

利奈唑胺治疗 ICU 重症感染 27 例

向淑麟, 熊 滨

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2013356)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院重症医学科

作者简介: 向淑麟(1981-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:重症医学。E-mail:beryl_x@126.com

通讯作者: 熊 滨(1965-),男,大学本科,医学学士,主任医师,研究方向:重症医学。E-mail:ICUXiong@sina.com

[摘要] 目的 探讨利奈唑胺在 ICU 重症感染患者中应用的有效性及其安全性。方法 对入住 ICU 的 27 例重症感染患者给予利奈唑胺 0.6 g, 2 次/d, 观察用药前和用药 72 h 后的体温、血常规、肝肾功能等指标的变化并进行对比分析,以评价药物的有效性及其安全性。结果 27 例患者中 19 例好转,8 例死亡或自动出院,临床有效率为 70.37%。使用利奈唑胺 72 h 后,患者体温血象均较前下降,血小板计数稍有下降,肝肾功能无明显变化,所观察的指标治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 利奈唑胺在重症感染患者中短期应用是安全有效的,长期应用的药物副作用需要进一步观察。

[关键词] 利奈唑胺; 重症感染; 药物安全性

[中图分类号] R 978.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0513-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.07

Analysis of linezolid in the treatment of 27 patients with severe sepsis in intensive care unit XIANG Shu-lin, XIONG Bin. Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical efficacy and safety of linezolid in the treatment of severe sepsis in intensive care unit. **Methods** Twenty-seven patients with severe sepsis were treated with linezolid 0.6 gram twice per day and the blood routine examination, liver and renal function were tested before and 72 h after the medication to analyze the efficiency and safety of the treatment. **Results** The clinical efficacy rate was 70.37%, and there were no significant differences in the blood routine examination, liver and renal function before and after 72 hours' treatment of linezolid ($P > 0.05$). **Conclusion** Linezolid has conspicuous effectiveness and safety in the treatment of severe sepsis within 72 h in intensive care unit.

[Key words] Linezolid; Severe sepsis; Drug safety

利奈唑胺为噁唑烷酮类抗菌药的第一代新药,2000-04 由美国食品和药品管理局(FDA)批准上市后在全世界范围内推广使用。本药对革兰氏阳性菌的抗菌活性强,对耐甲氧西林的葡萄球菌、耐青霉素的肺炎链球菌、耐大环内酯类的链球菌、耐万古霉素的肠球菌等均有抗菌作用^[1],为临床抗球菌治疗提供了新的选择。自耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)首次被报道以来,其感染率显著增加,现已成为院内感染的重要病原菌之一。根据 2013 年 CHINET 监测网的数据显示,革兰氏阳性菌的比例达到 27.0%,其中金黄色葡萄球菌中的 MRSA 检出率为 45.2%^[2]。

MRSA 的社区感染率也呈上升趋势,一项针对广西桂北地区患儿感染金黄色葡萄球菌的研究显示,在检出的 289 株金黄色葡萄球菌中,MRSA 分离率达到 17.65%^[3]。重症医学科(ICU)是集中监护及治疗危重患者的特殊区域,其中的患者病情危重,免疫力低下,且需要各种侵入性的操作治疗及广谱抗菌药物、免疫抑制剂的应用,是 MRSA 感染的高发人群。以往万古霉素是治疗 MRSA 感染的首选方案,近年来利奈唑胺作为一种新型、有效的抗菌药物,被越来越多地应用于临床。2010 年的一项研究认为,在 ICU 患者中利奈唑胺比万古霉素更有效,且两者

的不良反应无明显差异。在其入组的 53 例 ICU 患者中,利奈唑胺临床有效率为 74.1%,略高于万古霉素的 61.5%;当治疗 7 d 时病原微生物的清除率,利奈唑胺为 66.7%,明显高于万古霉素的 23.1%^[4]。还有研究认为在 ICU 危重患者中,利奈唑胺用于治疗肺炎及导管相关感染有很好的疗效,可用于糖肽类治疗失败的感染^[5]。本文对我院 ICU 27 例重症感染患者应用利奈唑胺治疗 72 h 前后的观察指标进行比较,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院 ICU 2012-11 ~ 2013-06 收治重症感染患者 27 例,原发感染疾病为重症肺炎 23 例,颅内感染 2 例,糖尿病足 2 例,患者在重症感染基础上出现感染性休克。感染性休克诊断标准参照 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[6]。根据患者临床情况如高热、血象及中性粒细胞比例(N%)明显增高,考虑合并耐药球菌感染,给予静脉滴注利奈唑胺(Fresenius Kabi Norge AS Norway 辉瑞制药,批号 12B01Z01)治疗,剂量均为 0.6 g,2 次/d。其中初始即考虑存在耐药球菌感染并使用利奈唑胺 8 例;另 19 例曾给予广谱抗菌药物(亚胺培南西司他丁、头孢哌酮舒巴坦钠、哌拉西林他唑巴坦)48 ~ 72 h 后临床情况无改善,再使用利奈唑胺治疗。

表 1 27 例患者利奈唑胺用药前和用药 72 h 后观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

时 间	WBC ($\times 10^9/L$)	N(%)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	APACHE II 评分 (分)
用药前	21.7 ± 4.1	83.0 ± 17.8	99.2 ± 31.4	196.8 ± 122.4	18.1 ± 15.1	141.4 ± 119.2	41.4 ± 46.2	53.6 ± 46.6	21.14 ± 4.11
用药 72 h 后	14.5 ± 2.0	82.2 ± 18.7	83.6 ± 23.1	150.6 ± 151.5	14.9 ± 7.7	121.3 ± 89.3	42.2 ± 48.7	74.8 ± 77.0	20.67 ± 4.50
<i>t</i>	1.577	0.148	2.000	1.187	0.964	0.690	-0.063	-1.176	1.652
<i>P</i>	0.121	0.883	0.051	0.241	0.339	0.493	0.950	0.245	0.342

3 讨论

3.1 药物安全是大家都很关注的问题,对于重症患者来说,所用药物是否安全更是关系到治疗效果及生命安全的关键。若要在 ICU 患者中进行完全随机对照研究,无论是从伦理学的角度上还是从实际操作上均存在一定的难度。本研究根据患者的具体情况选择药物,并进行一段时间的观察,采取自身前后对照的方法,评估用药前后各指标的变化,来评价药物的有效性及安全性。本研究中 27 例患者用药 72 h 后的体温均较前下降,血象改善,血培养转阴,临床有效率为 70.37%,说明利奈唑胺疗效确切且起效较快。在药物安全性方面,我们比较了用药前后的血常规、肝肾功能等指标,发现 Hb 及 PLT 有一

1.2 方法

入住 ICU 的患者常规记录其年龄、性别、急性生理与慢性健康评分(APACHE) II、收住 ICU 原因等临床资料,在使用抗菌药物前采集外周静脉血完善血常规、肝肾功能及血培养等病原学检查。在使用利奈唑胺 72 h 后复查上述检查指标,并与用药前的指标进行对比统计分析。

1.3 统计学方法

应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本均数比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

27 例患者中 19 例好转,8 例死亡或自动出院,临床有效率为 70.37%。27 例患者的体温均较用药前下降,血象改善,血红蛋白(Hb)及血小板(PLT)有一定程度的下降,肝肾功能无明显变化。用药前血培养有 2 例阳性[1 例为 MRSA,1 例为耐甲氧西林凝固酶阴性的葡萄球菌(MRCNS)],用药 72 h 后复查的外周静脉血培养均为阴性。将用药前后的白细胞(WBC)、N%、Hb、PLT、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)及 APACHE II 评分进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

定程度的下降,肝肾功能无明显变化。

3.2 利奈唑胺是第一代噁唑烷酮类抗菌新药,是完全人工合成的复合物,其代谢不经过细胞色素 P450 酶系统,不与其他经该酶系统代谢的药物产生交互作用。在成人中应用不会改变肝肾功能,不同年龄及性别均无需调整剂量。药物不良反应包括 PLT 减少、腹泻、头痛、恶心、呕吐、失眠、便秘、皮疹、头晕等^[7]。ICU 的患者病情危重,多合并多器官功能不全,但使用利奈唑胺后肝肾功能并未受到影响。在本研究中发现这 27 例患者的基础 Cr 及 BUN 均值均高于正常范围,这两项指标在应用利奈唑胺 72 h 后与用药前比较差异虽无统计学意义,但其均值均较用药前下降,说明在这些重症感染及感染性休克

的患者中应用常规剂量的利奈唑胺对肾功能无影响,随着感染的控制及休克的纠正,肾脏灌注恢复,肾功能可有所恢复。在对肝功能的观察中,这27例患者用药前和用药72 h后的转氨酶均值无明显差异,也说明在危重患者中应用常规剂量的利奈唑胺对肝功能无影响。国内学者综合大量文献后提出对于轻、中度肝功能不全患者,初始可按说明书使用常规剂量的利奈唑胺(0.6 g, q12 h),同时密切监测PLT、乳酸水平以及肝酶指标;对于重度肝功能不全患者,初始即可考虑减量使用利奈唑胺(0.3 g, q12 h)并密切关注其可能出现的不良反应,必要时停药^[8]。

3.3 PLT减少是利奈唑胺报道最多的不良反应之一。本研究也对利奈唑胺使用前和用药72 h后的血常规结果进行了比较分析,发现WBC、Hb及PLT均有一定程度的下降,其中PLT的降幅约23.5%,与治疗前比较差异无统计学意义,说明使用利奈唑胺短时间内对这几项指标并无明显影响,Hb及PLT的下降也许可考虑为重症感染对造血系统的影响。一些临床研究发现利奈唑胺在肾功能受损的患者中可能诱导PLT减少,考虑可能与肾功能受损患者的Cr清除率下降导致药物蓄积有关。在使用利奈唑胺时需要严密观察患者的Hb及PLT,特别是肾功能受损患者更需如此。对于肾功能受损的患者,根据肾功能水平调整药物剂量是否能降低利奈唑胺诱导PLT减少的发生率,还需要进一步研究认证^[9]。

3.4 ICU患者常合并严重基础疾病或多器官功能障碍,处于机体免疫功能低下的状态,加上大量使用广谱抗菌药物及接受多种有创的侵入性操作和治疗,是耐药球菌的高发人群。当考虑革兰氏阳性球菌感染特别是耐药球菌感染时,早期给予有效的抗球菌治疗将会对患者预后起到积极的作用。值得我

们注意的是,使用抗菌药物时需考虑对其他各重要脏器可能出现的影响及不良反应。本研究说明利奈唑胺在重症感染患者中短期应用是安全有效的,长期应用的药物副作用需要进一步观察。目前我们收集的病例数较少,患者合并的疾病多,病情复杂,可对各指标变化产生影响的因素多,今后须对更多病例进行观察及研究。

参考文献

- 1 Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(2): 135-142.
- 2 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(5): 369-378.
- 3 王群,欧维琳,高燕,等. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分离与耐药状况调查[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(5): 412-415.
- 4 Sirvent JM, Piñero L, de la Torre M, et al. Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2010, 23(1): 27-35.
- 5 Rodríguez O, Alvarez F, Oltra R, et al. Use of linezolid in critically ill patients admitted to intensive care units [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2009, 22(2): 68-75.
- 6 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
- 7 Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent [J]. *Clin Ther*, 2001, 23(3): 356-391.
- 8 曹伟,卢志品,余剑华. 利奈唑胺在肝功能受损患者中的应用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(8): 559-562.
- 9 Cossu AP, Musu M, Mura P, et al. Linezolid-induced thrombocytopenia in impaired renal function: is it time for a dose adjustment? A case report and review of literature [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(1): 23-28.

[收稿日期 2015-03-02][本文编辑 韦所芬]

书写文稿摘要、关键词和作者简介的要求

根据国家新闻出版广电总局发出的(1999)17号文件精神,入编正式期刊要执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》,为此,来稿中请书写摘要、关键词和作者简介。论著摘要采用结构式摘要,内容包括目的、方法、结果、结论,“四要素”连排,不分段。其他文体可采用报道指示性摘要。摘要均用第三人称写法。关键词尽可能选用《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(MeSH)中的词语。重点文稿还须增加英文摘要及关键词。作者简介包括姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向(任选)等。

· 本刊编辑部 ·