

超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究^Δ

赵智慧^{1*}, 王晓莉², 马志强^{3#} (1.焦作市第五人民医院药剂科, 河南 焦作 454002; 2.焦作市第五人民医院护理部, 河南 焦作 454002; 3.焦作市第五人民医院内一科, 河南 焦作 454002)

中图分类号 R978.1⁴ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0201-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.15

摘要 目的: 观察超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床效果及安全性。方法: 采用回顾性研究法, 选择2015年4月—2016年4月我院重症监护治疗病房(ICU)收治的57例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者作为研究对象, 按照用药方案不同分成常规用药组(28例)和超说明书用药组(29例)。常规用药组患者应用常规剂量的替加环素(首次剂量为100 mg, 而后为每次50 mg, q12 h)联合头孢哌酮舒巴坦(按舒巴坦计算4 g/d, 分3次给药)治疗; 超说明书用药组患者参照《抗菌药物超说明书用法专家共识》, 替加环素的首次剂量为100 mg, 而后为每次75 mg, q12 h; 头孢哌酮的用法用量为按舒巴坦计算6 g/d, 分3次给药。比较两组患者的临床疗效、细菌清除效果、28 d病死率、不良反应发生情况、脱机成功率、ICU住院时间和总住院时间。结果: 治疗后, 超说明书用药组患者的治疗有效率、细菌清除率和脱机成功率均明显高于常规用药组(分别为89.7% vs. 67.9%、69.0% vs. 46.4%、75.9% vs. 53.6%), 28 d死亡率明显低于常规用药组(6.9% vs. 17.9%), ICU住院时间和总住院时间明显短于常规用药组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。超说明书用药组的不良反应发生率与常规用药组相当, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎具有较显著的治疗效果, 能够有效清除细菌, 患者脱机成功率高、28 d死亡率低、ICU住院时间和总住院时间明显缩短, 而不良反应发生率无明显升高, 因而是一种有效的临床治疗方法。

关键词 超说明书用药; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 肺炎; 替加环素; 头孢哌酮舒巴坦

Clinical Study on Off-label Use of Tigecycline Combined with Cefoperazone and Sulbactam in the Treatment of Pneumonia Caused by Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

ZHAO Zhihui¹, WANG Xiaoli², MA Zhiqiang³ (1. Dept. of Pharmacy, Jiaozuo Fifth People's Hospital, Henan Jiaozuo 454002, China; 2. Dept. of Nursing, Jiaozuo Fifth People's Hospital, Henan Jiaozuo 454002, China; 3. Dept. One of Internal Medicine, Jiaozuo Fifth People's Hospital, Henan Jiaozuo 454002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of off-label use of tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. METHODS: In retrospective study, 57 patients with pneumonia caused by multidrug-resistant *A. baumannii* were collected as research subjects from ICU of our hospital during Apr. 2015-Apr. 2016. They were divided into routine drug use group (28 cases) and off-label drug use group (29 cases). Routine drug use group was given routine dose of tigecycline (initial dose of 100 mg, and then 50 mg each time, q12 h) combined with cefoperazone and sulbactam (4 g/d by sulbactam, 3 separate doses); off-label drug use group was tigecycline with initial dose of 100 mg, and then 75 mg each time, q12 h, combined with cefoperazone 6 g/d by sulbactam, 3 separate doses according to *Expert Consensus on Antibiotic Use*. Clinical efficacy, the rate of bacterial clearance, 28 d mortality, the occurrence of ADR, weaning success rate, ICU hospital stay and total length of stay were compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, response rate, the rate of bacterial clearance and weaning success rate in off-label drug use group were significantly higher than routine drug use group (89.7% vs. 67.9%, 69.0% vs. 46.4%, 75.9% vs. 53.6%); 28 d mortality of off-label drug use group was significantly lower than that of routine drug use group (6.9% vs. 17.9%); ICU hospital stay and total length of stay were all significantly shorter than routine drug use group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR in off-label drug use group was similar to routine drug use group, without statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: For pneumonia caused by multidrug-resistant *A. baumannii*, off-label use of tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam is an effective treatment method because of significant therapeutic efficacy, effective bacteria removal, high weaning success

Δ 基金项目: 中华预防医学会中华医院感染控制研究基金资助项目(No.ZHYG2014-0036)

* 副主任药师。研究方向: 抗菌药物的临床应用、多重耐药菌的医院管理。电话: 0391-2310740。E-mail: jzwyrk@163.com

通信作者: 副主任医师。研究方向: 呼吸内科学。电话: 0391-2310707。E-mail: JZMQZ2310760@126.com

rate, low 28 d mortality, significant decrease of ICU hospital stay and total length of stay, no change in the incidence of ADR.

KEYWORDS Off-label drug use; Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; Pneumonia; Tigecycline; Cefoperazone and sulbactam

近年来,医院重症监护治疗病房(ICU)多重耐药鲍曼不动杆菌的检出率逐年增高。研究显示,鲍曼不动杆菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率为51.0%~67.0%,对三代头孢菌素的耐药率为40.0%~63.0%,对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率也已达到12.0%~47.0%,而多黏菌素由于具有肾毒性在临床上的应用受到了限制,因此替加环素成为多重耐药鲍曼不动杆菌感染可供选择的抗菌药物之一^[1]。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》对多重耐药鲍曼不动杆菌的治疗推荐以替加环素为基础,联合含舒巴坦的复合制剂(或舒巴坦)、碳青霉烯类、氨基糖苷类等抗菌药物进行治疗^[2]。但是临床中发现,在不少情况下按其药品说明书使用后的效果并不理想,而有时超说明书用药却能取得意想不到的效果。随着《抗菌药物超说明书用法专家共识》^[3]的出台,面对多重耐药菌引起的重症感染,治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎终于可以“名正言顺”地超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦了。《抗菌药物超说明书用法专家共识》中提到:替加环素在治疗医院获得性肺炎(HAP)或呼吸机相关性肺炎(VAP)时,用量可增至75~100 mg/次,q12 h;舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌、广泛耐药鲍曼不动杆菌、泛耐药鲍曼不动杆菌感染等,用量可增至6~9 g/d,分3~4次给药,每次持续1 h静脉滴注^[3]。为了考察超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床效果及安全性,笔者对此进行了研究。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)气管切开使用呼吸机辅助呼吸的患者;(2)经痰液细菌培养,确诊为多重耐药鲍曼不动杆菌感染,且符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》的诊断标准^[2];(3)患者分泌的痰量明显增加,肺部可闻及干湿啰音,体温升高;(4)白细胞计数明显增高;(5)肺部影像学检查结果显示有炎性浸润;(6)在本研究前未使用过替加环素进行抗感染治疗;(7)进行超说明书用药的患者在之前的治疗中均按照指南推荐的其他治疗方案治疗3~5 d后无效。

排除标准:(1)过敏体质者;(2)严重肝肾功能障碍者;(3)精神疾病患者。

1.2 研究对象

采用回顾性研究法,选取2015年4月—2016年4月我院ICU收治的57例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的临床资料进行分析。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。按照用药方案不同将患者分为常规用药组(28例)和超说明书用药组(29例)。常规用药组患者中男性15例、女性13例,年龄63~77岁,平均年龄(65.4±6.6)岁;超说明书用药组患者中男性14例、女性15例,年龄

64~78岁,平均年龄(66.4±6.3)岁。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 药品与治疗方法

注射用替加环素(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20133044,规格:50 mg);注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠[辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20020597,规格:1.5 g(头孢哌酮1.0 g+舒巴坦0.5 g)]。

常规用药组患者应用替加环素的首次剂量为100 mg,而后为每次50 mg,q12 h;头孢哌酮舒巴坦的用法用量为按舒巴坦计算4 g/d,分3次给药。超说明书用药组患者应用替加环素的首次剂量为100 mg,而后为每次75 mg,q12 h;头孢哌酮舒巴坦的用法用量为按舒巴坦计算6 g/d,分3次给药,每次持续1 h。药品均需溶入0.9%氯化钠溶液中ivgtt;操作方法需严格按照《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》的要求进行。治疗10 d后观察临床效果。

1.4 观察指标及疗效评价方法

比较两组患者的临床疗效、细菌清除效果、28 d病死率、不良反应发生情况、脱机成功率、ICU住院时间和总住院时间。根据《社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2013版)》^[4]对临床疗效进行评价——(1)治愈:①体温正常;②分泌物细菌培养为阴性;③心率≤100次/min;④平静呼吸≤24次/min;⑤不吸氧情况下,动脉氧饱和度正常;⑥白细胞计数正常;⑦肺部影像学检查结果正常。(2)显效:①体温正常;②心率≤100次/min;③平静呼吸≤24次/min;④白细胞计数趋于正常;⑤不吸氧情况下,动脉氧饱和度显著提高;⑥肺部影像学检查显著改善。(3)有效:①体温显著下降;②心率减少;③平静呼吸次数减轻;④白细胞计数趋于正常;⑤不吸氧情况下,动脉氧饱和度显著提高;⑥肺部影像学检查显著改善。(4)无效:各项临床检查指标无变化或进行性加重。总有效率=(治愈患者数+显效患者数+有效患者数)/患者总数×100%。细菌清除效果分为^[5]:(1)清除:细菌学培养结果为阴性;(2)假定清除:患者症状体征消失,但无法获取痰液及其他标本;(3)替换:细菌学培养结果为原有致病菌消失、其他细菌生长;(4)再感染:再次被同一种致病菌感染。细菌清除率=(清除患者数+假定清除患者数+替换患者数)/患者总数×100%。

1.5 统计学方法

运用SPSS 18.0软件对数据进行统计处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,超说明书用药组患者的总有效率为

89.7%,明显高于常规用药组患者的67.9%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率
常规用药组	28	12(42.9)	5(17.9)	2(7.1)	9(32.1)	19(67.9)
超说明书用药组	29	21(72.4)	3(10.3)	2(6.9)	3(10.3)	26(89.7)
χ^2		13.004	12.257	0.475	14.351	11.902
<i>P</i>		0.021	0.029	0.723	0.018	0.031

2.2 两组患者细菌清除效果比较

治疗后,超说明书用药组患者的细菌清除率为69.0%,明显高于常规用药组患者的46.4%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者细菌清除效果比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of bacterial clearance results between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	清除	假定清除	替换	再感染	细菌清除率
常规用药组	28	8(28.6)	3(10.7)	2(7.1)	15(53.6)	13(46.4)
超说明书用药组	29	16(55.2)	2(6.9)	2(6.9)	9(31.0)	20(69.0)
χ^2		13.619	1.725	0.487	11.294	10.154
<i>P</i>		0.008	0.412	0.791	0.032	0.035

2.3 两组患者28 d病死率比较

超说明书用药组患者的28 d病死率为6.9%(2/29),明显低于常规用药组患者的17.9%(5/28),差异有统计学意义($\chi^2=13.825,P=0.004$)。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

超说明书用药组患者有8例发生不良反应:恶心2例、腹泻3例、肝功能损害2例、皮肤过敏反应1例,不良反应发生率为27.6%(8/29);常规用药组患者有7例发生不良反应:恶心3例、腹泻2例、肝功能损害1例、皮肤过敏反应1例,不良反应发生率为25.0%(7/28)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.571,P=0.674$)。

2.5 两组患者脱机成功率比较

超说明书用药组患者的脱机成功率为75.9%(22/29),明显高于常规用药组患者的53.6%(15/28),差异有统计学意义($\chi^2=12.142,P=0.028$)。

2.6 两组患者ICU住院时间比较

超说明书用药组患者ICU住院时间为(23.4±11.5)d,明显短于常规用药组患者的(29.3±13.2)d,差异有统计学意义($t=10.541,P=0.033$)。

2.7 两组患者总住院时间比较

超说明书用药组患者总住院时间为(30.7±13.1)d,明显短于常规用药组患者的(38.6±16.5)d,差异有统计学意义($t=11.826,P=0.032$)。

3 讨论

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂在临床上的广泛应用,细菌对抗菌药物的耐药性呈逐年增长趋

势,多重耐药甚至泛耐药菌株不断被检出,由此引起的医院感染也越来越引起人们的关注。多重耐药鲍曼不动杆菌是医院呼吸系统感染中常见的条件致病菌,近年来在基础性疾病多、抵抗力低下的重症肺炎和VAP患者中的检测率不断增高^[6];由于其耐药机制比较复杂,故在危重患者中的感染发生率较高^[7]。

替加环素是首个被批准用于临床静脉内给药的甘氨酸环素类抗菌药物,是一种新型的具有广谱活性的抗生素,具有独特的抗菌谱,且可通过核糖体保护及外排泵机制避免细菌对四环素类抗菌药物所产生的耐药性,对多重耐药致病菌具有非常高的活性,尤其是对鲍曼不动杆菌表现出良好的抑菌作用^[8]。多重耐药鲍曼不动杆菌能够产生β-内酰胺酶,降低细菌外膜的通透性;而舒巴坦为β-内酰胺酶抑制剂,能够有效抑制多重耐药鲍曼不动杆菌产生β-内酰胺酶,直接作用于细菌的青霉素结合蛋白,杀灭鲍曼不动杆菌的效果十分显著^[9]。因此,临床常使用替加环素联合舒巴坦或舒巴坦的复合制剂治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染,可以很好地改善患者的临床症状,取得满意的预后效果。

超说明书用药是指临床实际使用药品的患者年龄、适应人群、适应证、给药剂量、给药方法或给药途径等与药品说明书所规定的内容不同,又称超范围用药、药品未注册用药或药品说明书之外的用法^[10]。由于国内目前尚无对超说明书用药进行明确规定和管理的法律法规,且药品说明书编写于药品上市前,其更新和完善常滞后于医学研究和实践,导致超说明书用药的存在有其合理性,但同时也存在用药安全隐患和法律风险^[3]。很多超说明书的用药方法已得到医药同行间的认可,并经过了临床实践的验证,有大量的临床经验和文献报道^[10];广东省药学会2016年5月3日印发的《超药品说明书用药目录(2016年版)》即为超说明书用药的行业标准之一。有文献报道,对于危及生命又不能确定革兰氏阴性/阳性细菌感染或混合感染的患者,替加环素可作为经验性治疗用药^[11]。替加环素说明书上的用量为首剂100 mg,而后为每次50 mg,q12 h,但该剂量对重症感染患者可能偏低,达不到满意的治疗效果。有学者在分析了高剂量替加环素(100 mg,q12 h)治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危重患者后得出:对感染多重耐药革兰氏阴性菌的VAP重症患者,高剂量替加环素的治疗效果优于常规剂量组^[8]。

超说明书用药现象的存在具有一定的合理性和必要性。当临床医师确因治疗需要和医疗创新需要超说明书用药时,应提供权威的文献依据,且须经所在医疗机构药事管理与药物治疗学委员会和伦理委员会批准并备案后方可实施。提交超说明书用药申请时,必须同时提交超说明书用药后可能出现的风险及应急预案,确保患者用药安全。

右美托咪定预充对心脏手术患者体外循环期间血流动力学的影响[△]

汪芳俊*,胡建华,杨 霜,万 勇,李洪琼(川北医学院附属医院麻醉科,四川 南充 637000)

中图分类号 R614.2;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2017)02-0204-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.16

摘要 目的:评价右美托咪定预充对心脏手术患者体外循环(CPB)期间血流动力学的影响。方法:将择期行二尖瓣和主动脉瓣置换术的风湿性心脏病患者80例,按随机数字表法分为对照组(C组)和右美托咪定组(D组),各40例。全麻下D组患者预充液中加入右美托咪定1 μg/kg,C组患者预充液中加入等量氯化钠溶液。观察两组患者CPB前并行阶段的平均动脉压(MAP)和心率(HR);观察两组患者CPB期间升压药(间羟胺)和降压药(酚妥拉明)的使用量、降压药使用前后的MAP变化和两次用药间隔时间;记录两组患者CPB期间的麻醉药物使用量;于麻醉诱导前5 min(t_1)、CPB前5 min(t_2)、CPB 30 min(t_3)、CPB 60 min(t_4)、CPB结束(t_5)、术后2 h(t_6)、术后12 h(t_7)和术后24 h(t_8)测定两组患者的血清白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;观察两组患者心脏复跳时间、复跳例数及心律失常(室颤)发生情况,前/后并行循环时间和主动脉阻断时间,心脏复跳后各时段的多巴胺使用量及心动过缓的发生情况。结果:与C组比较,D组患者CPB前并行阶段的MAP明显升高,HR明显降低,间羟胺和酚妥拉明的使用量明显减少,两次用药间隔时间明显延长,CPB期间的咪达唑仑和丙泊酚用量明显减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CPB转流后两组患者血清IL-6和TNF- α 水平随时间逐渐升高,至CPB结束时(t_5)达到最高;与 t_1 比较,两组患者在 $t_3\sim t_8$ 时点的血清IL-6和 $t_2\sim t_8$ 时点的血清TNF- α 水平均明显升高;与C组比较,D组患者在 $t_4\sim t_7$ 时点的血清IL-6和 $t_3\sim t_7$ 时点的血清TNF- α 水平均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者心脏复跳时间、复跳例数、复跳后室颤例数、前/后并行循环时间和主动脉阻断时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者心脏复跳后多巴胺的使用量随时间逐渐减少,但各时段组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。复跳后两组患者均未见心动过缓现象发生。结论:右美托咪定1 μg/kg加入到预充液中可有效预防心脏手术患者CPB开始时的一过性低血压,同时可减轻其CPB期间血压的升高现象。

关键词 右美托咪定;预充液;体外循环;血流动力学;平均动脉压

本研究结果表明,超说明书用药组患者的治疗有效率、细菌清除率和脱机成功率均明显高于常规用药组,28 d死亡率明显低于常规用药组,ICU住院时间和总住院时间明显短于常规用药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。超说明书用药组的不良反应发生率与常规用药组相当,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎具有较显著的治疗效果,能够有效清除细菌,患者脱机成功率高、28 d死亡率低、ICU住院时间和总住院时间明显缩短,而不良反应发生率无明显升高,因而是一种安全、有效的临床治疗方法。

由于本研究样本量不大,且只是对ICU中感染多重耐药鲍曼不动杆菌的重症肺炎患者进行研究,未在不同年龄段、不同基础性疾病等方面加以分组,因而研究结果的准确性会存在一定的偏差。今后要扩大样本量、拓宽研究范围、细分标本种类,得出更为准确的数据,为临床多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的治疗提供更准确、有效的参考。

参考文献

- [1] 史金英,宋宇,柴书坤,等.替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍氏不动杆菌的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(8):1750-1752.
- [2] 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].中国医药科学,2012,2(8):3-8.

- [3] 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.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南:2013版[J].中国实用乡村医生杂志,2013,20(2):11-15.
- [5] 吴春玲,楼翰健,贾维,等.莫西沙星对清除早发医院获得性肺炎病原菌分析[J].海峡药学,2010,22(8):138-139.
- [6] 张鹏,周燕斌,黄炎明,等.多重耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素及预后分析[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(6):527-532.
- [7] 吴春阳,顾国浩,钱雪峰.鲍曼不动杆菌耐药机制及其对策研究的新进展[J].国际检验医学杂志,2013,34(2):174-176.
- [8] 高金丹,方强,苏群.替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J].中国抗生素杂志,2015,40(8):621-625.
- [9] 王丹,许颖.鲍曼不动杆菌的分布特征及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(3):361-363.
- [10] 卢运超.某院超说明书用药问题的现状与分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(24):2247-2250.
- [11] 刘春河,赵瑛.临床药师参与1例替加环素超说明书用药治疗肺部感染的临床实践[J].中国药房,2014,25(46):4408-4410.

[△] 基金项目:四川省卫生厅科研课题(No.120444)

* 副教授,副主任医师,硕士。研究方向:体外循环与心肌保护。
电话:0812-2262086。E-mail:Wfjlx006@126.com

(收稿日期:2016-08-10 修回日期:2016-09-30)

(编辑:胡晓霖)