# 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 五

#### 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。

#### 05490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/μ1 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艰难按菌感染

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(RobertM. 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消除结核雄矣浸道

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,逐渐挤身世界先进甚至领先队列。

### 06感染病株虚仍在全球上演

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 tol1 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。

### 107490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,而不是限定于某些特定人群。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)

# 用弱安全

### 警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用弱风险

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

情稳定。

#### 三、超适应症用药情况

注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应症为"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",但在监测数据分析中发现存在严重超适应症用药的现象,约占总报告数的 79.98%,如用于支气管炎、肺炎(25.50%)、呼吸道感染(23.65%)、扁桃体炎(4.52%)、手足口病(3.78%)等。单磷酸阿糖腺苷的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,只对 DNA 病毒有效,而引起支气管炎、肺炎、手足口等常见病毒如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等均为 RNA 病毒,不宜应用单磷酸阿糖腺苷治疗。

典型病例:患儿,女,7岁,因恶寒、发热、鼻塞、打喷嚏使用注射用单磷酸阿糖腺苷0.1g。用药半小时患儿出现头晕、面色苍白、呼吸困难,立即停药,测血压68/49mmHg,给予肾上腺素0.5 mg加生理盐水5 ml静脉注射,地塞米松5 mg加生理盐水3 ml静脉注射,异丙嗪15 mg 肌肉注射,30分钟后血压升至90/60mm Hg,心率100次/分钟,临床症状逐渐缓解。

#### 四、相关建议

- 1. 注射用单磷酸阿糖腺苷容易发生严重过敏反应,如过敏性休克,过敏样反应、呼吸困难等,还可能会引起精神障碍和神经损害以及骨髓抑制等。医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史,对本品所含成份过敏者禁用,过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者,一旦出现异常应立即停药并进行救治。
- 2. 注射用单磷酸阿糖腺苷在临床使用中超适应症用药现象比较突出,医务人员使用本品时应按照药品说明书严格控制适应症。注射用单磷酸

阿糖腺苷目前尚无儿童应用本品的安全性和有效性的 系统研究资料,用于儿童治疗时应权衡利弊。

3. 生产企业应当加强对单磷酸阿糖腺苷的安全性监测,尤其关注儿童用药的安全性问题,同时加强对医务人员的宣传培训,确保产品安全性信息及时传达给医生和患者,指导临床合理用药,以减少严重不良反应的发生,最大程度保障患者的用药安全。



摘自 CFDA 网站

#### 女性偏头痛不能掉心轻心,心血管和死亡风险

International Medical Press 2016年6月15日

在发表于《英国医学杂志》(The BMJ)的一项研究中,来自美国和德国的研究人员发现,偏头痛或许会使得女性患心血管疾病的风险轻微增加,比如心脏病发作和中风等。而且相比非偏头痛女性而言,偏头痛女性更容易因上述心血管疾病而死亡。

相关研究结果表明,偏头痛或许应该并认为是一种心血管疾病的重要风险标志物,但研究者还需要进

行更多研究来确定可能性的原 以帮助降低相关疾病的死亡风

长期以来,偏头痛被认为和研究阐明偏头痛和心血管疾病国的研究人员就开展了一项大体患心血管疾病及死亡之间的康研究中心的115541名女性,



因,以及是否抑制偏头痛的疗法可 险。

中风风险增加直接相关,但很少有 及死亡之间的关联,为此美国和德 型的前瞻性研究来评估偏头痛和个 关联,研究人员分析了来自护理健 这些参与者年龄在 25-42 岁之间,均

未患心绞痛和心血管疾病,研究者从 1989 年至 2011 年对研究对象进行跟踪研究,调查参与者的心血管事件、疾病及死亡率等。

相比未患偏头痛的女性而言,偏头痛可以增加个体患心血管疾病的风险,然而当调整了多种引发疾病的风险性因素后,这种关系仍然存在。

(摘自医纬达)

#### 

# 临床用药进展

### β-肉酰胺类抗菌药物降级治疗不会减少 9CU 患者细菌耐药性的发生率

Normal Standard Team 2016年6月14日

2016 年,发表于《Intensive Care Med》的一项研究考察了 β-内酰胺类抗菌药降级治疗对 ICU 患者抗菌药耐药率的影响。 结果显示,最初使用抗假单胞菌的β-内酰胺类抗菌药物,在抗菌 药物降级治疗后,细菌耐药性的发生率并没有减少。

**目的:** 抗菌药降级有助于限制广谱抗菌药暴露的延长,但缺少有关其能降低耐药率的证据。本研究评估了抗菌药降级治疗的决定因素,并探究降级治疗能否减少耐药率。



方法: 本研究前瞻性记录了 2013 年至 2014 年间一所三甲医院重症监护病房(ICU)的起始为β-内酰胺类药

物治疗的处方情况,处方分成持续、降级或升级的经验性抗菌治疗。采用多变量逻辑回归评估降级或升级治疗的决定因素;将持续治疗作为对照组。根据系统收集到的诊断和细菌培养信息,在调整了ICU出院率、死亡率等影响因素后,评估累积的细菌耐药发生率。

**结果:** 在 478 例抗假单胞菌的抗菌药处方中,42 例(9%)被归类为升级抗菌治疗,121 例(25%)被归类为降级治疗,降级治疗主要是更换为抗菌谱较窄的抗菌药物。在多变量分析中,降级治疗与病原菌的类型相关(p<0.001)。ICU 中降级治疗和持续治疗的抗菌药物平均使用天数分别是 8 天(范围 6~10)和 5 天(范围 4~7)(p<0.001)。降级组和持续组的患者的死亡率没有差异。第 14 天,降级治疗和持续治疗最初使用β-内酰胺类抗菌药物的估计累积耐药率分别是 30.6%和 23.5%(p=0.22)。对于多药耐药病原菌,累积耐药率分别是 23.5(降级)和 18.6%(持续)(p=0.35)。

**结论**: 最初使用抗假单胞菌的β-内酰胺类抗菌药物,在抗菌药物降级治疗后,细菌耐药性的发生率并没有减少。

Normal Standard Team 2016年6月15日

2016年5月,发表于《Int J Antimicrob Agents》的一项研究比较了达托霉素与万古霉素治疗耐甲氧西

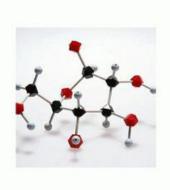
林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌血症-感染性心内膜炎的医疗保健相关成本。结果显示,达托霉素是治疗 SAB-IE 的一种有效且经济的替代抗菌药。

**背景**: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)导致的复杂感染会增加健康护理成本,干预措施的成本和健康效益的评估是现代医疗保障体系中的一个重要考虑因素。

**目的:** 本研究旨在估算在英国已证实由 MRSA 导致的菌血症-感染性 心内膜炎(SAB-IE)且万古霉素最小抑制浓度(MIC)>1 mg/L 的患者中,使用达托霉素或万古霉素作为一线治疗的成本结果。



方法和结果: 建立一个决策模型评估治疗的医疗保健总成本,成本包括住院花费、门诊花费和药物成本。



数据来源于文献(治疗有效性和安全性)、医生调查(资源使用)和公开可获得的数据库(单位成本)。假设达托霉素和万古霉素使用的时长相同,达托霉素和万古霉素的总医疗保健成本分别是£17917和£17165。但是,根据已发表的研究和医生调查发现,使用达托霉素能获减少治疗开关和住院时长。当住院时长从42日减少至28日,与万古霉素相比,达托霉素同可节约£4037。

**结论**: 达托霉素是治疗 SAB-IE 的一种有效且经济的替代抗菌药。但是,成本的节省程度取决于该地区的临床实际情况,如医院是否允许患者在

治疗起效后较早出院等等。

# 

Normal Standard Team 2016年6月14日

2016年6月,发表于《Ther Drug Monit》的一项研究考察了治疗药物监测中,磺胺甲恶唑峰值(SMX)血清水平与临床结局的相关性。结果显示使用甲氧苄啶/磺胺甲恶唑治疗的患者,磺胺甲恶唑血清水平不在目标范围内与临床失败率的增加不相关。SMX 峰水平与不良事件率也不相关。

**背景:** 甲氧苄啶/磺胺甲恶唑(TMP/SMX)用于治疗卡氏肺孢子菌、嗜麦芽窄食单胞菌和放线菌感染者,但治疗药物监测(TDM)的实用性尚不明确。本研究旨在评价磺胺甲恶唑峰值(SMX)血清水平与临床结局的相关性,以确定 TDM 在 TMP/SMX 中的使用。

方法: 在使用 TMP/SMX 治疗微生物培养阳性感染、并于 2003 年至 2013 年期间接受 TDM 的患者中开展一

项研究。SMX 峰值水平划分为低于目标值(<100 mcg/mL)、目标值范围内(100~150 mcg/mL)或高于目标值(>150 mcg/mL)。校正多变量 Cox 模型,使用倾向评分比较初始 SMX 水平对临床结局的影响。

**结果:** 共 279 例患者接受 SMX 监测。主要感染菌为卡氏肺孢子菌(47%)和嗜麦芽窄食单胞菌(38%)。大部分患者(74%)的 SMX 峰水平在目标范围外。使用直接回顾倾向评分校正,临床失败率与初始 SMX 峰水平之间无显著差异(<100 mcg/mL vs 100~150 mcg/mL:风险比



0.92, 95% 置信区间, $0.28\sim3.07$  和>150 mcg/mL vs  $100\sim150$  mcg/mL: 风险比 1.92, 95%置信区间, $0.72\sim5.09$ )。同样,SMX 水平与毒性之间无相关性(P=0.42)。

**结论:** 使用 TMP/SMX 治疗的患者,磺胺甲恶唑血清水平不在目标范围内与临床失败率的增加不相关。SMX 峰水平与不良事件率也不相关。尽管本研究不能反驳初始 SMX 峰水平后校正剂量会影响临床结局,但结果表明,对 SMX 开展 TDM 的使用限于少数患者,并需要进一步的前瞻性考察。

(选题审校: 李慧博 编辑: 吴星)

# 

阿维巴坦为一种新型非-β-内酰胺酶抑制剂。2016年6月,发表在《Clin Infect Dis》的一项研究显示,在复杂性腹腔内感染治疗中,头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑非劣于美罗培南。头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑治疗的安全性与既往观察到的头孢他啶单药治疗一致。

**背景**: 当联合头孢他啶,新型非-B-内酰胺酶抑制剂阿维巴坦为多药耐药感染提供了一个碳青霉烯类替代选

择方案。研究者在来自 2 项相同的随机双盲 3 期研究的 1066 例男性和女性复杂性腹腔内感染患者中,比较了头孢他啶-阿维巴坦和甲硝唑与美罗培南的安全性和有效性(NCT01499290 和 NCT01500239)。

方法: 主要终点结局是随机后 28~35 天的临床治愈率,通过头孢他啶-阿维巴坦和甲硝唑与美罗培南在微生物改良意向治疗(mMITT)人群(与美国食品和药物管理局的指南一致)、改良意向性治疗和临床评估人群(欧洲药品管理局指南)进行非劣效性评估。如果组间差异 95%置信区间的下限大于预先设定的非劣效性边界-12.5% 被认为非劣效性。

**结果:** 在所有主要分析人群中头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑非劣于美罗培南。头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑与美罗培南临床治愈率分别如下: mMITT人群,81.6%和85.1%(组间差异,-3.5%;95%可信区间8.64~1.58);改良意向治疗,82.5%和84.9%(-2.4%;-6.90~2.10);临床评估,91.7%和92.5%(-0.8%;-4.61~2.89)。头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑用于头孢他啶耐药感染的临床治愈率与美



罗培南相当(mMITT 人群,分别为 83%和 85.9%),与该方案对头孢他啶敏感感染的有效性相似(82%)。两组不良事件相似。

**结论:** 在复杂性腹腔内感染治疗中,头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑非劣于美罗培南。对头孢他啶敏感菌和头孢他啶耐药菌的有效性相似。头孢他啶-阿维巴坦加甲硝唑治疗的安全性与既往观察到的头孢他啶单药治疗一致。

# 何时服用左旋甲状腺素效果更佳?

Normal Standard 2015年3月13日

左甲状腺素钠,用于治疗非毒性的甲状腺肿(甲状腺功能正常)、甲状腺肿切除术后预防甲状腺肿复发、甲状腺功能减退的替代治疗、抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的辅助治疗和甲状腺癌术后的抑制治疗。2015年3月发表于《Am J Health Syst Pharm.》的一项黎巴嫩研究表明,可以睡前服用左旋甲状腺素。目的:评论已经发表的关于左旋甲状腺素睡前 vs 早餐前服用的证据。



摘要: 由于当空腹状态患者服用左旋甲状腺素时,显示出该药吸收增加,因此服用该药的标准建议为: 早餐前 0.5~1 小时服用左旋甲状腺素,以及在可能的相互作用药物之前或之后至少 4 小时。但是,遵从此建议或对有不可预测或可变情况的患者造成问题。一项文献检索确定了 4 项关于睡前左旋甲状腺素给药的已发表研究。其中 2 项显示,与早餐前 30min 服用左旋甲状腺素相比,睡前服用后,促甲状腺激素(TSH)水平显著降低。1 项研究显示,与早餐后 1 小时服用左旋甲状腺素相比,睡前服用后,TSH 增加。

1项研究发现,在未进行过左旋甲状腺素治疗的受试者中,睡前 vs 标准给药时,TSH 水平或其它甲状腺功

能检测限制无显著差异。此不一致的研究发现或归因于一些变量,包括研究人群中的饮食差异、一项研究中可能存在相互作用的补充剂的使用,以及左旋甲状腺素使用和食物摄入之间的不定间隔。评估生活质量或症状严重性时,给药方法与实质性变化不相关;在其中2项研究中,患者倾向于睡前服用左旋甲状腺素。**结论:** 基于目前的文献,对于想要避免将药物和食物一起服用的甲状腺功能减退患者,睡前服用左旋甲状腺素是一个选择。

(专家点评:在药品上市后在患者群体中对于药物服用方式的探索研究目前有限,而临床中需要该类研究, 尤其当患者服用多种药物时,避免药物相互作用尤为重要。)

Normal Standard 2016年2月27日

2016年1月,发表于《Lancet Respir Med》的一项随机、双盲、安慰剂对照试验考察了阿奇霉素用于1至3岁幼儿哮喘样症状的发作的疗效。结果显示,阿奇霉素能减少幼儿哮喘样症状发作的持续时间。

**背景:** 细菌和病毒都与幼儿哮喘样症状急性发作风险相关,这表明抗生素可作为这类发作的一个潜在治疗。我们旨在评估阿奇霉素对儿童近期哮喘样症状呼吸发作持续时间的作用,假设其能减少症状周期。

方法: 在这项随机、双盲、安慰剂对照试验中,我们从哥本哈根哮喘前瞻性研究的儿童 2010 队列中,招募确诊为哮喘样症状复发的 1~3 岁儿童;一个出生队列包括新西兰全部的丹麦人群,包含哥本哈根。排除标准是大环内酯类过敏、心脏、肝脏、神经和肾脏疾病,并且每次治疗前,有 1 个或以上临



床反根检配或数先肺应前查至安利前人。最后接安表治治



状(呼吸频率≥50次/min;发热≥39℃; C-浓度≥476.20 nmol/L[≥50 mg/L])。由哥本哈研究的哮喘研究单元中由1名研究医生彻底每次发作哮喘样症状持续至少3日被随机分3日疗程的阿奇霉素口服溶液每日10 mg/kg剂。每次发作按计算机生成十个区组中随机行随机分配的(由 Glostrup 药房生成),与无关。在整个数据验证和分析阶段,对调查

者和儿童设盲,直至最小的儿童长至3岁。主要结局是治疗后呼吸发作的持续时间,由预期日记验证,并采用泊松回归进行分析。采用符合方案集分析(排除未接受主要结局测试或未接受治疗的患者)。本试验已在 ClinicalTrials.gov 注册,注册号是 NCT01233297。

**结果:** 2010年11月17日至2014年1月28日期间,我们随机分配了72名儿童的158个哮喘样发作(阿奇霉素79[50%]和安慰剂79[50%])。阿奇霉组儿童治疗后发作的平均持续时间是3.4日,安慰剂组是7.7日。阿奇霉素显著缩短发作时间的63.3%(95%CI56.0~69.3; p<0.0001)。治疗效果随碰上治疗开始时间提早

而增加,如果治疗开始于发作前6日,发作持续时间会降低83%,相比较,如果开始于6日后则为36%(p<0.0001)。我们发现阿奇霉素(纳入最终分析的78次发作中18次[23%])和安慰剂(79次中24次[30%])间的临床不良事件没有差异(p=0.30),但我们未调查治疗后细菌耐药模式。

**阐释:** 阿奇霉素能减少幼儿哮喘样症状发作的持续时间,这表明该药物可用于发作的急性管理。需要进一步研究解决炎症 vs 抗菌方面的关系。

基金: Lundbeck Foundation, 丹麦卫生部, 丹麦战略研究委员会, 首都地区研究基金会。

Normal Standard 2016年5月6日

2016年4月,发表在《Clin Infect Dis》的一项系统评价描述了与抗菌药物降阶梯治疗相关的定义、决定因素和临床结局。

抗菌药物降阶梯治疗(ADE)是降低抗菌药物谱的策略,并旨在预防细菌耐药的发生。研究人员进行了一项系统评价,旨在描述与 ADE 相关的定义、决定因素和结局。

研究人员纳入了两项随机对照试验和 12 项队列研究。这些试验和研究在 ADE 的定义上存在较大的差异。在联合多种药物治疗(P=0.002)且不存在多药耐药病原体(P<0.05)的情况下,广谱和/或合理抗菌药治疗的患者(P=0.05~0.002)更多地进行 ADE。在研究地区,降低或者升高严重程度评分都与 ADE 相关(P=0.04~<0.001)。ADE 对死亡率合并的效果具有保护作用(相对风险,0.68; 95%置信区间 CI,0.52~0.88)。由于 ADE 的决定因素是临床改善和/或较低治疗失败风险的标志,该对死亡率的效果不能被当做证据保留。没有研究调查了 ADE 对抗菌药物耐药性的影响。

(临床用药进展内容均转载自医纬达)

# 《抗菌药物临床应用指导原则》2015年版

# (连载三)

# 第三部分 各类抗菌药物的适应证和注意事项 青霉素类

青霉素类可分为:

- (1)主要作用于革兰阳性菌的青霉素,如青霉素 G、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、青霉素 V。
  - (2) 耐青霉素酶青霉素,如苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林等。
  - (3) 广谱青霉素,包括:①对部分肠杆菌科细菌有抗菌活性,如氨苄西林、阿莫西林:

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。

#### 【适应证】

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。

# 头狍菌素类

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。

# 【适应证】

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,则不官再选用本品。
  - 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-向酰胺类/β-向酰胺酶抑制剂

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。

## 【适应证】

- 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。

#### 【适应证】

- 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。

#### 【适应证】

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】

禁用于对青霉烯类药物过敏者。

# 单环β-陶酰胺类

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。

#### 【适友证】

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。

### 【适应证】

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)



兰大二院秀学中心 2016年6月