

## 第四代头孢菌素类抗生素——头孢吡肟

方 阅 寿佳慧 方敏 (上海市第一人民医院 上海 200080)

中图分类号: R978.11

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-04-0060-03

自 20 世纪 60 年代头孢菌素进入临床实践以来, 优良的药代动力学特性以及高安全性特征, 使其成为抗生素治疗中的主流药物而被广泛使用<sup>[1]</sup>。头孢吡肟 (cefepime, CFPM) 是第四代头孢菌素的原型药物, 具有良好的抗革兰阴性菌 (包括绿脓杆菌) 以及抗革兰阳性菌的活性。与第三代头孢菌素相比, CFPM 对肠杆菌的抗菌活性更强, 对部分产超广谱  $\beta$  内酰胺酶 (extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ES-BL) 的菌株仍显示较高体外抗菌活性<sup>[2-5]</sup>。对肠杆菌科细菌产生的  $\beta$  内酰胺酶高度稳定, 并对产该类酶的菌株较第三代头孢菌素 (如头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松) 具有更强的活性<sup>[6]</sup>。由于 CFPM 的抗菌谱广, 抗菌作用强, 临床疗效好, 不良反应少, 药价相对较低, 近年来被广泛应用并取得良好疗效。

### 1 体外药理作用

对 CFPM 深入广泛的研究, 逐渐阐明了某些耐药机制对 CFPM 的影响比第三代头孢菌素影响小的原因。最新的全国院内感染监视系统资料显示, 1999 年对耐第三代头孢菌素的绿脓杆菌的发生率与 1994 年至 1998 年间的相比上升了 10%, 据报道, 对耐第三代头孢菌素的肠杆菌属高达 34%。在体外, CFPM 对耐头孢他啶的肠杆菌属临床分离株显示出良好的抗菌活性<sup>[7]</sup>。治疗对第三代头孢菌素耐药率高的肠杆菌所致的感染, 从用第三代头孢菌素转换到单用头孢吡肟或与阿米卡星联合用药, 目前看来是有前景的方案。这项研究显示, 在诱导型肠杆菌对头孢他啶的耐药性明显降低, 从 75% (1994 年) 降低到 15% (1997 年)<sup>[8]</sup>。对费劳地枸橼酸杆菌和肠杆菌属细菌的抗菌活性比头孢曲松与头孢他啶更强, 对肠杆菌科细菌活性仅次于亚安培南-西司他丁。施光峰等人所做微生物敏感试验显示, 抗菌活性高低依次为: 亚安培南-西司他丁 > CFPM > 头孢哌酮-舒巴坦 > 头孢他啶 > 头孢曲松 > 哌拉西林<sup>[9]</sup>。

### 2 药代动力学

CFPM 为胃肠外给药, 肌注后迅速吸收, 达峰

时间为 1.0 ~ 1.6h, 生物利用度接近 100%。与血浆蛋白结合率较低, 仅为 16% ~ 19%, 能广泛分布于机体组织和体液中, 其在腹腔液、胆汁、阑尾、胆囊组织、支气管粘膜、前列腺、尿液及脑脊液中的浓度均较高。一些研究也评价了 CFPM 在患儿的药代动力学。3 项研究一共包括 88 例患儿, 年龄为 2 个月至 16 岁, 测定 CFPM 单剂量、多剂量静脉注射的药代动力学。测得的平均药动学参数是: 半衰期为 1.7h (1.26 ~ 1.93), 稳态表现分布容积 ( $V_{ss}$ ) 为 0.37L/kg (0.33 ~ 0.40), 总清除率 (CLF) 为 3.1mL/(min · kg) (1.43 ~ 4.01), 肾清除率 (CLR) 为 2.3mL/(min · kg) (1.86 ~ 3.05), CFPM 肌肉注射的绝对生物利用度 ( $F_m$ ) 为 82.3%。其进入脑脊液中, 给药后 0.5h 和 8h 平均脑脊液浓度分别为 5.7 和 3.3 $\mu$ g/mL。经实验证明: CFPM 的药代动力学过程呈线性, 肌肉注射吸收良好, 而且与其他  $\beta$  内酰胺类相比, CFPM 更易进入细菌性脑膜炎患儿的脑脊液<sup>[11]</sup>。

### 3 临床应用

#### 3.1 呼吸道感染

董衡等<sup>[12]</sup>用 CFPM 治疗老年人院内获得性呼吸道感染 31 例, 用 CFPM 4g/d bid ivgtt, 其中 1 例是肾功能减退者, ivgtt qd, 疗程 7 ~ 14d。结果: 治疗后临床有效率 77.4%, 痊愈率 51.6%, 细菌清除率 69.2%, 不良反应少而轻微, 发生率为 6.5%。临床用药证明: CFPM 治疗老年人院内获得性呼吸道感染疗效好且安全。

评价 CFPM 治疗下呼吸道感染的临床疗效。方法: 68 例病人, 分为治疗组 36 例和对照组 32 例, 分别应用 CFPM 和头孢他啶, 剂量均为每次 2g q12h, 静脉滴注给药, 疗程 (8.2  $\pm$  2.6) d。结果: CFPM 和头孢他啶的临床有效率分别为 94% 和 91%, 细菌清除率为 93% 和 85%, 均无明显不良反应<sup>[13]</sup>。对中、重度下呼吸道感染病人, 值得推广使用。

引起儿童下呼吸道感染的病原与成人不同。病毒尤其呼吸道合胞病毒是引起住院儿童感染的主要

病原。自应用乙型流感嗜血杆菌疫苗后,肺炎链球菌是儿童社区获得性肺炎最常见的细菌性病原<sup>[14]</sup>,其次为化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌。4 项临床研究纳入 259 例下呼吸道感染患儿,其中 3 项研究分别为 CFPM 和头孢他啶、头孢噻肟、头孢呋辛对照。每次给予 CFPM 50mg/kg q8h 或 q12h,与对照组相比,88%~100%的患儿临床疗效满意。在检出致病菌的患儿,CFPM 组杀菌效果与对照组相当。CFPM 与三代头孢菌素相比,其对  $\beta$  内酰胺酶的水解作用更加稳定,令其有更多的时间与靶位点的青霉素结合蛋白作用,从而获得更好的体外抗菌活性,并且在治疗这些病原菌引起的感染时可产生更好的临床疗效<sup>[15]</sup>。

### 3.2 泌尿道感染

用 CFPM 1.0g 每天 2 次治疗 90 例尿路感染(肾盂肾炎 53 例,下尿路感染 36 例,前列腺炎 1 例),分离菌主要是大肠埃希氏菌(95%)。86 例(96%)取得临床疗效,细菌清除率为 92%。

对日本 17 份资料报道的 CFPM 治疗 233 例尿路感染(大多数病例具有并发症)的疗效分析显示,有效率为 62%~100% (平均为 76.3%)。其中 CFPM 2.0g bid 与头孢他啶 2.0g tid 对照治疗 42 和 59 例尿路感染,临床有效率分别为 79% 和 81%,细菌清除率分别为 88% 和 83%。用 CFPM 和头孢他啶上述剂量分别治疗 53 和 63 名尿路感染患者(有并发症患者分别占 91% 和 76%),对有并发症患者,临床有效率分别为 88% 和 79%,细菌清除率分别为 88% 和 89%;对无并发症患者,临床有效率分别为 100% 和 87%,细菌清除率分别为 83% 和 88%。显然两药的疗效相似,无并发症患者的临床疗效头孢吡肟显著优于头孢他啶<sup>[16]</sup>。

儿童泌尿道感染需早期诊断,及早应用有效的抗生素,以消灭病原菌,预防败血症及减少因并发肾盂肾炎导致的肾脏瘢痕形成<sup>[17]</sup>。一项在欧洲的多中心、随机化、非盲的对照研究,在 299 例 1 个月至 12 岁的入院患儿中比较了 CFPM 和头孢他啶治疗肾盂肾炎的安全性和有效性。其中 235 例为可评价病例(CFPM 组 115 例,头孢他啶组 120 例)。主要病原菌为大肠杆菌(88%),其次为变形杆菌属(6%),绿脓杆菌(2%)和克霉白菌属(2%)。CFPM 和头孢他啶剂量均为 50mg/kg/次,静脉滴注 q8h,连续给药至少 48h,直至患儿退热。临床有效率分别为 98% 和 96%,细菌清除率分别为 96% 和 94%<sup>[18]</sup>。

### 3.3 皮肤和软组织感染

对日本 7 份资料报道的 CFPM 治疗 78 例皮肤和软组织感染的结果分析显示,临床有效率为 75%~100%。

治疗 59 和 52 例皮肤和软组织感染(蜂窝组织炎、脓肿和术后创伤感染)分别用 CFPM 2.0g bid 与头孢他啶 2.0g tid,临床有效率分别为 88% 和 85%,细菌清除率分别为 89% 和 90%。低剂量 CFPM (1.0g bid) 与头孢他啶 (1.0g tid) 分别治疗 93 和 37 例重症皮肤和软组织感染(疖、痈、蜂窝组织炎、脓皮疹和脓肿等),其分离菌主要是金黄色葡萄球菌、A 组链球菌、肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌,临床有效率分别为 88% 和 89%,细菌清除率分别为 92% 和 95%<sup>[16]</sup>。

### 3.4 细菌性脑膜炎

细菌性脑膜炎是引起儿童病残的常见病原,医护人员必须熟悉其症状和体征,及时进行干预,以免病情严重至不能逆转的重症阶段或产生长期的后遗症。目前认为不论患儿的年龄大小,头孢菌素是经验性治疗急性细菌性脑膜炎的主要药物。CFPM 比前几代的头孢菌素有更广的抗菌谱,对引起各种神经系统感染的革兰阳性菌、革兰阴性菌、需氧菌有更强的活性。拉丁美洲的一项研究:对 345 例细菌性脑膜炎进行治疗,分别以头孢噻肟(每次 50mg/kg q6h)或头孢曲松(每次 50mg/kg q12h)为对照组与 CFPM (每次 50mg/kg q8h)作比较。结果治疗患儿的临床有效率超过 75%,对照组为 78%,失败率为 12%,两组的病死率分别为 4.7% 和 8.5%。结果提示,CFPM 为临床医生经验性治疗儿童脑膜炎提供了一个重要的选择<sup>[19]</sup>。

### 3.5 妇科感染

在妇科确诊为病原菌感染的 95 名患者分别接受 CFPM 2~8d (大多为 4~5d) 治疗,有效率 77%,显效率 13%,无效率 11%。

用 CFPM (1.0g bid 疗程 3~10d) 治疗 19 例女性生殖器官感染,其中有子宫内感染 10 例,盆腔腹膜炎、子宫旁炎、前庭大腺脓肿各 2 例和其他感染 3 例,临床有效率为 100%,细菌清除率为 81%。用 CFPM 治疗 11 例妇科感染(子宫附件炎、盆腔腹膜炎),临床有效率为 100%,分离出病原菌的 11 例病例中 8 例细菌被清除,细菌清除率为 73%。

### 3.6 中性粒细胞减少患者的各种感染

细菌感染对化疗或放疗后出现中性粒细胞减少症的儿科病人是一个主要的威胁。发生感染的危险

性随中性粒细胞计数的下降可增加 10 倍。中性粒细胞减少症病人感染的首发症状或唯一症状就是发热。入选的 104 例中性粒细胞减少肿瘤患儿 (96% 的患儿中性粒细胞绝对计数  $ANC < 500/mm^3$ ) 平均年龄为 6 岁, 表现为发热 (体温在 24h 至少 2 次  $> 38^\circ C$  或 1 次  $> 38.5^\circ C$ ), 分成 2 组分别接受 CFPM 和头孢他啶 (每次 50mg/kg 静脉注射 q8h, 最大剂量为 6g/d) 经验性治疗。结果可评价疗效的患儿 68 例, CFPM 组 74% (26/35)、头孢他啶组 70% (23/33) 治疗有效。CFPM 组患儿比头孢他啶组较少出现新的感染 (新感染率分别为 9% 和 21%), 说明首选 CFPM 经验性治疗中性粒细胞减少症肿瘤患儿的发热是安全和有效的<sup>[20]</sup>。

#### 4 不良反应

应用 CFPM 不良反应的发生率和临床表现与第三代头孢菌素相似。对 2 023 名应用 CFPM 和 1 456 名应用头孢他啶患者的不良反应发生率分析显示, 其发生率分别为 20.3% 和 23.1%, 心血管系统症状发生率分别为 1% 和 1.1%; 胃肠道症状 (腹泻、恶心、呕吐、便秘等) 发生率分别为 6.3% 和 8.2%; 神经系统症状发生率分别为 3% 和 2.7%; 呼吸道症状发生率分别为 0.8% 和 1.5%; 皮肤症状 (瘙痒和皮疹等) 发生率分别为 3% 和 3.3%; 泌尿生殖系统症状发生率分别为 0.9% 和 1.2%, 因皮疹而停药患者分别为 36 名 (1.78%) 和 41 名 (2.82%)<sup>[16]</sup>。

第四代头孢菌素 CFPM 是革兰阴性菌与革兰阳性菌所致重症院内感染经验疗法的重要药物之一, 广谱的抗菌作用是对第三代头孢菌素有力的补充, 而且是治疗儿科感染的一种有价值的选择。

#### 参考文献

- [1] Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins: Symposium on Antimicrobial Agents, Part V. Mayo Clin Proc, 1999, 74:187 ~ 195
- [2] Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad-spectrum betalactams in Venezuela using the E-test method. Diagn Microbiol Infect Dis, 1998, 30:45 ~ 52
- [3] West J, Frei R, et al. Multicenter study of the in vitro activity of cefepime in comparison with five other broad-spectrum antibiotics against clinical isolates of Gram-positive and Gram-negative bacteria from hospitalized patients in Switzerland. Clin Microbiol Infect, 1999, 5:262 ~ 269
- [4] Pfaller MA, Korten V, Jones RN, et al. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum beta-lactams in Turkey using the E-test method. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 35: 65 ~ 73
- [5] Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach DJ, et al. Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34:123 ~ 134
- [6] Sanders CC. In vitro activity of fourth generation cephalosporins against enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. J Chemother, 1996, 8 (Suppl 2):57 ~ 62
- [7] Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach DJ, et al. Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34:123 ~ 134
- [8] Struelens MJ, Byl B, Vincent J. Antibiotic policy: a toll for controlling resistance of hospital pathogens. Clin Microbiol Infect, 1999, 5:19 ~ 24
- [9] 施光峰, 翁心华, 尹有宽, 等. 头孢吡肟与其它 5 种广谱内酰胺类抗生素抗菌活性的比较. 中国新药与临床, 2000, 19(1):1 ~ 3
- [10] Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, et al. Cefepime VS. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17:639 ~ 644
- [11] Mustafa MM. Cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with malignancy (Abstract). In: Klastersky JA, ed. Febrile neutropenia. Heidelberg Springer-Verlag, 1997:75
- [12] 董薇, 韩国红, 孙小丰, 等. 头孢吡肟治疗老年人院内获得性呼吸道感染 31 例. 中国临床药理学杂志, 2000, 9(5):277 ~ 278
- [13] 孙书明, 吴丽桂, 金盈, 等. 头孢吡肟治疗下呼吸道感染. 中国新药与临床药理学杂志, 2000, 19(3):178 ~ 180
- [14] Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. Semin Respir Infect, 1999, 14:163 ~ 172
- [15] Kessler RE. Cefepime: microbiological profile and update. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20:331 ~ 336
- [16] 易闾北. 用头孢吡肟治疗重症院内感染. 国外医药抗生素分册, 2001, 22(4):161 ~ 163
- [17] Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics, 1999, 104:79 ~ 86
- [18] Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, et al. Cefepime vs ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Pediatr Infect Dis J, 1998, 17:639 ~ 644
- [19] Hasbun R, Aronin SI, Quagliarello VJ. Treatment of bacterial meningitis. Comp Ther, 1999, 25:73 ~ 81
- [20] Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clin Infect Dis, 1999, 29:508 ~ 514