

替加环素治疗 1 例小儿耐药支原体合并多重耐药鲍曼不动杆菌感染的分析

武华军 杨秋香 赵琳 熊婉娟
(武汉市第三医院药学部 武汉 430060)

摘要 临床药师通过查阅文献寻找证据,分析替加环素用于小儿耐药支原体合并多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)感染的安全性和有效性,为 1 例该混合病原菌感染的患儿提供治疗决策,并实施药学监护,患儿最终取得了良好的疗效,且未发生替加环素相关不良反应。临床药师可在小儿超说明书用药方面发挥重要作用,为儿童安全用药保驾护航。

关键词 替加环素;小儿;耐药支原体;多重耐药鲍曼不动杆菌;混合感染;药学监护

中图分类号:R97 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-0698(2022)10-0679-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.006

Analysis of Tigecycline in Treatment of a Child with Multidrug-resistant *Mycoplasma* and *Acinetobacter baumannii* Infection

Wu Huajun, Yang Qiuxiang, Zhao Lin, Xiong Wanjuan

Department of Pharmacy, The Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China

ABSTRACT The clinical pharmacists reviewed the literature for evidence, and analyzing the safety and effectiveness of tigecycline for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) infection in children with drug-resistant *mycoplasma*. Then cooperated with clinicians to make treatment decisions and implement pharmaceutical care for a child infected with this mixed pathogen. The patient achieved a good outcome and had no adverse reactions related to tigecycline. Clinical pharmacists can play an important role in off-label drug use in children and escort children's safe drug use.

KEY WORDS Tigecycline; Children; Drug-resistant *mycoplasma*; multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; Mixed infection; Pharmaceutical care

肺炎支原体是儿童社区获得性肺炎常见病原体,常用治疗药物主要有大环内酯类。耐药支原体(通常为对大环内酯耐药,也称难治性支原体)在我国发病率呈逐年升高的趋势^[1]。研究显示,耐药支原体混合其他病原体感染率高达 50%^[2]。替加环素说明书近年新增了社区获得性肺炎适应证,但尚未推荐用于 8 岁以下儿童。既往有多个研究报道替加环素用于鲍曼不动杆菌所致呼吸机相关性肺炎及医院获得性肺炎^[3-5]。体外研究显示替加环素对肺炎支原体的活性优于米诺环素和四环素^[6],国内未见替加环素治疗耐药支原体感染的报道。本文分析 1 例替加环素治疗小儿耐药支原体合并多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)肺部感染的病例,为替加环素超说明书用药提供参考。

1 病例资料

患儿,男,7岁4个月,体重33kg,因“发热伴咳嗽10余天”入院。患儿10d前受凉后出现发热,最高体温39.5℃,伴畏寒、寒战,无抽搐,伴有咳嗽、咳黄色脓痰,家长予布洛芬、阿莫西林克拉维酸钾颗粒口服,症状未见明显好转,仍有反复高热,咳嗽。6d前入当地社区卫生服务中心治疗,予阿奇霉素、氨溴索、布地奈德等治疗后未见明显好转,仍有反复高热,咳嗽、咳痰,不伴有喘息、呼吸困难,无明显腹痛腹泻等消化道症状。为进一步诊治,2021年7月12日门诊以“肺炎”收住我院儿科病区。患儿既往体质差,多次因肺炎住院史。

入院体检:T 39.2℃,P 91次/min,R 23次/min, BP 104/72 mmHg;听诊双肺呼吸音粗,可闻及少许湿

啰音,余未见明显异常。血常规:WBC $6.27 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 77.3%, C-反应蛋白(CRP) $121.00 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 红细胞沉降率(ESR) $35 \text{ mm} \cdot h^{-1}$, 降钙素原(PCT) $0.15 \text{ ng} \cdot ml^{-1}$ 。胸部 CT 示:左肺底大片炎性渗出。入院诊断:大叶性肺炎。

2 主要治疗经过

入院第 1 天,患儿有发热,最高体温 38.7°C , 伴咳嗽,有痰不易咳出,行支气管镜和肺泡灌洗术,见支气管内膜炎症,送肺泡灌洗液(BALF)培养。初始给予注射用头孢曲松钠(上海罗氏制药,批号:HS6738) 1.0 g , ivd, qd 抗感染,吸入用布地奈德混悬液 0.5 mg 联合复方异丙托溴铵 1.5 ml , 雾化吸入, bid 对症治疗。入院第 3 天患儿仍发热,最高体温 38.0°C , 伴咳嗽,有痰不易咳出。血常规:WBC $8.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 74.1%, CRP $107.00 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, ESR $27 \text{ mm} \cdot h^{-1}$, PCT $0.08 \text{ ng} \cdot ml^{-1}$ 。胸部 CT 示:左下肺感染并部分实变,左侧胸腔少量积液;心电图示:QTc 间期延长。患儿持续发热 10 余天伴咳嗽,症状改善不明显,考虑非典型病原体感染。因患儿 QTc 间期延长,未予阿奇霉素,治疗方案同前。

入院第 4 天,患儿仍反复发热,热峰 38.2°C , 咳嗽频繁;BALF 宏基因测序示肺炎支原体、鲍曼不动杆菌优势序列,肺炎支原体耐药位点阳性。临床诊断为耐药支原体合并耐药鲍曼不动杆菌混合感染,请临床药师会诊。临床药师建议给予注射用替加环素(浙江海正药业,批号:82003071),首剂 50 mg , 维持剂量 35 mg q12h;联合头孢哌酮舒巴坦(2:1)(辉瑞制药,批号:FA1375) 0.5 g q8h 抗感染治疗。入院第 5 天,患儿仍发热,最高体温 37.8°C , 咳嗽咳痰,BALF 培养出 MDRAB,治疗方案同前,接触隔离。

入院第 8 天,患儿无发热,咳嗽较前缓解,送痰培养,继续目前治疗方案。入院第 10 天,患儿偶有咳嗽,无发热,复查 CT 示:感染较前明显吸收。血常规:WBC $6.37 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 55.4%, CRP $47 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。停头孢哌酮舒巴坦。

入院第 15 天,患儿情况好转,偶有咳嗽,痰培养阴性,支原体 PCR 检验阴性。停用替加环素,患儿基本痊愈,予以出院,建议 1 周后复查。出院诊断:支原体肺炎(耐药型)、鲍曼不动杆菌(多重耐药)感染。

3 讨论

3.1 替加环素用于小儿耐药支原体有效性

替加环素与四环素类的结构和药理作用相似。

肺炎支原体为最小的原核质病微生物,无细胞壁,仅对干扰或抑制细菌 DNA 或者蛋白质合成的抗菌药物有效,如四环素类、喹诺酮类、大环内酯类^[7]。肺炎支原体耐药主要因结合位点的碱基突变及核糖体蛋白突变,其中大环内酯类抗菌药物作用位点核糖体 50S 亚基 23S rRNA 结构域 II 区和 V 区碱基点突变,被认为可能是引起支原体对其耐药的主要机制^[8]。该患儿院外阿奇霉素治疗效果不佳, BALF 测序示肺炎支原体优势序列,肺炎支原体耐药位点阳性,提示可能对大环内酯类耐药;且患儿 QTc 间期延长,因此暂不考虑大环内酯类。文献报道日本曾有采用米诺环素治疗小儿社区获得性支原体肺炎病例^[9]。替加环素为四环素类衍生物,与四环素作用机制相似。替加环素和多西环素对 10 株肺炎衣原体的体外活性比较,替加环素最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)分别为 $0.03 \sim 0.12 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 和 $0.12 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, 活性明显高于多西环素(MIC 和 MBC 分别为 $0.25 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 和 $0.12 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot L^{-1}$)^[10]。临床报道 1 例被诊断暴发性耐药支原体肺炎的 26 岁男性,前后给予阿奇霉素、左氧氟沙星、美罗培南、莫西沙星治疗无效后,给予替加环素 1 d,患者热峰下降,用药 4 d 后肺部吸收明显^[11]。对 25 例衣原体及支原体/脲原体感染的成人盆腔炎患者的治疗结果显示,经一线抗菌药物治疗失败后,应用替加环素可显著改善患者的盆腔炎症状体征,患者对替加环素表现出良好的耐受性和依从性^[12]。体外动物实验表明,替加环素可明显降低支原体肺炎小鼠 BALF 中炎症因子白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 12(IL-12)、干扰素 γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 浓度,显著改善肺组织炎症^[13]。综上,替加环素用于耐药支原体肺炎可能是有效的。

3.2 替加环素用于小儿 MDRAB 感染的有效性分析

鲍曼不动杆菌是一种非发酵革兰阴性杆菌,其黏附力强,是院内感染的重要条件致病菌之一。对长期住院、免疫力低下、使用广谱抗菌药物、机械通气等高危因素患者,可引起肺部感染、创面感染、血流感染、继发性脑膜炎等^[14]。鲍曼不动杆菌常呈现广泛的耐药性,往往仅对替加环素、多粘菌素、米诺环素敏感,舒巴坦为人工合成的不可逆的 β 内酰胺酶抑制药,为多重耐药鲍曼不动杆菌治疗的推荐药物^[15]。对于成人 MDRAB,多个指南均推荐以替加环素为基础的给药方案^[16],考虑替加环素对骨及牙齿的影响,及增加药物相关病死率,虽然也用于儿

童,但研究较少。对27例应用替加环素儿童患者的研究显示,痰培养分离得到27株多重耐药革兰阴性菌,以鲍曼不动杆菌为主(85.2%)。替加环素疗程中位数10 d,总体出院时病死率37.0%,临床治疗有效率40.7%,病原学清除率44.4%,大部分病例联合使用其他抗菌药物,以头孢哌酮舒巴坦为主^[3]。另有研究报道,替加环素用于114例儿童重症感染病例,其中47例为MDRAB感染,结果替加环素治疗中位时间是13 d,病死率23.4%,总体临床好转率47.3%,病原学清除率38.9%^[4]。总的来说,替加环素联合舒巴坦对儿童MDRAB是有效的,但替加环素应用于8岁以下儿童,其安全性仍需进一步研究。

3.3 替加环素用于8岁以下小儿的安全性分析

替加环素药品说明书规定8岁以下儿童禁用。美国食品药品监督管理局(FDA)推荐替加环素的适用年龄范围是18岁以上人群,欧洲药品管理局(EMA)推荐替加环素对于8岁以上儿童,仅限于治疗其他抗菌药物不适用的复杂感染^[5]。有研究通过对13名儿童(2.5个月~14岁)应用替加环素研究,没有发现严重的不良反应。另外20例使用替加环素治疗的儿童病例,有报告替加环素治疗期间致急性胰腺炎2例^[17]。通过对24名中位年龄为8个月(27 d~6岁9个月)的呼吸机相关性肺炎(VAP)儿童接受了替加环素治疗,没有发现严重的不良反应,没有腹泻、AST或胆红素水平升高,以及纤维蛋白原浓度下降等一般不良反应报告,在后期接受电话随访中,没有出现牙齿变色^[18]。研究认为,对于存在威胁生命的感染特别是医院感染的儿童患者,替加环素可能是一个挽救生命的选择。替加环素用于8岁以下儿童已经有多个研究报道,最小患儿年龄27 d,但无大样本多中心研究支持^[19]。本例患儿为MDRAB与耐药支原体的混合感染,替加环素对两种病原体感染均可能有效,经与患儿家属沟通并签署知情同意后,给予替加环素治疗,同时监测患者肝肾功能、凝血功能及胃肠道反应,均无明显异常,提示用药安全,对于长期不良反应如牙齿和骨骼的影响,需要长期随访。

3.4 该患儿的替加环素给药剂量分析

目前替加环素有关儿童药动学/药效学的临床研究十分有限。Purdy等^[19]报道58例8~11岁严重感染患儿(社区获得性肺炎19例、社区获得性腹腔感染24例、社区获得性皮肤软组织感染15例)接受替加环素多剂量梯度(0.75, 1.00, 1.25 mg·kg⁻¹ q12h,最大剂量不超过50 mg)的多中心开放性II期

临床试验,根据药效学MIC值以及目标AUC₀₋₂₄/MIC判断,1.2 mg·kg⁻¹ q12h是对8~11岁儿童最为合适的剂量,负荷量剂量暂未明确。Iosifidis等^[15]报道13例患儿(2.5个月~14岁)应用替加环素,负荷量为0~6.5 mg·kg⁻¹,中位数4 mg·kg⁻¹,维持量为1.0~3.2 mg·kg⁻¹,中位数1.4 mg·kg⁻¹ q12 h;其中6例肺炎患儿,病原菌为鲍曼不动杆菌,5例有效,临床有效率83.3%,5例患儿无不良反应,仅1例患儿出现ALT及AST升高,所用负荷量为6.5 mg·kg⁻¹,维持量为3.2 mg·kg⁻¹ q12h。24例中位年龄为8个月(27 d~6岁9个月)的呼吸机相关性肺炎(VAP)儿童接受替加环素治疗,初始剂量1.5 mg·kg⁻¹,维持剂量1.0 mg·kg⁻¹,细菌清除率为37.5%,替加环素治疗失败率为41.6%^[18]。多个病例报道显示,大多数患儿替加环素剂量均为1.0~1.2 mg·kg⁻¹ q12h^[19]。综上,该患儿体重33 kg,给予50 mg首次给药,维持剂量35 mg q12h给药方案,用药后未出现肝肾功能指标异常,无消化道不良反应,用药后患者症状改善明显,认为给药方案安全有效。

4 小结

超说明书用药在全球儿科和新生儿病房均很常见,小儿应用替加环素属于超说明书用药,临床药师和临床医师需要评估病情,根据循证医学、病原菌检测及药物敏感实验,结合医学伦理问题,权衡患儿风险及收益,无其他药物选择时,要谨慎用药。

参 考 文 献

- 1 Wu PS, Chang LY, Lin HC, et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Taiwan [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(9):904-911
- 2 田林瑞. 重症肺炎支原体肺炎33例临床分析[J]. *中国实用医刊*, 2013(01):67-68
- 3 叶盛, 余佳, 张晨美, 等. 替加环素在儿童革兰阴性菌感染的呼吸机相关性肺炎中的应用观察[J]. *中国小儿急救医学*, 2019, 26(1):46-50
- 4 林舒鹏, 张晨美, 叶盛. 替加环素治疗儿童重症感染114例临床观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(3):212-217
- 5 Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of tigecycline in pediatric patients with infections predominantly due to extensively drug-resistant Gram-negative bacteria [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, 6(2):123-128
- 6 冯羽中, 苑鑫, 童贻刚, 等. 替加环素对肺炎支原体的体外

抗菌活性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1580-1582

7 陆权, 赵顺英. 儿童肺炎支原体感染的再认识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 81-83

8 曹兰芳. 儿童难治性肺炎支原体肺炎的诊治现状和进展[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(1): 94-97

9 Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, et al. Rapid optimization of antimicrobial chemotherapy given to pediatric patients with community-acquired pneumonia using PCR techniques with serology and standard culture[J]. J Infect Chemother, 2007, 13(5): 305-313

10 Felmingham D. Tigecyclin--the first glycylcycline to undergo clinical development; an overview of *in vitro* activity compared to tetracycline[J]. J Chemother, 2005, 17(Suppl 1): 5-11

11 Yuan X, Liu J, Bai C, et al. Tigecycline in the treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia non-responsive to azithromycin and fluoroquinolone: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28): e21128

12 Perutelli A, Tascini C, Domenici L, et al. Safety and efficacy of tigecycline in complicated and uncomplicated pelvic inflammatory disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(11): 3595-3601

13 Salvatore CM, Techasaensiri C, Tagliabue C, et al. Tigecycline therapy significantly reduces the concentrations of inflammatory pulmonary cytokines and chemokines in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1546-1551

14 许彩芳, 许巍. 儿童鲍曼不动杆菌感染及抗生素选择现状研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(10): 771-776

15 Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2015, 36(1): 85-98

16 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85

17 Lin S, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment for infection in children with hematologic malignancies[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(5): 1030-1036

18 宋莹, 谈林华. 替加环素在儿童重症感染时应用的探讨[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(11): 873-876, 880

19 Purdy J, Jouve S, Yan JL, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study[J]. Clin Ther, 2012, 34(2): 496-507

(2022-04-07 收稿 2022-07-25 修回)

《药物流行病学杂志》欢迎订阅 欢迎投稿

《药物流行病学杂志》1992年创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北优秀期刊,由湖北省药品监督管理局、中国药学会、武汉大学中南医院共同主办,是此新兴边缘学科在我国乃至亚洲第一本公开发行的专业期刊,为国内各大数据库和《国际药文摘》等收录,2009年被遴选进入WHO西太平洋地区医学索引。设有临床用药与评价、药物警戒与安全用药、分子流行病学与个性化治疗、药品风险管理、药物利用与药物经济学、临床药师与用药监护、述评·综述·论坛、病例报道·病案分析、消息·资料及其他根据需要滚动刊出的专题栏目;大16开本,72页,每月15日出版,2022年每期定价12元,全年144元。国内统一刊号:CN42-1333/R,邮发代号38-187。漏订者可向编辑部补订。编辑部地址:湖北省武汉市武昌区东湖路169号武汉大学中南医院9号楼,邮编:430071;电话:027-67812505。杂志网址:<http://ywlxbx.cnjournals.org>; 电子信箱:ywlx@ijournals.cn。欢迎踊跃投稿!

该刊早在2003年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,编辑部承诺:在作者密切配合下,80天内可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文60天左右内刊登;国家级基金首发论文30天左右刊登。