

万古霉素单用与联用磷霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的疗效比较

胡文¹ 邓国泉¹ 伍婷¹ 何岚¹ 胡金家^{2#}

(1 江西省宜春市人民医院临床药学区 宜春 336000; 2 上海交通大学医学解剖学教研室 上海 200025)

摘要:目的:比较万古霉素单用与联用磷霉素治疗成人耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)肺部感染的疗效和安全性。方法:对 27 例联用万古霉素和磷霉素(治疗组)以及 23 例单用万古霉素(对照组)治疗 MRSA 肺部感染患者进行治疗前后的临床症状以及不良反应统计分析。结果:治疗组治疗 MRSA 肺部感染临床有效率为 88.9%,对照组有效率为 82.6%,两组临床疗效比较无明显差异($P>0.05$),不良反应比较有明显差异($P<0.05$)。结论:万古霉素与磷霉素联用,能明显减少患者的住院时间,减少不良反应的发生率,可作为治疗 MRSA 肺部感染的经验性用药之一。

关键词:磷霉素;万古霉素;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;肺部感染

Abstract:Objective:To compare the efficacy and safety of vancomycin with or without fosfomycin in adult pulmonary infection with methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA).Methods:27 Patients in the treatment group received vancomycin and fosfomycin, and 23 patients in the compare group received vancomycin alone. The therapeutic effects and side effects were compared by statistical analysis.Results:The clinical effective rate of the treatment group was 88.9%,and the compare group was 82.6%.There was no obvious difference in clinical effect ($P>0.05$),but significant difference in adverse reaction ($P<0.05$) between the two groups.Conclusion: The combination of vancomycin and fosfomycin could reduce the period in hospital obviously, decrease adverse reaction. So it could be used as one of the empirical medications of pulmonary infection with MRSA.

Key words:Fosfomycin;Vancomycin;Methicillin resistant staphylococcus aureus;Pulmonary infection

中图分类号:R 563

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.04.003

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)已成为院内感染的重要病原菌^[1],具有多药耐药特征,感染病死率极高,临床将其所导致的感染与乙型肝炎、艾滋病一起称为当今世界三大感染性疾病,其导致的全身性严重感染病死率 $\geq 50.0\%$,已引起世界卫生组织和发达国家的高度重视^[2],深入寻找更安全、经济和有效的药物治疗方法对抗 MRSA 肺部感染具有重大意义。万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选药物^[3],万古霉素的毒副作用大,可导致严重的耳毒性和肾毒性,因此临床应用受到局限。体外实验证明:万古霉素在与磷霉素联合应用后,可降低其单用对 MRSA 的防耐药突变浓度,缩小耐药突变选择窗,防止耐药突变菌的产生,其抗菌作用显著提高,呈现出协同或相加作用^[4]。因此我们选用磷霉素与万古霉素联用作为治疗组与万古霉素单用对照组相比较,比较两者的临床疗效及不良反应发生率。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2007 年 1 月~2011 年 12 月本院收治 18~60 岁 MRSA 肺部感染病人,全部病例有不同程度双肺干、湿性罗音,痰液增多,血象增高等临床表现,所选病例 3 次痰培养均为 MRSA 单纯感染,取痰过程由专业护理人员按规范操作完成。病例排除标准:(1)有磷霉素或万古霉素过敏史者;(2)严重的心、肝、肾功能不全者。50 例随机分为两

组:治疗组 27 例,联用万古霉素和磷霉素,男 15 例,女 12 例;对照组 23 例,单用万古霉素,男 12 例,女 11 例。两组病例在年龄、性别比例、中性粒细胞数及疾病状态上差异均无显著性($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 全部患者在发现感染的当天或者第 2 天开始抗菌治疗。治疗组联合应用磷霉素和万古霉素,磷霉素 8 g/d,分 2 次静滴;万古霉素 1 g/d,分 2 次静滴,静滴时间 >1 h。对照组单独使用万古霉素 2 g/d,分 2 次静滴,静滴时间 >1 h。两组患者的疗程取决于感染的程度,为 5~10 d。

1.3 临床疗效标准 根据卫生部药政管理局 1993 年颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》,临床疗效分为以下 4 级:痊愈:症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复;进步:用药后,病情有所好转,但不明显;无效:用药 72 h 后无明显进步或加重。依痊愈和显效计算有效率。

1.4 统计方法 应用 SPSS12.0 统计包处理数据,数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm S$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验分析,率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组总有效率 88.9%,无 1 例恶化及死亡;对照组总有效率 82.6%:两组经 χ^2 检验

通讯作者:胡金家, E-mail:jjhu2609@126.com

差异无显著性($P>0.05$),具体见表 1。治疗组平均 2.5 d 显效,对照组平均 3.5 d 显效,治疗组显效时间较对照组有降低趋势。

表 1 治疗组和对照组临床疗效比较 例						
组别	n	痊愈	显效	进步	无效	总有效率(%)
治疗组	27	18	6	2	1	88.9
对照组	23	11	8	2	2	82.6

2.2 不良反应 治疗组用药后皮肤发红 0 例,皮疹 0 例,烦躁 0 例;对照组皮肤发红 2 例,轻度皮疹 1 例,烦躁 1 例,予抗过敏治疗后好转,不良反应发生率为 17.4%。治疗组较对照组不良反应发生率显著下降。

2.3 治疗前后肾功能检测指标变化 见表 2。

表 2 治疗组和对照组治疗前后肾功能检测指标变化 ($\bar{X}\pm S$)						
时间	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)		血尿素氮($\mu\text{mol/L}$)		肌酐清除率(mL/min)	
	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组
治疗前	118.0 $\pm$ 8.3	116.1 $\pm$ 7.3	8.6 $\pm$ 0.8	8.6 $\pm$ 0.6	93.3 $\pm$ 4.6	98.6 $\pm$ 3.1
治疗 5d	143.3 $\pm$ 7.3*	91.6 $\pm$ 5.8*	11.8 $\pm$ 0.8*	7.7 $\pm$ 0.63*	70.7 $\pm$ 4.8*	96.4 $\pm$ 3.2*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

金黄色葡萄球菌是革兰阳性球菌种主要致病菌之一,自 1961 年英国首次报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicilin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)后,MRSA 成为革兰阳性球菌的主要变迁菌之一^[5],已占金黄色葡萄球菌的 20%~61%。MRSA 因其对抗生素的高度耐药性及其诊治的复杂性令广大临床医生感到异常棘手,其常见感染部位为下呼吸道感染、外科伤及导管相关感染^[6-7],可引起严重感染如肺炎、化脓性骨髓炎、伤口感染、败血症甚至脓毒血症等多种疾患,患者多见于儿童、老年人、免疫力低下和长期住院患者,不仅感染发病人数多,死亡率也很高,其引起医院和社区获得性感染的比例在不断上升^[5],自发现至今感染几乎遍及全球,成为院内感染的重要病原菌之一。

万古霉素是治疗 MRSA/MRSE 感染的首选药物^[3],但其抗感染仍有许多不利因素。其毒副作用大,可导致严重的耳毒性和肾毒性,同时随着万古霉素的广泛应用,最小抑菌浓度(MIC)逐年上升,形成 MIC 漂移现象^[8-9],使其临床应用受到局限。磷霉素为一种游离酸,具有独特的化学结构与抗菌作用

机制,抗菌谱广,与其它抗生素或抗菌药之间不但没有交叉耐药性,而且多数呈现协同作用;同时磷霉素毒性低,无抗原性,具有免疫调节、抗过敏和减轻其他不良反应的作用。我们联用万古霉素与磷霉素,降低万古霉素剂量至一半可发挥相同的抗菌疗效,虽然显效时间无显著差异,但是有明显下降趋势,尚需扩大样本数,作进一步观察。单用常规剂量万古霉素有较明显的皮疹等不良反应出现,并伴随早期用药产生的肾功能损伤;本研究中二者联用可有效降低万古霉素不良反应,减少用药产生的肾功能损伤,但其原因是磷霉素减轻万古霉素不良反应,还是万古霉素剂量减少从而降低血药浓度,需进一步实验证明。

本研究显示,万古霉素和磷霉素联用可以有效降低万古霉素用药剂量,降低不良反应发生率,两者临床疗效相当,合理联用二者治疗 MRSA 感染肺炎患者在降低用药经费的同时,又是安全、可靠的,可作为治疗 MRSA 肺部感染的经验性用药之一。

参考文献

[1]Fridkin SK.Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units [J].Crit Care Med,2001,29(4 Suppl):64-68
[2]Louie L,Matsumura SO,Choi E,et al.Evaluation of three rapid methods for detection of methicillin resistance in staphylococcus aureus[J].J Clin Microbiol,2000,38(6):2 170-2 173
[3]Hanaki H,Labischinski H,Sasaki K,et al.Mechanism of vancomycin resistance in MRSA strain Mu50 [J].Jpn J Antibiot,1998,51 (3): 237-247
[4]王瑾,王昆,裴斐,等.磷霉素与万古霉素对 90 株革兰阳性球菌的联合药敏研究 [J].药物与临床,2003,18(5):3
[5]Cafferkey MT,Hone R,Coleman D,et al.Methicillin-resistant staphylococcus aureus in Dublin 1971-84 [J].Lancet,1985,2(8457): 705-708
[6]张砺,王晓蕾,黄成,等.成都地区 2001-2006 年儿童感染性疾病常见病原菌变迁及耐药分析[J].中华儿科杂志,2007,45(12):927-931
[7]Rogers SN,Proczek K,Sen RA,et al.Which patients are most at risk of methicillin resistant staphylococcus aureus: a review of admissions to a regional maxillofacial ward between 2001 and 2005 [J].Br J Oral Maxillofac Surg,2008,46(6):439-444
[8]Drugs for MRSA with reduced susceptibility to vancomycin [J].Med Lett Drugs Ther,2009,51(1311):36-37
[9]De Sanctis JT,Swami A,Sawarynski K,et al.Is there a clinical association of vancomycin MIC creep agr group II locus, and treatment failure in MRSA bacteremia[J]?Diagn Mol Pathol,2011,20 (3):184-188

(收稿日期: 2012-02-24)

(上接第 2 页) of intima-media thicknes[J].Arterioscler Thromb, 1993,13:482-486
[3]Dupuis J,Tardif JC,Cernacek P,et al.Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes[J].The Reciftrial Circulation,1999,99:3 227-3 233
[4]Encore Investigators.Effect of nifedipine and cerivastatin oncoronary endothelial function in patients with coronary artery disease:the ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerl-vastatin On

Recovery of coronary Endothelial function)[J].Circulation,2003,107 (3):422-428
[5]Matsubara M, Hasegawa K.Benidipine, a dihydropyridine-calciconl channel blocker, prevents lysophosphatidyl choline-induced injury and reactive oxygen species production in human aortic endothelial cells [J].Atherosclerosis, 2005,178 (1):57

(收稿日期: 2012-04-24)