论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.020

利奈唑胺治疗糖肽类抗菌药物无效的医院获得性MRSA肺炎的病例分析*

龙 锐,邱 峰,蒙 龙,杨佳丹,张成志△
(重庆医科大学附属第一医院药学部 400016)

[摘要] **目的** 对糖肽类抗菌药物无效的医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)肺炎后续使用利奈唑胺治疗有效的病例进行分析,给临床使用提供意见。**方法** 对该院1例急性硬膜下血肿清除术后医院获得性MRSA肺炎的患者进行抗菌药物分析,对糖肽类抗菌药物和利奈唑胺的疗效和经济学指标进行循证评价。**结果** 该患者使用糖肽类抗菌药物治疗后疗效不佳,换为利奈唑胺抗感染治疗获得成功。该患者每日使用2 g万古霉素,400 mg仿制替考拉宁和1 200 mg利奈唑胺,日均费用分别为497、341和788元。**结论** 可以选择利奈唑胺治疗糖肽类抗菌药物无效的医院获得性MRSA肺炎。

[关键词] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;医院获得性肺炎;利奈唑胺;糖肽类抗菌药
[中图法分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)33-4664-03

Case analysis of linezolid in treatment of hospital-acquired MRSA pneumonia after ineffective glycopeptide antibiotics treatment*

Long Rui, Qiu Feng, Meng Long, Yang Jiadan, Zhang Chengzhi
(*Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400016, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the case of inezolid in effectively treating hospital-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia after ineffective glycopeptide antibiotics treatment in order to provide opinions for the clinical use. **Methods** The antibacterial drugs analysis was performed on 1 case of hospital-acquired MRSA pneumonia after acute subdural hematoma removal operation in this hospital, and the curative effects and economic indicators of glycopeptide antibacterial drugs and inezolid were conducted the evidence-based evaluation. **Results** Using glycopeptide antibacterial drugs in this patient had poor curative effect, and then changing to inezolid anti-infection treatment obtained the success. This patient used vancomycin 2 g, generic teicoplanin 400 mg and inezolid 1 200 mg per day; the average daily costs were 497, 341, 788 Yuan respectively. **Conclusion** Linezolid can be selected for treating hospital-acquired MRSA pneumonia patient after ineffective glycopeptide antibacterial drugs treatment.

[**Key words**] methicillin-resistant staphylococcus aureus; hospital-acquired pneumonia; linezolid; glucopeptide antibacterial drugs

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia,HAP)是最常见的医院获得性感染,病死率高。金黄色葡萄球菌是HAP感染最常见的革兰阳性菌,其中的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus,MRSA)的分离率逐年增加。2011年我国细菌耐药监测网(Mohnarin)监测资料显示,MRSA分离株占金黄色葡萄球菌的50%以上[1]。《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》建议使用糖肽类或利奈唑胺治疗MRSA引起的肺部感染(Ⅰ类)[2]。在我国常首选糖肽类抗菌药物治疗MRSA,在其临床疗效不佳时常换用利奈唑胺。众多的临床证据表明,利奈唑胺对MRSA的疗效是优于糖肽类的[3-4],但是利奈唑胺对糖肽类抗菌药物无效的医院获得性MRSA肺炎是否有效,尚缺乏证据支持。本文对1例糖肽类抗菌药物无效的医院获得性MRSA肺炎后续使用利奈唑胺治疗有效的病例进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者,老年女性,在家意外跌倒后出现呕吐、头晕头痛,根据CT结果在院外行右侧额颞顶急性硬膜下血肿清除术。术后6 d,患者意识障碍加重,处于浅昏迷状态。体温38.3 ℃,双肺闻及较多干、湿罗音,血常规中白细胞总数15.80×10^9/L,中性粒细胞百分比为93.5%,胸片提示双肺下叶小斑片影,遂入本院治疗。诊断:(1)右侧额、颞、顶急性硬膜下血肿清除术后;(2)HAP;(3)Ⅰ型呼吸衰竭;(4)继发性癫痫;(5)右枕部头皮血肿;(6)原发性高血压3级,极高危。

1.2 方法

1.2.1 神经外科ICU治疗阶段(2015年2月23日至3月16日) 神经外科ICU将患者气管切开,给予抗感染、神经营养和胃黏膜保护等处理后患者神经系统情况相对稳定,但肺部感染控制不佳,2月25日体温高达40 ℃;气管导管中吸出大量血性脓痰;双下肺闻及较多湿罗音;血常规中白细胞计数为17.89×10^9/L。2月27日CT示:左肺中叶,右肺中叶、下叶弥漫性实变;3月5日CT示:双肺弥漫性实变增多,小空洞形成,内有液平,双侧少量胸腔积液,与2月27日比较无好转。抗菌药物使用情况:头孢米诺钠使用2 d后换为替考拉宁联合亚胺培南西司他丁钠,3月7日更换为万古霉素联合哌拉西林钠他

* **基金项目**:重庆市卫生和计划生育委员会2015年医学科研计划项目(2015MSXM008)。 **作者简介**:龙锐(1981-),主管药师,博士,主要从事呼吸系统疾病的临床药学研究。 △ **通信作者**,E-mail:535696509@qq.com。

唑巴坦钠，3 月 14 日调整治疗方案为替考拉宁联合哌拉西林钠他唑巴坦钠。

1.2.2 呼吸内科 RICU 治疗阶段（3 月 16 日至 4 月 19 日）　神经外科治疗 21 d 后，患者神志淡漠，神经系统情况无特殊。但肺部感染重，体温升高，气管导管中吸出大量脓痰，双肺大量干、湿罗音，存在阵发性剧烈呛咳，CT 示胸部病灶增多，痰中反复找到 MRSA。于 3 月 16 日转入呼吸内科 RICU 进行治疗，当日体温 38.6 ℃。3 月 18 日纤支镜检查示：气道充血、糜烂，黏膜明显肿胀，纤支镜下吸出大量脓痰行痰培养检查。3 月 18 日调整治疗方案为利奈唑胺联合异帕米星。抗菌药物调整 3 d 后患者体温稳定在 37.5 ℃以下，双肺干、湿罗音明显减少，阵发性呛咳消失，神志转清可简单交流，血常规白细胞计数逐渐降至（4～6）×10^9/L。4 月 4 日胸片示双肺病灶较前明显吸收，则停用利奈唑胺和异帕米星。痰培养结果反复找到鲍曼不动杆菌等革兰阴性杆菌，4 月 6 日调整抗菌药物为亚胺培南西司他丁钠，4 月 13 日再降阶梯为头孢哌酮钠舒巴坦钠。呼吸内科治疗 34 d，患者情况明显好转，遂出院。

2 结　果

2.1 病原学结果　患者在神经外科住院期间，血培养为阴性，但在痰标本（2 月 25 日，2 月 28 日，3 月 2 日，3 月 4 日，3 月 10 日和 3 月 14 日）中反复找到金黄色葡萄球菌，对苯唑西林耐药（证实为 MRSA），对 β-内酰胺类、喹诺酮类、大环内酯类、氨基糖苷类和四环素类等抗菌药物均耐药；对利奈唑胺、替考拉宁、夫西地酸和万古霉素敏感。3 月 16 日转入呼吸内科 2 d 后开始使用利奈唑胺，利奈唑胺治疗 7 d 后痰培养中未再发现 MRSA 致病菌，3 月 25 日痰培养结果为鲍曼不动杆菌复合群，4 月 1 日为鲍曼不动杆菌复合群和克氏柠檬酸杆菌。利奈唑胺使用 18 d 后停用，痰培养未发现 MRSA，4 月 6 日痰培养结果为鲍曼不动杆菌复合群和克氏柠檬酸杆菌，4 月 10 日为鲍曼不动杆菌复合群。

2.2 体温曲线变化　患者在神经外科住院期间体温一直较高，2 月 18 日体温高达 39 ℃，遂使用利奈唑胺。使用后患者体温迅速下降，在 37.0～37.5 ℃。使用利奈唑胺 16 d 后停药，体温稳定在 37.5 ℃以下。见图 1。

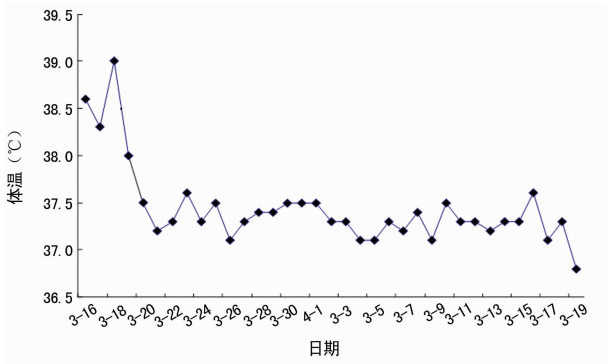

图 1　患者使用利奈唑胺前后体温变化曲线

2.3 患者转归　呼吸内科治疗 34 d，患者情况明显好转，体温、血象正常，影像学示肺部病灶明显吸收，停用抗菌药物，出院。

2.4 药物使用情况　该患者每天使用 2 g 万古霉素，400 mg 仿制替考拉宁和 1 200 mg 利奈唑胺，日均费用分别为 497、341 和 788 元。本院使用的原研替考拉宁和去甲万古霉素，其日均费用分别为 496 元和 226 元。

3 讨　论

3.1 抗菌药物分析　患者为老年女性，在神外科住院期间术后并发医院获得性 MRSA 肺炎。患者使用糖肽类抗菌药联合 β-内酰胺类抗菌药物 20 d，虽然体外痰培养结果显示对糖肽类抗菌药物敏感，但临床抗感染效果并不好。患者病情危重，体温高，脓痰多，伴随阵发性呛咳，双肺大量干、湿啰音，CT 示肺上病灶增多遂转入呼吸内科治疗。

根据患者情况，在呼吸内科将抗菌药物进行调整。换用的抗菌药物应具有如下优势：（1）对医院获得性 MRSA 肺炎的疗效应优于糖肽类药物；（2）在肺组织中有良好的分布；（3）能够有效清除病灶中的 MRSA 致病菌；（4）不良反应少，患者耐受好。因此，停用糖肽类药物，换用利奈唑胺。另外，该例患者为老年女性，感染重，住院时间长，合并革兰阴性菌感染不能除外；单用利奈唑胺对大肠埃希菌等革兰阴性杆菌疗效不佳，因此治疗方案最终调整为异帕米星联合利奈唑胺治疗。呼吸内科治疗 34 d，患者情况明显好转，体温、血象正常，影像学示肺部病灶明显吸收，停用抗菌药物，出院。

3.2 循证证据分析　Chan 等[3]在 2016 年做的一个多中心、国际合作的 RCT 临床试验结果表明：在治疗糖尿病患者的医院获得性 MRSA 肺炎中，利奈唑胺和万古霉素的临床成功率分别是 57.6％和 39.3％（$P<0.01$），微生物学成功率分别是 58.9％和和 41.1％（$P<0.01$），在病死率和药物相关不良反应方面无差异。由于较多的证据支持利奈唑胺比万古霉素治疗 MRSA 肺炎有明显的临床优势，因此美国把利奈唑胺列为其临床路径的首选药物。有研究显示：在 MRSA 肺炎患者的住院时间、治疗时间、机械通气时间和 ICU 入住时间等方面，利奈唑胺均明显优于万古霉素（$P<0.01$）[5]。同时，临床上常发现体外痰培养结果显示对万古霉素敏感，但临床治疗效果不佳，原因可能在于万古霉素对肺组织的传统能力较差，杀菌速度相对比较缓慢，并且存在耳、肾等毒性。因此在实际临床应用中，要结合患者具体情况、药敏结果和万古霉素血药浓度监测等结果制定最佳的给药方案[6]。

Taξbakan 等[7]回顾性研究表明：在治疗 ICU 患者的医院获得性 MRSA 肺炎方面，利奈唑胺与替考拉宁疗效相当，但利奈唑胺的细菌清除率明显较高；虽然患者的病死率没有明显差异，但利奈唑胺组的病死率（42.1％）低于替考拉宁组（63.6％）[7]。

3.3 经济学评价　从单包装价格和日均费用比较利奈唑胺均高于万古霉素，但从治疗 1 例 MRSA 感染患者的总费用（包括药费、注射费、住院费、检测费等）来看，选择万古霉素可能比利奈唑胺的费用更大[8]，这可能与国外常规进行万古霉素血药浓度监测和处理万古霉素不良反应的花费较大有关。有研究表明：使用替考拉宁和利奈唑胺治疗革兰阳性菌感染患者的费用分别是 8 727.4 欧元和 8 064.8 欧元；同时提取治疗成功患者的数据进行分析发现，替考拉宁组的总费用是 9 962.7（9 465.7～10 502.2）欧元，而利奈唑胺组是 8 444.8（8 195.9～8 709.2）欧元[9]。另外，Rello 等[10]在 2016 年开展的关于利奈唑胺和万古霉素治疗医院获得性 MRSA 肺炎的药物经济学评价显示：利奈唑胺组的治疗总费用（17 782±9 615）

欧元与万古霉素组(17 423±9 460)欧元没有明显差异,但是利奈唑胺组肾衰竭的发生率明显低于万古霉素组。在发生肾衰竭的患者中,利奈唑胺组的住院总费用、机械通气时间、ICU 入住时间和住院时间是低于万古霉素组的。

临床上常遇到糖肽类抗菌药物对医院获得性 MRSA 肺炎无效的情况,那么此时换用利奈唑胺是否可行。本文显示患者使用糖肽类抗菌药物治疗 20 d 后疗效不佳,换为利奈唑胺抗感染治疗获得了成功。

老年患者年龄大、感染重,易出现多种耐药菌合并感染。MRSA 体外药敏结果显示对糖肽类抗菌药物敏感,但实际体内使用效果不理想时应及时调整抗菌药物。大量的循证医学证据表明利奈唑胺对 MRSA 肺炎的疗效优于糖肽类,虽然利奈唑胺日均费用高于糖肽类,但患者住院总费用低于糖肽类。综上所述,针对糖肽类抗菌药物无效的医院获得性 MRSA 肺炎,可以选择利奈唑胺进行治疗。

参考文献

[1] 肖永红. Mohnarin2011 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志,2012,30(22):4946-4947.

[2] 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[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2010,4(2):215-220.

[3] Chan JD, Pham TN, Wong J, et al. Clinical outcomes of linezolid vs vancomycin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis[J]. J Intensive Care Med, 2011, 26(6): 385-391.

[4] Tong MC, Wisniewski CS, Wolf B, et al. Comparison of linezolid and vancomycin for methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia: institutional implications[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(7): 731-733.

[5] Equils O, da Costa C, Wible M, et al. The effect of diabetes mellitus on outcomes of patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: data from a prospective double-blind clinical trial comparing treatment with linezolid versus vancomycin [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 476-479.

[6] Moise PA, Schentag JJ. Vancomycint Treatment failures in Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2000, 16(Suppl 1): S31.

[7] Taξbakan MS, Korkmaz EP, Pullukξu H, et al. Comparison of teicoplanin and linezolid therapies in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia acquired from respiratory intensive care unit[J]. Mikrobiyol Bul, 2010, 44(3): 357-366.

[8] 张翔,李涛. ICU 药物治疗学[M]. 北京:化学工业出版社,2010:49.

[9] Grau S, Aguado JM, Mateu-de Antonio J, et al. Economic evaluation of linezolid versus teicoplanin for the treatment of infections caused by gram-positive microorganisms in Spain[J]. J Chemothe, 2007, 19(4): 398-400.

[10] Rello J, Nieto M, Solé-Violán J, et al. Nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus treated with linezolid orvancomycin: a secondary economic analysis of resource use from a Spanish perspective [J]. Med Intensiva, 2016, 40(8): 474-480.

(收稿日期:2017-05-10 修回日期:2017-07-28)

(上接第 4663 页)

因此,使用宝石能谱 CT 原子序数法对结石成分进行在体分析,可以很好地帮助临床选择恰当治疗方案及治疗后的预防措施,值得临床推广。

参考文献

[1] 曾国华,麦赞林,夏术阶,等. 中国成年人群尿石症患病率横断面调查[J]. 中华泌尿外科杂志,2015,36(7):528-531.

[2] 曾国华. 泌尿系结石的预防和治疗展望[J]. 临床泌尿外科杂志,2016,31(7):585-589.

[3] 徐勋,赵振华,石明,等. 1168 例泌尿系结石患者结石成分分析及其饮食预防指导[J]. 临床泌尿外科杂志,2014,29(8):694-696.

[4] Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone[J]. J Urol, 1999, 162(1): 27-30.

[5] Peres LA, Molina AS, Galles MH. Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region[J]. Int Braz J Urol, 2003, 29(3): 217-220.

[6] Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines[J]. Eur Urol, 2015, 67(4): 750-763.

[7] 范兵,王霄英,邱建星,等. 能谱 CT 有效原子序数对泌尿系结石成分分析的诊断价值[J]. 实用放射学杂志,2012,28(9):1400-1403.

[8] 孙明,庞健,黄健,等. 尿路结石成分分析及临床应用研究[J]. 热带医学杂志,2007,7(4):347-349.

[9] Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopoathic hypercalciuria[J]. N Engl J Med, 2002, 346(2): 77-84.

[10] Trinchieri A. Diet and renal stone formation[J]. Minerva Med, 2013, 104(1): 41-54.

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-07-26)