

兰大二院药讯

反映用药动态 介绍用药知识 加强医药合作 协调医患关系

兰大二院药学中心主办

2016年6月

第2期

2015感染病领域全球年度十大进展

作者：CMT 来源：中国医学论坛报 日期：2016-04-01

导读

2015年已经过去，在这一年里，医学领域继续呈快速进展态势，而感染病领域尤其引人注目。巴特利特(John G. Bartlett)教授近期在Medscape网站发文，回顾了这一年感染病领域最具影响力的十件大事。与此同时，我们也特别邀请了复旦大学附属华山医院感染科张文宏教授，精心挑选出2015感染病领域全球年度十大进展，这些进展在未来的2016年旅途中，仍将深刻地影响着我们的临床治疗与科学研究。

关键字：2015 | 感染 |

2015年已经过去，在这一年里，医学领域继续呈快速进展态势，而感染病领域尤其引人注目。巴特利特(John G. Bartlett)教授近期在Medscape网站发文，回顾了这一年感染病领域最具影响力的十件大事。与此同时，我们也特别邀请了复旦大学附属华山医院感染科张文宏教授，精心挑选出2015感染病领域全球年度十大进展，这些进展在未来的2016年旅途中，仍将深刻地影响着我们的临床治疗与科学研究。

Medscape盘点

01 抗生素管理

当前感染病实践中的主要问题为“后抗生素时代”的警告威胁，这种威胁由耐药性不断增加以及应对挑战的新抗生素不足所组成。美国新规定要求医疗机构将抗生素管理方案作为参加医疗保险和医疗补助计划服务(CMS)的条件，这将对美国几乎所有抗生素处方开具产生影响。抗生素滥用的处罚将采取CMS经济处罚的方式，其约占医疗费用支付的60%。

02 新抗生素

1983-1987 年间共有 16 种新抗生素获批，2008-2012 年间则仅为 1 种。然而，2013-2015 年间有 6 种新抗生素获批——3 种抗葡萄球菌药物、2 种耐药革兰阴性杆菌治疗药物(头孢他啶/阿维巴坦和 ceftolozane/他唑巴坦)，以及一种艰难梭菌治疗药物(非达霉素)。需要承认的是，实际上，仅有两种革兰阴性杆菌治疗药物可应对抗生素耐药，但在严重不足的情况下拥有 6 种新药仍令人鼓舞。

03 埃博拉

直至最近，人们才认识到存在病毒持续感染的“庇护所”、性传播及恢复后复发的可能性。临床活动性感染消失 98 天后，在眼房水以及精液、乳汁和阴道分泌物等其他可能持续存在部位检出活性病毒尤为引人关注。另一项重要信息为全球被突袭感染的事实。如比尔·盖茨所撰写的一篇社论所指出，我们需要在这些罕见且往往具有破坏性的感染发展至不可收拾的地步之前，对其早期检出做出更好准备，抗击严重急性呼吸综合征(SARS)病毒及 2001 年炭疽等均为既往范例。

04 社区获得性肺炎

既往假定肺炎链球菌为最常见致病菌，“不典型致病原”为第二常见致病菌。2015 年，美国疾病预防控制中心(CDC)发表关于社区获得性肺炎(CAP)的一项报告指出，肺炎链球菌仅占病例的 5%，3 种不典型致病原(肺炎衣原体、军团菌和肺炎支原体)仅占 4%。由于肺炎球菌疫苗接种政策和不典型致病菌流行病学存在巨大差异，因此，目前难以将相关数据外推至其他国家。

05 HIV 感染抗逆转录病毒治疗

目前，有很多药物对人类免疫缺陷病毒(HIV)感染具有良好疗效，但何时启动抗逆转录病毒治疗(ART)这一问题引发了争论。除美国之外，几乎所有组织均推荐，将 ART 限用于 CD4 计数 <350 细胞/ μl 的 HIV 感染者。这种差异促使开展一项名为 START 的大型临床试验。结果显示，无论 CD4 计数如何，对所有感染者均加以治疗，可实现显著获益和并发症减少。继之而来的结果是，世界卫生组织(WHO)以及所有国家的 HIV 指南专家均推荐，对所有 HIV 感染者均应进行 ART。

06 粪便移植

粪便移植的重大贡献在于其代表了人类微生物组学的首次重要临床应用。捐献者接受结肠微生物组变化相关性疾病(如炎症性肠病、糖尿病、代谢综合征和肥胖)的广泛筛查;仅 2.8%达到标准。捐献者每周提供 3 次样本，并通过 49 个州和 6 个县的医疗结构协议用于治疗。样本

通过干冰递送。捐献的粪便可通过口服胶囊、灌肠、内镜或经鼻胃管等方式应用到位。来自 7114 例移植者的结果显示，应答率为 86%。尽管粪便移植目前尚处于极早期阶段，但有望在其他诸多疾病中具有更广泛的应用。

07 丙型肝炎病毒感染

美国 CDC 估计仅有约 40% 的丙型肝炎病毒 (HCV) 感染者了解自身状况，并且每年约有 15000 例死亡归咎于 HCV 感染。利用口服药物治疗 8 周的新疗法，可实现超过 95% 的治愈率。非 HCV 诊治医生需要发现转诊病例，重点要关注 HCV 风险，包括出生队列 (1945-1965 年)、注射药物应用史、1992 年之前输血或不明原因肝功能检测异常。主要争议集中于此类药物的费用，其被认为具备成本-效益，但不可负担。在过去两年期间有超过 8000 例 HCV 报道，大部分与治愈和费用有关。

08 艰难梭菌感染

2014 年，美国有 354000 例病例和 29000 例艰难梭菌感染 (CDI) 所致死亡，费用约为 12 亿美元。因此，目前实施了高度优先措施以挽救生命。CDI 目前为需上报告的疾病，并且未来存在超额发病率的医疗机构，将可能受到处罚。英国曾经存在严重的 CDI 问题，但后来将整个国家的发病率成功降低了 80%。他们通过抗生素控制 (主要为氟喹酮类和头孢菌素类) 和基因测序，实现了发病率降低；后者显示，患者间传播仅占 CDI 病例的 23%。

09 感染病领域的分子诊断学

这是一个热门领域，新检测和新数据始终层出不穷。分子检测还能在美国国立卫生研究院 (NIH) 临床中心内以极高的准确性和速度检出致病原，在疾病暴发中对疾病和来源加以关联 (如被李斯特菌污染的冰激凌)，以及追踪产碳青霉烯酶革兰阴性杆菌传播途径。分子检测在性传播疾病门诊中亦被用于快速检出淋病奈瑟球菌和沙眼衣原体，并在门诊和急诊中检出流感。

10 各种“惊叹”

对于急性阑尾炎，抗生素药物治疗似乎与手术同样有效甚或更优；水痘带状疱疹与巨细胞动脉炎相关，并且也有病例显示阿昔洛韦疗效令人印象深刻；琴托 (Robert M. Centor) 及其同事研究表明，坏死梭杆菌可能为咽炎的重要致病菌。(高晓方 邢英整理)

中国专家推荐

01 抗疟还在路上

2015 年 10 月，屠呦呦因在青蒿素研究中的杰出贡献，获得 2015 年诺贝尔生理学或医学

奖。与此同时，全球的抗疟研究仍在继续：青蒿素衍生物 artefenomel 的出现弥补了青蒿素治疗中耐药、药效渐低、来源不足的问题；第一支抗疟疫苗 RTS, S/AS01 将进入 III 期临床试验；有实验证明，在干细胞中缄默某些基因使红细胞不表达 CD55，可以阻止疟原虫进入红细胞。

02 埃博拉疫情

据 WHO 报道，迄今已有约 28000 人感染埃博拉病毒，并有超过 11000 人死于此疾病。此次疫情暴发为世界各国及各国际组织敲响了警钟，为更好地应对此类事件提供了丰富的经验。中国科学家和疾控专家、感染病医生在这次抗埃博拉战役中充分发挥了作用与影响力，在非洲救治了大量患者，在当地建立了 P3 级别的临床检验实验室，还保证了援埃人员的零感染。通过这次援埃极大地锻炼了我国的公共卫生应急力量，是我国公共卫生发展史上的重要一笔。

03 消除结核难关漫道

目前，全球结核病的首要任务已从控制转为消灭，所以我们需要更迅速的诊断方法以及更短的治疗周期。美国食品与药物管理局 (FDA) 先前批准的 bedaquiline 和 delamanid 是近 40 年来、继利福平之后第一次获准使用的抗结核药物，目前的临床试验证明其在耐药性结核中疗效较明确，是否可以作为一线药物用于药物敏感性结核，仍需临床试验证据；新的结核治疗方案 MPaZ (莫西沙星、pretomanid、吡嗪酰胺) 在第二阶段的临床试验中被证明可大幅缩短治疗周期，预计将于 2016 年进入 III 期临床试验。

04 社区获得性肺炎早期使用糖皮质激素

一项研究表明，社区获得性肺炎 (CAP) 住院患者早期使用为期 7 天的泼尼松治疗，可缩短其达到临床稳定状态的时间，且相关并发症发生率并未增加。对于明确诊断的感染患者，由于其存在不同程度的脓毒症表现，若在明确抗感染治疗保护下，用小剂量短程糖皮质激素有利于减轻疾病严重程度和缩短疗程。这项在化脓性结核性浆膜腔积液患者中已经被充分应用的治疗策略，首次在肺部感染中得到验证，相信对于将来 CAP 的治疗推荐上会产生较大的影响。

05 中国跻身 P4 俱乐部

2015 年 1 月 31 日，中国科学院武汉国家生物安全实验室在武汉竣工，这是我国首个即将运行的 P4 实验室，该实验室建成标志着我国病毒学研究和公共卫生体系建设翻开了新的一页。P4 实验室的运行标志着我国在烈性传染性病原体的研究方面奠定了技术平台，显示出自抗击 SARS 病毒以来我国在公共卫生体系建设方面的巨大进步，逐渐跻身世界先进甚至领先队列。

06 感染病肆虐仍在全球上演

2015 年，在美洲发生的基孔肯雅热病例超过 170 万例；在印度，已有超过 27000 人感染

H1N1，并造成逾 1500 人死亡。自从 SARS 以来，世界又经历了多次大规模感染病暴发的考验，埃博拉与中东呼吸窘迫综合征刚过，全球又已经面临新一轮感染病的威胁。这些感染病多为再发感染与新发感染病，同时与虫媒传播、禽畜媒介传播密切相关。这提示，感染病防控力量的建设，应该列入各国的常态。

07慢性丙型肝炎治疗取得突破性进展

直接抗 HCV 药物 (DAA) 的发明与上市是感染病领域近年来最大的进展之一。欧美国家近年来陆续上市了 DAA 药物，并完成了大量的临床研究试验。2015 年，美国肝病研究学会 (AASLD)/美国感染病学会 (IDSA) 发布了新的丙肝治疗指南，中国在 2015 年也对治疗方案进行了更新。尽管我国目前尚无 DAA 上市，但全球范围内均认同 DAA 治疗使得丙型肝炎的治愈已经是事实，慢性丙型肝炎治愈时代已经到来。

08关于慢性乙肝，提出临床治愈目标

近年来，国际上陆续有针对病毒进入、包装、转录等环节的 DAA，以及直接作用于宿主细胞 toll 样受体的宿主靶向治疗药物 (HTA) 产生，这些药物纷纷进入 II 或 III 期临床试验，目标是除乙肝病毒 DNA 转阴之外，清除乙肝表面抗原 (HBsAg)，建立有效的免疫控制，实现停药后的 HBsAg 阴性状态，这种状态称之为临床治愈。目前除新药外，国外学者与我国学者也纷纷提出新型的临床治愈方案。另外，中国乙型肝炎防治指南也率先提出，在合适的患者中实现乙肝临床治愈的目标。

09应对细菌耐药性新策略

细菌耐药性日益严重，能够快速、准确的检测耐药基因的分子检测方法，仍然是应对的重点。一篇发表于《柳叶刀》(Lancet) 上的综述性文章提出了最小化耐药性的四大策略：严格的抗生素管理以保持其效能、尽早使用有效的抗生素、到 2020 年前开发和批准十种新型抗生素、保证新药资金来源的通畅性。抗击耐药细菌将是未来感染病的重大挑战，新药问世逐渐减少，我们必须寻找除新药之外的其他策略，采取综合措施赢得这场战斗的胜利。

10HIV 治疗的最佳时机再次前移

2015 年，WHO 调整治疗 HIV 的指导原则，建议将开始治疗的时机从“CD4 计数为 500 细胞/mm³”，修改为“诊断后立即进行治疗”；并呼吁所有具备足够风险的人群进行预防性治疗，而不是限于某些特定人群。当前采取更为积极的治疗措施乃是为了降低合并症的发生，为提高艾滋病 (AIDS) 生存率的新目标提供技术支持与保障。WHO 的新策略充分显示了人类拒绝因 HIV 感染缩短生存期的新目标，是 AIDS 防治领域的重大策略转变。(张文宏 教授供稿)



用药安全

警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险

2016年4月20日 发布

单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药，其药理作用是 与病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合，使其活性降低而抑制 DNA 合成。临床用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染。近年来，国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势，严重不良反应报告较多，超适应症用药现象比较突出，14 岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占 80%。

一、不良反应报告整体情况

2004 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日，国家药品不良反应病例报告数据库中有关注射用单磷酸阿糖腺苷病例报告共计 4118 份。注射用单磷酸阿糖腺苷不良反应主要累及系统为皮肤及其附件损害（47.14%）、全身性损害（13.91%）、胃肠损害（13.76%），不良反应报告主要涉及 14 岁以下的儿童，占 80.47%。其中严重不良反应报告 208 份，占总报告数的 5.05%，涉及不良反应表现 402 例次，主要累及全身性损害（33.33%）、皮肤及其附件损害（24.38%）、免疫功能紊乱和感染（9.95%）、心血管系统损害（9.95%）等，不良反应主要表现为高热、过敏性休克、紫绀、呼吸困难、抽搐、白细胞减少等。

二、严重不良反应情况

注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应，如过敏性休克等。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、紫绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的 61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能会引起精神障碍和神经系统损害（占 11.54%），主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等。注射用单磷酸阿糖腺苷也可能会发生血液系统损害（占 6.25%），主要表现为骨髓抑制、红细胞减少、白细胞减少、血小板数减少等。

典型病例：患儿，男，4 岁，因疱疹性咽峡炎脉滴注单磷酸阿糖腺苷针 0.1g，大约 10 分钟后出现惊厥、双眼向上凝视、牙关紧闭、口唇紫绀、手脚抽搐，头偏向一侧，立即停止给药，给予安乃近针滴鼻，进行吸氧，患儿抽搐 1 分钟后，症状得到控制，30 分后，患儿病

②对多数革兰阴性杆菌包括铜绿假单胞菌具抗菌活性，如哌拉西林、阿洛西林、美洛西林。

【适应症】

1.青霉素：青霉素适用于 A 组溶血性链球菌、肺炎链球菌等革兰阳性球菌所致的感染，包括血流感染、脑膜炎、肺炎、咽炎、扁桃体炎、中耳炎、猩红热、丹毒等，也可用于治疗草绿色链球菌和肠球菌心内膜炎，以及破伤风、气性坏疽、炭疽、白喉、流行性脑脊髓膜炎、李斯特菌病、鼠咬热、梅毒、淋病、雅司、回归热、钩端螺旋体病、奋森咽峡炎、放线菌病等。青霉素尚可用于风湿性心脏病或先天性心脏病患者进行某些操作或手术时，预防心内膜炎发生。

普鲁卡因青霉素的抗菌谱与青霉素 G 基本相同，供肌内注射，对敏感细菌的有效浓度可持续 24 小时。适用于敏感细菌所致的轻症感染。

苄星青霉素的抗菌谱与青霉素 G 相仿，为长效制剂，肌内注射 120 万单位后血中低浓度可维持 4 周。本药用于治疗 A 组溶血性链球菌咽炎及扁桃体炎，预防 A 组溶血性链球菌感染引起的风湿热；本药亦可用于治疗梅毒。

青霉素 V 对酸稳定，可口服。抗菌作用较青霉素 G 为差，适用于敏感革兰阳性球菌引起的轻症感染。

2.耐青霉素酶青霉素类：本类药物抗菌谱与青霉素 G 相仿，但抗菌作用较差，对青霉素酶稳定；因产酶而对青霉素耐药的葡萄球菌对本类药物敏感，但甲氧西林耐药葡萄球菌对本类药物耐药。主要适用于产青霉素酶的甲氧西林敏感葡萄球菌感染，如血流感染、心内膜炎、肺炎、脑膜炎、骨髓炎、皮肤及软组织感染等。肺炎链球菌、A 组溶血性链球菌或青霉素敏感葡萄球菌感染则不宜采用。

3.广谱青霉素类：氨苄西林与阿莫西林的抗菌谱较青霉素 G 为广，对革兰阳性球菌作用与青霉素 G 相仿，对部分革兰阴性杆菌亦具抗菌活性。本类药物适用于敏感细菌所致的呼吸道感染、尿路感染、胆道感染、皮肤及软组织感染、脑膜炎、血流感染、心内膜炎等。氨苄西林为肠球菌、李斯特菌感染的首选用药。

哌拉西林、阿洛西林和美洛西林对革兰阴性杆菌的抗菌谱较氨苄西林为广，抗菌作用也较强。除对部分肠杆菌科细菌外，对铜绿假单胞菌亦有良好抗菌作用，适用于肠杆菌科细菌及铜绿假单胞菌所致的呼吸道感染、尿路感染、胆道感染、腹腔感染、皮肤及软组织感染等。

【注意事项】

1.对青霉素 G 或青霉素类抗菌药物过敏者禁用本品。

2.无论采用何种给药途径，用青霉素类抗菌药物前必须详细询问患者有无青霉素类过敏史、其他药物过敏史及过敏性疾病史，并须先做青霉素皮肤试验

3.青霉素钾盐不可快速静脉注射。

4.青霉素可安全地应用于孕妇；少量本品可经乳汁排出，哺乳期妇女应用青霉素时应停止哺乳。

5.老年人肾功能呈轻度减退，本品主要经肾脏排出，故治疗老年患者感染时宜适当减量应用。

头孢菌素类

头孢菌素类根据其抗菌谱、抗菌活性、对 β -内酰胺酶的稳定性以及肾毒性的不同，目前分为四代。第一代头孢菌素主要作用于需氧革兰阳性球菌，仅对少数革兰阴性杆菌有一定抗菌活性；常用的注射剂有头孢唑啉、头孢拉定等，口服制剂有头孢拉定、头孢氨苄和头孢羟氨苄等。第二代头孢菌素对革兰阳性球菌的活性与第一代相仿或略差，对部分革兰阴性杆菌亦具有抗菌活性；注射剂有头孢呋辛、头孢替安等，口服制剂有头孢克洛、头孢呋辛酯和头孢丙烯等。第三代头孢菌素对肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌具有强大抗菌作用，头孢他啶和头孢哌酮除肠杆菌科细菌外，对铜绿假单胞菌亦具较强抗菌活性；注射品种有头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮等，口服品种有头孢克肟和头孢泊肟酯等，口服品种对铜绿假单胞菌均无作用。第四代头孢菌素常用者为头孢吡肟，对肠杆菌科细菌作用与第三代头孢菌素大致相仿，其中对阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、柠檬酸菌属等部分菌株作用优于第三代头孢菌素，对铜绿假单胞菌的作用与头孢他啶相仿，对革兰阳性球菌的作用较第三代头孢菌素略强。

【适应症】

1.第一代头孢菌素：注射剂代表品种为头孢唑啉。主要适用于甲氧西林敏感葡萄球菌、A组溶血性链球菌和肺炎链球菌等所致的上、下呼吸道感染，尿路感染，血流感染，心内膜炎，骨、关节感染及皮肤及软组织感染等；亦可用于流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌敏感株所致的尿路感染以及肺炎等。头孢唑啉常作为外科手术预防用药。

头孢拉定、头孢氨苄等口服制剂的抗菌作用较头孢唑啉为差，主要适用于治疗敏感菌所致的轻症病例。

2.第二代头孢菌素：注射剂代表品种为头孢呋辛。主要用于治疗甲氧西林敏感葡萄球菌、链球菌属、肺炎链球菌等革兰阳性球菌，以及流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌等中的敏感株所致的呼吸道感染、尿路感染、皮肤及软组织感染、血流感染、骨关节感染和腹腔、

盆腔感染。用于腹腔感染和盆腔感染时需与抗厌氧菌药合用。头孢呋辛也是常用围手术期预防用药物。

头孢克洛、头孢呋辛酯、头孢丙烯等口服制剂，主要适用于上述感染中的轻症病例。

3.第三代头孢菌素：主要品种有头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢哌酮。适用于敏感肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌所致严重感染，如下呼吸道感染、血流感染、腹腔感染、肾盂肾炎和复杂性尿路感染、盆腔炎性疾病、骨关节感染、复杂性皮肤及软组织感染、中枢神经系统感染等。治疗腹腔、盆腔感染时需与抗厌氧菌药（如甲硝唑）合用。头孢噻肟、头孢曲松尚可用于 A 组溶血性链球菌、草绿色链球菌、肺炎链球菌、甲氧西林敏感葡萄球菌所致的各种感染。头孢他啶、头孢哌酮尚可用于铜绿假单胞菌所致的各种感染。

第三代口服头孢菌素主要用于治疗敏感菌所致轻、中度感染，也可用于经第三代头孢菌素注射剂治疗后的序贯治疗；但需注意第三代口服头孢菌素均不宜用于铜绿假单胞菌和其它非发酵菌的感染。

4.第四代头孢菌素：抗菌谱和临床适应证与第三代头孢菌素相似，可用于对第三代头孢菌素耐药而对其敏感的产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、沙雷菌属等细菌所致感染，亦可用于中性粒细胞缺乏伴发热患者的经验治疗。

所有头孢菌素类对甲氧西林耐药葡萄球菌、肠球菌属抗菌作用均差，故不宜选用于治疗上述细菌所致感染。

【注意事项】

1.禁用于对任何一种头孢菌素类抗菌药物有过敏史及有青霉素过敏性休克史的患者。

2.用药前必须详细询问患者既往有否对头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史。有青霉素类、其他β-内酰胺类及其他药物过敏史的患者，有明确应用指征时应谨慎使用本类药物。在用药过程中一旦发生过敏反应，须立即停药。如发生过敏性休克，须立即就地抢救并予以肾上腺素等相关治疗。

3.本类药物多数主要经肾脏排泄，中度以上肾功能不全患者应根据肾功能适当调整剂量。中度以上肝功能减退时，头孢哌酮、头孢曲松可能需要调整剂量。

4.氨基糖苷类和第一代头孢菌素注射剂合用可能加重前者的肾毒性，应注意监测肾功能。

5.头孢哌酮可导致低凝血酶原血症或出血，合用维生素 K 可预防出血；本药亦可引起戒酒硫样反应，用药期间及治疗结束后 72 小时内应戒酒或避免摄入含酒精饮料。

头霉素类

头霉素类品种包括头孢西丁、头孢美唑、头孢米诺等。其抗菌谱和抗菌作用与第二代头孢菌素相仿，但对脆弱拟杆菌等厌氧菌抗菌作用较头孢菌素类强。头霉素类对大多数超广谱β-内酰胺酶（ESBLs）稳定，但其治疗产 ESBLs 的细菌所致感染的疗效未经证实。

【适应证】

1.肺炎链球菌及其它链球菌属、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌以及拟杆菌属引起的下呼吸道感染，血流感染，骨、关节感染，以及皮肤及软组织感染。

2.大肠埃希菌等肠杆菌科细菌所致的尿路感染。

3.大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、拟杆菌属等厌氧菌引起的腹腔感染

4.大肠埃希菌、淋病奈瑟菌、拟杆菌属等厌氧菌以及 B 组链球菌所致的盆腔感染，疑有沙眼衣原体感染者应合用抗衣原体药。

5.也可用于胃肠道手术、经阴道子宫切除、经腹腔镜子宫切除或剖宫产等手术前的预防用药。

【注意事项】

1.禁用于对头霉素类及头孢菌素类抗菌药物有过敏史者。

2.有青霉素类过敏史患者确有应用指征时，必须充分权衡利弊后在严密观察下慎用。如以往曾发生青霉素休克的患者，则不宜再选用本品。

3.有胃肠道疾病病史的患者，特别是结肠炎患者应慎用本品。

4.不推荐头孢西丁用于<3 月的婴儿。

5.使用头孢美唑、头孢米诺期间，应避免饮酒以免发生戒酒硫样反应。

β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂

目前临床应用的主要品种有阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸和哌拉西林/他唑巴坦。

阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦对甲氧西林敏感葡萄球菌，粪肠球菌，流感嗜血杆菌，卡他莫拉菌，淋病奈瑟菌，脑膜炎奈瑟菌，大肠埃希菌、沙门菌属等肠杆菌科细菌，脆弱拟杆菌、梭杆菌属等厌氧菌具良好抗菌作用。

头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸和哌拉西林/他唑巴坦对甲氧西林敏感葡萄球菌，流感嗜血杆菌，大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属等肠杆菌科细菌，铜绿假单胞菌以及拟杆菌属等厌氧菌具有良好抗菌活性。氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦对不动杆菌属具有抗菌活性。头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸对嗜麦芽窄食单胞菌亦具抗菌活性。

【适应症】

1.本类药物适用于因产 β -内酰胺酶而对 β -内酰胺类药物耐药的细菌感染，但不推荐用于对复方制剂中抗菌药物敏感的细菌感染和非产 β -内酰胺酶的耐药菌感染。

2.阿莫西林/克拉维酸口服制剂适用于：流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌所致鼻窦炎、中耳炎和下呼吸道感染；大肠埃希菌、克雷伯菌属和肠杆菌属所致的尿路、生殖系统感染；甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和克雷伯菌属所致皮肤及软组织感染。阿莫西林/克拉维酸和氨苄西林/舒巴坦注射剂除上述适应证的较重病例外，还可用于上述细菌所致腹腔感染，血流感染和骨、关节感染。

3.头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦和替卡西林/克拉维酸适用于：肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌敏感株和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌所致血流感染、下呼吸道感染、皮肤及软组织感染、尿路感染、腹腔感染、盆腔感染和骨、关节感染。

4.氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦尚可用于不动杆菌属所致感染。

5.舒巴坦可与其他药物联合治疗多重耐药不动杆菌属所致感染。

【注意事项】

1.应用阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸和哌拉西林/他唑巴坦前必须详细询问药物过敏史并进行青霉素皮肤试验，对青霉素类药物过敏者或青霉素皮试阳性患者禁用。对以上复合制剂中任一成分过敏者亦禁用该复合制剂。

2.有头孢菌素类或舒巴坦过敏史者禁用头孢哌酮/舒巴坦。有青霉素类过敏史的患者确有应用头孢哌酮/舒巴坦的指征时，必须在严密观察下慎用，但有青霉素过敏性休克史的患者，不可选用头孢哌酮/舒巴坦。

3.应用本类药物时如发生过敏反应，须立即停药；一旦发生过敏性休克，应就地抢救，并给予吸氧及注射肾上腺素、肾上腺皮质激素等抗休克治疗。

4.中度以上肾功能不全患者使用本类药物时应根据肾功能减退程度调整剂量。

碳青霉烯类

碳青霉烯类抗菌药物分为具有抗非发酵菌和不具有抗非发酵菌两组，前者包括亚胺培南/西司他丁（西司他丁具有抑制亚胺培南在肾内被水解作用）、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆（倍他米隆具有减少帕尼培南在肾内蓄积中毒作用）、比阿培南和多立培南；后者为厄他培南。亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南等对各种革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌（包括铜绿假单胞菌、不动杆菌属）和多数厌氧菌具强大抗菌活性，对多数 β -内酰胺酶高度稳定，

但对甲氧西林耐药葡萄球菌和嗜麦芽窄食单胞菌等抗菌作用差。厄他培南与其他碳青霉烯类抗菌药物有两个重要差异：血半衰期较长，可一天一次给药；对铜绿假单胞菌、不动杆菌属等非发酵菌抗菌作用差。近年来非发酵菌尤其是不动杆菌属细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率迅速上升，肠杆菌科细菌中亦出现部分碳青霉烯类耐药，严重威胁碳青霉烯类抗菌药物的临床疗效，必须合理应用这类抗菌药物，加强对耐药菌传播的防控。

【适应症】

1.多重耐药但对本类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染，包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、柠檬酸菌属、粘质沙雷菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属等细菌所致血流感染、下呼吸道感染、肾盂肾炎和复杂性尿路感染、腹腔感染、盆腔感染等；用于铜绿假单胞菌所致感染时，需注意在疗程中某些菌株可出现耐药。厄他培南尚被批准用于社区获得性肺炎的治疗。

2.脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者。

3.病原菌尚未查明的免疫缺陷患者中重症感染的经验治疗。

4.美罗培南、帕尼培南/倍他米隆则除上述适应证外，尚可用于年龄在3个月以上的细菌性脑膜炎患者。

【注意事项】

1.禁用于对本类药物及其配伍成分过敏的患者。

2.本类药物不宜用于治疗轻症感染，更不可作为预防用药。

3.本类药物所致的严重中枢神经系统反应多发生在原本患有癫痫等中枢神经系统疾病患者及肾功能减退患者未减量用药者，因此在上述基础疾病患者应慎用本类药物。中枢神经系统感染患者不宜应用亚胺培南/西司他丁，有指征可应用美罗培南或帕尼培南/倍他米隆时，仍需严密观察抽搐等严重不良反应。

4.肾功能不全者及老年患者应用本类药物时应根据肾功能减退程度减量用药。

5.碳青霉烯类抗菌药物与丙戊酸或双丙戊酸联合应用，可能导致后两者血药浓度低于治疗浓度，增加癫痫发作风险，因此不推荐本品与丙戊酸或双丙戊酸联合应用。

青霉烯类

青霉烯类抗菌药物目前临床应用仅有口服品种法罗培南。法罗培南对链球菌属、甲氧西林敏感葡萄球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和大肠埃希菌、克雷伯菌属等多数肠杆菌科细菌具有良好抗菌活性，对不动杆菌属、铜绿假单胞菌抗菌活性差，对拟杆菌属等厌氧菌亦有良好抗

菌活性。法罗培南对超广谱 β -内酰胺酶等多数 β -内酰胺酶稳定。

【适应症】

适用于敏感链球菌属、甲氧西林敏感葡萄球菌等革兰阳性菌，流感嗜血杆菌、肠杆菌科细菌和拟杆菌属等厌氧菌所致的急性细菌性鼻窦炎、慢支急性细菌性感染加重、社区获得性肺炎以及单纯性皮肤及软组织感染。

【注意事项】

禁用于对青霉素类药物过敏者。

单环 β -内酰胺类

单环 β -内酰胺类对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等需氧革兰阴性菌具有良好抗菌活性，对需氧革兰阳性菌和厌氧菌无抗菌活性。该类药物具有肾毒性低、免疫原性弱以及与青霉素类、头孢菌素类交叉过敏少等特点。现有品种为氨曲南。

【适应症】

适用于敏感需氧革兰阴性菌所致尿路感染、下呼吸道感染、血流感染、腹腔感染、盆腔感染和皮肤、软组织感染。用于治疗腹腔和盆腔感染时需与甲硝唑等抗厌氧菌药物合用，用于病原菌未查明患者的经验治疗时宜联合抗革兰阳性菌药物。本品尚可与其他药物联合治疗产金属 β -内酰胺酶革兰阴性菌感染，但应注意细菌可能同时产水解氨曲南的 β -内酰胺酶。可用于替代氨基糖苷类药物与其他抗菌药物联合治疗肾功能损害患者的需氧革兰阴性菌感染；并可在密切观察情况下用于对青霉素类、头孢菌素类过敏的患者。

【注意事项】

禁用于对氨曲南过敏的患者。

氧头孢烯类

氧头孢烯类对肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、链球菌属、甲氧西林敏感葡萄球菌和拟杆菌属等厌氧菌具有良好抗菌活性，但对铜绿假单胞菌活性较弱。现有品种为拉氧头孢和氟氧头孢。

【适应症】

适用于敏感菌所致的血流感染、细菌性脑膜炎、下呼吸道感染、腹腔感染、盆腔感染和尿路感染。拉氧头孢有 N-甲基四氮唑侧链，可导致凝血酶原缺乏、血小板减少和功能障碍而引起出血，并可出现戒酒硫样反应，很大程度限制了其临床应用。氟氧头孢无 N-甲基四氮唑侧

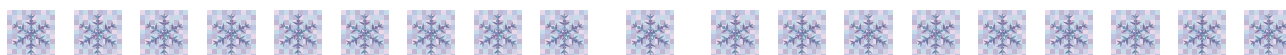
链，未发现致凝血功能障碍和戒酒硫样反应。

【注意事项】

本类药物禁用于对氧头孢烯类药物过敏的患者，对头孢菌素类药物过敏者慎用。

应用拉氧头孢期间应每日补充维生素 K 以减少凝血功能障碍和出血等不良反应，并应在治疗期间及治疗结束后 1 周内禁酒。

(未完待续)



兰大二院药学中心

2016 年 6 月