

# 大剂量舒巴坦联合碳青霉烯治疗 CRAB 医院获得性肺炎的疗效评价

孙晓曼<sup>1</sup> 张立平<sup>1</sup> 王虹<sup>2</sup> 张英杰<sup>1</sup> 李培杰<sup>3</sup>

兰州大学第二医院<sup>1</sup> 神经外科 ICU, <sup>2</sup>呼吸科, <sup>3</sup>重症医学科, 甘肃兰州 730030

通信作者: 李培杰, Email: lipeijielanzhou@hotmail.com

**【摘要】目的** 评价大剂量舒巴坦联合碳青霉烯治疗碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB) 感染医院获得性肺炎 (HAP) 的临床疗效及安全性。**方法** 选取 2020 年 10 月至 2021 年 9 月兰州大学第二医院神经外科重症监护病房 (ICU) 收治的 42 例 CRAB 感染肺炎确诊病例作为研究对象, 均接受大剂量舒巴坦 (8 g/d) 联合碳青霉烯治疗, 该方案治疗无效者转为大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救性治疗方案; 再根据碳青霉烯种类不同分为大剂量舒巴坦联合亚胺培南和大剂量舒巴坦联合美罗培南两个亚组, 评价不同联合抗感染方案的疗效及安全性。**结果** 大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案抗菌药物使用疗程相当 ( $d: 10.17 \pm 3.69$  比  $11.50 \pm 3.11$ ,  $P > 0.05$ ); 大剂量舒巴坦联合亚胺培南和大剂量舒巴坦联合美罗培南两亚组疗程比较差异无统计学意义 ( $d: 9.67 \pm 3.54$  比  $10.30 \pm 3.77$ ,  $P > 0.05$ )。大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案抗菌药物费用明显低于大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗方案 (万元:  $1.08 \pm 0.40$  比  $5.70 \pm 1.48$ ,  $P < 0.05$ ); 大剂量舒巴坦联合亚胺培南和大剂量舒巴坦联合美罗培南两个亚组间抗菌药物费用比较差异无统计学意义 (万元:  $0.91 \pm 0.34$  比  $1.12 \pm 0.41$ ,  $P > 0.05$ )。大剂量舒巴坦联合碳青霉烯方案与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗方案比较, 无论是细菌清除率、治疗有效率还是 28 d 全因病死率比较差异均无统计学意义 [细菌清除率:  $57.1\%$  (24/42) 比  $100.0\%$  (4/4), 治疗有效率:  $88.1\%$  (37/42) 比  $100.0\%$  (4/4), 28 d 全因病死率:  $9.52\%$  (4/42) 比  $25.00\%$  (1/4), 均  $P > 0.05$ ]; 大剂量舒巴坦联合美罗培南亚组方案细菌清除率、治疗有效率均高于大剂量舒巴坦联合亚胺培南方案 [细菌清除率:  $60.6\%$  (20/33) 比  $44.4\%$  (4/9), 治疗有效率:  $90.9\%$  (30/33) 比  $77.8\%$  (7/9)], 但差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。大剂量舒巴坦联合碳青霉烯方案监测到  $14.3\%$  (6/42) 的患者肝酶升高超过正常参考值上限 5 倍, 保肝治疗后恢复正常, 未出现其他相关不良反应。**结论** 大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案治疗 CRAB 感染 HAP 患者的疗效与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案相当, 临床效果确切且医疗费用低。

**【关键词】** 舒巴坦; 碳青霉烯类; 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌; 医院获得性肺炎

**基金项目:** 甘肃省自然科学基金 (1506RJZA219); 甘肃省兰州市科技计划项目 (2020-ZD-100)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.004

## Efficacy evaluation of high-dose sulbactam combined with carbapenems in treatment of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* hospital-acquired pneumonia

Sun Xiaoman<sup>1</sup>, Zhang Liping<sup>1</sup>, Wang Hong<sup>1</sup>, Zhang Yingjie<sup>1</sup>, Li Peijie<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgical Intensive Care Unit, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, the Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Li Peijie, Email: lipeijielanzhou@hotmail.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of high-dose sulbactam combined with carbapenems in the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). **Methods** Forty-two patients with HAP caused by CRAB admitted to the department of neurosurgical intensive care unit (ICU) of Lanzhou University Second Hospital from October 2020 to September 2021 were selected as the research subjects. They were given high-dose sulbactam (8 g/d) combined with carbapenems for treatment, if the above treatment failed, high-dose sulbactam combined with polymyxin B as a salvage treatment. According to difference in carbapenems subtypes, the high-dose sulbactam combined with carbapenems group was subdivided into two subgroups: high-dose sulbactam combined with imipenem subgroup and high-dose sulbactam combined with meropenem subgroup. The efficacy and safety of different combined anti-infection programs were evaluated. **Results** The difference in treatment course between the high-dose sulbactam combined with carbapenems program and high-dose sulbactam combined with polymyxin B salvage therapy was of no statistical significant difference (days:  $10.17 \pm 3.69$  vs.  $11.50 \pm 3.11$ ,  $P > 0.05$ ); There was also no statistical significant difference in treatment course between the high-dose sulbactam combined with imipenem and high-dose sulbactam combined with meropenem subgroup (days:  $9.67 \pm 3.54$  vs.  $10.30 \pm 3.77$ ,  $P > 0.05$ ). The cost of antibiotics in high-dose sulbactam combined with carbapenems program was significantly lower than that in high-dose sulbactam combined with polymyxin B salvage therapy (ten thousands yuan:  $1.08 \pm 0.40$  vs.  $5.70 \pm 1.48$ ,  $P < 0.05$ ), but the cost of antibiotics had no statistical significant difference between the high-dose sulbactam combined with imipenem subgroup and high-dose sulbactam combined with meropenem subgroup (ten thousands yuan:  $0.91 \pm 0.34$  vs.  $1.12 \pm 0.41$ ,  $P > 0.05$ ). The bacterial clearance rate,

clinical effective rate and 28-day all-cause mortality were of no statistically significant differences between high-dose sulbactam combined with carbapenems program and high-dose sulbactam combined with polymyxin B salvage therapy [bacterial clearance rate: 57.1% (24/42) vs. 100.0% (4/4), clinical effective rate: 88.1% (37/42) vs. 100.0% (4/4); 28-day all-cause mortality: 9.52% (4/42) vs. 25.00% (1/4), all  $P > 0.05$ ]; the bacterial clearance rate and clinical effective rate of high-dose sulbactam combined with meropenem subgroup were higher than those of the sulbactam combined with imipenem subgroup [bacterial clearance rates: 60.6% (20/33) vs. 44.4% (4/9), clinical effective rate: 90.9% (30/33) vs. 77.8% (7/9)], however, there were no statistically significant differences between the two subgroups (both  $P > 0.05$ ). In high-dose sulbactam combined with carbapenems program, 14.3% (6/42) patients were detected to have liver enzyme increase more than 5 times of the normal upper limit, which returned to normal after liver preservation treatment and no other related adverse reactions occurred.

**Conclusion** The high-dose sulbactam combined with carbapenems in the treatment of HAP caused by CRAB has similar clinical efficacy to that of high-dose sulbactam combined with polymyxin B therapy; although above both programs of therapy have similar definite clinical effect, the former one has much lower medical costs.

**【Key words】** Sulbactam; Carbapenems; Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*; Hospital-acquired pneumonia

**Fund program:** Natural Science Foundation of Gansu Province of China (1506RJA219); Lanzhou Science and Technology Planning Project of Gansu Province of China (2020-ZD-100)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.004

碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(*carbapenem resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB)由于其强大的耐药能力,对大多数常见抗菌药物均有抗药性,选择相当有限。在仅剩的少数几种敏感抗菌药物中,替加环素的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)不断增加,对耐药菌感染医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)的疗效倍受争议;多黏菌素不仅价格昂贵且不良反应多,对临床疗效有潜在影响,因此,基于舒巴坦的联合抗感染方案仍是临床治疗关注的重点。指南推荐,对多重耐药鲍曼不动杆菌或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染,舒巴坦的剂量必须达到 $\geq 6$  g/d,严重感染甚至可增加至 $9 \sim 12$  g/d<sup>[1]</sup>。目前已有诸多体外研究证实,舒巴坦联合碳青霉烯类对CRAB具有协同效果<sup>[2-3]</sup>,但尚缺乏大规模临床研究证据支持,以大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类的抗感染方案更是缺少临床疗效评价证据。因此,本研究选取CRAB感染HAP确诊病例,探讨以大剂量舒巴坦联合碳青霉烯抗感染方案治疗的临床疗效、预后及安全性,以期为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择2020年10月至2021年9月本院神经外科重症监护病房(intensive care unit, ICU)确诊的CRAB感染HAP患者42例作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和指南》(2018年版)临床诊断标准<sup>[4]</sup>,即胸部X线或CT显示新出现或进展性的浸润影、实变影或磨玻璃影,加上下列3种临床症状中的2种或以上:发热,

体温 $> 38$  °C;有脓性气道分泌物;外周血白细胞计数(white blood cell count, WBC) $> 10 \times 10^9$  /L 或 $< 4 \times 10^9$  /L;③病原学诊断确诊CRAB为致病菌(2次以上痰培养显示纯鲍曼不动杆菌生长或优势生长)<sup>[1]</sup>;④目标性抗感染治疗前72 h内未使用过有效抗菌药物,或曾使用过抗菌药物无效<sup>[5]</sup>。

**1.1.2 排除标准:**①除肺部以外,还合并其他部位感染或多种病原体感染而需要其他抗菌药物治疗;②考虑CRAB为定植或污染;③使用大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类疗程 $< 3$  d或48 h内死亡。

**1.2 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会审查通过(审批号:2020A-195),对患者采取的检测获得过患者或家属知情同意。

**1.3 治疗方法及研究分组:**所有患者均接受大剂量舒巴坦2 g、每日4次(8 g/d)联合碳青霉烯类(美罗培南或亚胺培南1 g、每日3次)抗感染方案,该目标抗感染方案初始治疗失败后调整为大剂量舒巴坦联合多黏菌素B(首次剂量100 mg,维持剂量50 mg、每日2次)挽救治疗。再根据碳青霉烯品种不同分为大剂量舒巴坦联合亚胺培南和大剂量舒巴坦联合美罗培南两个亚组,并根据肌酐清除率调整给药剂量。

**1.4 资料收集:**收集患者临床特征、急性生理学及慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、留取痰标本的方式、药敏试验结果,记录抗菌药物使用疗程、抗菌药物费用,并观察药物安全性及28 d全因病死亡率(以首次痰培养确诊CRAB并目标联合抗感染方案启动日起计算)。

1.5 疗效评价：依据 2014 年国家食品药品监督管理局发布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》评价疗效<sup>[5]</sup>。

1.5.1 临床疗效评价：于治疗结束时初步评价，治疗结束后 7 ~ 14 d 进行最终评价。分为临床治愈和无效，如果患者在治疗结束后评价时或之前出现症状体征的恶化或临床复发，则认为是临床无效；如果患者在治疗结束评价后出现症状体征的恶化或临床复发，则认为是临床治愈；如果患者临床改善但需要调整抗感染方案则为无效，否则为治愈。

1.5.2 微生物疗效评定：细菌学疗效分为清除、假定清除、未清除及假定未清除。清除为治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌；假定清除为症状体征的消失使得可培养的材料无法获取（如痰液、皮肤脓液或分泌物），或获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强，则认为细菌学结果为假定清除；未清除为治疗后来自原感染部位的标本中仍然能培养出原感染的致病菌；假定未清除为对于被判断是临床无效的患者，在培养未进行或不可能进行的情况下，可假定致病菌未清除。为了分析的需要，清除和假定清除合并计算清除率，未清除和假定未清除合并计算未清除率。

1.5.3 安全性评估：除临床常见抗菌药物不良反应外，还需注意以下几个方面：① 舒巴坦大剂量给药可出现高钠血症，舒巴坦和碳青霉烯合用对肝脏的损伤可能叠加；② 多黏菌素 B 相关神经毒性、呼吸抑制、皮肤损害、肾毒性等。

1.6 统计学处理：使 SPSS 22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用 *t* 检验；计数资料以例 (%) 表示，采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征：共纳入 42 例确诊 CRAB 感染的 HAP 患者，其中男性 37 例，女性 5 例；年龄 21 ~ 73 岁，平均 (52.60 ± 13.59) 岁。原发病：脑血管病 23 例，重型颅脑损伤 15 例，脑肿瘤 3 例，面肌痉挛 1 例。35 例接受了颅脑手术，机械通气 40 例（并发气胸 2 例）。基础慢性疾病：高血压 22 例，糖尿病 2 例，10 例合并呼吸系统疾病〔慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺气肿、哮喘〕，5 例合并心血管疾病，3 例合并慢性肾衰竭。感染相关严重并发症：脓毒性休克 7 例 (16.7%)，急性肾损伤 3 例 (7.1%)，急性呼吸窘迫综合征 (acute

respiratory distress syndrome, ARDS) 1 例 (2.4%)。

2.2 标本来源及药敏结果 (表 1)：42 例患者均送检下呼吸道标本，气管插管内抽吸物 19 例，经气管套管肺泡灌洗液 23 例，均为合格标本。标本鉴定使用法国梅里埃 VITEK MS 全自动质谱分析系统，法国梅里埃 VITEK Compact 全自动系统进行药敏试验，参照美国临床实验室标准化委员会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 标准 (2017 版) 进行制定。结果显示，目标性抗感染治疗前分离的 42 株鲍曼不动杆菌对头孢哌酮 / 舒巴坦敏感 11 株，中介 8 株，耐药 23 株；对亚胺培南均耐药；对美罗培南敏感 1 株；对多黏菌素敏感 40 株 (MIC 为 0.5 mg/L)，耐药 2 株 (MIC 为 16 mg/L)；对替加环素敏感 39 株 (其中 31 株 MIC 2 mg/L)，中介 2 株，耐药 1 株。

表 1 42 株鲍曼不动杆菌药敏结果

药物	MIC (mg/L)							敏感度 [株 (%)]			
	0.5	1	2	4	8	16	32	64	敏感株	中介株	耐药株
头孢哌酮 / 舒巴坦 (2 : 1)						11	8	23	11 (26.2)	8 (19.0)	23 (54.8)
亚胺培南						2	40		0 (0)	0 (0)	42 (100.0)
美罗培南			1				41		1 (2.4)	0 (0)	41 (97.6)
阿米卡星									4 (10.0)	5 (12.5)	31 (77.5)
左氧氟沙星		1		6	35				1 (2.4)	6 (14.3)	35 (83.3)
复方磺胺甲噁唑									23 (54.8)	0 (0)	19 (45.2)
多黏菌素		40				2			40 (95.2)	0 (0)	2 (4.8)
米诺环素		2	3	24	13				5 (11.9)	24 (57.1)	13 (31.0)
替加环素	2	6	31	2	1				39 (92.8)	2 (4.8)	1 (2.4)

2.3 采用不同联合抗感染方案治疗患者 APACHE II 评分、抗菌药物使用疗程、抗菌药物费用比较 (表 2)：初始采用大剂量舒巴坦联合碳青霉烯抗感染治疗的 42 例患者中 5 例失败，其中 4 例转为大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗。再根据碳青霉烯药物种类不同分为大剂量舒巴坦联合亚胺培南 (9 例，其中 2 例失败) 和大剂量舒巴坦联合美罗培南 (33 例，其中 3 例失败) 两个亚组。不同联合抗感染方案患者 APACHE II 评分比较差异无统计学意义 (均 *P* > 0.05)，有可比性。大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案与大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案的疗程相当 (*P* > 0.05)。亚组情况，与大剂量舒巴坦联合亚胺培南方案比较，大剂量舒巴坦联合美罗培南方案疗程差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案抗菌药物费用明显低于大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案 (*P* < 0.05)，亚组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.4 疗效及预后评价 (表 2)：大剂量舒巴坦联合碳

表 2 不同抗感染药联合治疗方案患者 APACHE II 评分、抗菌药物使用疗程、抗菌药物费用、疗效评价、28 d 全因病死率的比较

联合方案	例数 (例)	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	抗菌药物使用 疗程(d, $\bar{x} \pm s$ )	抗菌药物费用 (万元, $\bar{x} \pm s$ )	细菌清除率 [% (例)]	治疗有效率 [% (例)]	28 d 全因病死率 [% (例)]
大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类	42	23.17 ± 6.24	10.17 ± 3.69	1.08 ± 0.40	57.1 (24)	88.1 (37)	9.52 (4)
大剂量舒巴坦联合亚胺培南	9	22.44 ± 3.50	9.67 ± 3.54	0.91 ± 0.34	44.4 (4)	77.8 (7)	0 (0)
大剂量舒巴坦联合美罗培南	33	23.36 ± 6.82	10.30 ± 3.77	1.12 ± 0.41	60.6 (20)	90.9 (30)	9.09 (3)
大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B	4	19.00 ± 2.94	11.50 ± 3.11	5.70 ± 1.48	100.0 (4)	100.0 (4)	25.00 (1)
$t/\chi^2$ 值		1.312 0	0.698 0	16.180 0	2.816 0	0.534 0	0.903 0
$P$ 值		0.196 0	0.489 0	<0.000 1	0.093 0	0.465 0	0.342 0

青霉烯类方案与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗方案比较无论是细菌清除率、治疗有效率还是 28 d 全因病死率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。亚组分析,大剂量舒巴坦联合美罗培南方案细菌清除率、治疗有效率均高于大剂量舒巴坦联合亚胺培南方案,但差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 28 d 全因病死率比较差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.5 药物安全性评价:**大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案治疗期间均观察到不同程度的肝酶升高,其中 6 例(14.3%)患者丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)超过正常参考值上限的 5 倍,所有肝酶异常患者均未调整抗感染治疗方案,给予双环醇等降酶保肝药物后均恢复正常,无大剂量舒巴坦钠相关高钠血症患者。大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案治疗患者均未观察到相关不良反应。

### 3 讨论

CRAB 常用治疗策略是以舒巴坦、替加环素、多黏菌素为基础的联合抗感染方案,后两种抗菌药物通常被视为难治性 CRAB 感染的挽救性选择,当前可选择的有效对抗 CRAB 的药物非常有限,CRAB 防控问题显得异常棘手。因此,以舒巴坦及其合剂为基础的联合方案具有重要的临床价值。但在过去 10 年里鲍曼不动杆菌临床分离株的舒巴坦 MIC 稳步增加<sup>[6]</sup>。舒巴坦通过抑制细菌对  $\beta$ -内酰胺酶的水解起到保护  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的作用,具有时间依赖性,大剂量给药可提高有效血药浓度大于 MIC 的时间( $\%T > MIC$ )<sup>[7]</sup>,这是舒巴坦联合  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物达到体内疗效的药代动力学基础。已有多项研究评价大剂量氨苄西林/舒巴坦治疗危重患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染 HAP<sup>[8-9]</sup>,舒巴坦剂量增加至 6~12 g/d,临床有效率可达到 65%左右,且无重大不良反应发生。头孢哌酮/舒巴坦(2:1)是国内临床最常用的经典组合,然而头孢哌

酮相关不良反应直接限制了大剂量舒巴坦的使用。鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药的机制复杂多样<sup>[10]</sup>,我国以产 D 类苯唑西林酶(oxacillinase, OXA)为主<sup>[11]</sup>,其中 OXA-23、OXA-51 基因型检出率最高,舒巴坦能不可逆结合 OXA,使碳青霉烯类抗菌药物免于水解,发挥其原有的抗菌作用。关于舒巴坦联合碳青霉烯类对抗 CRAB 的体外协同效果早有报道<sup>[2-3]</sup>,但药物对细菌的亲合力及药物肺组织渗透力等因素不同,使得体外与临床研究相关性存在一定差异,体外研究对临床治疗的指导作用非常有限。

本研究鉴定的 CRAB 菌株药敏结果显示,头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 54.8%,中介 19.0%,常规剂量舒巴坦方案根本无法达到有效的临床疗效。替加环素的敏感率虽然较高,但 MIC 2 mg/L 的菌株占比高达 73.8%,该药抗菌活性与 MIC 密切相关,提高受试者工作特征曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)/MIC 比值需要大剂量替加环素,且对复杂腹腔感染替加环素 AUC 24 h/MIC 比值  $\geq 6.69$  最接近药效学目标值( $>6.69$ ),更适合治疗腹腔感染<sup>[12]</sup>。多黏菌素对 CRAB 仍保持较强体外活性, MIC 0.5 mg/L 菌株占 95.2%,但同时也看到 2 例多黏菌素耐药菌株的出现,异质性耐药会导致更多治疗失败。CRAB 治疗面临诸多困难,大剂量足疗程联合治疗仍是取得这类耐药菌抗感染成功的基本原则。

本研究纳入的 42 例 CRAB 感染 HAP 患者 APACHE II 评分较高,病情较重,治疗难度较大,目标性抗感染治疗均采用大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类方案,疗程平均在 10 d 左右,与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗方案的疗程相当,并没有延长患者抗感染疗程。观察大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类的疗效,37 例患者临床表现与胸部 CT 检查明显改善,治疗有效率达 88.1%,细菌清除率 57.1%,28 d 全因病死率 9.52%,通过与大剂量舒巴

坦联合多黏菌素 B 挽救治疗比较证实,大剂量舒巴坦联合碳青霉烯治疗方案与大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 挽救治疗 CRAB 感染 HAP 的临床疗效相当,治疗效果确切,在细菌清除率及 28 d 全因病死亡率方面亦差异无统计学意义。本研究大剂量舒巴坦联合碳青霉烯类的临床治愈率比文献报道更高, Betrosian 等<sup>[8-9]</sup>报告的大剂量氨苄西林/舒巴坦(舒巴坦:9 g/d 和 12 g/d)治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染呼吸机相关性肺炎患者的临床有效率为 66.7% 和 69.2%,显然大剂量舒巴坦联合碳青霉烯方案对 CRAB 感染 HAP 有更好的疗效。本研究亚组分析显示,大剂量舒巴坦联合美罗培南方案临床有效率和细菌清除率均明显高于大剂量舒巴坦联合亚胺培南方案,但差异均无统计学意义,这与目前体外研究的结果不一致。在 Ji 等<sup>[13]</sup>的体外研究中,舒巴坦联合碳青霉烯类对耐药鲍曼不动杆菌除具有协同作用外,以美罗培南为基础的联合方案疗效高于亚胺培南、比阿培南联合。分析可能与本研究患者均来自神经外科 ICU,考虑到亚胺培南的致癫痫作用,医师优选美罗培南联合方案,大剂量舒巴坦联合美罗培南方案患者明显多于大剂量舒巴坦联合亚胺培南,结果可能存在偏倚。在上述相当疗程、同等疗效下,大剂量舒巴坦联合碳青霉烯方案抗菌药物费用却明显少于大剂量舒巴坦联合多黏菌素 B 方案,平均来看抗菌药物费用节省在 30 000 元以上,大剂量舒巴坦联合碳青霉烯方案在经济学方面更具有绝对优势,多黏菌素 B 价格昂贵也是造成这种差异的主要原因。另外,两种方案患者均观察到不同程度的可逆性肝酶升高,所有患者均未出现严重不良反应,大剂量舒巴坦具有良好的耐受性及安全性。分析 5 例大剂量舒巴坦联合碳青霉烯初始目标性治疗失败的患者,头孢哌酮/舒巴坦 MIC 均为 64 mg/L,而全部 42 例入组病例中头孢哌酮/舒巴坦 MIC  $\geq$  64 mg/L 患者比例竟高达 54.8%, CRAB 对抗菌药物的 MIC 与联合治疗疗效密切相关,当舒巴坦 MIC  $\geq$  8 mg/L 时治疗失败率是明显升高的,对这部分患者如何优化舒巴坦及碳青霉烯类给药方案是临床必须回答的问题。一项纳入 12 例健康志愿者来评估不同剂量舒巴坦方案在 MIC 各种范围内达到目标药效学概率(probability of target attainment, PAT)  $\geq$  90% 的药代动力学研究证实: MIC 值为 2、4、8 mg/L,舒巴坦用量分别为 3、6、9 g/d 时达到显著抗菌效果;对于高 MIC,每 8 h 输

注 3 g 舒巴坦并连续输注 4 h 的方案被推荐,然而,提高舒巴坦剂量至 12 g/d 连续给药并未达到更高 PTA<sup>[7]</sup>。同增加剂量来达到更高 %T > MIC 一样,对于时间依赖性抗菌药物而言,延长输注时间方案达到目标 %T > MIC 的概率高于 1 h 方案,甚至认为延长时间是比剂量增加更有效的策略,美洛培南延长输注疗效也已验证<sup>[14]</sup>。

本研究存在以下局限性:①样本量有限,对结果的解释应谨慎;②神经重症患者可能存在呼吸中枢受损的情况,混杂因素较多,未对机械通气时间、入住 ICU 时间等进行比较分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 周华, 周建英, 俞云松. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16 (1): 26-29. DOI: 10.7507/1672-2531.20160006.
- [2] Marie MA, Krishnappa LG, Alzahrani AJ, et al. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2015, 15 (4): 24-29. DOI: 10.17305/bjbm.2015.526.
- [3] 周梦兰, 王瑶, 程敬伟, 等. 5 种抗菌药物与舒巴坦对临床分离鲍曼不动杆菌体外联合药敏试验 [J]. 临床检验杂志, 2018, 36 (1): 22-24. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.01.06.
- [4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [5] 《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 (9): 844-856. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.09.030.
- [6] Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (12): 2057-2075. DOI: 10.1007/s00134-015-4079-4.
- [7] Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, et al. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (7): 3441-3444. DOI: 10.1128/AAC.00342-13.
- [8] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39 (1): 38-43. DOI: 10.1080/00365540600951184.
- [9] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. J Infect, 2008, 56 (6): 432-436. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.04.002.
- [10] 李茜, 李智, 曲彦, 等. 对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌外膜蛋白表达及其分子流行病学研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 25 (7): 611-615. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.07.014.
- [11] 陶浚玲, 刘颖, 汪颖, 等. 神经重症患者术后鲍曼不动杆菌颅内感染的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (2): 244-247. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.029.
- [12] Ambrose PG, Meagher AK, Passarell JA, et al. Application of patient population-derived pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to tigecycline breakpoint determination for staphylococci and streptococci [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63 (2): 155-159. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.011.
- [13] Ji J, Du X, Chen Y, et al. *In vitro* activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem, panipenem or cefoperazone against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41 (4): 400-401. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.12.014.
- [14] 王振红, 单梯超, 刘宇, 等. 美罗培南 3 h 和 30 min 输注给药治疗重症监护病房患者医院获得性肺炎的随机对照临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 644-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.008.

(收稿日期: 2021-10-12)