,因此临床会倾向选用。但有 2 例患者选用替考拉宁后效果不佳,再换用万古霉素和利奈唑胺后病情好转,有专家认为这是由于替考拉宁本身的推荐剂量低,虽对肾功能的损害小,但同时减弱了治疗效果。利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂,系第一个新型噁唑烷酮类抗菌药物,在肺上皮细胞衬液穿透率达 100%^[5],所以很适合用于肺部感染,但由于费用问题临床较少作为首选药。

3.3 血液感染

根据《IDSA 指南》^[2],非复杂性菌血症成年患者应至少接收 2 周万古霉素治疗;对于菌血症儿童患者,推荐万古霉素静

高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响

陈敏纯*, 王茂湖, 宋薇, 周伦, 李海燕, 鹿成韬, 贾艳艳, 文爱东(第四军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)22-2056-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.15

摘要 目的:研究高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响。方法:10名健康受试者空腹单次口服吡非尼酮片400 mg,经1周清洗期,给予高脂高蛋白饮食同时单次口服吡非尼酮片400 mg。采用高效液相色谱法测定血药浓度,用SPSS 13.0统计软件计算两者的药动学参数,并评价高脂高蛋白饮食对吡非尼酮药动学的影响。结果:空腹组和高脂高蛋白饮食组主要药动学参数分别为: t_{max} (0.63 ± 0.23)、(0.70 ± 0.19)h, c_{max} (11.97 ± 1.34)、(9.21 ± 1.24) $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2}$ (0.33 ± 0.10)、(0.33 ± 0.09)h, AUC_{0-12h} (29.54 ± 8.50)、(25.20 ± 7.77) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$,其中 c_{max} 比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论:高脂高蛋白饮食可影响吡非尼酮的药动学参数。

关键词 吡非尼酮;药动学;高脂高蛋白饮食

Effects of High Lipid and Protein Diet on Pharmacokinetics of Pirfenidone

CHEN Min-chun, WANG Mao-hu, SONG Wei, ZHOU Lun, LI Hai-yan, LU Cheng-tao, JIA Yan-yan, WEN Ai-dong(Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital of Forth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effect of high lipid and protein diet on the pharmacokinetics of pirfenidone. METHODS: 10 healthy volunteers received single oral dose of Pirfenidone tables 400 mg on an empty stomach, or in combined with high lipid and protein diet after a week cleaning period. Plasma concentrations of pirfenidone were measured by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated by SPSS software (version 13.0), and the effect of high lipid and protein diet on pirfenidone was evaluated. RESULTS: The main pharmacokinetic parameters were as follows in empty stomach group and high lipid and protein diet group: t_{max} (0.63 ± 0.23)h and (0.70 ± 0.19) h; c_{max} (11.97 ± 1.34) $\mu\text{g/ml}$ and (9.21 ± 1.24) $\mu\text{g/ml}$; $t_{1/2}$ (0.33 ± 0.10) h and (0.33 ± 0.09) h; AUC_{0-12h} (29.54 ± 8.50) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}$ and (25.20 ± 7.77) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively. There was significant difference between the two groups in the c_{max} ($P < 0.001$). CONCLUSIONS: High lipid and protein diet can influence the pharmacokinetic parameters of pirfenidone.

KEY WORDS Pirfenidone; Pharmacokinetics; High lipid and protein diet

脉给药15 mg/kg, q6h, 疗程2~6周。我院的用药都符合指南的推荐。万古霉素的血药浓度比组织浓度高,所以更适合用于血流感染。

3.4 泌尿道感染

根据《专家共识》^[3],对于复杂泌尿系统感染,尤其是存在外科脓毒症时,应全身应用糖肽类抗生素治疗。我院选用万古霉素或替考拉宁治疗,符合指南的推荐,因万古霉素和替考拉宁90%以上都以原型从尿液中排出,而利奈唑胺仅少部分经尿液排除,在尿液中并不能达到有效的治疗浓度,所以尿路感染不推荐选用利奈唑胺。

3.5 中枢神经系统感染

根据《IDSA指南》^[2],对于脑膜炎,推荐万古霉素静脉给药2周,替代治疗为利奈唑胺。而《专家共识》^[3]中提出,抗菌药物穿透血脑屏障的能力可影响药物疗效。替考拉宁不进入脑脊液,万古霉素穿透血脑屏障能力很弱,在脑膜炎患者中穿透率也仅为5%,且治疗脑膜炎时万古霉素应以25~30 mg/kg作为负荷剂量。而利奈唑胺有很好的血脑屏障穿透力,脑脊液浓度可达到血药浓度的66%,但利奈唑胺用于中枢神经系统MRSA感染治疗的研究较少。我院1例颅内感染患者选用万古霉素治疗,治疗时间达22 d,可能与万古霉素用量不足,穿透血脑屏障能力弱,导致脑脊液浓度低有关。

4 结论

* 药师,硕士研究生。研究方向:药理学。电话:029-84775475。E-mail: minchun.chen@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:新药研发与药剂学。电话:029-84773636。E-mail: adwen_2004@hotmail.com

综上所述,我院对MRSA感染的治疗方案与《IDSA指南》以及《专家共识》的推荐基本相符,但仍存不足。在用药剂量上存在不足,特别是万古霉素未能根据临床分离株对万古霉素的MIC值来调整剂量,剂量不足可能是导致治疗失败或治疗时间延长的主要原因。另外,我院未能根据感染部位并结合药动学特点来选择合适的药物。关注抗菌药物的药动学特点是治疗成功与否的关键。在今后的工作中,应充分发挥临床药师的作用,深入参与到临床治疗方案的制订中,以《IDSA指南》、《专家共识》为依据,并根据万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺的药动学特点为MRSA感染患者选择合适的药物和合适的剂量,以提高MRSA感染的治愈率。

参考文献

- [1] 鲍宏达,徐白莹,刘畅,等.金黄色葡萄球菌的耐药性分析及基因分型研究[J].中国微生态学杂志,2009,21(1):42.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):18.
- [3] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识:2011年更新版[J].中华实验和临床感染病杂志,2011,5(3):66.
- [4] 美国临床实验室标准化协会.抗菌药物敏感性试验执行标准:第22版资料增刊[J].中华检验医学杂志,2012,32(3):1.
- [5] 朱爱江,徐磊.利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌所致呼吸机相关性肺炎的比较[J].中国药房,2010,21(8):730.

(收稿日期:2012-12-20 修回日期:2013-01-15)