

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01329

夫西地酸治疗 67 例耐药葡萄球菌肺炎临床观察

Fusidic acid in treatment of pneumonia caused by drug-resistant staphylococcus: a clinical observation of 67 cases

杨新良^{1△*}, 徐世林^{2△}

1. 解放军第 411 医院 ICU, 上海 200081

2. 解放军第 411 医院呼吸科, 上海 200081

[关键词] 夫西地酸; 耐药葡萄球菌; 肺部感染; 治疗

[中图分类号] R 563.112

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)11-1329-02

近年来,耐药葡萄球菌感染发生率明显增加,临床可选用抗菌药物非常有限。长期以来,万古霉素一直作为治疗耐药葡萄球菌感染的首选药物,但不良反应较多,尤其在肾功能不良患者及老年人中应用需谨慎。近几年国外已陆续发现了万古霉素中介耐药的金黄色葡萄球菌(VISA)和万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)菌株^[1],我国也已有异质性耐万古霉素葡萄球菌感染的报道^[2-3]。为避免单纯应用万古霉素所导致的药物选择压力,人们在努力寻找一种高效、安全治疗耐药葡萄球菌感染药物的同时,也在重新考虑和评估曾经使用过的抗菌药物在治疗耐药葡萄球菌感染中的疗效^[4]。夫西地酸是一种窄谱、高效的抗革兰阳性菌抗生素,不良反应少,对耐药葡萄球菌有良好的抗菌活性,国外已使用 40 余年,而国内临床使用较少,相关报道不多见^[4-7]。自 2007 年 10 月以来,我院呼吸科和 ICU 使用夫西地酸治疗耐药葡萄球菌肺炎,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 入选条件:胸部 X 线摄片或胸部 CT 扫描提示肺部炎性病变;痰、气管内抽吸物常规定性培养,连续两次培养+药敏试验提示葡萄球菌生长,多种抗生素耐药,仅万古霉素敏感;未生长其他致病菌。选择符合上述条件的 2007 年 10 月至 2009 年 6 月间入住呼吸科、ICU 的 67 例耐药葡萄球菌肺炎患者(男性 47 例,女性 20 例),年龄 23~88 岁,中位年龄 79 岁。其中 53 例为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染,5 例为头状葡萄球菌感染,9 例为表皮葡萄球菌(MRSE)感染。治疗前肝、肾功能正常患者 15 例,肾功能不全 22 例,肝功能不全 10 例,肝、肾功能不全 20 例。原发疾病:(1)呼吸科 30 例,其中 COPD 合并肺部感染 25 例,晚期肺癌继发肺部感染 5 例;(2)ICU 37 例,其中感染性疾病 14 例,严重外伤 11 例,外科术后重症 7 例,心肺复苏后 5 例,继发或合并肺部感染,经鼻或经口气管插管行机械通气。

1.2 治疗方法 67 例患者均给予生命体征监测、营养支持、

维持内环境稳定、治疗原发病等常规治疗。肝、肾功能不全患者,不用或停用影响其功能的药物,并给予适当治疗。耐药葡萄球菌肺炎治疗:0.9%氯化钠注射液 250 ml+注射用夫西地酸钠 0.5 g,静脉滴注,1 次/8 h,60 min 滴入,连用 10~14 d。23 例采用浅静脉留置针,44 例采用中心静脉置管。治疗过程中,如痰菌变化,则及时调整。

1.3 观察指标 治疗前及治疗过程中每 3 d 查血常规、肝肾功能、痰或气管内抽吸物培养+药敏,治疗过程中密切观察病情变化和不良反应,并作详细记录。

1.4 临床疗效判定标准 按照卫生部颁发的抗菌药物临床疗效判断标准^[8]分为:(1)痊愈:临床表现(症状、体征)缓解,X 线胸片或胸部 CT 示肺部浸润影完全或大部分吸收,致病菌被从下呼吸道分泌物中全部清除;(2)显效:病情明显好转,临床表现改善或缓解,X 线胸片或胸部 CT 扫描示肺浸润影部分吸收和(或)病原菌未从下呼吸道分泌物中全部清除;(3)进步:临床症状、体征、X 线胸片或胸部 CT 扫描浸润影或下呼吸道分泌物病原菌被清除中 3 项以下有所改善,但不显著;(4)无效:用药 72h 后和(或)调整治疗后病情无明显好转或恶化。痊愈和显效合计为有效,据此计算有效率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用 *t* 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 67 例患者治疗 10~14 d 后,伴随症状的好转,肝肾功能逐渐恢复(表 1)。至疗程结束时,临床治愈 47 例(70.15%),显效 11 例(16.41%),进步 3 例(4.48%),无效 6 例(8.96%);总有效率 86.56%(58/67)。46 例细菌清除,清除率 68.66%;15 例(22.39%)转为其他致病菌,包括铜绿假单胞菌 6 例,嗜麦芽窄食单胞菌 3 例,白念珠菌 4 例,阴沟肠杆菌 2 例;6 例(8.96%)患者致病菌未清除,均为临床无效病例,其中 1 例治疗第 5 天死亡,2 例治疗第 7 天死亡,

[收稿日期] 2009-07-14

[接受日期] 2009-11-02

[作者简介] 杨新良,硕士,副主任医师, E-mail: yxl411@yahoo.com.cn;徐世林,主治医师。

△共同第一作者(Co-first authors)。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81824292, E-mail: yxl411@yahoo.com.cn

1例治疗第8天死亡,2例治疗第11天死亡,均未能完成 疗程。

表1 治疗前后TBIL、ALT、Urea和CRE变化

指标	正常值	治疗前(n=67)	治疗后7d(n=64)	治疗后14d(n=61)
TBIL _{CB} /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.1~19.0	20.25±13.07	13.98±9.25*	11.40±8.53**
ALT _{zB} /($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	5~40	94.86±48.48	70.29±35.13*	45.80±34.84**
Urea _{CB} /($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.8~8.3	17.32±4.69	14.15±3.38*	9.40±3.37**
CRE _{CB} /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	44.0~133.0	221.16±94.17	156.76±61.69**	77.80±54.11**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与治疗前比较

2.2 不良反应 5例采用浅静脉留置针的患者分别在治疗7~10d后出现静脉炎,4例治疗前肝功能正常患者分别在治疗后5~12d TBIL和ALT出现一过性轻度升高(小于1.5倍正常值)。

3 讨论

夫西地酸是从梭链孢酸真菌中提取的一种抗菌药物,属梭链孢酸类,具有抑菌杀菌和免疫调节双重特性,抗菌机制主要是通过干扰延长因子G阻断核糖体的易位,阻碍细菌蛋白质的合成,对革兰阳性菌和多种厌氧菌有较强抗菌活性,尤其对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌特别敏感,对MRSA和甲氧西林耐药表皮葡萄球菌引起的各种感染具有良好的疗效。夫西地酸在肝脏代谢,胆汁排出,不经过肾脏排泄。不良反应有静脉痉挛和血栓性静脉炎、可逆性转氨酶升高、可逆性黄疸,过敏反应罕见,无肾毒性和耳毒性。因此自20世纪90年代起,美国《热病》手册一直将本品与万古霉素列为用于革兰阳性菌包括MRSA、MSSA、粪肠球菌、杰氏棒状菌等引起的严重感染的有效药物。

本研究应用夫西地酸治疗耐药葡萄球菌肺炎,有效率86.56%(58/67),清除率68.66%(46/67);说明夫西地酸对耐药葡萄球菌肺炎有良好的疗效。22.39%(15/67)转为其他致病菌,可能是因为夫西地酸抗菌谱窄,仅对革兰阳性菌和多种厌氧菌有较强抗菌活性,而对新感染的革兰阴性菌和真菌无效。由于老年人和收入ICU的患者多数有不同程度的肝肾功能不全,一些严重外伤也同时合并不同程度的肝肾损伤,导致肝肾功能有不同程度的损害。本组资料中有4例出现TBIL和ALT一过性轻度升高,但在治疗过程中未发现因使用夫西地酸而出现加重肝肾功能损害的情况,原有肝肾功能不全患者也伴随症状的好转,肝肾功能逐渐恢复;5例采用浅静脉留置针的患者出现静脉炎,经减慢滴速或热敷血管后症状消失顺利完成疗程,无一例因严重不良反应而中断治疗,提示患者机体对夫西地酸有良好的耐受性。本组多数病例用药7~10d细菌即被清除,但也有6例患者致病菌未清除,原因可能主要与疗程不足或病情过重有关,当然,也不能完全排除产生耐药的可能性,夫西地酸耐药率国内报道不尽相同,在2%~21.1%不等^[9-12]。本组6例致病菌未清除的患者均死亡,未能继续采样复查。

本研究显示,夫西地酸作为一种安全性较高的药物,对耐药葡萄球菌肺炎效果较好,不失为治疗耐药葡萄球菌肺炎的又一选择,尤其对于老年人和(或)肾功能不良(或潜在不良)患者,可选择该药治疗。

[参考文献]

[1] Weigel L M, Clewell D B, Gill S R, Clark N C, McDougal L K, Flannagan S E, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*[J]. *Science*, 2003, 302:1569-1571.

[2] 吴本权,唐英春,张扣兴,张天托,朱家馨,席云. 万古霉素异质性耐药葡萄球菌的分离及其药物敏感性分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2002, 27:116-119

[3] 谢忆虹,彭梅,糜祖煌,万唐,龚金莲,余方友,等. 一株携带VanB基因的异质性耐万古霉素表皮葡萄球菌的发现[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26:582-589.

[4] 胡龙华,熊建球,贾坤如,胡晓彦,冯伟,罗清,等. 夫西地酸对耐甲氧西林葡萄球菌的体外抗菌活性研究[J]. *中国药房*, 2008, 19:2516-2518.

[5] 肖永红,王琪,张明,杨维维. 夫西地酸对葡萄球菌体外抗菌作用研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2008, 33:172-177.

[6] 刘近明,董秀芹. 夫西地酸——理想的抗甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌药[J]. *国外医药抗生素分册*, 2002, 23:31-33.

[7] 门超. 夫西地酸对金黄色葡萄球菌抗菌活性研究[J]. *医药论坛杂志*, 2008, 29:7-8.

[8] 中华人民共和国卫生部,国家中医药管理局. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84:1857-1862.

[9] 陈劲龙,刘朝晖,谢长江,马洪明,周玉明. 广州地区呼吸机相关性肺炎耐药性监测和抗生素使用情况调查[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23:1412-1414.

[10] 任林,陈超群,张秋桂. 医院常见病原菌分布及其耐药性分析[J]. *南华大学学报(医学版)*, 2007, 35:536-540.

[11] 陈明桥,明德松,吴一波. 4种抗菌药物对耐甲氧西林葡萄球菌的单独和联合体外抗菌活性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14:1158-1159.

[12] 陈尔真,盛慧球,韩立中,陆一鸣,倪语星. 中心静脉导管病原菌污染调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007, 17:819-821.

[本文编辑] 孙岩