

莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦治疗严重脓毒症或脓毒性休克的临床观察

宋 玮*, 杨万杰, 徐 萍[#](天津市第五中心医院, 天津 300450)

中图分类号 R631⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4540-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.10

摘要 目的:比较莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦与单用美罗培南治疗严重脓毒症或脓毒性休克的临床效果。方法:将91例在重症监护病房(ICU)治疗的、符合严重脓毒症或脓毒性休克标准的患者随机分为观察组(46例)和对照组(45例),观察组患者给予静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦和莫西沙星治疗,对照组患者给予静脉滴注美罗培南治疗。两组患者的疗程均为7~14 d。两组患者均于治疗前、治疗后、治疗第21天或脱离ICU时分别开展临床、微生物和实验室检查。比较两组患者治疗前后的器官衰竭程度、中位退热时间、细菌学疗效、死亡率、患者住ICU和住院天数以及不良反应的发生情况。结果:两组患者的序贯器官衰竭(SOFA)评分、中位退热时间和细菌清除率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者的28 d和90 d内死亡率、住ICU和住院天数及呼吸系统SOFA分项得分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦临床疗效确切,可以降低严重脓毒症或脓毒性休克患者的死亡率,并能缩短住ICU和住院的时间。

关键词 莫西沙星;头孢哌酮/舒巴坦;联合治疗;严重脓毒症;脓毒性休克

Clinical Research of Moxifloxacin Combined with Cefoperazone/Sulbactam in the Treatment of Sepsis Complicating with Multiple Organ Dysfunction

SONG Wei, YANG Wan-jie, XU Ping(Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of moxifloxacin combined with cefoperazone/sulbactam vs. meropenem alone in the treatment of sepsis complicating with multiple organ dysfunction. METHODS: 91 patients treated in the intensive care unit, in line with standard severe sepsis or septic shock, were randomly divided into observation group (46 cases) and control group (45 cases). Observation group was given intravenous drip of cefoperazone/sulbactam and moxifloxacin; control group was given intravenous drip of meropenem. Treatment course of 2 groups lasted for 7-14 days. Clinical test, microbiological test and laboratory test were performed in both groups before treatment, after treatment, on 21st day of treatment, or discharged from the intensive care unit. The degree of organ failure, median fever clearance time, bacteriological efficacy, mortality, hospital stay of patients in the ICU and hospital as well as the incidence of adverse drug reactions were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: The sequential organ failure (SOFA) score, median fever clearance time and bacterial clearance rate had no statistical significance ($P>0.05$); there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). There were statistical significances in mortality within 28 d and 90 d, length of stay in the ICU and hospital, respiratory SOFA score between 2 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Moxifloxacin combined with cefoperazone/sulbactam is effective and can reduce the mortality of patients with severe sepsis and shorten the length of hospital stay.

KEY WORDS Moxifloxacin; Cefoperazone/sulbactam; Combination therapy; Severe sepsis; Organ dysfunction

脓毒症(Sepsis)是细菌感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是感染、休克、创伤、烧伤等临床危重症者的严重并发症之一,也是诱发脓毒性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因。早期不当的抗菌药物治疗可增加中性粒细胞减少性发热患者和重症脓毒症患者的发病率和死亡率^[1-2]。为提高抗菌药物治疗的合理性,近期《国际脓毒症治疗指南》建议采用针对革兰阴性菌的经验性联合靶向治疗脓毒症,尤其适用于疑似假单胞菌感染的脓症患者;并在治疗初始时使用对可疑病原菌(细菌或真菌)有活性,并且能够穿透进病灶的一种或几种抗菌药物,以防止出现细菌耐药^[3]。为比较联合治疗和单药治疗的效果,笔者采用莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦对患脓毒症合并MODS

(严重脓毒症)或脓毒性休克的患者进行经验性治疗,并与单用美罗培南进行比较,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2011年1月—2012年12月期间入住我院重症监护室(ICU)并符合诊断标准的91例患者为研究对象,采用抛硬币法将入选患者随机分为观察组($n=45$)和对照组($n=46$)。

1.2 纳入标准

按照严重脓毒症和脓毒性休克的诊断标准进行诊断^[4]。(1)脓毒症:由已证明或疑似的感染引起的SIRS,并符合以下两项及以上特征者:①体温 >38.0 °C或 <36 °C;②心率 >90 次/min;③呼吸频率 >20 次/min或二氧化碳分压 <32 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);④外周血白细胞计数 $>12\times 10^9$ L⁻¹或 $<4\times 10^9$ L⁻¹(>1 200 μ L⁻¹或 <4 000 μ L⁻¹或未成熟粒细胞 $>10\%$)。(2)严重脓毒症:合并MODS的脓毒症。(3)脓毒性休克:脓症患者出现以低血压为特征的急性循环衰竭状态,即收缩压

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: zihong36@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:022-65665513

<90 mm Hg 或收缩压减少 >40 mm Hg; 平均动脉压 <60 mm Hg; 毛细血管再充盈试验结果 >2 s; 四肢厥冷或皮肤花斑; 尿量减少。本研究方案经医院伦理委员会批准, 所有患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.3 排除标准

(1) 孕期或哺乳期妇女; (2) 年龄 <18 岁; (3) 恶性肿瘤晚期、系统性红斑狼疮或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者; (4) 器官移植术后患者; (5) 严重慢性心、肝、肺、肾、凝血等器官/系统疾病患者; (6) 治疗未超过 72 h 死亡或出院者; (7) 入组前 4 周内和 48 h 内分别使用喹诺酮或具有抗假单胞菌作用的 β -内酰胺类抗菌药物的患者; (8) 根据药品说明书对研究药物有禁忌的患者; (9) 即将死亡或停止生命维持治疗的患者。

1.4 治疗方法

两组患者的基础治疗相同, 在发热过高时酌情使用物理降温, 并注意维持水、电解质平衡和及时处理并发症。观察组患者静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦(辉瑞制药有限公司) 2 g, q12 h+莫西沙星(拜耳医药保健有限公司) 400 mg, qd; 对照组患者静脉滴注美洛培南(深圳海滨制药有限公司) 2 g, q12 h。两组患者疗程均为 7~14 d。

1.5 观察指标

治疗前、后, 治疗第 21 天或脱离 ICU 时分别对两组患者开展临床、微生物和实验室检查, 观察指标: (1) 两组患者的器官衰竭程度采用平均序贯器官衰竭(SOFA)评分进行评价, 即按每位患者在 ICU 停留时的每日 SOFA 评分均值进行计算, 6 个器官/系统的 SOFA 每个分项得分 0~4 分, 总分为 0~24 分, 分数越高表明器官功能衰竭越严重; (2) 中位退热时间; (3) 细菌学疗效; (4) 28 d 或随访 90 d 内任何原因的死亡率; (5) 患者住 ICU 和住院的天数; (6) 药物不良反应的发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 采用 *t* 检验法、 χ^2 或 Fisher 确切概率法进行统计学分析; 统计检验均采用双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

治疗前, 两组患者的年龄、性别、病情严重程度、实验室检查结果、基础疾病以及感染源和感染部位等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 详见表 1 (表中, “其他”包括外科手术部位、颅内和深静脉等部位感染)。

2.2 两组患者病原菌检出情况比较

革兰阳性菌中甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌为最常见的病原体, 革兰阴性菌中以大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌多见, 仅 1 例患者(观察组)的假单胞菌属血培养呈阳性。91 例患者在治疗前共分离出病原菌 165 株, 血培养检出 51 株, 血培养阳性率为 30.91%, 其中观察组和对照组血培养阳性率分别为 31.65% (25/79) 和 30.23% (26/86), 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

2.3 两组患者 SOFA 评分、死亡率、住 ICU 和住院天数比较

观察组患者的 SOFA 评分均值为 8.0 分, 对照组为 7.8 分, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而两组在呼吸系统 SOFA 分项得分方面比较 (2.5 vs. 2.3), 差异则有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在 28 d 或 90 d 内的死亡率、住 ICU 和住院天数等指标方面比较, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

2.4 两组患者中位退热时间及细菌学疗效比较

表 1 两组患者一般资料比较 [例 (%)]

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups [case (%)]

项目	对照组(45例)	观察组(46例)
平均年龄,岁	62.1(18.2)	60.8(19.6)
性别		
男性	26(57.8)	25(54.3)
女性	19(42.2)	21(45.6)
平均SOFA评分,分	9.87	9.56
实验室检查		
白细胞计数, $\times 10^9 L^{-1}$	14 870	15 210
C反应蛋白, mg/L	210.0	218.0
人降钙素原, ng/ml	7.10	7.56
白蛋白, g/dl	2.5	2.4
乳酸, mg/dl	22.7	24.0
肌酐, mg/dl	1.2	1.3
肌酐清除率, ml/min	52	50
基础疾病		
糖尿病	12(26.7)	11(23.9)
慢性阻塞性肺疾病	4(8.9)	4(8.70)
心脑血管疾病	7(15.56)	8(17.39)
肝肾功能不全	10(22.22)	11(23.91)
癌症	11(24.44)	12(26.09)
免疫抑制	4(8.89)	3(7.50)
感染源		
社区获得性	22(49.82)	23(50.72)
院内感染	23(50.18)	23(48.92)
入组时感染情况		
微生物确诊	17(37.78)	16(34.78)
临床证据	28(62.22)	30(65.22)
感染部位		
肺部	19(42.22)	19(41.30)
其他呼吸道	3(6.67)	4(8.70)
腹部	17(37.78)	19(41.30)
泌尿生殖系统	4(8.89)	3(6.52)
骨骼或软组织	3(6.67)	2(4.35)
手术切口	3(6.67)	2(4.35)
原发性菌血症	1(2.22)	2(4.35)
其他	3(6.67)	2(4.35)

观察组和对照组患者的中位退热时间分别为 7 d 和 8 d; 细菌清除率分别为 84.78% 和 82.22%, 两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4 [细菌清除率 = (清除例数 + 部分清除例数) / 总例数 $\times 100\%$]。

2.5 不良反应

观察组患者发生不良反应 3 例, 治疗组出现恶心、纳差 1 例, 白细胞减少和肝脏转氨酶轻度升高 1 例, 皮疹 1 例; 对照组患者发生不良反应 3 例, 分别为出现精神症状 1 例, 皮疹 2 例。两组患者不良反应均较轻微, 停药后症状可消失。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究对 45 例严重脓毒症或脓毒性休克的患者进行头孢哌酮/舒巴坦联合莫西沙星的经验性治疗, 并与单用美洛培南进行比较, 结果表明, 在 SOFA 评分均值、中位退热时间及细菌学疗效等指标方面, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是, 两组患者的 28 d 和 90 d 内死亡率、住 ICU 和住院天数及呼吸系统 SOFA 分项得分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明联合抗感染治疗可以降低严重细菌感染患者的死

表2 两组患者的病原菌检出情况比较(例)

Tab 2 The detection of pathogenic bacteria in 2 groups (case)

病原菌	对照组(45例)		观察组(46例)	
	全部标本	血培养阳性	全部标本	血培养阳性
革兰阳性菌	34	12	38	15
金黄色葡萄球菌	9	5	10	7
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	2	1	3	1
凝固酶阴性葡萄球菌	5	3	4	3
耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌	2	1	3	1
肺炎链球菌	2	0	3	1
肠球菌	7	1	6	0
其他链球菌	5	1	6	1
其他	2	0	3	1
革兰阴性菌	44	12	34	9
大肠埃希菌	8	4	7	3
肺炎克雷伯菌	7	1	6	1
变形杆菌	4	0	2	0
阴沟肠杆菌	2	1	3	0
铜绿假单胞菌	3	0	2	1
沙雷氏菌	1	0	1	0
枸橼酸杆菌	2	0	1	0
鲍曼不动杆菌	11	5	9	4
流感嗜血杆菌	1	0	0	0
其他杆菌属	2	0	1	0
其他	3	1	2	0
真菌	8	2	7	1
白色念珠菌	4	1	4	1
其他念珠菌	3	1	2	0
其他	1	0	1	0
合计	86	26	79	25

表3 两组患者SOFA评分、死亡率、住ICU和住院天数比较

Tab 3 Comparison of SOFA, mortality, length of stay in ICU and hospital between 2 groups

项目	对照组(45例)	观察组(46例)
SOFA总分,分	8.0	7.8
分项SOFA评分,分		
心血管	2.0	2.0
呼吸系统	2.3	2.5
凝血系统	0.4	0.3
肾	0.5	0.4
肝	0.1	0
中枢神经系统	0.8	0.9
28 d死亡率,例(%)	13(28.9)	10(21.7)
90 d死亡率,例(%)	18(42.2)	16(34.8)
住ICU天数,d	9	7
住院天数,d	24	20

表4 两组患者中位退热时间及细菌学疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of median fever clearance time and bacterial efficacy between 2 groups[case(%)]

项目	对照组(45例)	观察组(46例)
中位退热天数,d	8	7
细菌清除率	37(82.22)	39(84.78)
清除	31(68.89)	32(69.57)
部分清除	6(13.33)	7(15.21)
未清除	5(11.11)	5(10.87)
替换	1(2.22)	0(0)
再感染	2(4.44)	2(4.35)

亡率,缩短住ICU和住院时间。

近年来,不少对心内膜炎、革兰阴性菌血症和中性粒细胞减少性脓毒症的研究以及动物模型试验结果都支持采用适当的抗菌药物联合治疗,可起到相关协同抑菌的作用^[5]。也有多项研究结果显示,脓毒性休克患者28 d内死亡率和ICU死亡率的下降均与联合用药治疗相关;联合用药的疗法还可能增加脱离呼吸机与加压/肌力收缩药物的天数,并可大幅度减少ICU停留时间^[6]。但是,最近的两项针对联合用药疗效的Meta分析发现,联合用药的获益似乎仅限于严重脓毒症或脓毒性休克患者,并且以β内酰胺类抗菌药物为基础,联合氨基糖苷类、喹诺酮类或大环内酯类抗菌药物的方案^[7-9]。

本研究观察组的中位退热时间为8 d,而对照组为7 d,表明早期给予联合使用抗菌药物,严重脓毒症或脓毒性休克患者的退热时间更短。本研究还发现,严重脓毒症或脓毒性休克最常见的感染部位主要是肺部、腹腔、泌尿系统等,血培养阳性率为30.91%。这也与相关文献报道一致^[9]。

本研究将莫西沙星联合头孢哌酮/舒巴坦用于严重脓毒症或脓毒性休克感染的治疗,在降低死亡率、缩短住ICU和住院天数方面取得了满意的效果,可为临床严重脓毒症或脓毒性休克感染治疗提供参考。

参考文献

- [1] Harbarth S, Garbino J, Pugin J, *et al.* Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis [J]. *Am J Med*, 2003, 115(7):529.
- [2] 张春燕,刘洋,冯婉玉.中西医结合方案治疗脓毒症的Meta分析[J].中国药房,2013,24(15):1414.
- [3] 周荣斌,周高速,郭凯.2008年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南简读[J].中国急救医学,2008,28(3):226.
- [4] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):125.
- [5] Bouza E, Muñoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections[J]. *Med Clin North Am*, 2000, 84(6):1357.
- [6] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, *et al.* A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(8):1651.
- [7] Kumar A, Zarychanski R, Light B, *et al.* Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(9):1773.
- [8] Kumar A, Zarychanski R, Light B, *et al.* Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(9):1773.
- [9] Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, *et al.* Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(1):88.

(收稿日期:2013-08-18 修回日期:2013-09-25)