

新抗菌药物的特点及合理应用

张慧琳 (北京大学第一医院 北京 100034)

摘要:介绍几种新抗生素的特点:β 内酰胺类及酶抑制剂增强了对酶的稳定性和抑制作用和增强抗菌活性;氟喹诺酮类增强了对革兰阳性菌及衣原体、支原体、分枝杆菌及其他细胞内细菌的作用,避免了光毒性;糖肽类、噁唑烷酮类等增强革兰阳性耐药菌的作用,新的抗真菌药和抗病毒药提高疗效,降低毒性取得了很好的效果。新药不断开发的同时合理用药显得更为重要。

关键词:新抗生素;合理应用

中图分类号:R978.1

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-03-0019-06

近年来抗菌药物广泛应用(包括人类和动物),细菌的耐药问题日益突出。有学者曾预言,如果像现在这样毫无顾忌的使用,10年后将无药可用(抗生素)。人类将面临耐药菌感染的挑战和威胁。针对各种细菌不同的耐药机制研究新的抗生素,这是战胜耐药菌的一个方面,而更重要的是合理应用。现简介各类新抗菌药物的特点和合理应用原则。

1 β 内酰胺类及 β 内酰胺酶抑制剂

头孢类发展比较快,从第一代到第四代。

1.1 头孢类抗菌药物

1.1.1 比较新的三代口服头孢类包括头孢地尼、头孢泊肟、头孢特仑酯。①头孢地尼(Cefdinir)对 G⁺及 G⁻菌均有较好的抗菌活性,特别是对葡萄球菌的抗菌作用优于其他三代口服头孢菌素,对多种 β 内酰胺酶稳定。口服 200mg C_{max} 1.0+0.25mg/L, T_{max} 为 3h 左右, T_{1/2β} 为 1.5h 左右。头孢地尼已广泛用于呼吸道、皮肤软组织感染,不良反应轻微、少。在日本临床应用多年尚未发现有耐药增加。②头孢泊肟(Cefpodoxime proceltil)(国外已应用于临床)其抗菌谱广,对 G⁺及 G⁻菌均有效。对 G⁺菌与头孢地尼相似或略逊,组织分布好。口服 400mg 血 C_{max} 3mg/L 左右, T_{max} 为 2.6h 左右, T_{1/2β} 为 2.5h 左右,用于各种感染。③头孢特仑酯(Cefteram pivoxil)对 G⁺菌的抗菌活性略逊于上述品种,对 G⁻菌的抗菌活性大致相仿。口服 100mg C_{max} 1mg/L 左右, T_{max} 为 1.5h 左右, T_{1/2β} 为 0.9h, 100~200 tid。

以上三种头孢菌素用于治疗社区获得性感染有较好的疗效,不良反应较少。

1.1.2 第四代头孢菌素 ①头孢瑟利(Cefocelis)干扰细胞壁的合成,对金葡菌的 PBP1, PBP2, PBP3 有较强的亲和力,对 MRSA 的 PBP2 亲和力强于头孢匹罗,对铜绿假单胞菌的 PBP 也有较高的亲和力,故对 G⁺菌和 G⁻菌都有很好的抗菌活性,组织分布广,对炎症

组织的渗透性特别强,静脉滴注 1g 血 C_{max} 84mg/L, T_{max} 为 2h 左右。②头孢匹罗(Cefpirome)对多种 β 内酰胺酶稳定和对多种重要的致病菌有良好的抗菌活性,其作用强于第三代头孢,对肠杆菌科细菌,大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌的膜通透性很好,气单胞菌和空肠弯曲菌对本品敏感,对金色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及产青霉素酶的葡萄球菌敏感。MRSA 的作用较差。静脉滴注 1g 血 C_{max} 60mg/L 左右, T_{1/2β} 1.2~1.7h, 组织分布广,用于各种严重感染。推荐剂量为 1g~2g q12h 其安全性较好。不良反应多为消化道反应或 ALT 一过性升高。③头孢吡肟增强了抗阴性菌的作用,抗菌谱更宽,对 β-内酰胺酶更稳定,对细菌的细胞膜穿透力更强,对肺炎克雷伯菌、产气肠杆菌、阴沟等明显强于三代头孢,对绿脓杆菌的抗菌作用良好。2g 静脉滴注 C_{max} 130~190mg/L, T_{1/2} 为 2h。随肾功能的减退半衰期延长,80%~90%从尿排出,蛋白结合力低约 15~20。治疗剂量 2~4g/d,主要用于中重度的敏感菌感染。主要不良反应为消化道,少数可致转氨酶升高。

1.2 碳青霉烯类

1.2.1 肠外给药碳青霉烯类 ①帕尼培南(Panipenem)是其与倍他米隆 1:1 的组成制剂,后者主要是减少前者在肾组织的积聚,降低肾毒性,对 G⁺菌和 G⁻菌需氧和厌氧菌均有较强的抗菌活性,但对 MRSA、MRSE 的作用差,对其他 G⁻菌比亚胺培南强或相似,对铜绿假单胞菌不强于亚胺培南,对 β-内酰胺酶稳定,500mg 静脉滴注 C_{max} 27.5mg/L, T_{1/2β} 1h。②比阿培南(Biapenem)由于侧链季胺离子存在,是具有良好膜通透性的关键,对 DHD-1 比美罗培南更稳定,对 G⁺菌的抗菌活性优于美罗培南,对 G⁻菌优于亚胺培南,对 β 内酰胺酶稳定,300mg 静脉滴注 C_{max} 17mg/L, T_{1/2β} 1h。③Lenapenem 在吡咯烷环的 C-5 位引入氨烷基,增强了抗铜绿假单胞

菌的活性,增强了对 MRSA 的抗菌活性,其抗菌活性比美罗培南和比阿培南胺培南强 2~4 倍,即用于临床。④Ertapenem 为长效广谱碳青霉烯类抗生素,其与 PBP2、PBP3 有高度亲和力,对产 ESBL 的大肠埃希菌,肺炎克雷伯氏菌也有较好的作用,对 G⁻菌优于亚胺培南。1g 静脉滴注, $T_{1/2\beta}$ 4.5h,故推荐 1g bid。⑤Doripenem 抗阳性菌包括抗 MRSA 的抗菌活性强于美罗培南,抗阴性菌和美罗培南相似(125mg 静脉滴注) $T_{1/2\beta}$ 0.85h。II 期临床取得很好的疗效,推荐剂量 250mg~1000mg bid。

1.2.2 口服碳青霉烯类 ①Sanfitrinem lilexetil (GV-118819)是 Sanfitrinem sodirm(GV-104326)的活化物,口服吸收迅速,在体内迅速降解为原药,分布于各组织中。口服 500mg C_{max} 2.5mg/L, $T_{1/2\beta}$ 为 1.97mg/L,对 G⁺菌和 G⁻菌均有很好的抗菌活性。②CS-834 为口服 I β 甲基碳青霉烯,在体内迅速降解为原药,对产 A 类和 C 类 β 内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷菌有很强的抗菌活性。对铜绿假单胞菌无效,口服 200~400mg C_{max} 为 1.5~2.5mg/L, T_{max} 为 1.1~1.7h, $T_{1/2\beta}$ 为 0.7h。200mg。

1.3 β 内酰胺酶抑制剂

1.3.1 氧青霉烷类-克拉维酸及 Amoxacill / clavunalic acid 青霉烷类-青霉烷砜-舒巴坦 (Sulbactam),三唑巴 (Tazobactam)对 A、C、D 类 β 内酰胺酶有很强的抑制作用,Ampicill/sulbactam Cefoperazone/sulbactam Piperacillim /Tazobactam 这种组合在临床已广泛应用。碳青霉烯化合物不但能有效抑制 β 内酰胺酶而且有很强的抗菌活性。

1.3.2 金属 β 内酰胺酶抑制剂 近年来报道水解碳青霉烯的 β 内酰胺酶正不断增加,主要为第 3 组金属 β 内酰胺酶。对金属 β 内酰胺酶抑制剂的研究报道还不多,97 年报道 3 疏乙基乙酸的硫酯衍生物 SB214751、SB214752、SB213079 等金属 β 内酰胺酶的不可逆抑制剂。

西司他丁原本是脱氧肽酶 I 抑制剂。近年研究发现之对金属 β 内酰胺酶也有抑制作用,还有报道头孢曲松对金属 β 内酰胺酶也有抑制作用。

2 氟喹诺酮

2.1 托氟沙星(Tosnfloxacin),抗菌谱广,抗菌活性强,对 G⁺、G⁻菌,厌氧菌、衣原体和支原体有良好的抗菌作用,对 G⁺菌 MIC 0.012mg/L,明显优于环丙沙星和氧氟沙星,对 G⁻菌的抗菌活性与环丙沙星相似 MIC 0.06~0.2mg/L 比氧氟沙星强。Tosnfloxacin 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、链球菌、粪肠球菌的 MIC 为

0.06~0.5。对 MRSA MIC₉₀ 0.06 mg/L,其抗菌活性是环丙沙星和氧氟沙星的 16 倍,对肠杆菌科细菌 MIC₉₀ 0.06~0.25 mg/L 与环丙沙星相似,是氧氟沙星的 2~4 倍。对铜绿假单胞菌的 MIC₉₀ 0.5 mg/L,对亚胺培南耐药的洋葱假单胞菌和嗜麦芽黄单胞菌仍有良好的抗菌活性,其活性为环丙沙星的 4~8 倍。对衣原体也有良好的抗菌活性,MIC₉₀ 和 MBC₉₀ 均为 0.125 mg/L 口服吸收不受食物影响,血药浓度与剂量呈线性关系,口服 300mg C_{max} 0.626 mg/L, T_{max} 1.12h,AUC 4.07mg·h/L, $T_{1/2}$ 为 3~4h,严重肾损伤者半衰期延长至 10 h,可影响茶碱的代谢。临床用于各种感染,300mg tid。不良反应发生率 2.9%,其中消化道占 70.5%。

2.2 曲伐沙星(Trovafloxacin)对 G⁻菌有很强的抗菌活性,对 G⁺和厌氧菌有优良的抗菌作用,对耐药金黄色葡萄球菌也有良好的抗菌活性,对粪肠球菌 MIC 1.0 mg/L,对军团菌 MIC \leq 0.004 mg/L,故曲伐沙星对 G⁺G⁻菌有较强的杀菌作用,200mg bid。

2.3 克林沙星(Clinafloxacin)其抗菌活性对 G⁺和 G⁻菌均强于曲伐沙星和司帕沙星,对多数 G⁻菌优于环丙沙星,对 MRSA、PRPS 在内的 G⁺菌强于环丙沙星。100~200mg C_{max} 为 0.39~4.08 mg/L C_{min} 0.12~1.88 mg/L,临床 200mg bid,对嗜麦芽黄单胞菌有良好的抗菌活性。

2.4 帕珠沙星(Pazufloxacin),对 G⁺和 G⁻菌的抗菌活性比氧氟沙星和环丙沙星强,如对 MSSA 的 MIC₉₀ 为 0.25mg/L,后两者为 1 mg/L,MRSA MIC₉₀ 为 16 OFX 64 mg/L,Cip>128,对链球菌 MIC₉₀ 为 4 mg/L,与 OFX、Cip 相似,对 G⁻菌有极好的抗菌活性比 OFX、Cip 强或相似。药代动力学的特点:300mg ivgtt $T_{1/2\beta}$ 1.65h 左右。 C_{max} 8.99 mg/L,1.5 h 后,肺组织内药物浓度为 7.95 mg/L,胆汁浓度也很高。主要经胆汁和尿液排泄。临床用于治疗呼吸、外科胆道感染、泌尿系感染,外科腹腔内感染均在 80%以上,对前列腺炎的疗效 100%。

2.5 吉米沙星(Gemifloxacin),由于第 C₇ 位被氨基吡咯环取代,因而与细菌的 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 的亲和力增强,所以能有效地抑制细菌 DNA 复制,8 位无取代基特别是无甲氧取代基,降低了光敏反应。Gemifloxacin 抗菌谱广,抗菌活性强,保持了抗革兰氏阴性杆菌的强大的抗菌活性,同时对革兰氏阳性菌的抗菌作用大大增强,优于其他喹诺酮,而且对厌氧菌、支原体、衣原体也有一定的抗菌作用;

对肺炎链球菌、金色葡萄球菌 MIC_{90} 分别为 0.015~0.063 mg/L,对喹诺酮耐药。对喹诺酮耐药的肺炎链球菌也有很强的抗菌活性。 MIC 0.004~0.5 mg/L,对大多数 G-菌均小于 0.5 mg/L,对流感嗜血杆菌、军团菌较强的抗菌活性,对铜绿假单胞菌也有较好的抗菌活性,对 G⁺厌氧菌有很强的抗菌活性。口服吸收迅速, $T_{1/2\beta}$ 为 7 个多小时,对中-轻度肝功能不良者均有良好的耐受性,不良反应轻微主要为轻度头晕,恶心,皮疹等,本品可以用于治疗各类敏感菌的感染。

2.6 加替沙星(Gatifloxacin)加替沙星对 G⁺细菌有很强的抗菌活性对厌氧菌、支原体、衣原体、分枝杆菌也有很强的抗菌活性且无潜在的光毒性,加替沙星对金葡 MIC 0.1mg/L,化脓链 0.39 mg/L,肺链 0.39 mg/L,粪肠球菌 0.7 mg/L,抗菌活性比环丙沙星和氧氟沙星的 2~32 倍。对 MRSA MIC_{90} 6.25~12.5mg/L,环丙无活性。对大多数 G-菌 MIC_{90} 小于 0.39 mg/L,对支原体和衣原体 MIC 为 0.03~0.125 mg/L,药动学特点:口服 400mg C_{max} 3.35mg T_{max} 1.98h, $T_{1/2}$ β 8.41h。

2.7 Moxifloxacin 抗菌特点:对 G⁺显示高度活性,比环丙沙星强 4~8 倍,对 MRSA 有较好的抗菌活性, MIC 为 2ng/L,对粪肠球和屎肠球稍低,对有芽胞和无芽胞的厌氧菌都有较高的抗菌活性,对肺炎链球菌、化脓链球菌、流感嗜血杆菌、军团菌、肺炎支原体、衣原体也有很强的抗菌活性,对脑膜炎奈瑟氏菌、淋球菌奈瑟氏菌也有高度的抗菌活性。 MIC_{90} 0.015mg/L。药代动力学特点:Moxifloxacin 口服后吸收迅速良好,口服 400mg 后生物利用度 86%, C_{ss} 为 4.52 mg/L, T_{max} 1.24h, $T_{1/2}$ β 8.2~15.1h,组织分布好,在多数组织药物浓度大于血药浓度。肝肾功能不全不会影响 Moxifloxacin 的药动学。药物相互作用:餐后服药血药浓度无明显下降,但铁剂可使 C_{max} 和 AUC 显著下降。抗酸剂使 C_{max} 和 AUC 显著下降约 40%。抗酸剂前 2h 或后 4h 使用无影响,对法华林和茶碱无影响。临床应用的安全性:多见消化道的不良反应,此外可有暂时性的转氨酶升高。

2.8 Grapafloxacin 该品种增强了对 G⁺菌的作用,特别是对肺炎链球菌;对衣原体、支原体、军团菌的活性; $T_{1/2\beta}$ 长,每日只给药 1 次,组织渗透性好,不良反应少,对铜绿假单胞菌的抗菌活性是环丙沙星的 2~4 倍。对大肠埃希菌、肠杆菌科细菌、沙门氏菌、志贺氏菌、肺炎支原体、莫拉氏菌、嗜水气单胞菌的抗菌活性与环丙沙星相似;对嗜麦芽假单胞菌

的 MIC 为环丙沙星的 1/8;对淋病奈瑟氏菌和脑膜炎奈瑟氏菌有强大的抗菌活性。对厌氧菌比环丙沙星强,比曲伐沙星、西他沙星以及经典的抗厌氧菌甲硝唑强。口服 200mg T_{max} 2h, $T_{1/2}$ (5.2±0.8h), C_{max} 0.66mg/L, AUC 为 9.02,口服 400mg 血 C_{max} 1.62 mg/L, AUC 为 22.12mg·h/L,组织分布好,提高了对 G⁺菌的抗菌活性,对 MSSA、MRSA、MSSE、MRSE 的抗菌活性比第三代氟喹酮强。FDA 批准的临床适应证为:地区获得性肺炎,单纯性淋球菌尿道炎。其他科的感染。400~600mg/d,分两次 7~10d。最常见的不良反应为消化道的不良反应,神经系统的有头痛、眩晕、失眠、嗜睡、焦虑,少见的有抽搐、幻觉、震颤。光敏反应与环丙相似。可发生 QT 间期延长,甚至致死,此外有心动过缓或心动过速。女性可致阴道疼痛和异常分泌。目前有大量少见的部份严重的不良反应报道:面、舌、喉肿胀,气促,呼吸吞咽困难,发热,过敏,肌肿胀断裂,可致肝酶等升高,总胆红素升高。

3 糖肽类抗菌药

替考拉宁通过与细菌壁肽聚糖前体分子结合,抑制细胞壁的合成而杀菌。替考拉宁仅对 G⁺菌和厌氧菌有杀菌作用,对 PNC 和合成 PNC 耐药的葡萄球菌,耐甲氧西林的金色葡萄球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌对替考拉宁敏感。对多重耐药的葡萄球菌敏感,对链球菌 A.B.C.G 的敏感性超过万古霉素 2~6 倍,包括耐青霉素的肺炎链球菌高度敏感,对肺炎链球菌的 MIC_{90} 为 0.125mg/L,对万古霉素耐药的肠球菌替考拉宁也敏感。单次静脉 3mg/kg、6mg/kg C_{max} 分别为 53.5mg/L、112mg/L,24h 血浓度分别是 2~4mg/L、3mg/L, $T_{1/2\beta}$ 48~90h。临床重症感染初始 3 次 6~8mg/kg,以后 qd C_{min} 应<10mg/L。不良反应少,耐受性好。

4 新脂肽类抗生素

达托霉素(Daptomycin)对革兰氏阳性菌耐药突变株表现出的抗菌活性对 MRSA 的 MIC_{50} 为 0.125~2mg/L,对 PRSP(PNC 耐药的)肺炎链球菌的 MIC_{50} <0.01~1mg/L,对万古耐药的肠球菌(VRE)的 MIC_{50} 为 0.5~2mg/L 杀菌力很强,对 MRSA、MSSA MIC 和 MBC 均为 0.5mg/L,对万古霉素中敏的 MIC 和 MBC 分别为 2 和 4mg/L。 $T_{1/2\beta}$ 为 8.5h,抗菌素后效应长。推荐剂量每天 4mg/kg。革兰氏阳性菌所致严重的皮肤软组织感染 2mg/(kg·d),细菌性败血症、心内膜炎 3mg/kg,q12h。

5 噁唑烷酮类

5.1 利奈唑胺(Linezolid)通过抑制细菌和蛋白合成而产生抗菌作用,为抑菌剂,对 G⁺菌-MRSA,MSSA,MRSE,MSSE,对万古霉素耐药的和敏感的粪肠球菌和屎肠球菌,某些厌氧菌,结核菌及其他分枝杆菌有强大的作用 Linezolid 口服吸收完全,生物利用度 100%。服 400mg 或 600mg 后 C_{max} 10mg/L 和 18 mg/L,T_{max} 为 1~2h,500mg ivgtt bid 血药浓度 3.15 mg/L 口服与 ivgtt T_{1/2β} 分别为 4.5h 和 5.5h 肾排除率为 70~50mL/min,肾功能异常不必调整剂量。对各种 G⁺菌所致肺炎、败血症和皮肤软组织疗效确切,对万古霉素和甲氧西林耐药的葡萄球菌的有效率为 77%和 74.4%。对 VRE600mg 和 200mg BID 有效率为 88.6% 73.7%。

5.2 酮内酯类 Telithromycin 是第三代大环内酯类属,由 Ventis 公司开发的半合成抗生素。在大环内酯环的 3-位克拉定糖部分由酮基取代,内酯环 C₁₂-位烷基/芳基-氨基甲酸酯侧链部份增大了药物与细菌核糖体的结合能力,具有抗阳性菌的特点,特别对耐红霉素细菌,也克服 MLS 耐药性,具有高度的细胞内渗透性。对肺炎链球菌、化脓性链球菌、金葡菌、流感嗜血杆菌、莫拉氏菌及肺炎支原体、衣原体、军团菌显示很好的抗菌活性。药代动力学特点:口服吸收迅速 800mg C_{max} 1.2~2mg/L, T_{1/2β} 为 1.2~2.4h AUC_{0-24h} 8.3mg·h/L, 主要经粪便排出。Telithromycin 治疗以上敏感菌所致的肺炎,慢性支气管炎急性发作取得良好效果。上呼吸道的感染:鼻炎、咽炎、扁桃体炎,800mg 1 次/d,痊愈率均达到 90%以上。而酮内酯类药是作为专门解决耐药的一类抗生素而设计的。安全性:Telithromycin 具有很好的耐受性,主要为消化道的不良反应,另外 QT 间期有可能延长。

6 链阳菌素类

奎奴普汀/达福普汀(Quinupristin-Dalforistin)是复方制剂。Streptogramins 为注射剂已上市产品,主要作用机理是抑制细菌蛋白的合成,两者单独为抑菌作用,联合为协同杀菌,对 MSSA、MRSA、MSCNS、MRCNS、链球菌属、屎肠球菌(VS、VR)卡他莫拉菌、流感杆菌、军团菌、支原体、厌氧菌属均有抑制作用,对粪肠球菌作用差。T_{1/2β} 1h,主要用于多重耐药的阳性球菌的感染。

7 利福霉素类

7.1 利福美坦(Rifamatare)

是一种新的半合成利福霉素衍生物。与利福平比较其药代动力学显著优于利福平。口服各 300mg

C_{max} 分别为 7.82±0.4 和 4.04±0.5mg/L, T_{1/2β} 分别为 10.58±0.19 和 1.89±0.16h,AUC 为 142.32±9.31 和 19.91±2.7ng·h/L, 60 h 后利福美坦血药浓度仍保持对结核分枝杆菌最低抑菌浓度(0.2ng)以上,轻微头痛、金属味,这些症状出现在服药后 7 h 左右,3~4h 减退,总的来说利福美坦是一安全有效的药物,可望进入临床使用。

7.2 利福布汀

抗菌机制与利福平相似,是抑制 DNA 多聚酶,此外对细菌细胞 DNA 的合成还有直接的抑制作用,所以对利福平耐药菌有抗菌作用,其抗菌谱广对大多数 G⁺菌有抗菌活性。最突出的特点是对结核分枝杆菌和胞内分枝杆菌有抗菌活性。对敏感的结核分枝杆菌,其 MIC 为 0.03~0.06ng/L 口服 300mg 24h 后 C_{min} 仍达 MIC。6~12 h 达 MBC 浓度。利福布汀对金黄色葡萄球菌,凝固酶阴性葡萄球菌,化脓性链球菌抗菌活性很强。其 MIC<0.005~0.01mg/L。对肺炎链球菌和厌氧球菌也有较好的抗菌活性。利福布汀耐药菌的产生极迅速,经过一次接触后产生耐药,如果与夫西地酸、氟喹酮类药物或红霉素类抗生素联用,可有效地治疗 MRSA,MRCNS 所致的重症感染,脑膜炎奈瑟氏球菌和奈瑟氏淋球菌对利福布汀也高度敏感。对少数眼衣原体 MIC 0.008mg/L,且产生耐药很慢。利福布汀有很好的脂溶性,可进入组织,分布广,口服 300mg,600mg C_{max} 分别为 0.37、0.52ng/L, T_{1/2β} 长,24 h C_{min} 为 0.05ng/L。生物利用度仅为 20%。

8 夫西地酸

夫西地酸是一种老的高效抗阳性细菌的抗生素,其化学结构独特,在国外广泛用于治疗阳性菌感染已近 40 年,而耐药率极低。94 年国际抗生素耐药调查报告,金葡对夫西地酸的敏感率为 96.8%~100%,MRSA 对它也很敏感。500mg 口服 C_{max} 14.5~33.3mg/L T_{1/2β} 8.9~11h 生物利用度高,有薄膜片和静脉注射两种制剂。对 MSSA、MRSA 的 MIC₉₀ 分别为 0.06~3.13, 0.06~6.25,对凝固酶阴性的葡萄球菌 MIC₉₀ 为 0.06~0.39,见表 1。

夫西地酸用于治疗严重的葡萄球菌的感染,有很好的疗效,不良反应主要为消化道的,可出现一过性的转氨酶上升和黄疸,不良反应少,很罕见的不良反应有粒细胞减少。

表 1 夫西地酸和其他药物对 MRSA 的敏感性(MIC/L)

药物名称	夫西地酸	万古霉素	去甲万古霉素	替酸拉宁	达托霉素	阿贝卡星	泰能
MIC ₉₀	0.06	2.0	2.0	2.0	0.5	1.56	6.25

9 抗真菌药

9.1 两性霉素 B 新制剂

将两性霉素 B 包封成脂质或与脂质载体结合,其毒性比原两性霉素 B 显著减轻,增加剂量提高疗效。两性霉素脂质交合物 (Amphotericin B Lipid complex,)(ABLC Liposome 公司生产)。两性霉素 B 胶体分散体 ABCD 6mg/kg 1 d,Zeneca 公司生产。两性霉素脂质体 (AmBisome AML Nexstor 公司生产)。

以上三种两性霉素脂质制剂很快被网状内皮系统(RES)摄取如肝肺等为主,其次是肾心脑。肾毒性较少;两性霉素 B 致肾衰或不能耐受者改用两性霉素 B 脂质体治疗肾功能得到改善,发热比原两性霉素 B 少,疗效提高。

9.2 三唑类

9.2.1 伏立康唑(Voriconazole)为新型高效广谱抗菌药,对曲霉菌有杀灭作用,对曲霉菌属、念珠菌属、隐球菌属、皮炎芽生菌、球孢子菌属、组织胞浆菌及常见的皮肤真菌、发癣菌等有良好的作用。口服生物利用度为 90%, $T_{1/2}$ 6h 200mg, bid 注射 3~6mg/kg bid ivgtt。

9.2.2 Posaconazole 为广谱抗真菌药,对念珠菌属新型隐球菌、曲菌、球孢子菌属、组织胞浆菌、皮炎芽生菌均有效,但对耐氟康唑和伊曲康唑耐药的念珠菌作用差。成人 200mg, qid 或 400mg, bid。

9.3 脂肽类化合物

主要抑制真菌细胞壁的 β 1,3-D-葡聚糖合成酶,抑制真菌细胞壁合成,哺乳类无细胞壁,此类药物对人体毒性低。

9.3.1 Mikafungin 对念珠菌和曲菌具有抑制作用,对隐球菌、镰刀菌、毛孢子菌无效 $T_{1/2}$ 10~16h 50mg~100 mg, 曲霉感染增至每日 300mg, ivgtt, 单用或与其他真菌联合治疗。

9.3.2 Caspofungin 对曲菌念珠菌 均有作用,对新形隐球菌无作用。 $T_{1/2}$ 9~11h, 1 次/d, 50~70 mg, ivgtt qd, 耐性好。

10 抗病毒药物

10.1 抗流感病毒的药物

10.1.1 扎那米韦(Zanamivir)用于 A、B 型流感的预防和治疗,1999 年底用于欧洲流感大流行中的治疗取得很好的效果。扎那米韦是病毒的神经氨酸酶的抑制剂。口腔吸入后只有 4%~17%被机体吸收,吸 10mg T_{max} 1~2h, C_{max} 142 μ g/L, $T_{1/2}$ 2.5~5h AUC 111~1364 μ g·h/L, 严重肾功能损害时半衰期

明显延长至 18.5h。临床应用病程缩短 2.5d,痊愈时间缩短 1~5 d, 且出现严重流感症状人数明显减少,并发症减少 70%,抗菌药使用率下降 60%扎那米韦有明显预防流感的作用,预防有效率为 82%,发热症状的预防效果为 95%。5mg q12 h \times 5 d 扎那米韦不需要进入细胞内即可在细胞外抑制病毒神经氨酸酶,病毒复制部位(呼吸局部)给药,可实现靶位高浓度,而降低全身毒性;细胞膜通透性低,故进入体内的药物很少。不良反应:无致突变,主要不良反应为头痛、恶心、呕吐、眩晕,不良反应发生率为 1.5%。扎那米韦是一种高效广谱低毒的抗流感病毒药。

10.1.2 奥司他韦(Osetamivir)对流感 A、B 两型病毒的神经氨酸酶有抑制作用,减少病毒复制,并抑制感染性病毒颗粒,从感染细胞中释放。口服生物利用度较好 (80%) $T_{1/2}$ 6~10 h 左右, T_{max} 1h, 在发病 24 h~36 h 内服药病毒量明显减少,病程缩短,并发症减少,推荐剂量为 75~150mg, q12h, 疗程 5d。

10.2 抗 HIV 病毒药物

10.2.1 核苷类逆转录酶抑制剂 这类抑制剂可以与脱氧核苷竞争性地与逆转录酶结合,从而抑制 HIV 的复制。这类药有齐多夫定,齐多夫定是第一个用于治疗艾滋病药物,抗病毒活性强,生物利用度好,是首选药,可产生骨髓抑制严重不良反应且容易产生耐药(6 个月后),宜与去羟肌苷、扎西他滨、司他夫定交替使用, C_{max} 2.4~5.5 μ mol/L, $T_{1/2}$ 1.0 h, 200mg tid, 300mg bid。abacavir 口服生物利用度可达 70%~100%,可进入中枢 N 系统 C_{max} 3.3 μ mol/L, $T_{1/2}$ 0.8~1.5 h, 300mg bid, 耐药发展较慢,耐受性好,有 3%的患者有不良反应。

10.2.2 非核苷类逆转录酶抑制剂 通过与逆转录酶的非底物结合部位结合而抑制 HIV 逆转录酶的活性,这类药有奈韦拉平、地拉韦啉及 efavirenz。efavirenz 是 1998 年 FDA 批准上市,是治疗 HIV-1 感染的特效药, C_{max} 4.1 mg/L, $T_{1/2}$ 为 52~76h。600mg qd 每日只需服药 1 次,与齐多夫定-拉米夫定联合治疗 24 周,疗效优于标准三联。

10.2.3 水解酶抑制剂 HIV 水解酶抑制剂抑制 HIV 水解酶的活性或将此酶的活性降低到极低的水平, HIV 在被感染的细胞中就会产生不成熟的没有感染性的病毒颗粒,从而抑制了病毒的包装过程,主要有沙奎那韦、利托那韦、Nelfinavir、Amprenavir 及 Lopinavir, 沙奎那韦对 HIV-1、(齐多夫定耐药的)

·合理用药·

HIV-2 有较强的活性 C_{max} 46.2~165 μ mol/L $T_{1/2}$ 13.2 h, 600mg bid。

11 合理用药

11.1 抗生素合理应用的基本要求

前面已述及抗生素合理应用的重要性,如何才能达到这一目的,这才是最重要的。首先临床医师要掌握感染的依据,掌握熟悉微生物的特性及耐药现状,掌握抗生素的药理作用,药代动力学(Pharmacokinetic, PK)特点及重要参数的意义,熟悉药效学(Pharmacodynamic, PD)了解抗生素后效应的特点,以及 PK/PD 与抗生素后效应的关系,抗生素是否能起到杀菌(或抑菌)作用,达到最佳的临床效果。

11.2 PK/PD 在合理应用中的地位和作用

对抗菌药物在体内(包括血和组织)的药物浓度及药物浓度持续的时间,要达到标准才能发挥抗菌作用而获得最佳的临床疗效,而又避免了耐药的发生及不良反应的发生,因抗生素分为时间依赖型和浓度依赖型。

11.2.1 时间依赖型有 β 内酰胺类、大环内酯类、噁

唑烷酮、糖肽类这类抗生素在体内(血液或靶器官)的药物浓度应大于 MIC 的 5 倍以上及有效浓度持续时间 $T > MIC$ 约为 40%~50%, 头孢类的 $T > MIC$ 约为 50%~55%, 持续时间取决于 $T_{1/2\beta}$, 也决定给药次数, 如果半衰期只有 1 h 左右, 要保持有效浓度就需要将总量分成 3~4 次给药。Cefdinir $T_{1/2}$ 1.5h, 对链球菌、流感嗜血杆菌的这种感染 600mg qd: $T > MIC$ 20%~30%, MIC 0.25~0.5mg/L, 300mg bid $T > MIC$ 30%~45%。所以给药应 300mg bid 疗效更佳。对 PAE 长的抗生素, 如阿齐霉素半衰期长达 24 h, $AUC/MIC > 30\%$, 1 次/d, 疗程短即达到较好的效果。

11.2.2 浓度依赖型抗生素如氨基糖苷类、氟喹酮类、酮内酯类等 $C_{max}/MIC > 8$ 以上, 一般情况 24 h $AUC/MIC \geq 40$, Linezolid $T > MIC \geq 85$ 达最佳疗效。氟喹酮类 24h $AUC/MIC \geq 100 \sim 125$ 才能获得微生物和临床最佳疗效。

综上所述, PK/PD 及 PAE 联合应用指导临床合理用药既能达到最佳疗效, 减少浪费和不良反应, 避免或减少耐药菌的发生。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染该如何治疗

高德伟 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

中图分类号: R915

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0024-04

自首株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出以来的 40 余年, MRSA 感染在世界各地呈明显上升趋势, 90 年代后国内京、沪、穗等大型医院分离率均超过 50%^[1]。长期以来一直认为 MRSA 只是院内主要的致病菌, 糖肽类抗生素对其有杀灭作用, 但近年来 MRSA 的发展呈现两个明显的趋势: 1. 耐糖肽类抗生素的 MRSA 的出现, 并逐渐增加; 2. 社区获得性 MRSA 不再少见, 特别是在儿童中的感染率明显增长^[2]。由于 MRSA 具有多重耐药性, 临床治疗以糖肽类抗生素为首选, MRSA 的这种改变使得糖肽类抗生素正在失去以往那种可预见的疗效, 给 MRSA 感染的治疗和 MRSA 的感染控制带来了更大的困难, 如何治疗和控制 MRSA 感染成为临床医师亟需解决的一大难题。

1 主要治疗药物

1.1 糖肽类抗生素

1.1.1 万古霉素 (Vancomycin) 或去甲万古霉素 (Norvancomycin) 是一阻碍细胞壁合成的杀菌剂,

但由于与青霉素的结合位点无竞争作用, 因此两类药不会发生交叉耐药, 长期以来一直是治疗 MRSA 感染的首选药物, 与庆大霉素和/或利福平有协同作用^[3]。但 1997 年以来, 对万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌(VISA)的报道逐渐增多, 其最低抑菌浓度(MIC)大于 6mg/L, 这是万古霉素治疗失效的主要原因^[4]。国内有报道对于小儿及新生儿 MRSA 所致的败血症, 万古霉素的治疗有效率均为 100%^[5,6]。治疗 MRSA 感染时只能静脉滴注给药, 主要发挥时间依赖性杀菌作用, 推荐肾功能正常的成人剂量为 500mg, 1 次/6h (注射时间应超过 60min), 但也可以 1g, 1 次/12h (每次给药时间应超过 120min)^[6]。主要副作用是耳毒性和肾毒性, 但当前高度纯化的静脉制剂(稳可信)的耐受性非常好, 只有同时与其他有潜在耳、肾毒性药物使用和/或未进行监测的肾功能衰竭, 使用剂量未调整时才可能会发生, 但只要保持万古霉素血药谷浓度在 5~10 μ g/mL 以下, 可以避免其肾毒性发生^[7]。其他副作用还有红人综合