

替加环素用于治疗多重 / 广泛耐药细菌感染的研究进展

覃秋艳

河池市第一人民医院 广西河池 546300

【摘要】近年来随着广谱抗生素、免疫抑制剂、侵入性治疗的广泛应用,多重耐药菌、甚至广泛耐药菌比例不断上升,给临床抗感染治疗带来了巨大困难。替加环素于 2011 年进入我国市场,为临床有效抗感染治疗带来了新的希望。随着国内外科科研人员及临床医生不断探索,近些年对替加环素的认识又有了新的突破。本文对替加环素的药动药效学、体外抗菌活性、临床研究、联合用药、用药剂量以及不良反应等方面进行综述。

【关键词】替加环素; 耐药细菌; 细菌感染; 临床研究

【中图分类号】R978.11

【文献标识码】A

【文章编号】2095-7858 (2021) 06-202-02

近年来耐药菌的检出率逐年增高,尤其是产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBsL) 和 AmpC 酶肠杆菌属及泛耐药的肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的抗生素选择已成为世界抗感染治疗面临的严峻挑战。临床迫切需要能克服现有耐药机制的新型抗菌药物^[1]。替加环素是首个应用于临床的甘氨酸类抗生素,目前被批准用于复杂性腹腔感染、复杂性皮肤和皮肤软组织感染及社区获得性肺炎的治疗。笔者就国内外关于替加环素的最新报道进行归纳整理,更新有关替加环素的相关知识,以期临床合理应用替加环素提供参考依据。

1 药动药效学

替加环素是在米诺环素 9 位分子上添加叔丁基甘氨酸酰胺基团而得到的一种新型抗菌药物,在增加药物脂溶性的同时增强了四环素的抗外排泵及抗核糖体作用,因此较其他四环素类药物而已抗菌谱更广,抗菌活性更强^[2]。替加环素药动学几乎不受年龄、性别、食物的影响,主要在肝脏代谢,通过胆汁 / 粪便排泄消除,代谢过程对细胞色素 P450 无明显影响,目前未报道替加环素具有明显的药物相互作用,但是其与华法林合用时会降低后者的清除率。

2 体外抗菌活性

替加环素是一类广谱的抗菌药物,其抑菌机制是通过与细菌核糖体 30S 亚基结合,从而抑制细菌蛋白质的合成。体外试验显示替加环素对 MDR 革兰阴性菌、阳性菌、厌氧菌均具有良好的抗菌活性^[3]。体外实验证明替加环素对于艰难梭菌的最低抑菌浓度 (MIC) 约为 0.03-0.06 $\mu\text{g/mL}$,可能是治疗艰难梭菌感染的新选择。

2019 年中国 CHINET 监测提示肠杆菌科细菌以及不动杆菌属对替加环素的耐药率均较低,分别为 2.1%, 3.5%, 针对碳青霉烯类耐药的肠杆菌属及不动杆菌属,常规药敏试验结果往往显示对替加环素敏感^[4]。张冀霞等^[5] 对全国 11 个城市 15 家医院收集的 938 株菌进行替加环素体外药敏实验,研究显示按照 FDA 折点标准,多重耐药革兰阳性球菌对替加环素耐药率为 0%, ESBL 阳性肠杆菌科细菌对替加环素耐药率为 0.7% (3/176), 碳青霉烯类药物不敏感肠杆菌科细菌对替加环素的耐药率为 3.2% (4/125), 碳青霉烯类药物不敏感鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率为 19.8% (23/116)。

3 临床研究

2018 年中国 HAP 指南中指出,应根据患者年龄、疾病严重程度及药物敏感性等综合评估,选择恰当的抗感染药物;替加环素可作为产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科、高产 AmpC 酶

肠杆菌科、产碳青霉烯酶肠杆菌科以及不动杆菌属的次选抗感染药物^[6]。有多篇临床研究^[7-10] 表明,替加环素用于多重耐药菌感染疗效确切,可有效改善患者临床症状,降低 CRP、WBC 水平,可降低不良反应发生率。

4 联合用药

王佳等^[11] 纳入 10 篇关于替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦钠治疗 MDR/XDRAB 所致的肺炎疗效的随机、对照试验 (RCTs), 结果显示替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦钠组明显高于单用头孢哌酮 / 舒巴坦钠组;联合用药组细菌清除率也显著高于单用头孢哌酮 / 舒巴坦钠组。

5 用药剂量

替加环素的常规剂量为首剂 100mg 后每 12 小时 50mg。但是,依照这一给药剂量用药后,峰浓度为 0.87mg/L,远低于肠杆菌、不动杆菌或厌氧菌的 MIC 值 (2-4mg/L),这可能就是导致其在重症肺炎的治疗中,常规剂量无法使临床需求得到有效满足的原因之一。因此,临床建议将替加环素的剂量增加到 100mg,实践证实其具有确切的疗效、较高的安全性^[12-13]。

6 不良反应

替加环素最常见恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,发生率为 6%-35%,此外报道有皮肤变态反应、高磷血症、低血糖、贫血、凝血功能障碍、肝功能异常、坏死性胰腺炎等^[14]。刘巧珍^[15] 等采用回顾性分析方法,对 67 例使用替加环素的出院患者病历进行统计分析,67 例患者中,出现不良反应 24 例 (35.82%), 其中发生恶心、呕吐、腹胀、腹泻等胃肠道不适 13 例,凝血功能异常 4 例,肝功能异常 5 例,1 例用药后出现血淀粉酶和尿淀粉酶升高,停药后恢复正常。2 例用药后出现二重感染,1 例 (合并肝功异常) 用药 11d 粪便培养检出铜绿假单胞菌;1 例用药 9d 痰培养结果示铜绿假单胞菌感染,2 例患者均未改变治疗方案,最终死亡。

7 小结

替加环素是一种广谱的抗菌药物,它为临床多重 / 广泛耐药细菌感染的治疗提供了另一种可能,但是目前大多数国内外的指南均未将其推荐为一线治疗药物,故在重症耐药菌感染时,只有在缺乏有效药物得情况下作为备选治疗方案,且需要进一步研究用药剂量、联合用药等有关问题,确保患者治疗安全有效。

参考文献:

(下转第 204 页)

相容性,在输血前需将有临床意义的不规则抗体排除。③若患者出现不规则抗体,且无临床意义,又很难排除输血不良反应,需减缓输血速度,同时对输血流程详细观察。

患者在输血期间,应对相关注意事项密切关注:①若患者为冷自身抗体,应严格规范输血环境,常规使用抗人球蛋白卡 37℃ 孵育 15min,此法不仅能检出一些 IgG 类的意外抗体,还能排除冷凝集素的干扰^[11]。进行输血治疗时给予患者同型洗涤红细胞,同时嘱咐临床注意给患者保温,将血液进行预热处理,输血速度不宜太快,输血过程中注意观察,一般能够保证输血安全^[12]。②若患者温自身抗体凝集强度在(++)及以上,应将输血过程暂缓,同时采取行之有效的治疗方法,随着凝集强度不断减弱,再进行输血治疗。③若患者机体同时存在自身抗体与同种抗体,需选择同种抗体对应的抗原呈阴性,且凝集强度较自身红细胞输注弱,应将输血速度有效调整。④若患者有自身抗体,且很难将同种抗体排除,在选择血液制品期间应以多抗原相合血液制品为主。

4 结语

综上所述,机体出现不规则抗体主要受到多种因素的影响,如妊娠、输血等,极易导致相关不良反应,不利于血型鉴定及交叉配血试验。为此,需对输血治疗患者采用不规则抗体检测,可对输血相关疾病有效防控,提高输血安全性。所以,在对患者输血时,需进行不规则抗体筛查,且利用现代信息化技术构建不规则抗体信息化档案,对相关机制全面解析,以此对疑难配血、血型鉴定困难进行解决,据此制定输血治疗方案。

参考文献:

[1] 张趁利, 庞桂芝, 姜白敏, 等. 不规则抗体筛查在输血安全中的临床应用[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2): 99-102.

[2] 毛韵, 袁慧铭, 邓永乐, 等. 输血患者不规则抗体筛查结果分析及临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(4): 299-300.

[3] 李波, 胡航, 郑春梅. 临床输血患者红细胞血型不规则抗体检测的临床意义[J]. 海南医学, 2019, 30(15): 1981-1983.

[4] 毛凯, 翟小燕, 李晓雁, 等. 不规则抗体检测在临床用血及输血患者安全中的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(9): 1453-1456.

[5] 白明华. 输血前不规则抗体筛查结果及其临床意义分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(7): 1217-1219.

[6] 王苗苗. 不规则抗体筛查在临床输血中的意义[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(21): 2992-2993.

[7] 蔡娟, 孙红. 不规则抗体筛查弱阳性结果对临床输血的意义[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(5): 484-486.

[8] 梁宝华, 黄燕芬, 郑博金, 等. 输血前不规则抗体筛查在避免免疫溶血性输血反应中的预防效果分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1880-1882, 1885.

[9] 秦华, 程菲, 朱梅, 等. 拟输血患者不规则抗体筛查结果分析[J]. 中国输血杂志, 2019, 32(6): 560-564.

[10] 郭刚, 赵妮, 王丽萍. 输血患者 1600 例输血前不规则抗体检测结果分析[J]. 中国临床研究, 2020, 33(4): 521-523.

[11] 沈祖建. 高效价冷凝集素对交叉配血的影响分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(67): 69.

[12] 褚芳眉, 张海燕, 刘久波. 冷凝集素对交叉配血的影响及处理分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2016, 29(1): 135-136.

(上接第 202 页)

[1] 毛艳艳. 替加环素对多重耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎患者血清 PCT、CRP 及 WBC 水平的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(6):912-913

[2] ZHANEL G G, HOMENUK K, NICHOL K, et al. the glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines[J]. Drugs, 2004, 64(1):63-88

[3] 王辉, 俞云松, 王明贵, 等. 替加环素体外药敏试验操作规程专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(7):584-587

[4] 胡付品, 郭燕, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(3):233-243

[5] 张冀霞, 王占伟, 王启, 等. 替加环素对临床常见多重耐药菌的体外抗菌活性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(4): 308-311.

[6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4):255-280.

[7] 吴莹, 谢家祺, 濮娜. 替加环素对多重耐药菌感染所致重症肺炎患者血气分析及炎症因子的影响探讨[J]. 中国实用医药, 2020, 15(25):126-128

[8] 黄晓丽, 苟鑫, 封凯旋, 凌杰兵, 马斌, 周溪, 罗向阳. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的

疗效评价及肺功能的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(7):1108-1109

[9] 詹忠明, 曹敏. 替加环素治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺炎的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药, 2021, 14(1):65-67

[10] 袁文云. 替加环素注射剂治疗多重耐药菌感染老年危重症患者的临床价值研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(5):141-142

[11] 王佳, 骆霞, 王林海, 等. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的 meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1): 38-42

[12] 高金丹, 方强, 苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(8):621-625.

[13] 许国斌, 朱金强, 张近波, 等. 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌老年重症肺炎的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7):1649-1651.

[14] Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6): 967-970.

[25] 刘巧珍, 姬利红. 替加环素临床用药合理性调查及不良反应回顾性分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(2):234-238