

中图分类号: R969.4; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0108-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.025



头孢他啶阿维巴坦与多黏菌素 B 治疗耐碳青霉烯类 铜绿假单胞菌感染疗效比较*

刘昌伟^{1,2}, 王小华^{1,2}, 方玲^{1,2}, 陈强¹, 胡立芬^{1△}

(1. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022; 2. 国家中医药管理局中药化学三级实验室, 安徽 合肥 230022)
摘要:目的 比较头孢他啶阿维巴坦(CAZ/AVI)与多黏菌素 B(PMB)治疗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)感染的临床疗效。方法 回顾性分析医院 2019 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 CRPA 感染患者 75 例,按治疗方案的不同分为 CAZ/AVI 组(48 例)和 PMB 组(27 例),分别静脉滴注 CAZ/AVI 和 PMB。结果 CAZ/AVI 组患者的临床治愈率、细菌清除率均显著高于 PMB 组(54.17% 比 29.63%, 66.67% 比 37.04%, $P < 0.05$),但皮肤色素沉着发生率显著低于 PMB 组(0 比 48.15%, $P < 0.001$)。两组患者疗程、联合治疗及 30 d 死亡率均无显著差异($P > 0.05$)。结论 CAZ/AVI 治疗 CRPA 感染的临床疗效和细菌清除率均较 PMB 更高,且不良反应更少。
关键词:耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;头孢他啶阿维巴坦;多黏菌素 B;临床疗效

Comparison of Efficacy of Ceftazidime / Averbactam and Polymyxin B in the Treatment of Carbapenem - Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Infection

LIU Changwei^{1,2}, WANG Xiaohua^{1,2}, FANG Ling^{1,2}, CHEN Qiang¹, HU Lifen¹

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230022; 2. The Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of ceftazidime / averbactam (CAZ / AVI) and polymyxin B (PMB) in the treatment of carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) infection. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 75 patients with CRPA infection admitted to the hospital from January 2019 to December 2022. They were divided into the CAZ / AVI group ($n = 48$) and the PMB group ($n = 27$) according to different treatment plans. The patients in the CAZ / AVI group received intravenous infusion of CAZ / AVI, while the patients in the PMB group received intravenous infusion of PMB. **Results** The clinical cure rate and bacterial clearance rate in the CAZ / AVI group were significantly higher than those in the PMB group (54.17% vs. 29.63%, 66.67% vs. 37.04%, $P < 0.05$), but the incidence of skin pigmentation in the CAZ / AVI group was significantly lower than that in the PMB group (0 vs. 48.15%, $P < 0.001$). There was no significant difference in the course of treatment, combination therapy, and 30 d mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy and bacterial clearance rate of CAZ / AVI in the treatment of CRPA infection patients are better than PMB, with fewer adverse reactions. **Key words:** carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa*; ceftazidime / averbactam; polymyxin B; clinical efficacy

铜绿假单胞菌为常见院内感染病原体,对多种抗菌药物存在固有耐药性,且有强大的获得性耐药能力,引起的感染很难根治。中国细菌耐药监测网(CHINET)2021年的监测结果显示,铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为23.0%和18.9%,且碳青霉烯耐药菌株感染的死亡率较敏感菌株显著增加^[1]。目前,耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)的治疗选择有限,多黏菌素 B(PMB)对常见泛耐药菌保持高度敏感性,可用于治疗 CRPA 感染,但存在肾毒性及异质性耐药等问题。2015 年,美国食品和药物管理局(FDA)批准上市的头孢他啶阿维巴坦(CAZ/AVI)对包括 CRPA 在内的多种耐碳青霉烯类革兰阴性

菌(CRGNB)具有良好的临床疗效^[2]。为此,本研究中比较了 CAZ/AVI 与 PMB 治疗 CRPA 感染的临床疗效,为临床合理选用治疗药物提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄不低于 18 岁;病原学诊断为 CRPA 感染;予 CAZ/AVI 或 PMB 静脉给药不短于 3 d。本方案经安徽省医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号为 PJ 2022-02-10)后施行。

排除标准:存在多种微生物感染或伴随感染,且未得到妥善处理;CRPA 定植或污染。

病例选择与分组:回顾性选取医院 2019 年 1 月至

*基金项目:2021 年安徽省高校优秀青年人才支持计划项目[[gxyq2021172](#)]。

第一作者:刘昌伟,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为抗感染临床药学,(电子信箱)[lcw9109@163.com](#)。

△通信作者:胡立芬,女,博士研究生,主任医师,研究方向为细菌耐药,(电子信箱)[lifen.hu@163.com](#)。

2022年12月收治的CRPA感染患者75例,按治疗方案的不同分为CAZ/AVI组(48例)和PMB组(27例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	CAZ/AVI组(n=48)	PMB组(n=27)	t/ χ^2 /Z值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.98 ± 18.48	55.89 ± 17.62	0.716	0.477
性别(男/女,例)	31/17	23/4	3.638	0.056
合并症[例(%)]				
心血管疾病	21(43.75)	9(33.33)	0.781	0.377
糖尿病	10(20.83)	4(14.81)	0.412	0.521
肿瘤	16(33.33)	7(25.93)	0.446	0.504
其他	16(33.33)	13(48.15)	1.599	0.206
感染部位				
[例(%)]				
肺部感染	39(81.25)	22(81.48)	0.001	0.980
败血症	12(25.00)	9(33.33)	0.595	0.440
尿路感染	10(20.83)	5(18.52)	0.058	0.810
其他	11(22.92)	5(18.52)	0.199	0.655
慢性生理与慢性健康II评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	15(10,16)	18(12,21)	-1.193	0.233
实验室检查				
[M(P_{25} , P_{75})]				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.07(5.00,13.90)	9.29(2.80,12.60)	-0.555	0.577
中性粒细胞绝对数($\times 10^9/L$)	6.80(3.90,12.10)	8.66(5.40,11.80)	-0.684	0.494
血小板计数($\times 10^9/L$)	105.00(60.30,176.00)	104.00(49.00,213.00)	-0.259	0.795
降钙素原(ng/mL)	1.98(0.50,6.00)	1.62(0.20,6.50)	-0.375	0.707
超敏C反应蛋白(mg/L)	66.06(18.50,170.60)	53.15(15.20,159.70)	-0.295	0.768

1.2 方法

CAZ/AVI组患者予注射用头孢他啶阿维巴坦钠[ACS Dobfar S. p. A, 国药准字HJ20190038,规格为每支2.5g($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 2.0g$ 与 $C_7H_{11}N_3O_6S \cdot 0.5g$)],静脉滴注,每次2.5g,每8h1次,根据肾功能调整剂量。PMB组患者予注射用硫酸多黏菌素B(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022631,规格为每支50万U),静脉滴注,每天2次,50万~100万U/d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:比较疗程、联合治疗情况、住院时间、30d死亡率、细菌清除率及不良反应(皮疹、肾功能损伤、皮肤色素沉着等)发生情况。

疗效判定^[3]:治疗后,临床症状、体征均消失,实验室及影像学检查好转,为治愈;反之为无效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;呈非正态分布的计量资料以M(P_{25} , P_{75})表示,行Mann-Whitney U检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2。

表2 两组患者临床疗效与观察指标比较

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy and observation indicators between the two groups

项目	CAZ/AVI组(n=48)	PMB组(n=27)	Z/ χ^2 值	P值
疗程[M(P_{25} , P_{75}),d]	8(5,11)	7(5,9)	-0.482	0.630
未联合治疗[例(%)]	18(37.50)	6(22.22)	1.854	0.173
联合治疗				
[例(%)]				
碳青霉烯类	14(29.17)	14(51.85)	3.801	0.051
抗菌药物				
阿米卡星	8(16.67)	2(7.41)	0.606	0.436
其他	8(16.67)	5(18.52)	0.000	1.000
住院时间[M(P_{25} , P_{75}),d]	35.50(23.50,62.30)	39(22,46)	-0.033	0.974
30d死亡率[例(%)]	10(20.83)	6(22.22)	0.020	0.888
细菌清除率[例(%)]	32(66.67)	10(37.04)	6.157	0.013
临床治愈率[例(%)]	26(54.17)	8(29.63)	4.198	0.040
不良反应				
[例(%)]				
皮疹	1(2.08)	1(3.70)	0.000	1.000
肾功能损伤	3(6.25)	6(22.22)	2.799	0.094
皮肤色素沉着	0(0)	13(48.15)	24.698	<0.001

3 讨论

CRGNB耐药性的迅速蔓延已成为全球的公共安全问题,造成患者的死亡率及住院时间增加。其中,CRPA被世界卫生组织(WHO)列为“重点病原体”之一^[4]。有研究表明,CRPA感染患者的死亡率为20.0%~30.8%^[5],严重威胁生命安全。CAZ/AVI是首个覆盖CRGNB的 β -内酰胺类药物复合制剂,在体内外均显示出对CRPA的抗菌效果^[6-7]。

本研究结果显示,与PMB组比较,CAZ/AVI组患者的临床治愈率和细菌清除率均显著更高($P < 0.05$),皮肤色素沉着发生率显著更低($P < 0.05$),表明CAZ/AVI治疗CRPA感染的临床疗效良好。但两组患者的30d死亡率无显著差异($P > 0.05$)。分析原因,可能与以下因素有关。1)菌株产金属 β -内酰胺酶(MBLs)。CAZ/AVI对产A类(如超广谱 β -内酰胺酶和肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶)、C类(如AmpC头孢菌素酶)、D类(如OXA-48) β -内酰胺酶的细菌保持活性,但对产MBLs的细菌无效^[8]。CRPA有强大的耐药机制,可通过获得MBLs基因产生耐药性,需使用氨曲南方能抑制^[9]。但本研究中CAZ/AVI联用氨曲南治疗者比例较低,可能造成患者临床结局不佳。2)肺部感染占比高。既往研究发现,与其他类型的感染相比,肺部感染的治疗成功率较低,微生物治疗失败率也较高,已被证明是CAZ/AVI治疗失败的危险因素^[10-12]。本研究中有81.33%(61/75)的患者存在CRPA肺部感染,可能与不良临床结局有关。3)疗程不足。《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)》指出,医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎患者推荐抗感染疗程不短于7d,多重耐药或泛耐药菌感染者应酌情延长疗程^[13]。本研究中因不良反应而存在过早

停药现象,疗程不足可能引起药物疗效不佳,建议临床治疗肺部感染患者时应适当延长疗程,不可随意换药或停药。

PMB 常用于联合治疗的药物有碳青霉烯类、氨基苷类等抗菌药物。有研究显示,联合治疗方案的临床治愈率更高,院内死亡率更低,且可降低多黏菌素耐药的发生率^[14]。但目前 CAZ / AVI 是否采用联合用药尚有争议。有研究指出,治疗耐碳青霉烯肠杆菌或 CRPA 感染时,接受联合治疗和单一治疗患者的死亡率、微生物清除率相当^[15-16]。但也有研究证实,CAZ / AVI 与碳青霉烯类抗菌药物、多黏菌素等联用对耐碳青霉烯菌株有体外协同活性^[17]。碳青霉烯类抗菌药物、替加环素等被认为是 CAZ / AVI 最常见的联合治疗药物。本研究中 68.00% (51 / 75) 的患者联用碳青霉烯类抗菌药物、阿米卡星等药物治疗 CRPA 感染,两组患者联合治疗的占比无显著差异 ($P > 0.05$),但 CAZ / AVI 组患者的临床治愈率显著高于 PMB 组 ($P < 0.05$),表明碳青霉烯类抗菌药物是更有效的联用药物。CAZ / AVI 联合碳青霉烯类抗菌药物是临床最常见的联用组合,但对于产 MBLs 的菌株,CAZ / AVI 应联用氨基南治疗。

综上所述,CAZ - AVI 与 PMB 治疗 CRPA 感染均有效,但 CAZ - AVI 的临床治愈率和细菌清除率更高,不良反应更少,是有效治疗 CRPA 感染的较好选择。

参考文献

- [1] ZHANG Y, CHEN XL, HUANG AW, et al. Mortality attributable to carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta - analysis of cohort studies [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2016, 5(3): e27.
- [2] TSOLAKI V, MANTZARLIS K, MPAKALIS A, et al. Ceftazidime - Avibactam to Treat Life - Threatening Infections by Carbapenem - Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64(3): e02320 - 19.
- [3] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844 - 856.
- [4] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVPLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic - resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 318 - 327.
- [5] LODISE TP, BASSETTI M, FERRER R, et al. All - cause mortality rates in adults with carbapenem - resistant Gram - negative bacterial infections: a comprehensive review of pathogen - focused, prospective, randomized, interventional clinical studies[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20(5): 707 - 719.
- [6] YIN D, WU S, YANG Y, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the *in vitro* activities of ceftazidime - avibactam and ceftolozane - tazobactam against clinical isolates of enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4): e02431 - 18.
- [7] RODRIGUEZ - NUNEZ O, RIPA M, MORATA L, et al. Evaluation of ceftazidime / avibactam for serious infections due to multidrug - resistant and extensively drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15: 136 - 139.
- [8] DUIN DV, BONOMO RA. Ceftazidime / avibactam and ceftolozane / tazobactam: second - generation β - lactam / β - lactamase inhibitor combinations [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (2): 234 - 241.
- [9] YIN S, CHEN P, YOU B, et al. Molecular typing and carbapenem resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a Chinese burn center from 2011 to 2016[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1135.
- [10] CASTON JJ, GALLO M, GARCIA M, et al. Ceftazidime - avibactam in the treatment of infections caused by KPC - producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single - center cohort [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(3): 106075.
- [11] TUMBARELLO M, TRECARCHI EM, CORONA A, et al. Efficacy of Ceftazidime - Avibactam Salvage Therapy in Patients with Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase - producing *K. pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3): 355 - 364.
- [12] SHIELDS RK, NGUYEN MH, CHEN L, et al. Pneumonia and Renal Replacement Therapy are Risk Factors for Ceftazidime - Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem - Resistant Enterobacteriaceae Infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): e02497 - 17.
- [13] 施毅. 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.
- [14] DEL GIACOMO P, RAFFAELLI F, LOSITO AR, et al. XDR - *Pseudomonas aeruginosa* Outside the ICU: Is There Still Place for Colistin[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(2): 193.
- [15] LO A, GDC B, SS C, et al. Efficacy of ceftazidime / avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem - resistant Gram - negative bacteria: A meta - analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(6): 735 - 740.
- [16] FIORE M, ALFIERI A, DI FRANCO S, et al. Ceftazidime - Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime - Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem - Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta - Analysis[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(7): 388.
- [17] NATH S, MOUSSAVI F, ABRAHAM D, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of single and dual antimicrobial agents against KPC - producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(2): 431 - 436.

(收稿日期: 2023 - 07 - 18; 修回日期: 2024 - 03 - 01)