

三例重症乙型流感合并金黄色葡萄球菌感染患者的抗感染药物治疗

陈玥¹, 黄絮², 孔旭东¹, 李朋梅^{1*}

1. 中日友好医院 药学部, 2. 呼吸与危重症医学科, 北京 100029

【摘要】重症乙型流感合并金黄色葡萄球菌死亡率高, 抗感染药物治疗方案尚未有充分研究和探讨。本文通过3例重症乙型流感合并金黄色葡萄球菌感染患者的药物治疗方案和药学监护过程, 讨论该类疾病的方案制定和药学监护要点。3例患者均合并多脏器损伤、使用体外生命支持设备, 针对流感病毒选择了奥司他韦或联合巴洛沙韦; 针对金黄色葡萄球菌选择了头孢唑林/万古霉素和利奈唑胺的联合方案, 治疗成功2例。临床药师根据循证医学证据和患者个体情况, 对重症流感患者进行个体化药学监护, 改善了患者的预后。

【关键词】重症流感; 金黄色葡萄球菌; 曲霉菌感染; 药学监护; 治疗药物监测

【中图分类号】 R978; R969. 3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0083-04

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2022. 10. 015

Pharmaceutical care of three cases of severe influenza B complicated with *Staphylococcus aureus* infection

CHEN Yue¹, HUANG Xu², KONG Xu-dong¹, LI Peng-mei^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Severe influenza B combined with *Staphylococcus aureus* infection has a high mortality rate, and the optimal anti-infective drug treatment has not been fully studied. All the three patients in this study were complicated with multiple organ injuries and used extracorporeal organ support equipment. For influenza virus, Oseltamivir or combined with Baloxavir were selected; for *Staphylococcus aureus*, Cefazolin/Vancomycin and Linezolid were administered. Two patients were cured. Clinical pharmacists designed anti-infective drug regimens and individualized pharmaceutical care for these patients based on evidence, which improved the patients' prognosis.

【Key words】 severe influenza; *Staphylococcus aureus*; aspergillus infection; pharmaceutical care; therapeutic drug monitoring

流感是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 大多数为自限性, 但部分患者病情进展极快并发展为重症流感, 导致免疫抑制、呼吸衰竭、合并多脏器损伤, 甚至死亡^[1]。部分研究发现既往体健的青壮年患者重症流感后进展极快, 发生感染诱导的细胞因子风暴^[2], 极易合并/继发细菌真菌感染^[3], 特别是合并金黄色葡萄球菌感染的患者, 死亡率高^[4]。本文汇总了中日友好医院呼吸与危重症医学科监护室于2021—2022年流感季收治的重症乙型流感合并金黄色葡萄球菌感染的患者资料, 共计3例, 针对药物治疗方案

和药学监护进行讨论, 以期临床合理用药、改善患者预后提供一定的参考。

1 病例介绍

患者1, 男, 33岁, 既往体健。因发热、咳嗽3 d, 呼吸困难伴胸痛1 d于2021年10月28日入院。诊断为重症社区获得性肺炎及脓毒性休克。使用奥司他韦、万古霉素、利奈唑胺、伏立康唑治疗。支气管镜灌洗液(bronchoalveolar lavage, BALF)病原学回示

基金项目: 北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金(YWJKJHKYJJ-B19046HN)

*通信作者: 李朋梅, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 个体化药物治疗。E-mail: lipengmei@yeah.net

为乙型流感病毒及甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA),血培养为MSSA。停用万古霉素,改为头孢唑林2 g每8 h一次。后因氧合指数快速下降给予体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持治疗。因凝血功能障碍及血小板严重下降,反复输注血浆及血小板。因急性肾功能损伤,给予连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)治疗。后期出现严重肝功能异常及高胆红素血症,给予胆红素吸附治疗。于2021年11月10日复查CT考虑脑出血及脑脓肿,双肺严重感染,左侧胸腔积液,BALF二代测序(next generation sequencing, NGS)检出大量烟曲霉,考虑侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)。2021年11月11日再次出现感染性休克,经积极治疗无法纠正,自动出院。

患者2,男,27岁,既往病史:1型糖尿病;先天性肾缺如;先天性多囊肾。因“咳嗽咳痰6 d,发热伴呼吸困难3 d”于2021年12月27日以重症肺炎收入院。使用万古霉素、头孢唑林、利奈唑胺、奥司他韦、伏立康唑治疗。12月28日血培养结果显示MSSA,BALF病原回示乙型流感病毒及MSSA,停用万古霉素、利奈唑胺。入院时肾功能轻度异常,住院期间出现药物相关性肾损伤并行CRRT,头孢唑林从2 g每8 h一次调整至1 g每8 h一次,后肾功能好转。经抗感染治疗后,2022年1月7日复查乙型流感病毒转阴,多次血培养转阴。于2022年1月11日治疗好转出院,出院后继续使用头孢曲松7 d后停药。

患者3,女,24岁,既往体健。因“咽痛4 d,发热2 d”于2022年1月9日入院。诊断为重症肺炎、脓毒性休克、多脏器功能不全。使用奥司他韦、巴洛沙韦、万古霉素、头孢唑林、利奈唑胺、伏立康唑治疗。2022年1月12日BALF下一代测序(next generation sequencing, NGS)回报:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及乙型流感病毒,停用头孢唑林。2022年1月17日BALF细菌培养铜绿假单胞菌,因药物过敏选择氨曲南联合阿米卡星治疗。2022年1月26日考虑肺脓肿、脓气胸粘连,于次日行胸腔镜下胸腔粘连松解术+胸腔镜下脓胸清除术。2022年1月19日起多次血培养及

BALF细菌培养均为铜绿假单胞菌,未再培养出MRSA,2022年1月29日连续2次乙型流感病毒核酸检测阴性。2022年2月7日复查胸部CT,肺部病灶较前吸收,患者病情稳定,于2022年2月9日转入普通病房继续抗铜绿假单胞菌治疗和康复治疗,并于2022年3月17日治愈出院。

2 治疗经过

临床药师对3例患者进行药物治疗方案建议和全程治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)。流感的治疗均选择奥司他韦75 mg每12 h一次口服,临床药师对患者3巴洛沙韦用药方案提出了意见,建议40 mg,第1、4、7日给药。针对金黄色葡萄球菌,医师通常经验性选择万古霉素治疗,临床药师建议经验性联合头孢唑林,并加用利奈唑胺。在得到药敏试验结果后,针对MSSA选择头孢唑林联合利奈唑胺;针对MRSA选择万古霉素联合利奈唑胺。临床常规预防曲霉感染,选择伏立康唑,但除患者1外,均无曲霉菌病原学培养结果,仅有高危因素、生物标志物升高和影像学可疑,后期在临床药师的建议下,无曲霉菌感染证据的患者及时停药。在继发院内感染方面,患者1未找到金黄色葡萄球菌之外的病原体,但患者后期极其危重,仍加用多种抗革兰阴性菌药物针对可能存在的院内获得性多重耐药菌感染;患者2未继发院内感染;患者3继发铜绿假单胞菌肺炎和血流感染,由于患者对头孢他啶和哌拉西林钠他唑巴坦钠均出现严重皮疹,在左氧氟沙星疗效不佳后,临床药师建议选择氨曲南和阿米卡星治疗。所有患者均在药师的监护下对万古霉素、利奈唑胺、伏立康唑和阿米卡星进行了TDM,并根据血药浓度进行了多次剂量调整。

3 讨论

重症感染患者的药物治疗需要临床药师的参与,药学监护和TDM对于该类患者极其重要,重症状态会影响药物的药物代谢动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD),多脏器功能损伤可能改变药物的PK,各类生命支持设备如CRRT、ECMO、血浆置换等均会影响药物的暴露量^[5]。在药学监护

时需要同时考虑暴露量不足和不良反应发生的风险。

3.1 重症流感的抗病毒治疗

神经氨酸酶抑制剂为当前最主要的抗流感病毒药物,但奥司他韦对乙型流感病毒的效果欠佳^[6]。近期指南已不再推荐高剂量的奥司他韦用于重症流感患者^[7]。研究表明,流感病毒不能转阴是重症流感死亡率的高危因素,本文中治疗失败的患者1即流感病毒始终未能转阴。另外2例病例也使用了较长时间的抗病毒药物,分别为10和20 d,均超过指南建议疗程^[8]。病例3使用了新上市的巴洛沙韦联合治疗^[9]。临床药师根据个案报道和当时发表的Ⅲ期临床数据(2022年1月24日在线发表)^[10],为该患者设计了个体化的给药方案,即第1、4、7、10日各给药1次,每次40 mg。

3.2 重症流感合并金黄色葡萄球菌感染的抗细菌治疗和药学监护

MSSA肺炎和菌血症的一线治疗药物为抗葡萄球菌青霉素或头孢唑林,而MRSA一线治疗药物为万古霉素^[11]。在重症流感合并金黄色葡萄球菌感染患者的经验治疗中,可以考虑选择万古霉素联合头孢唑林,并在得到药敏试验结果后及时停用1种药物^[12]。患者1未在早期及时使用头孢唑林,而只选择了万古霉素,可能是MSSA治疗失败的原因之一^[13]。需要关注的是,该类患者往往同时合并肾功能损伤,因此需要在治疗和不良反应中间权衡利弊。同时,两药均可能受到CRRT的影响,因此应该进行TDM,特别是万古霉素^[14]。临床药师根据TDM对患者3的万古霉素进行了多次调整剂量、并改为持续泵入给药,以在保证疗效的同时减少万古霉素的肾毒性;后期又对该患者阿米卡星的剂量进行了调整。在药师的监护下,患者3肾功能恢复且未影响感染治疗的效果。而患者2为先天性肾缺如合并多囊肾患者,在该患者的维持治疗时,需考虑肾功能对其的重要性,在患者情况稳定、血培养多次转阴后,药师建议选择头孢曲松替代头孢唑林。需要注意的是头孢曲松并非MSSA的优选药物,如果在治疗初期选择很可能导致治疗失败^[15]。

在这3例患者的金黄色葡萄球菌抗感染治疗中,均联合了利奈唑胺,无论是MRSA还是MSSA,这种联合方案都没有充分的循证医学证据^[16]。但需要考虑的是,利奈唑胺有更好的肺部组织渗透性^[17]。亦有文

献报道对于流感相关的MRSA感染,万古霉素单药可能不足^[18]。同时,作为针对蛋白合成的药物,利奈唑胺理论上可能对金黄色葡萄球菌毒素的清除具有一定效果^[19]。但需要关注利奈唑胺的血液学毒性。重症流感的患者往往同时合并凝血障碍,需要权衡利弊使用。患者1停用利奈唑胺即因出现了血小板减少至无法耐受,但并不能完全归因于该药^[20]。建议进行利奈唑胺的TDM,以减少发生血液学毒性的风险。

3.3 重症流感合并曲霉菌感染的药学监护

重症流感患者由于多种危险因素的存在可能导致曲霉菌感染,曲霉菌感染是患者死亡率增加的高危因素^[21]。伏立康唑为非线性PK药物,治疗窗窄,需要进行TDM^[22]。重症流感患者往往合并多脏器损伤,肝功能损伤对伏立康唑的影响较大,如患者1出现严重肝功能损伤并行胆红素吸附。此外ECMO对伏立康唑的血药浓度有极大影响,对于该类患者必须进行TDM^[23]。如果患者使用口服制剂,需特别关注胃肠道功能对该药的影响,如患者3在后期转为口服预防后,由于腹泻和间断呕吐,出现了血药浓度波动大、不达标的情况,在药师建议下进行了调整。

综上所述,重症流感合并金黄色葡萄球菌感染患者死亡率高,药物治疗方案和调整十分复杂,往往涉及多脏器损伤和各类生命支持设备,药物暴露量受到极大的影响,且可能在治疗过程中不断波动。由于患者病情危重,为了挽救生命,治疗方案也可能涉及超说明书用药和与指南不相符的情况,临床药师应根据循证医学证据和患者个体情况,对患者进行个体化药学监护,以期改善该类患者的预后。

【参考文献】

- [1] Sarda C, palma P, Rello J. Severe influenza: overview in critically ill patients[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(5):449-457.
- [2] Tang XD, Ji TT, Dong JR, et al. Pathogenesis and treatment of cytokine storm induced by infectious diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23):13009.
- [3] Vanderbeke L, Spriet I, Breynaert C, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(6): 471-480.
- [4] Jacquot A, Luyt CE, Kimmoun A, et al. Epidemiology of post-influenza bacterial pneumonia due to Pantone-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* in intensive care units: a retrospective nationwide study [J]. *Intens Care Med*, 2019, 45(9): 1312-1314.
- [5] Williams P, Beall G, Cotta MO, et al. Antimicrobial dosing in

- critical care: a pragmatic adult dosing nomogram [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2020, 55(2): 105837.
- [6] Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210353.
- [7] Mitha E, Krivan G, Jacobs F, et al. Safety, resistance, and efficacy results from a phase III b study of conventional-and double-dose oseltamivir regimens for treatment of influenza in immunocompromised patients [J]. *Infect Dis Ther*, 2019, 8(4): 613-626.
- [8] Lalueza A, Folgueira D, Muñoz-Gallego I, et al. Influence of viral load in the outcome of hospitalized patients with influenza virus infection [J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2019, 38(4): 667-673.
- [9] Angelidakis G, Khawaja F, Mulanovich VE, et al. Combination of baloxavir and oseltamivir for treatment of severe influenza infection in hematopoietic cell transplant recipients: a novel treatment strategy for a high-risk population [J]. *Microbes Infect*, 2021, 24(3): 104895.
- [10] Kumar D, Ison MG, Mira JP, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(5): 718-730.
- [11] Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, et al. Diagnosis and Treatment of Bacteremia and Endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A Clinical Guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) [J]. *Enferm Infec Micr Cl*, 2015, 33(9): 625. e1-e23.
- [12] Davis JS, Petersiel N, Tong SY. How I manage a patient with MRSA bacteraemia [J]. *Clin Microbiol Infec*, 2021, 28(2): 190-194.
- [13] Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Bmc Infect Dis*, 2011, 11(1): 1-7.
- [14] He N, Su S, Ye Z, et al. Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [15] Heffernan A, Sime F, Szilly LSM, et al. Pharmacodynamics of ceftriaxone for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: is it a viable treatment option? [J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2022, 59(3): 106537.
- [16] Ortwin JK, Morbidity Bhavan K. mortality, and management of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia in the USA: update on antibacterial choices and understanding [J]. *Hospital practice*, 2018, 46(2): 64-72.
- [17] Wu C, Zhang X, Xie J, et al. PK/PD parameters of linezolid in the epithelial lining fluid of patients with sepsis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(7): 891-897.
- [18] Randolph A G, Xu R, Novak T, et al. Vancomycin monotherapy may be insufficient to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coinfection in children with influenza-related critical illness [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3): 365-372.
- [19] Hodille E, Rose W, Diep BA, et al. The role of antibiotics in modulating virulence in *Staphylococcus aureus* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(4): 887-917.
- [20] Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, et al. Therapeutic drug monitoring can improve linezolid dosing regimens in current clinical practice: a review of linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 83-92.
- [21] Schauwvlieghe AF, Rijnders BJ, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(10): 782-792.
- [22] Chen K, Zhang X, Ke X, et al. Individualized Medication of Voriconazole: a Practice Guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 663.
- [23] Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, et al. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 5): S629.

收稿日期:2022-03-23

本文编辑:郭美晨