

金葡菌感染时需要关注的问题

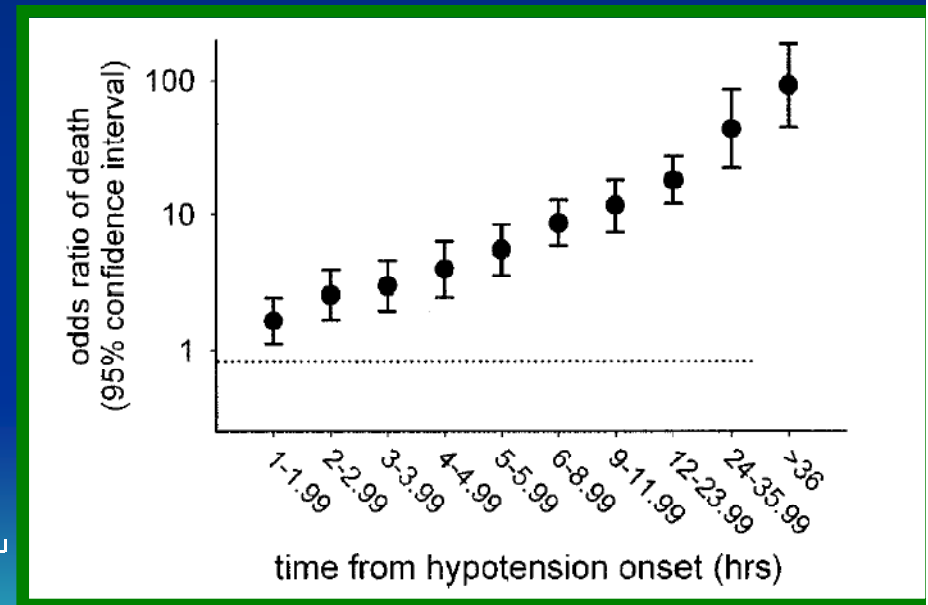
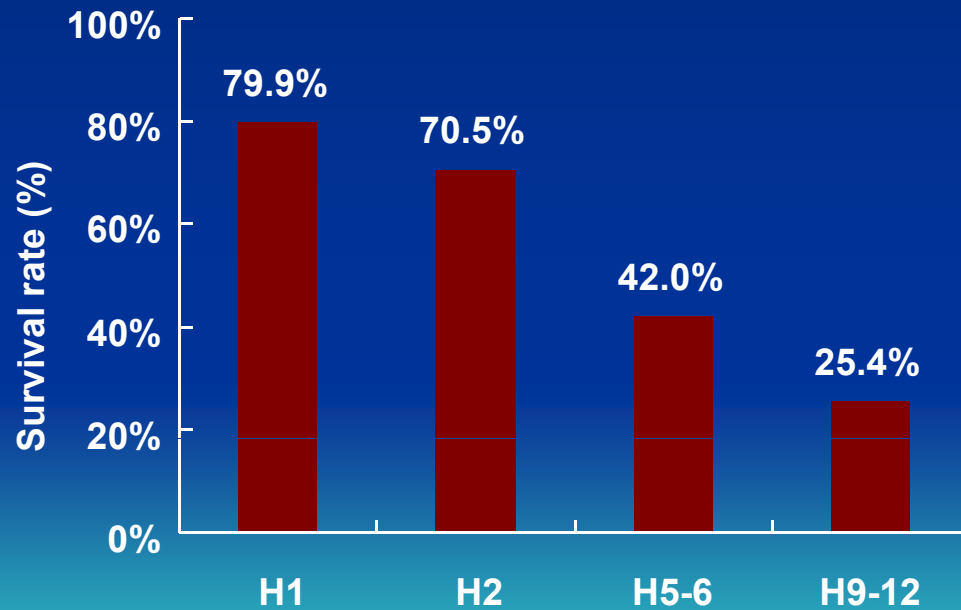


首都医科大学附属北京友谊医院 ICU

李 昂

早期有效的抗生素治疗：6h黄金时间

- 低血压发生后第1h (H1) 内接受有效抗生素治疗：存活率 79.9%
- 低血压发生后接受有效抗生素每延误1h：存活率平均降低7.6%



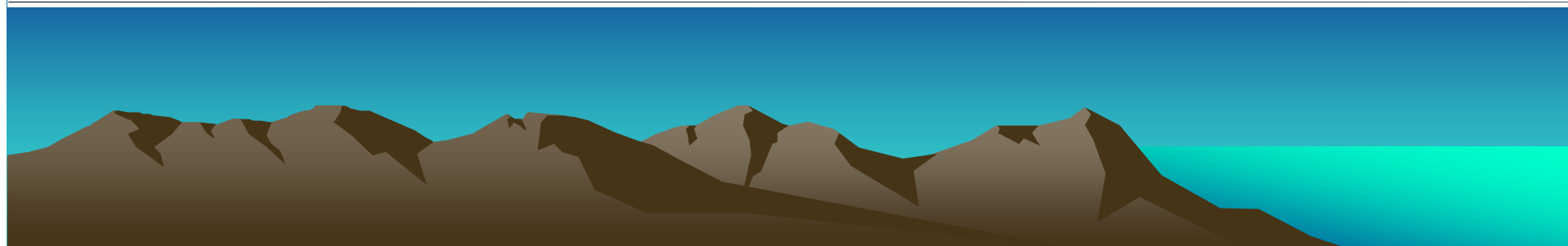
Mortality risk

当前感染性疾病诊治中的主要难点

- 病原学检测、变迁、诊断
- 细菌耐药
- 治疗手段（抗微生物药物）跟不上

2008-2010年感染病例前三位病原体

年度	北京市			我院		
	第一位	第二位	第三位	第一位	第二位	第三位
2008	铜绿	金葡	大肠	白念	泛耐药不动	铜绿
2009	铜绿	大肠	金葡	铜绿	白念	泛耐药不动
2010	铜绿	大肠 白念	肺克	泛耐药不动	铜绿	白念



2011年1-3月前九位我院感染病原菌

前九位病原菌	例数	比例 (%)
泛耐药不动杆菌	543	33.3
铜绿假单胞菌	305	20.0
MRSA	207	12.9
大肠埃希氏菌	115	7.1
肺炎克雷白菌	87	5.4
屎肠球菌	80	5.0
溶血葡萄球菌	46	2.9
表皮葡萄球菌	45	2.8
阴沟肠杆菌	39	2.4

对甲氧西林敏感金葡菌(MSSA)治疗药物选择

- 首选药物

- 耐青霉素酶青霉素类

- ✓ 口服 氯唑西林、双氯西林

- ✓ 胃肠外给药

- 萘夫西林(新青I号)、苯唑西林(新青II号、P₁₂)

- 复合制剂

- 棒酸与羟氨苄、替卡

- 舒巴坦与氨苄

- 三唑巴坦与哌拉西林

- 不耐青霉素酶青霉素类不应选用，包括氨苄、羟氨苄、羧苄、替卡和氧哌嗪等均不应选用

对甲氧西林敏感金葡菌(MSSA)治疗药物选择

- 次选药物

- 包括以下各类：

- 头孢菌素、万古霉素、亚胺培南、美罗培南
克林霉素、利奈唑胺、达托霉素、喹诺酮类

- 达托霉素不应用于肺炎球菌感染

- 头孢菌素可用1-3代

- 喹诺酮类应用三代及四代，包括环丙、左氧、加替和莫西



对甲氧西林耐药金葡菌(MRSA)治疗药物选择

- 首选药物

- 万古霉素+/-庆大霉素+/-利福平

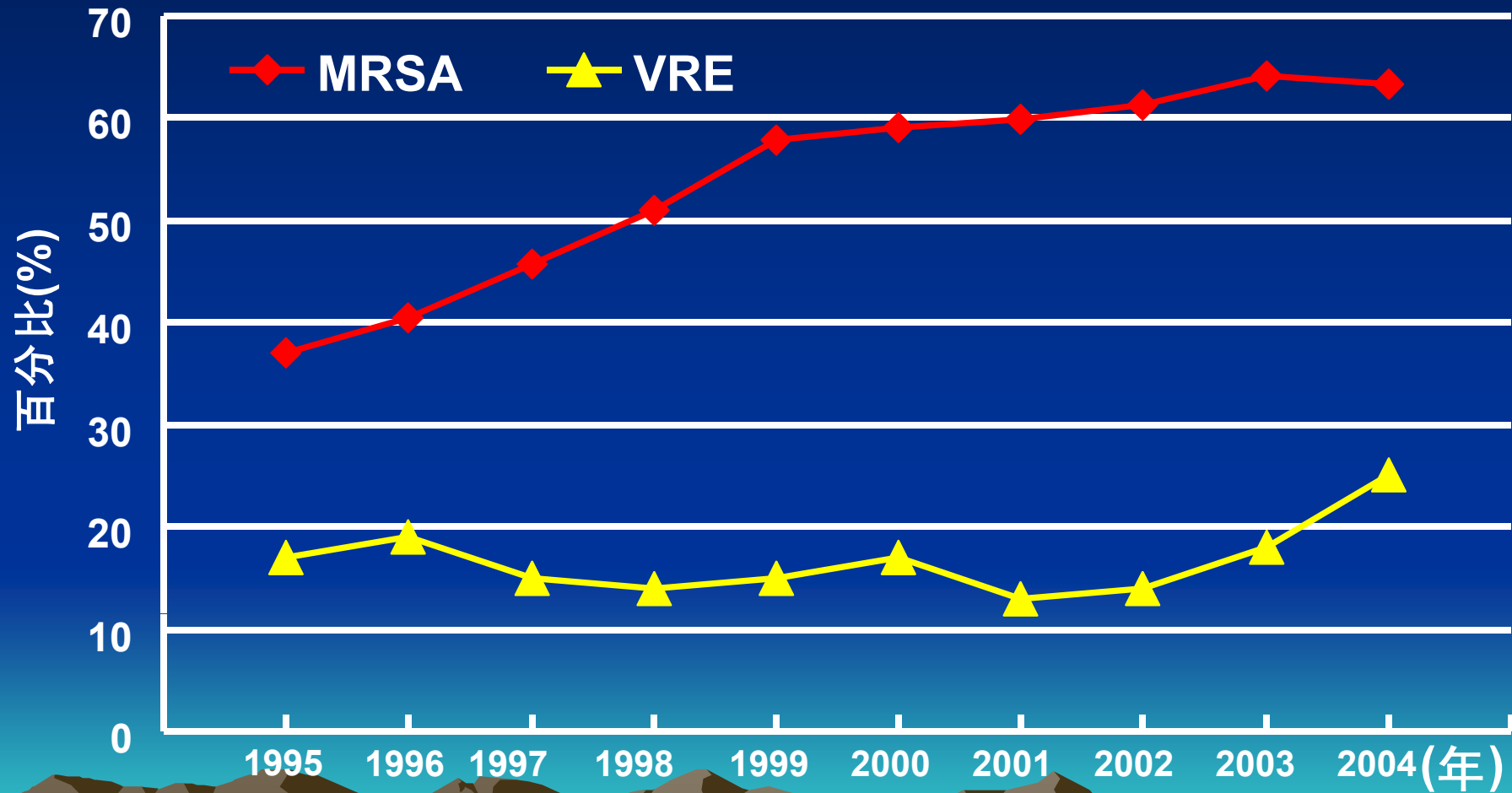
- 次选药物

- 利萘唑胺、达托霉素、奎奴普丁/达福普汀、替考拉宁、四环素族、SMZCo、去甲万古霉素

- 四环素族不得应用于妊娠妇女和8岁以下儿童

- 大多数MRSA株(包括凝固酶阴性和阳性葡萄球菌)对头孢菌素(1-4代)、亚胺培南、美罗培南及耐青霉素酶的青霉素均耐药

ICU中G⁺致病菌耐药性呈增长趋势

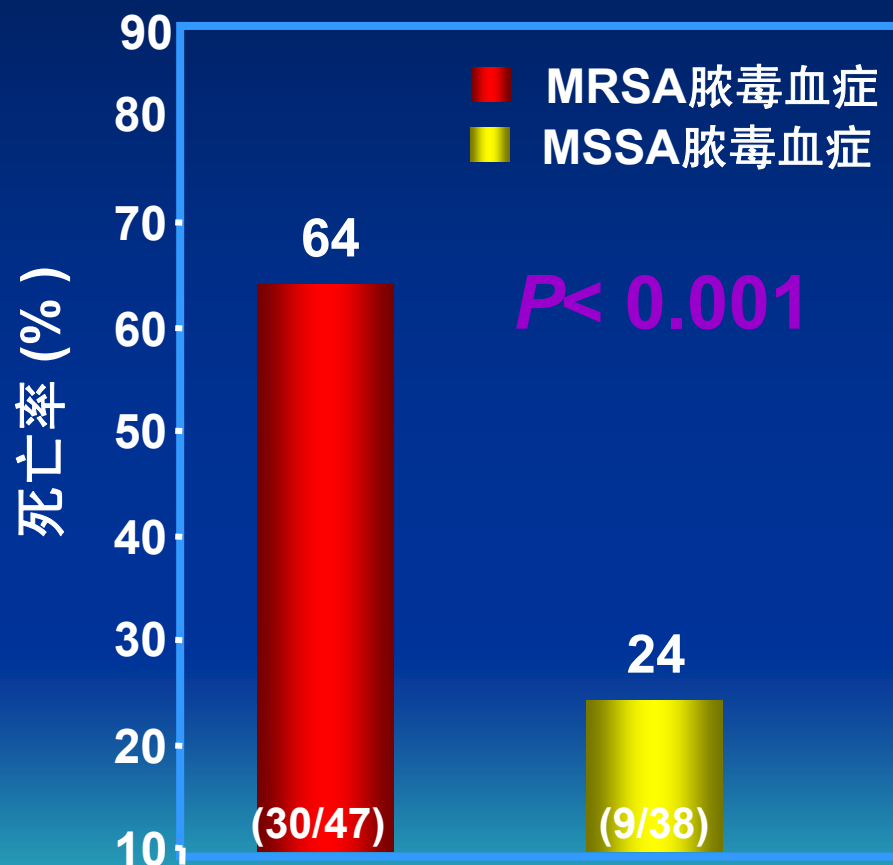


MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; VRE: 耐万古霉素肠球菌;

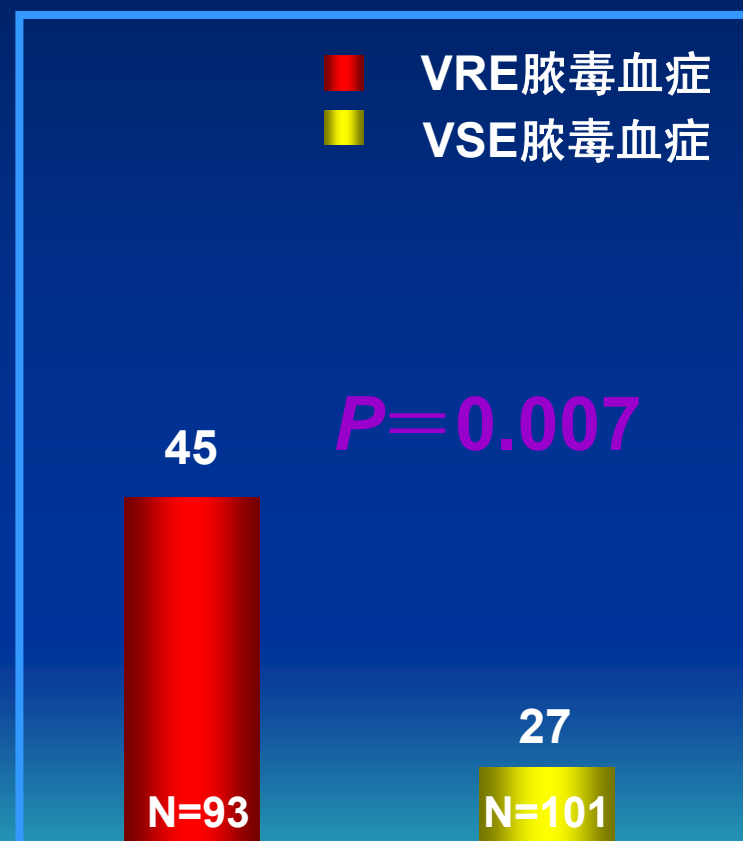
摘自CDC. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_data.html.

耐药G⁺菌导致脓毒血症死亡率更高

金葡菌脓毒血症¹



肠球菌脓毒血症²



1. Blot SI, et al. Arch Intern Med. 2002; 162: 2229-35

2. Lucas GM, et al. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1127-33

2011年1-3月金葡菌耐药情况

抗生素名称	R%	I%	S%
万古霉素	0	0	100
奎奴普丁	0	0	100
呋喃妥因	0	0	100
利奈唑胺	1.2	0	98.8
SMZ	5.9	0	94.1
四环素	51.8	0	48.2
利福平	67.1	0	32.9
庆大霉素	68.2	2.4	29.4
克林霉素	68.2	1.2	30.6
苯唑西林	71.8	0	28.2
莫西沙星	71.8	1.2	27.1
环丙沙星	72.9	0	27.1
左旋氧氟沙星	72.9	0	27.1
红霉素	83.5	2.4	14.1
青霉素G	95.3	0	4.7

万古霉素与替考拉宁药效学特点(一)

- 对表皮葡萄球菌活性万古霉素强于替考拉宁
- 对P12耐药溶血葡萄球菌活性万古霉素为替考拉宁的4倍
- 对人葡萄球菌活性两者相似
- 对化脓性链球菌和 β 溶血性链球菌活性两者相似
- 对粪链球菌和屎链球菌活性替考拉宁比万古霉素强，但也有报导万古霉素对屎链球菌活性较替考拉宁强
- 对肺炎链球菌和 α 溶血性链球菌活性替考拉宁强于万古霉素，但也有部分 α 溶血性链球菌对替考拉宁耐药、但对万古霉素仍敏感

万古霉素与替考拉宁药效学特点(二)

- 对难辨梭菌活性替考拉宁活性比万古霉素强2-4倍
- 对其他梭菌、丙酸杆菌、消化球菌和消化链球菌活性二者相似
- 对单核细胞增多性李斯特菌敏感性替考拉宁比万古霉素强
- 多数类杆菌对替考拉宁耐药

万古霉素和替考拉宁安全性的比较

不良事件	替考拉宁 (N=238)	万古霉素 (N=239)
过敏反应	7.6%	8.8%
发热	3.4%	2.5%
皮疹	4.6%	3.8%
腹泻	3.4%	4.6%
恶心/呕吐	3.4%	3.3%
听力/平衡功能障碍	1.3%	1.3%
肝功能损害	1.3%	1.3%
肾毒性	1.7%	2.1%
血液系统	3.8%	0.8%
血小板减少 ^a	3.4%	0.0%

26. ^a p = 0.007, Fisher's test

27. Source: Wilson, Grunberg, Neu, Int. J. Antimicrob Agents, Suppl 1:S1 (1994)

万古霉素与替考拉宁肾毒性

	万古霉素	替考拉宁
动物研究	具肾损害	具肾毒性，有剂量依赖性 狗40mg/kg应用一月后见肾小管上皮组织学变化
动物研究 两者比较	Marre et al 1987年报导两者大剂量均可产生肾毒性，且在损害程度上无统计学差异	
临床研究	由于本品应用年久，使用病例多，临床报导了肾毒性、肾功能损害、间质性肾炎等肾脏变化 肾毒性单用较少发生，一般在与其它肾毒药物合用时产生 间质性肾炎发生率较低、肾功损害急性肾衰发生于大剂量	Babal and Pasko 1988年也报导了临床应用出现肾毒性的病例

* 这二者肾脏变化且与剂量、血浓有关，由于替考拉宁长半衰期，易于造成药物蓄积，故其潜在肾脏损害不易察觉

万古霉素对金葡菌的敏感性下降



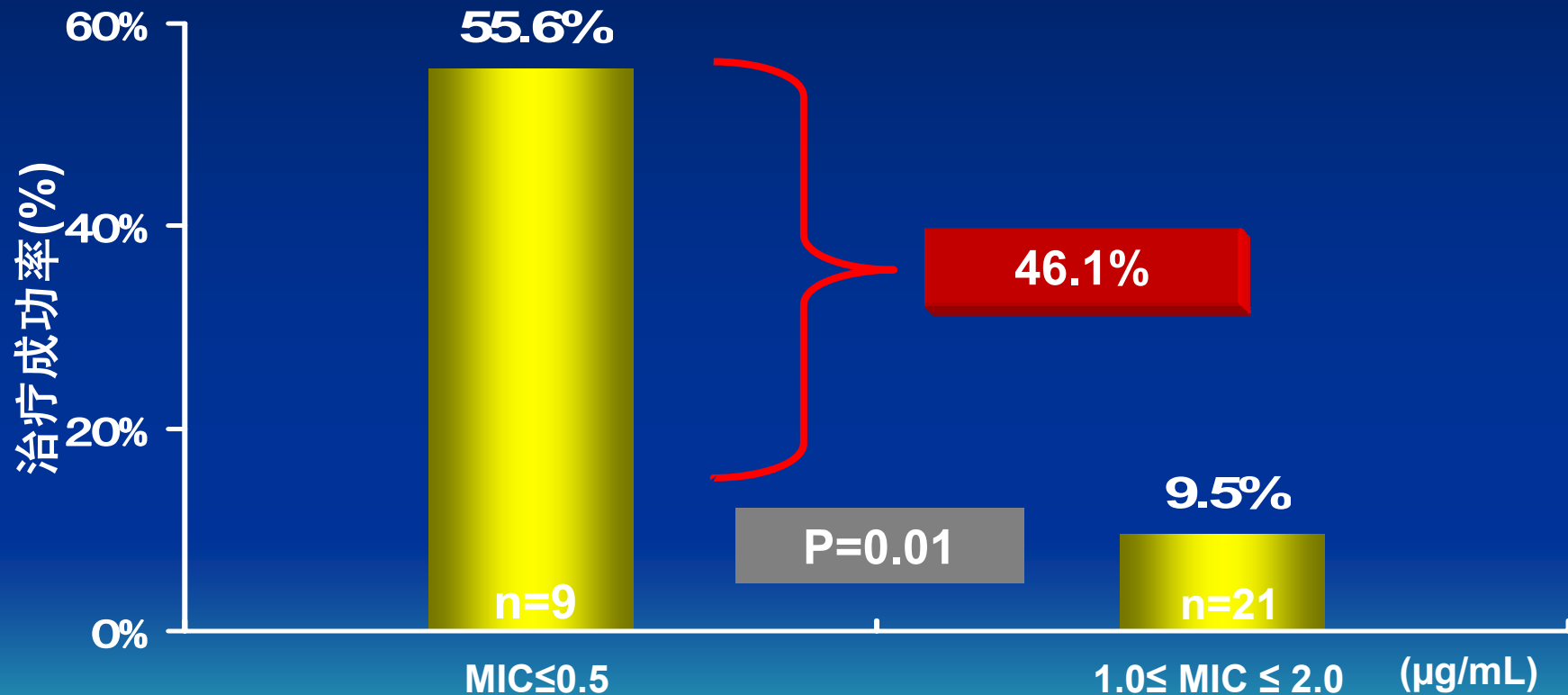
CLSI中万古霉素折点新标准

	原折点	CLSI 新折点
敏感	$\leq 4\mu\text{g/ml}$	$\leq 2\mu\text{g/ml}$
VISA	8-16 $\mu\text{g/ml}$	4-8 $\mu\text{g/ml}$
VRSA	$> 16\mu\text{g/ml}$	$> 8\mu\text{g/ml}$

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 16th Informational Supplement M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2006.

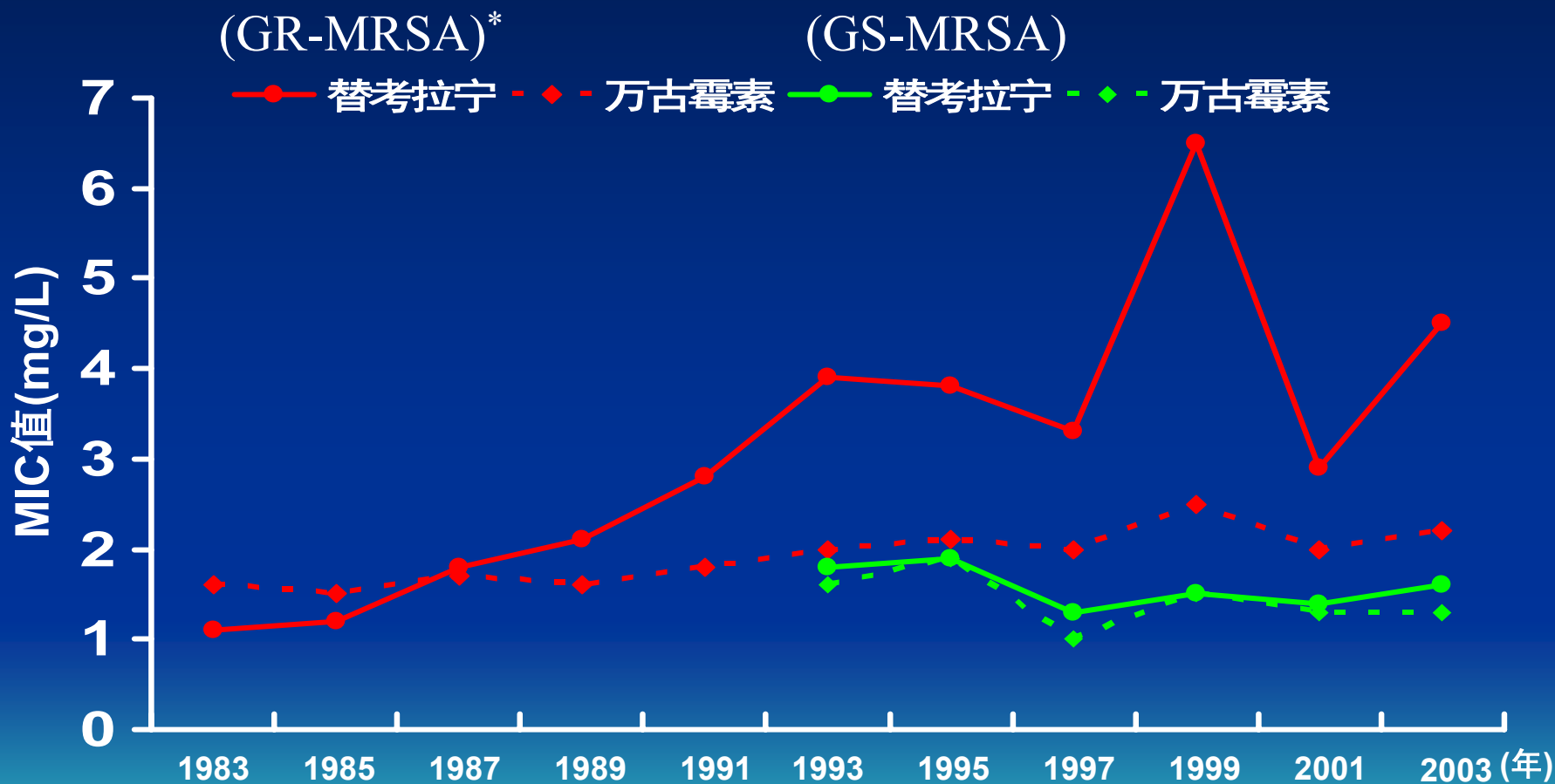
金葡菌对万古霉素MIC越高， 治疗脓毒血症成功率越低

1.0 ≤ MIC ≤ 2.0 μg/mL，万古霉素的治疗MRSA脓毒血症成功率差别极为悬殊



一项自1998年7月至2001年11月，对30例脓毒血症进行的回顾性分析研究结果显示。

替考拉宁对MRSA的MIC值逐年升高



*GR-MRSA: 耐庆大霉素MRSA; GS-MRSA: 庆大霉素敏感MRSA

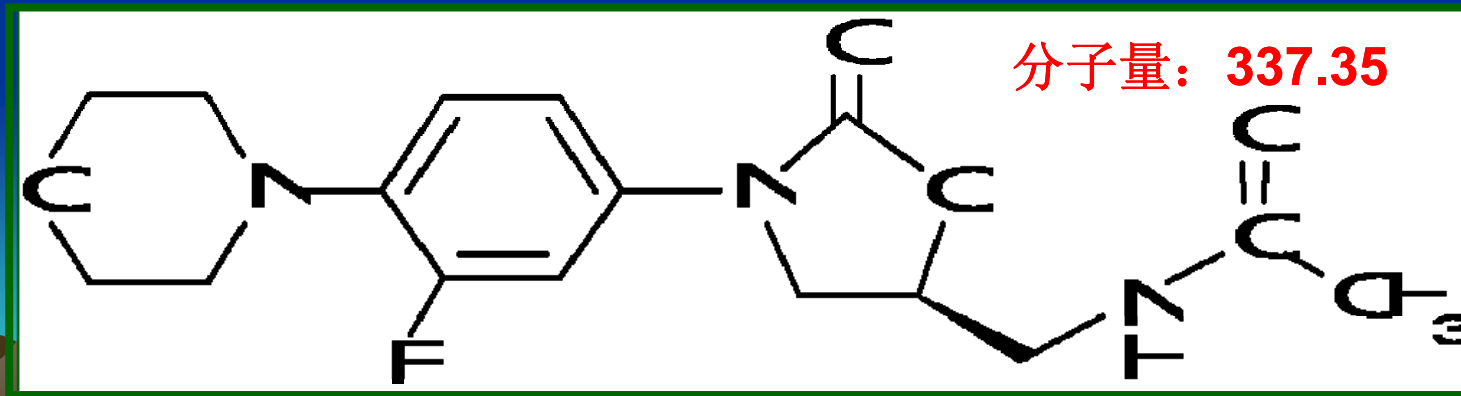
一项来自于1983年-2002年一家法国大型教学医院,对收集到1445例GR-MRSA/GS-MRSA菌株对糖肽类抗菌药敏感性的监测结果
Robert J, et al. J Antimicrob Chemother. 2006;57:506-10。

- 组织浓度低、MIC漂移等现象导致万古霉素临床疗效降低
- “增加剂量”或“持续滴注”并不能有效改善其临床疗效，反而增加了副作用的发生
- 肝肾毒性等不良反应同样限制了其它抗菌药物的大量使用



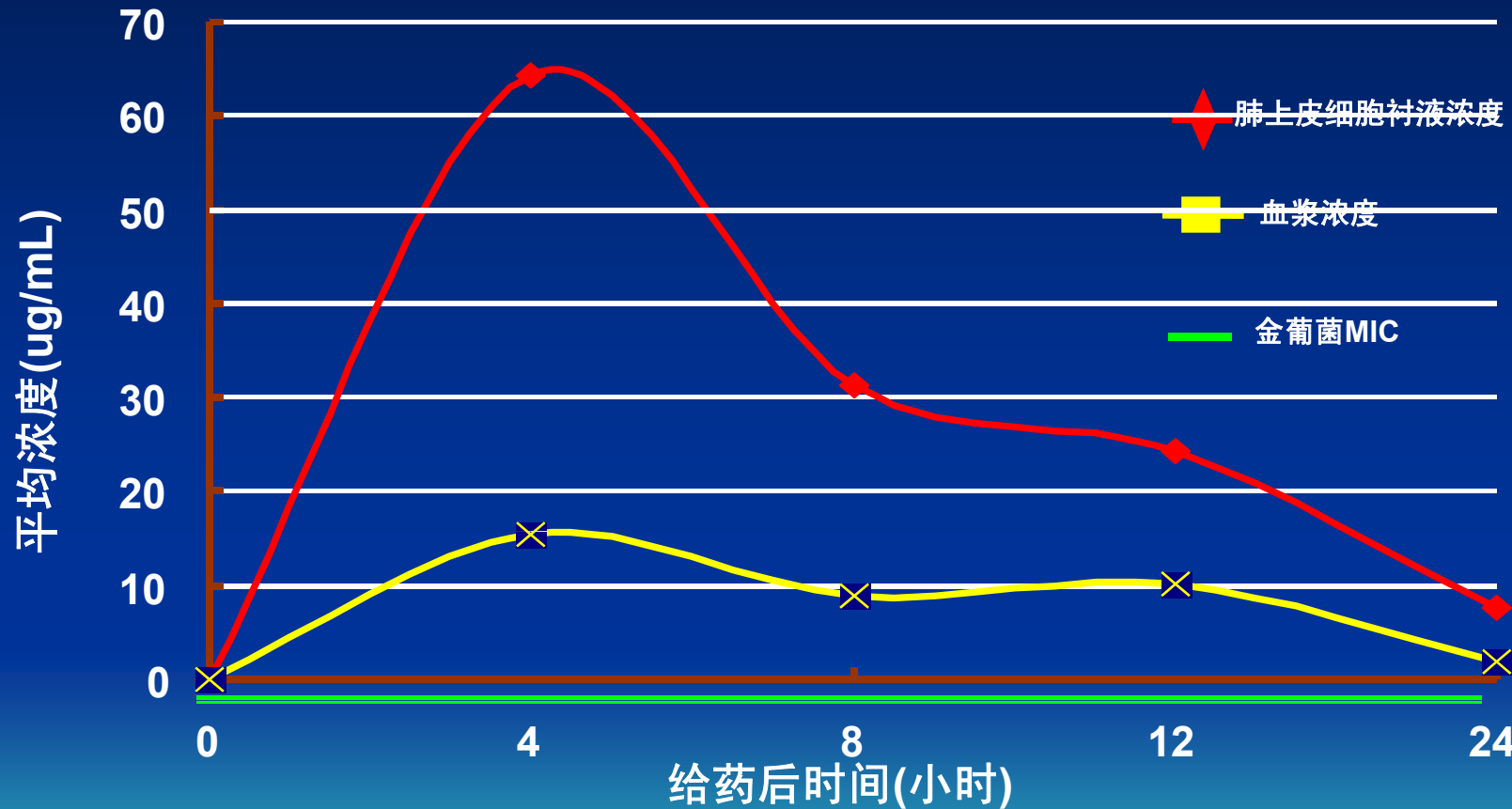
噁唑烷酮类抗菌药

- 是继磺胺和喹诺酮后，第三类结构全新的合成抗菌药
- 良好的抗菌活性，全面覆盖了G⁺球菌
- 独特的作用机理，与其他抗生素无交叉耐药
- 小分子量使其在肺、皮肤等组织的渗透性好



斯沃®在肺组织中具有足够高的浓度

在12h给药期间，斯沃®在肺组织中浓度始终高于对金葡菌MIC₉₀

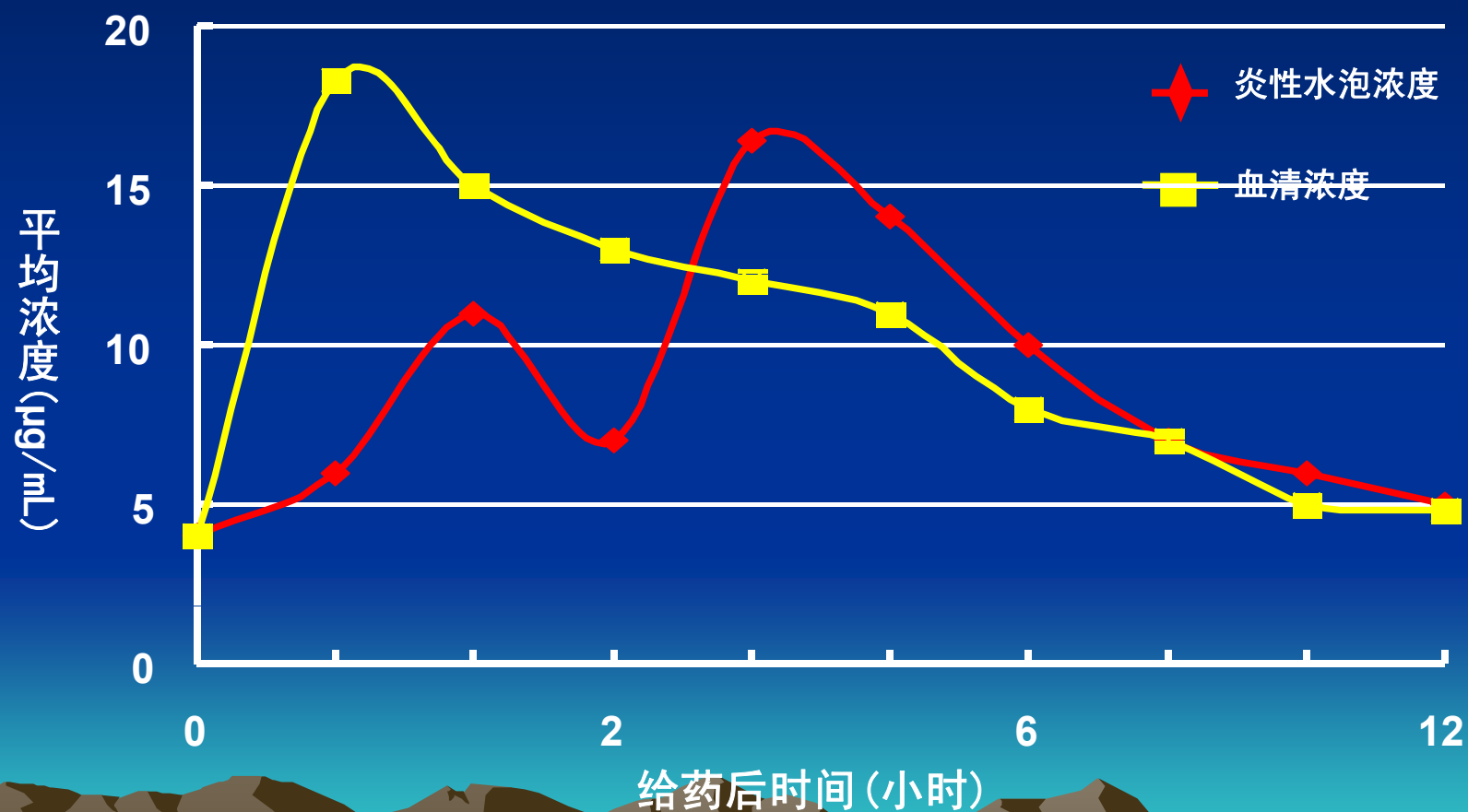


一项由25名健康志愿者参加的前瞻性、开放性研究，给予斯沃® 600mg，po，q12h，给药5次后测定受试者血浆及肺上皮衬液中药物浓度

Conte JE Jr et al. Antimicrob Agents Chemother.2002 ;46 :1475-1480.

斯沃®强大的组织穿透性¹

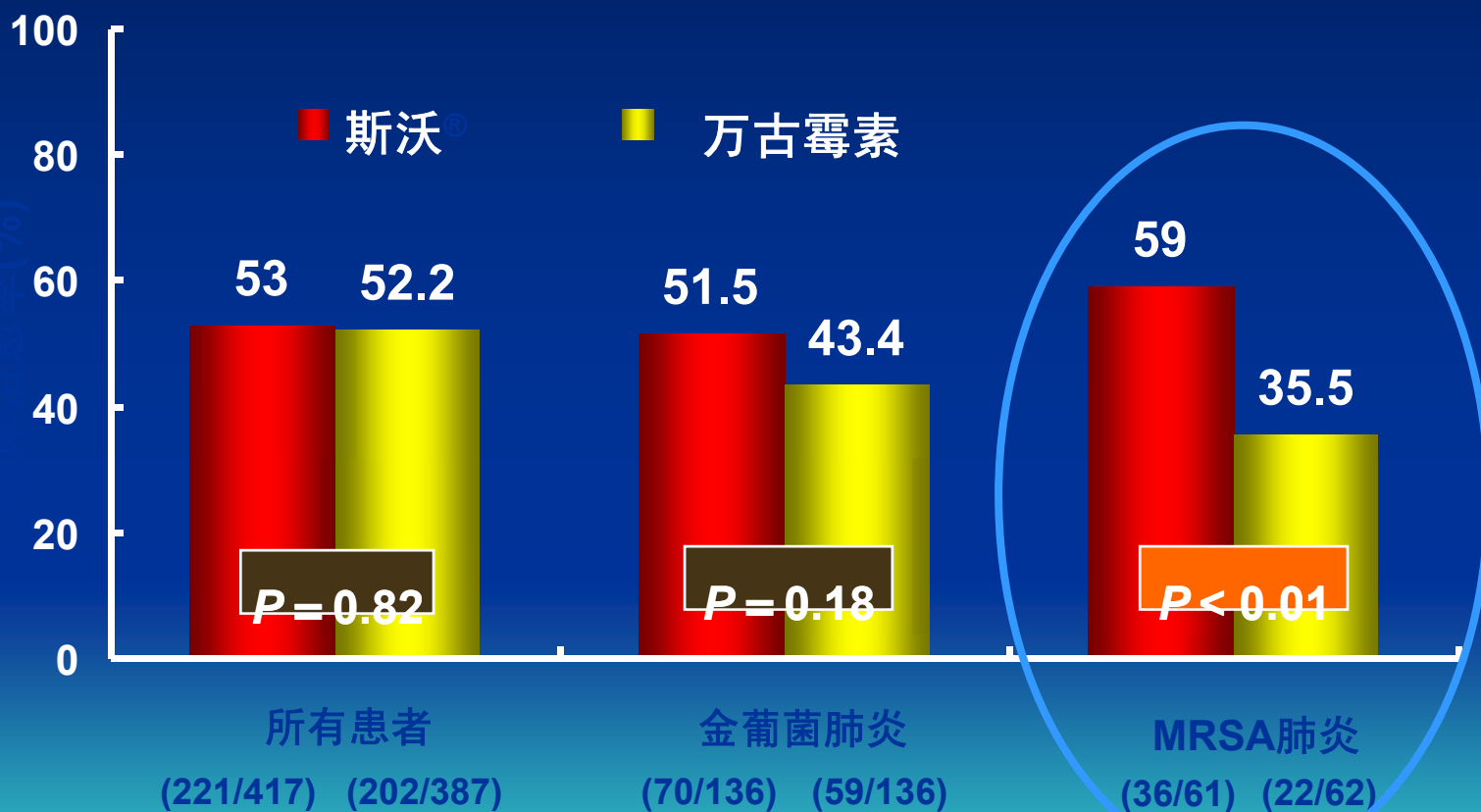
斯沃®在炎性水泡液中浓度血清浓度研究结果显示



1. Gee T et al. Antimicrob Agents Chemother.2001 ;45 :1843-1846..

斯沃®治疗院内MRSA肺炎： 临床治愈率显著优于万古霉素

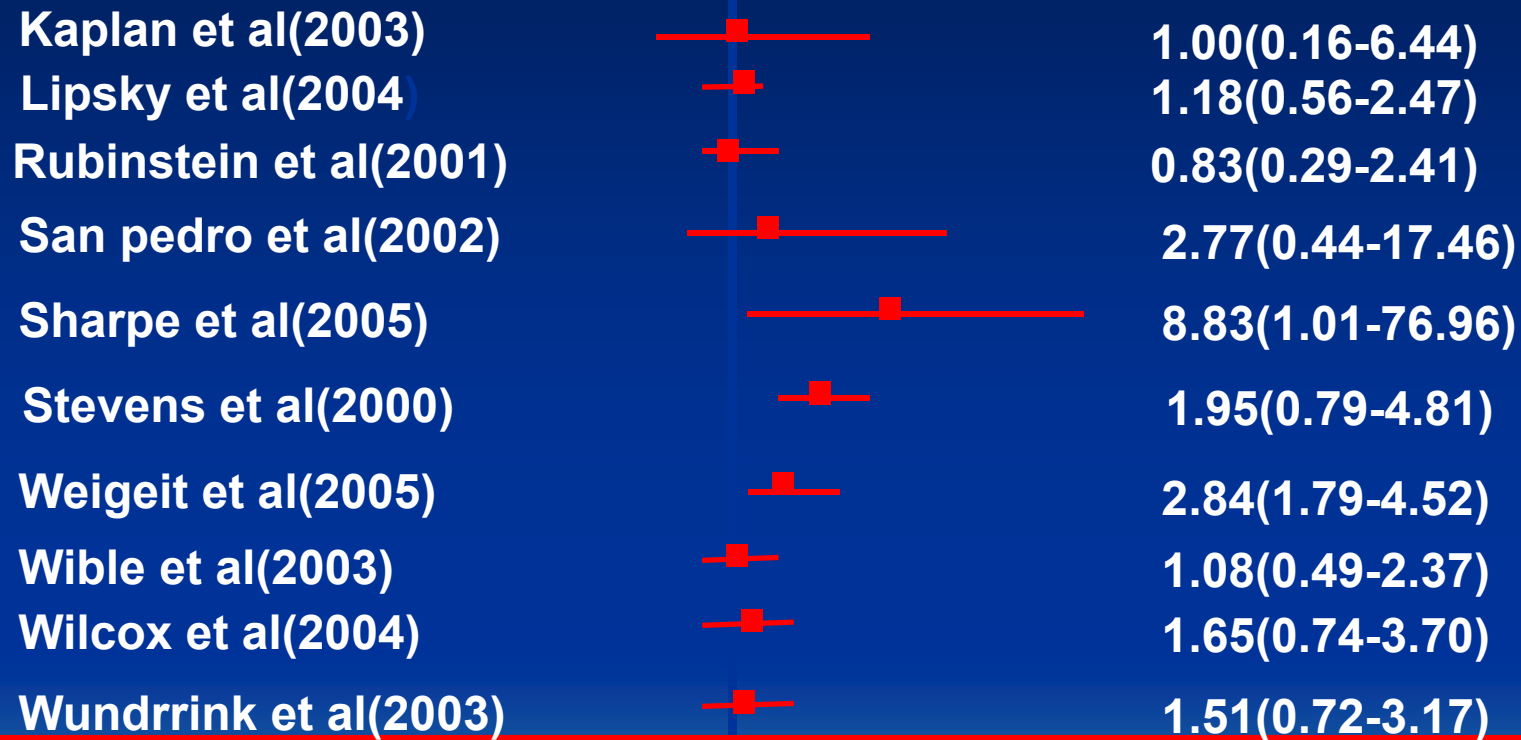
斯沃®治疗MRSA院内肺炎，临床治愈率较万古霉素提高**23.5%**



斯沃®与对照药比较治疗G+菌感染荟萃分析

研究	试验设计	人群			对照组
		肺炎	菌血症	SSTI	
Cepeda et al(2004)	双盲、多中心	√	√		替考拉宁
Wilcox et al(2004)	多中心	√	√	√	替考拉宁
Kaplan et al(2003)	多中心	√	√	√	万古霉素
Wunderink et al(2003)	双盲、多中心	√			万古霉素
San pedro et al(2002)	多中心	√	√		头孢菌素
Stevens et al(2002)	多中心	√	√	√	万古霉素
Rubinstein et al(2001)	双盲、多中心	√			万古霉素
Sharpe et al(2005)	标准			√	万古霉素
Weigelt et al(2005)	多中心			√	万古霉素
Lipsky et al(2004)	多中心			√	阿莫西林+克拉维酸
Wible et al(2003)	单盲、多中心			√	头孢菌素
Stevens et al(2000)	双盲、多中心			√	双氯西林

斯沃®对金葡菌清除率显著优于对照组



合计

■ **P < 0.0001** 1.81(1.40-2.34)

0.01 0.1
偏向对照组

1 10 100
偏向斯沃®

注意

- 在抗菌药物的分级管理中,利奈唑胺被列入特殊管理.在没有确诊或高度怀疑细菌感染的证据或没有预防指征时,处方利奈唑胺可能不会给患者带来益处,且有增加耐药细菌产生的风险.
- 由于在治疗导管相关性感染的严重病例的研究试验中,利奈唑胺组的死亡率与对照组相当或更高,因此利奈唑胺没有被批准用于导管相关性血流感染,导管接触部位感染.

副作用

- 骨髓抑制
- 伪膜性肠炎
- 视力损害.



美国FDA多次对利奈唑胺 发出警告

- **2005年向辉瑞公司发出警告信**^[31]

- 指出其广告和宣传材料夸大其词，暗示比对照药万古霉素效果好，实际并无证据
- 没有明确指出利奈唑胺有骨髓抑制、乳酸酸中毒和无羟色胺综合征等严重不良反应
- 擅自扩大适应症，应明确利奈唑胺只能用于规定情况下治疗肺炎和皮肤感染

- **2007年FDA向医生发出警告**^[32]

- 治疗导管相关感染的研究表明利奈唑胺治疗首次用药后84天内的死亡率21.5%(78/363)，而对照组为 16.0%(58/363)，差异有统计学意义，要求停止用于治疗导管相关感染

不同药物治疗CRBSI的疗效

- 致病菌为MRSA时,试验组给予利奈唑烷, 对照组病人给予万古霉素。
- MSSA给予苯唑西林 (2g/6hr, IV) 或者双氯西林 (0.5g/6hr, PO)。

细菌清除率	试验组%	对照组%	临床治愈率	试验组%	对照组%
MSSA	82	83	MSSA	67	67
MRSA	81	86	MRSA	79	76

不同药物治疗CRBSI的疗效

- 如果病人给予抗感染药物治疗时并没有菌血症的存在，利奈唑烷组病人的生存率低于对照组。
- 因此，如果病人只是怀疑存在CRBSI而未证实，本指南不推荐使用利奈唑烷进行经验治疗。

万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁 适应症比较^[35]

适应症	万古霉素	利奈唑胺	替考拉宁
皮肤感染	✓	✓	✓
肺炎	✓	✓	✓
感染性心内膜炎	✓	×	✓?
骨髓炎	✓	×	✓
关节炎	✓	×	✓
肺脓肿	✓	×	✓
脓胸	✓	×	✓
腹膜炎	✓	×	✓
导管相关感染	✓	×	✓?
脑膜炎	✓	×	✓

其他药物

- 达托霉素
 - 环状脂肽类抗生素，由于本品分布容积低、高蛋白结合率(>90%)，故限制了其在深部组织感染中应用，仅限于皮肤感染
- 奎奴普丁/达福普汀(30:70)
 - 第一个水溶性链阳菌素(streptogramin)抗生素复合物，主要用于治疗耐万古霉素粪肠球菌以及金葡菌(MSSA)引起皮肤感染

老生常谈

- 留取标本的及时性、准确性
- 培养结果回报前不能贻误战机
- 对药敏结果的正确判断
- 个体化制定抗菌素治疗方案
- 再培养...再评估...

谢谢

