

· 诊疗方案 ·

抗菌药物超说明书用法专家共识

中国医药教育协会感染疾病专业委员会

中华结核和呼吸杂志编辑委员会

中国药学会药物临床评价研究专业委员会

前 言

药品说明书是临床医师处方的最重要依据,但因药物在临床应用中不断有新的发现与经验积累,再加上药物临床注册试验周期长、药品说明书更新相对滞后,因此,超说明书用药有其科学性与合理性,在临床中往往是不可避免的,甚至有时也会成为挽救生命的唯一手段。与其他类药物相比,抗菌药物用于敏感细菌的超适应证用法或用于不够敏感细菌的超剂量用法更普遍、更常见。文献报道,在 25 个研究共 7 亿 2 千余万处方中,成人重症患者抗菌药物超说明书用法处方占 19%~43%,普通门诊也占 23%^[1]。可见抗菌药物的超说明书用法是一种在临床业已存在的较普遍的现象。

超说明书用法也称未注册用法(off-label uses, unlabeled uses, out of label usage or outside of labeling),其内容包括超适应证、超剂量、超疗程、超适应人群及改变说明书中规定的用药途径与用药间隔时间等。

2013 版“赫尔辛基宣言”^[2]在最后一节中强调指出:“医生在治疗患者时,如无已证实的有效方法或其他已知方法均无效时,当医生判断有挽救生命、恢复健康、减轻痛苦的可能,在征得患者或监护人同意后,参考专家建议可采用未经证实的方法”。而本共识推荐的用法均是经过临床实践证明较为安全有效的用法。目前,我国有关超说明书用药的法规尚不完善,医师选择超说明书用药将承担更大的风险。本共识的主要宗旨是给读者提供有参考价值的、常用且重要的抗菌药物超说明书应用的科学信息,并不涉及超说明书用法的批准程序,也不涉及婴幼儿、孕妇及哺乳期妇女等特殊人群。

临床医师应自始至终时刻权衡治疗对象的获益和风险,在遵守国家、地方政府和所在医院有关法律规定的规定的基础上,参照本专家共识提供的信息,针对不同的治疗对象制定具体治疗方案,同时本共识也强调,当遵照说明书就能达到安全有效的治疗目的时,应尽量避免选择超说明书用法。

本共识推荐的证据等级划分参照以下原则:A 级:国外说明书已载入或国内外权威指南作为 A 级推荐;B 级:本共识制定者认可的指南中作为 B 级推荐或有循证医学证据支持、发表在权威学术期刊上的研究结果;C 级:学术刊物发表

的有一定科学根据的研究结果。本共识不收录以个案报告及专家个人意见为依据的用法。

参 考 文 献

- [1] Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, et al. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(12):1383-1392.
- [2] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. JAMA, 2013, 310(20):2191-2194.

第一章 β -内酰胺类

β -内酰胺类抗生素在结构上的共同特点是均具有一个典型或非典型的 β -内酰胺环,该环如被破坏则失去抗菌活性。根据结构上的差异与抗菌特点, β -内酰胺类又分为青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、碳青霉烯类、单环类及酶抑制剂等。该类抗生素在临床应用广泛,毒性相对较低,大多数属于典型的时间依赖性抗生素,也有些品种具有较长的抗生素后效应(postantibiotic effect, PAE),在日剂量不变的前提下,增加用药次数、缩短间隔时间或延长静脉滴注时间,可增加疗效。本章只介绍比较常见的药物超说明书用法。

青霉素 G

青霉素 G (penicillin) 为第一个天然青霉素。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:青霉素 G 为以下感染的首选药物:(1)溶血性链球菌感染,如咽炎、扁桃体炎、猩红热、丹毒、蜂窝织炎和产褥热等;(2)肺炎链球菌感染,如肺炎、中耳炎、脑膜炎和菌血症等;(3)不产青霉素酶葡萄球菌感染;(4)炭疽;(5)破伤风和气性坏疽等梭状芽孢杆菌感染;(6)梅毒(包括先天性梅毒);(7)钩端螺旋体病;(8)回归热;(9)白喉。青霉素 G 亦可用于治疗:(1)流行性脑脊髓膜炎;(2)放线菌病;(3)淋病;(4)奋森咽峡炎;(5)莱姆病;(6)鼠咬热;(7)李斯特菌感染;(8)破伤风梭菌等革兰阳性厌氧杆菌。风湿性心脏病或先天性心脏病患者进行口腔科、胃肠道或泌尿生殖道手术和操作前,可用青霉素 G 预防感染性心内膜炎。

2. 用法用量:青霉素 G 为肌内注射或静脉滴注给药。成人:肌内注射,每日 80 万~200 万 U,分 3~4 次给药;静脉滴注:每日 200 万~2 000 万 U,分 2~4 次给药。

二、超说明书用药

(一)超用法用量

1. 细菌性脑膜炎的治疗:美国感染病学会关于细菌性脑膜炎治疗指南^[2]中推荐,青霉素 G 治疗对青霉素敏感的最高抑菌浓度(MIC) < 0.1 mg/L 的脑膜炎奈瑟球菌、肺炎链球菌及无乳链球菌所致的脑膜炎,成人剂量为 2 400 万 U/d, 1 次/4 h(A 级)。

2. 感染性心内膜炎的治疗:美国心脏病学会关于心内膜炎诊治指南提出^[3],对青霉素相对耐药(MIC 为 0.12 ~ 0.50 mg/L)的草绿色链球菌和牛链球菌引起的天然瓣膜感染时,剂量可加大到 2 400 万 U/d。对于上述细菌导致的人工瓣膜感染性心内膜炎,可应用青霉素 G 2 400 万 U/d,必要时联合庆大霉素。对青霉素敏感的肠球菌属引起的天然瓣膜或人工瓣膜心内膜炎,可应用青霉素 G 1 800 万 ~ 3 000 万 U/d 持续静脉滴注或分 6 次静脉滴注。根据细菌敏感性可选择青霉素 G 与庆大霉素或链霉素联合(A 级)。

三、评论

青霉素 G 不良反应少,对于敏感菌所致的脑膜炎及感染性心内膜炎推荐选择较大剂量,采取持续或多次给药方式,以获得良好疗效。

参 考 文 献

- [1] 青霉素 G 中文说明书. 2010 年版. 华北制药集团有限责任公司.
- [2] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer, AS. Infective endocarditis diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications[J]. Circulation, 2005, 111(23): e394-e434.

(王明贵)

氨苄西林

氨苄西林(ampicillin)为广谱半合成青霉素。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:呼吸道感染、胃肠道感染、尿路感染、软组织感染、心内膜炎、脑膜炎及败血症等。

2. 用法用量:成人:肌肉注射 2 ~ 4 g/d,分 4 次给药;静脉滴注或注射剂量为 4 ~ 8 g/d,分 2 ~ 4 次给药。重症感染患者日剂量可以增加至 12 g,日最高剂量为 14 g。

二、超说明书用药

(一)超适应证

感染性心内膜炎预防:美国心脏病学会关于感染性心内膜炎预防指南^[2]中指出,针对具有感染性心内膜炎高危风险的患者,如人工瓣膜植入或使用人工材料修补瓣膜;既往有感染性心内膜炎;先天性心脏病(CHD)包括未经手术修复的紫绀性 CHD,使用人工材料修复的 CHD 后 6 个月内,未完全修复的 CHD,心脏移植后出现的瓣膜病;在口腔操作前 30 ~ 60 min 给予氨苄西林 2 g 静脉滴注或肌肉注射(B 级)。

(二)超用法

细菌性脑膜炎治疗:美国感染病学会(IDSA)^[3]推荐氨苄西林作为首选药物治疗青霉素敏感的肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟球菌、肠球菌(联合庆大霉素)、单核细胞增多李斯特菌及不产 β -内酰胺酶的流感嗜血杆菌所致的脑膜炎,剂量为 2.0 g,1 次/4 h,静脉滴注(A 级)。

参 考 文 献

- [1] 氨苄西林中文说明书. 2010 年版. 联邦制药国际控股有限公司.
- [2] Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association; a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group[J]. Circulation, 2007, 116(15):1736-1754.
- [3] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.

(王明贵)

头孢唑林

头孢唑林(cefazolin)是第一代头孢菌素。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已批准的适应证:呼吸道感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、胆道感染、生殖系统感染及血流感染。

2. 用法用量:(1)常用量:成人 1 g/d,分 2 次给药,肌肉注射或静脉滴注;(2)中等感染:成人 1.5 ~ 3 g/d,分 3 次给药;(3)严重感染:成人 5 g/d,分 2 ~ 4 次给药。疗程应根据感染的严重程度、部位及临床进展情况而定。肾功能不全患者需要调整剂量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

围手术期预防应用抗菌药物:美国食品药品监督管理局(FDA)^[2]已批准该适应证,手术开始前 30 ~ 60 min 静脉使用 1 ~ 2 g,手术时间超过 2 h 时,术中再加用 0.5 ~ 1.0 g,术后 24 h 内 0.5 ~ 1.0 g,1 次/6 ~ 8 h(A 级)。

美国卫生系统药师协会(ASHP)、IDSA、外科感染学会(SIS)及美国卫生保健流行病学学会(SHEA)共同制定发布的外科手术抗菌药物预防使用临床实践指南^[3]中推荐,头孢唑林用于心脏搭桥术(A 级)、心脏装置植入术(A 级)、心室辅助装置(C 级)、胸部手术(A 级)、胸腔镜手术(C 级)、胃及十二指肠手术(A 级)、胆道手术(A 级)、非复杂性阑尾炎切除术(A 级)、小肠手术(C 级)、疝修补术(A 级)、结肠和直肠手术(A 级)、头颈外科清洁手术-假体植入(鼓膜造孔术除外,C 级)、头颈外科清洁-污染手术-肿瘤切除(A 级)、其他清洁-污染手术(B 级)、神经外科择期开颅脑脊液分流手术(A 级)、鞘内输注泵植入(C 级)、剖宫产(A 级)、子宫切除术(A 级)、脊柱手术(A 级)、髌关节骨折修补术(A 级)、内固定植入术(C 级)、关节置换术(A 级)、泌尿外科手术

(A 级)、血管手术(A 级)、心脏和肺移植手术(A 级)、胰脏及胰肾联合移植(A 级)和整形手术(C 级)的手术预防用药。我国中华医学会外科学分会制定的围手术期预防应用抗菌药物指南^[4]中,推荐头孢唑啉用于头颈外科、经口咽部黏膜切口的大手术、心脏手术、神经外科手术、血管外科手术、乳房手术、腹外疝手术、应用植入物或假体的手术、骨科手术及胸外科手术的预防用药(B 级)。

Sun 等^[5]系统综述了 6 个随机对照临床研究,结果证实剖宫产手术切口前预防性使用头孢唑啉可显著减少产后子宫内膜炎的发病率(B 级)。Tanos 和 Rojansky^[6]系统综述了 2 752 例患者,证实使用头孢菌素预防子宫切除术后感染有效,其中单剂量术前给予头孢唑啉或头孢西丁效果最好,性价比最高(B 级)。

三、评论

头孢唑啉在围手术期应用预防手术部位感染具有重要价值。

参 考 文 献

- [1] 注射用头孢唑啉钠中文说明书. 2014 年版. 华北制药集团有限责任公司.
- [2] CEFZOLIN AND DEXTROSE® (cefazolin sodium) for injection, package insert. 2014. B BRAUN US Inc.
- [3] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(1): 73-156.
- [4] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.
- [5] Sun J, Ding M, Liu J, et al. Prophylactic administration of cefazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 75(3): 175-178.
- [6] Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy[J]. J Am Coll Surg, 1994, 179(5): 593-600.

(王明贵)

头孢噻肟

头孢噻肟(cefotaxime)为第三代头孢菌素。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已经批准的适应证:肺炎及其他下呼吸道感染、尿路感染、脑膜炎、败血症、腹腔感染、盆腔感染、皮肤软组织感染、生殖系统感染、骨和关节感染等。

2. 用法用量:成人 2~6 g/d,分 2~3 次静脉注射或静脉滴注,严重感染者 2~3 g/6~8 h,日最高剂量不超过 12 g。治疗无并发症的肺炎链球菌肺炎或急性尿路感染为 1 g/12 h。治疗脑膜炎患者剂量可增至 75 mg·kg⁻¹·6 h⁻¹,均静脉给药。严重肾功能减退患者应用本品时需适当减量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 围手术期预防应用抗菌药物:国外说明书中已注明^[2]头孢噻肟可用于腹部手术、经阴道子宫切除术、胃肠手术、泌尿生殖道手术的围手术期预防用药,在手术开始前

30~90 min 静脉滴注 1 g,可以降低上述手术后感染的发生率(A 级)。

ASHP、IDSA、SIS 及 SHEA 共同制定发布的外科手术抗菌药物预防使用临床实践指南^[3]中推荐,头孢噻肟联合氨苄西林可用于肝脏移植手术术前预防用药(A 级)。我国中华医学会外科学分会制定的围手术期预防应用抗菌药物指南^[4]中推荐,头孢噻肟联合甲硝唑用于阑尾手术、结直肠手术、妇产科手术的预防用药(B 级)。

国外一项随机、双盲临床研究比较了头孢噻肟与头孢曲松联合甲硝唑用于腹部手术预防术后感染的疗效(1 013 例),结果提示两组术后切口感染的发生率差异无统计学意义^[5](B 级)。

2. 淋病奈瑟菌感染的单剂量疗法:国外说明书中已注明^[2]:男性及女性淋球菌尿道炎及女性淋球菌阴道炎采用头孢噻肟 0.5 g 肌肉注射单剂疗法,女性淋球菌直肠炎采用头孢噻肟 0.5 g 肌肉注射单剂疗法,男性淋球菌直肠炎采用 1 g 肌肉注射单剂疗法(A 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用头孢噻肟钠说明书. 2012 年版. 齐鲁制药有限公司.
- [2] CLAFORAN® (cefotaxime sodium injection), Package Insert and Label Information. 2014. Sanofi-Aventis U. S. LLC.
- [3] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(1): 73-156.
- [4] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.
- [5] Woodfield JC, Van Rij AM, Pettigrew RA, et al. A comparison of the prophylactic efficacy of ceftriaxone and cefotaxime in abdominal surgery[J]. Am J Surg, 2003, 185(1): 45-49.

(王明贵)

头孢西丁

头孢西丁(cefboxitin)属头霉素类,对需氧菌及厌氧菌均具有抗菌作用^[1]。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已经批准的适应证:上下呼吸道感染、泌尿道感染(包括无并发症的淋病)、腹膜炎、其他腹腔内和盆腔内感染、败血症(包括伤寒)、妇科感染、骨关节软组织感染、心内膜炎。

2. 用法用量:可肌肉注射、静脉注射或静脉滴注。成人常用量为 1~2 g,1 次/6 h 或 1 次/8 h。严重感染:成人静脉给药剂量为 2 g,1 次/4 h 或 3 g,1 次/6 h。肾功能不全者需调整用药剂量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 围手术期预防应用抗菌药物:用于胃肠道手术、经阴道子宫切除术、经腹子宫切除术或剖宫产术围手术期预防感染^[2]。

美国 FDA^[2]已批准以上适应证,成人术前 30~60 min

静脉应用 2 g, 以后 24 h 内每 6 h 静脉滴注 1 g。用于剖宫产时, 2 g 静脉滴注单剂治疗, 或先用 2 g 静脉滴注, 4 h 和 8 h 后各追加 1 次(2 g)(A 级)。

ASHP、IDSA、SIS 及 SHEA 共同制定的外科手术抗菌药物预防使用临床实践指南^[3]中推荐, 头孢西丁用于经腹或腹腔镜下胆道手术、非复杂性阑尾炎切除术、结肠直肠手术、经阴道或经腹子宫切除术、泌尿外科清洁-污染手术(以上均为 A 级证据)及梗阻性小肠手术(C 级)的预防用药。

2. 非结核分枝杆菌病治疗用药: 头孢西丁对偶发分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等快速生长的分枝杆菌具有较强的抗菌作用, 推荐用于治疗快速生长型非结核分枝杆菌病。

美国胸科学会(ATS)和 IDSA 公布的非结核分枝杆菌病的诊断、治疗和预防指南^[4]中推荐, 头孢西丁用于治疗脓肿分枝杆菌病和偶发分枝杆菌病。脓肿分枝杆菌皮肤、软组织、骨病可应用头孢西丁联合克拉霉素或阿奇霉素治疗, 也可应用阿米卡星加头孢西丁(12 g/d, 分次给药)作为初始治疗。重症病例疗程至少 4 个月, 骨病患者疗程至少 6 个月。脓肿分枝杆菌肺病可应用头孢西丁加一种大环内酯类药物联合治疗。偶发分枝杆菌肺病和偶发分枝杆菌皮肤、软组织、骨病的治疗方案中提出: 根据体外药敏试验结果, 至少采用 2 种敏感药物(包括头孢西丁等)。偶发分枝杆菌肺病疗程持续至痰培养结果转阴后 12 个月。偶发分枝杆菌的皮肤和软组织感染疗程至少 4 个月, 骨病疗程至少 6 个月, 必要时外科手术治疗(A 级)。英国胸科学会结核病学联合委员会 1999 年制定的非结核分枝杆菌病治疗指南^[5]中指出, 头孢西丁可用于治疗快速生长的非结核分枝杆菌肺病(A 级)。

中华医学会结核病学分会 2000 年制定的非结核分枝杆菌病诊断与处理指南^[6]中推荐, 头孢西丁可用于治疗偶发分枝杆菌病和脓肿分枝杆菌病(B 级)。中华医学会结核病学分会 2012 年制定的非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识^[7]亦推荐头孢西丁用于治疗脓肿分枝杆菌病和偶发分枝杆菌病(B 级)。

参 考 文 献

- [1] 头孢西丁中文说明书. 2014 年版. 扬子江药业集团有限公司.
- [2] CEFOXITIN AND DEXTROSE® (cefotaxime sodium), for injection. package insert. 2011. B BRAUN US Inc.
- [3] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(1): 73-156.
- [4] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(7): 367-416.
- [5] Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society[J]. Thorax, 2000, 55(3): 210-218.
- [6] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌诊断与处理指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(11): 650-653.
- [7] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核

和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.

(王明贵)

头孢美唑

头孢美唑(cefmetazole), 为头霉素中对 β -内酰胺酶最稳定的药物。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已经批准的适应证: 败血症、急性支气管炎、肺炎、肺脓肿、脓胸、慢性呼吸道疾病继发感染、膀胱炎、肾盂肾炎、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、前庭大腺炎、子宫内感染、子宫附件炎、子宫旁组织炎、颌骨周围蜂窝织炎及颌窦炎。

2. 用法用量: 成人常用量为 1~2 g/d, 分 2 次静脉注射或静脉滴注。肾功能不全患者需根据内生肌酐清除率调整给药剂量或给药间期。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

于围手术期预防应用抗菌药物: ASHP 于 1999 年制定的手术抗菌药物预防使用指南^[2]中推荐, 头孢美唑用于非复杂性阑尾切除术、结肠直肠手术的预防用药(A 级)。我国中华医学会外科学分会制定的围手术期预防应用抗菌药物指南^[3]中推荐头孢美唑用于胃十二指肠手术的预防用药(B 级)。推荐剂量为: 成人术前 30~90 min 静脉应用 1~2 g, 或术前 30~90 min 静脉应用 1~2 g, 术后 8 和 16 h 后再各追加 1 次(1~2 g)。用于剖宫产术时, 2 g 静脉滴注, 或先用 1 g 静脉滴注, 8 和 16 h 后再各追加 1 次(1 g)^[2,3]。

参 考 文 献

- [1] 头孢美唑中文说明书. 2010 年版. 哈尔滨制药集团制药总厂.
- [2] ASHP Commission on Therapeutics. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery[J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(18): 1839-1888.
- [3] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.

(王明贵)

亚胺培南/西司他丁

亚胺培南/西司他丁(imipenem and cilastatin)是最早应用于临床的碳青霉烯类抗生素, 发挥抗菌作用的是亚胺培南, 西司他丁只起到保护亚胺培南不被人体肾脱氢肽酶-I(DHP-I)破坏的作用。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已经批准的适应证: 腹腔感染、下呼吸道感染、妇科感染、血流感染、泌尿生殖系统感染、骨关节感染、皮肤软组织感染、心内膜炎。该药不推荐用于中枢神经系统感染的治疗。

2. 用法用量: 以下所有用量均指亚胺培南剂量。成人患者推荐静脉给药剂量: 轻度感染用 0.25 g, 1 次/6 h; 中度感染用 0.5 g, 1 次/8 h 或 1.0 g, 1 次/12 h; 重度感染用

0.5 g, 1 次/6 h; 对敏感性下降病原菌引起的严重或危及生命的感染用 1.0 g, 1 次/8 h 或 1 次/6 h。当每次静脉滴注的剂量 ≤ 500 mg 时, 静脉滴注时间应 $\geq 20 \sim 30$ min, 如剂量 > 500 mg 时, 静脉滴注时间应 $\geq 40 \sim 60$ min。肝肾功能不全或透析患者应相应调整用量。

二、超说明书用药

(一) 超用法

1. 延长静脉输注时间: 国外临床随机交叉对照研究^[2]推荐, 治疗 MIC = 4 mg/L 致病菌引起的呼吸机相关性肺炎 (VAP), 亚胺培南 1 g, 1 次/6 h, 延长滴注时间至 2 h 可增加疗效 (B 级); 另一项药代动力学/药效学 (PK/PD) 研究结果亦显示^[3], 亚胺培南治疗鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌感染时 1 g, 1 次/8 h, 静脉滴注 3 h, 40% 血药浓度高于 MIC 的时间 ($T > \text{MIC}$) 的目标达标率显著高于 500 mg, 1 次/8 h, 静脉滴注 30 min。中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[4]以及铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识^[5]中均指出, 与其他抗菌药物联合, 碳青霉烯类如亚胺培南可用于治疗广泛耐药 (extensively drug resistant, XDR) 革兰阴性菌感染, 对于一些敏感性下降的菌株 (MIC 4 ~ 16 mg/L), 延长亚胺培南的静脉滴注时间, 如每次静脉滴注时间延长至 2 ~ 3 h, 可使 $T > \text{MIC}$ 延长 (B 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用亚胺培南西司他丁钠说明书. 2012 年版. 默沙东制药有限公司.
- [2] Jaruratanasirikul S, Sudsai T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(3): 560-563.
- [3] Lee LS, Kinzig-Schippers M, Nafziger AN, et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68(3): 221-225.
- [4] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.

(王明贵)

美罗培南

美罗培南 (meropenem) 属碳青霉烯类抗菌药物, 对人体的肾脱氢酶 (DHP-I) 稳定, 不需与去氢酶抑制剂配伍使用。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证: 肺炎及医院获得性肺炎、尿路感染、腹腔内感染、妇科感染、皮肤及软组织感染、脑膜炎及败血症。

2. 用法用量: 成人推荐剂量: 治疗肺炎、尿路感染、妇科感染、皮肤及软组织感染, 0.5 g, 1 次/8 h; 治疗医院获得性肺炎、腹膜炎、中性粒细胞降低患者感染及败血症 1 g, 1 次/8 h; 治疗脑膜炎 2 g, 1 次/8 h。对于肾功能正常或肌酐清除率 ≥ 50 ml/min 的老年患者无需调整剂量。肾功能不全的成

人患者需根据肌酐清除率调整用药剂量或用药间隔时间。给药方法: 100 ml 以上的液体溶解 0.25 ~ 0.50 g 美罗培南, 静脉滴注 15 ~ 30 min。

二、超说明书用药

(一) 超用法

1. 增加剂量: 美罗培南对于非脑膜炎患者亦可加大给药剂量, 如对医院获得性肺炎、中性粒细胞降低患者感染及败血症可增加至 2 g, 1 次/8 h。

中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[2]中指出, 对一些敏感度下降的菌株 (MIC 4 ~ 16 mg/L), 可通过增加给药次数、加大给药剂量使 $T > \text{MIC}$ 延长 (C 级)。

国外随机、三组交叉对照研究比较了中性粒细胞缺乏的败血症患者接受美罗培南治疗时达到 40% $T > \text{MIC}$ 的目标获得率 (PTA), 对 MIC 为 4 mg/L 的病原菌, 1 g/次, 1 次/8 h 间断输注、1 g/次, 1 次/8 h 延长输注 (持续 3 h)、2 g/次, 1 次/8 h 延长输注 (持续 3 h) 的 PTA 分别为 75.7%、99.2% 和 100%。对于 MIC 为 8 mg/L 的病原菌, 仅 2 g/次, 1 次/8 h 延长输注 (持续 3 h) 的 PTA $> 99\%$ ^[3] (B 级)。

2. 延长静脉输注时间: 美罗培南可根据药物的 PK/PD 理论, 延长或持续输注给药。

桑福德抗微生物治疗指南 (热病指南)^[4]中推荐, 延长或持续输注美罗培南至少与间隔给药等效, 推荐每次输注持续 3 h 以上 (C 级)。

中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[2]中指出, 对一些敏感度下降的菌株 (MIC 4 ~ 16 mg/L), 可通过延长碳青霉烯类抗菌药物的静脉滴注时间 (如每次静脉滴注时间延长至 2 ~ 3 h) 使 $T > \text{MIC}$ 延长 (C 级)。铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识^[5]中指出, 应用抗假单胞菌的碳青霉烯类抗生素, 特别是美罗培南和多尼培南需持续静脉输注 1 ~ 4 h, 以保证给药间隔时血药浓度维持在 MIC 以上 (C 级)。

一项荟萃分析^[6]对 14 项包括 1 229 例患者的研究进行了碳青霉烯类抗菌药物 (6 项研究中 4 项针对美罗培南) 延长 (> 3 h) 或持续输注 (持续 24 h) 与间断输注 (20 ~ 60 min) 的观察性比较, 结果显示接受延长或持续输注的患者病死率低于间断输注的患者, 而延长输注时间和持续输注结果类似 (B 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用美罗培南说明书. 2006 年版. 浙江海正药业股份有限公司.
- [2] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [3] Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, et al. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia [J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(3): 231-236.
- [4] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. The Sanford guide to antimicrobial therapy [M]. 43rd. Antimicrobial Therapy, 2013: 110-111.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道

感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.

- [6] Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(2): 272-282.

(王明贵)

比阿培南

比阿培南(biapenem)是碳青霉烯类抗菌药,对肾脱氢肽酶-1(DHP-1)稳定,无需和抑制剂联用。

一、说明书摘要^[1]

1. 比阿培南国内已经批准的适应证:敏感细菌引起的下列感染:(1)败血症;(2)肺炎;(3)肺部脓肿;(4)慢性呼吸道疾病引起的二次感染;(5)难治性膀胱炎;(6)肾盂肾炎;(7)腹膜炎;(8)妇科附件炎。

2. 用法用量:每 0.3 g 比阿培南溶解于 100 ml 氯化钠注射液或葡萄糖注射液中静脉滴注。成人 0.6 g/d,分 2 次滴注,每次 30~60 min。可根据患者年龄、症状适当增减给药剂量,但日最大给药量不得超过 1.2 g。有癫痫史者或中枢神经系统疾病患者慎用。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 粒细胞缺乏伴发热:日本的一项比阿培南治疗血液系统疾病患者粒细胞缺乏伴发热的多中心非盲无对照研究结果显示^[2],比阿培南作为初始阶段治疗药物,有效率为 67.9%(110/162),3/4 的病例在用药 5 d 后体温下降至正常或有体温下降趋势(C 级)。我国比阿培南协作组 21 家医院中性粒细胞减少或缺乏的血液肿瘤伴感染的患者(1 077 例),应用比阿培南单药或联合用药的有效率为 73.4%(791/1 077),中度感染组 3 d 退热,重度感染组 4 d 退热^[3](C 级)。

参 考 文 献

- [1] 比阿培南中文说明书. 2010 年版. 江苏正大天晴药业股份有限公司.
- [2] Nakagawa Y, Suzuki K, Hirose T, et al. Clinical efficacy and safety of biapenem for febrile neutropenia in patients with underlying hematopoietic diseases: a multi-institutional study[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(1): 58-67.
- [3] 比阿培南协作组. 比阿培南治疗血液系统疾病感染 1 090 例疗效的多中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 807-809.

(王明贵)

氨曲南

氨曲南(aztreonam)为单环 β-内酰胺环类抗生素,主要抗革兰阴性菌。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已经批准的适应证:尿路感染、下呼吸道感染、败血症、腹腔内感染、妇科感染、术后伤口、烧伤及溃疡等皮肤软组织感染等。

2. 用法用量:氨曲南主要为静脉应用,剂量:(1)尿路感

染:每次 0.5 g 或 1.0 g,1 次/8 h 或 1 次/12 h;(2)中重度感染:每次 1 g 或 2 g,1 次/8 h 或 1 次/12 h;(3)危及生命的感染:每次 2 g,1 次/6 h 或 1 次/8 h,最高剂量 8 g/d。

二、超说明书用药

(一)超用法

美国和欧洲 FDA^[2]推荐吸入氨曲南治疗囊性肺纤维化合并铜绿假单胞菌感染,但不推荐用于其他下呼吸道感染(A 级)。Retsch-Bogart 等^[3]进行了一项安慰剂对照的氨曲南吸入治疗肺囊性纤维化合并铜绿假单胞菌感染的随机双盲研究,共纳入受试者 164 例,其中试验组 67 例,比较第 28 天临床和微生物学疗效,结果显示,试验组的 FEV₁ 提高了 10.3%,痰中铜绿假单胞菌的含量下降了 1.453 log₁₀ CFU/g(B 级)。

三、评论

β-内酰胺类抗生素吸入治疗呼吸道感染因为容易引起过敏和诱导耐药,通常不推荐应用。但囊性纤维化患者铜绿假单胞菌感染清除困难,局部吸入治疗可能有一定疗效。

参 考 文 献

- [1] 氨曲南说明书. 2013 年版. 上海新先锋药业有限公司.
- [2] Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(3):425-434.
- [3] Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL, et al. A phase 2 study of aztreonam lysine for inhalation to treat patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection[J]. Pediatr Pulmonol, 2008, 43(1):47-58.

(王明贵)

舒巴坦

舒巴坦(sulbactam)为半合成 β-内酰胺酶抑制剂,对不动杆菌属、奈瑟菌属细菌等有一定抗菌活性,特别是对不动杆菌属细菌的作用近年来备受重视。

一、说明书摘要^[1]

1. 本品与青霉素类或头孢菌素类联合,用于治疗尿路感染、肺部感染、支气管感染、耳鼻喉科感染、腹腔和盆腔感染、胆道感染、败血症、皮肤软组织感染等。

2. 用法用量:一般感染,成人剂量为舒巴坦 1~2 g/d,氨苄西林 2~4 g/d,分 2~3 次静脉滴注或肌肉注射;轻度感染,亦可舒巴坦 0.5 g/d,氨苄西林 1.0 g/d,分 2 次静脉滴注或肌肉注射;重度感染时可增大剂量至舒巴坦 3~4 g/d,氨苄西林 6~8 g/d,分 3~4 次静脉滴注。肾功能不全患者应用舒巴坦时需要调整剂量。

二、超说明书用药

(一)超用法

2012 年发布的中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[2]推荐使用舒巴坦及含舒巴坦的 β-内酰胺类抗生素的复合制剂治疗不动杆菌属感染,对于一般感染,舒巴坦的常用剂量不超过 4.0 g/d,对多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB)、广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDR-AB)、全耐药鲍曼不动杆

菌(PDR-AB)感染参照国外资料推荐可增加至 6.0 g/d,甚至 8.0 g/d,分 3~4 次给药(C 级)。

Munoz-Price 和 Weinstein^[3] 建议对于 MDR-AB 引起的肺部及血流感染,舒巴坦的使用剂量必须达到 6~9 g/d,该治疗剂量的临床有效率为 46%~75%(C 级)。Betrosian 等^[4] 的临床研究结果证实,高剂量的氨苄西林/舒巴坦(舒巴坦 3 g,1 次/8 h,9 g/d),每次持续 1 h 静脉滴注,对控制 MDR-AB 所致重症呼吸机相关性肺炎具有与多黏菌素相当的疗效(C 级)。

三、评论

目前,舒巴坦主要用于耐多药不动杆菌属感染的联合治疗,国外建议剂量可高达 9 g/d,但其安全性特别是对肾功能不全者的研究尚不充分。

参 考 文 献

- [1] 注射用舒巴坦钠说明书. 2013 年版. 华北制药集团有限责任公司.
- [2] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [3] Munoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection[J]. N Engl J Med, 2008, 358(12): 1271-1281.
- [4] Betrosian AP, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia[J]. J Infect, 2008, 56(6): 426-432.

(王明贵)

头孢哌酮/舒巴坦

头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam)是第一个在临床应用的第三代头孢菌素酶抑制剂的复合制剂。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:上下呼吸道感染、上下泌尿道感染、腹膜炎、胆囊炎、胆管炎和其他腹腔内感染、败血症、脑膜炎、皮肤和软组织感染、骨骼和关节感染、盆腔炎、子宫内膜炎、淋病和其他生殖系统感染。

2. 用法用量:头孢哌酮/舒巴坦(2:1 制剂),常用剂量为 3 g,1 次/12 h,严重感染可增加至 12 g/d,舒巴坦最大剂量为 4 g/d,分 2~4 次给药。肌酐清除率为 15~30 ml/min 的患者舒巴坦的最大剂量为 2 g/d。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 用于粒细胞减少发热的经验治疗:中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会 2012 年制定的中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南^[2]中推荐,头孢哌酮/舒巴坦单药用于高危患者的初始经验性抗菌治疗。如果使用碳青霉烯类抗菌药物初始经验性治疗疗效不佳,可以改用对多重耐药非发酵菌具有良好抗菌活性的药物,如头孢哌酮/舒巴坦等(C 级)。

国外 2 项回顾性临床研究结果均表明^[3,4]:头孢哌酮/舒巴坦 4 g/2 g,1 次/12 h 单用方案^[3]或 2 g/1 g,1 次/8 h 联合

万古霉素方案均可有效治疗粒细胞减少伴发热(C 级)。

在我国的一项多中心、随机、双盲、对照研究^[5]中,血液系统肿瘤出现中性粒细胞缺乏发热的住院患者 216 例,随机接受头孢哌酮/舒巴坦或亚胺培南联合阿米卡星治疗。头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星组患者 126 例,临床有效率为 69.0%;亚胺培南联合阿米卡星组患者 90 例,临床有效率为 74.4%,两组比较差异无统计学意义(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠说明书. 2012 年版. 辉瑞投资有限公司.
- [2] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 693-696.
- [3] Winston DJ, Barton K, Bruckner DA, et al. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(3): 576-583.
- [4] Bodey G, Abi-Said D, Rolston k, et al. Imipenem or Cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients[J]. Eur J Microbiol Infect Dis, 1996, 15(8): 625-634.
- [5] 卢锡京,黄晓军,沈志祥,等. 头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星与亚胺培南/西司他丁经验性治疗中性粒细胞缺乏发热患者的对照研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7): 874-877.

(王明贵)

哌拉西林/他唑巴坦

哌拉西林/他唑巴坦(piperacillin/tazobactam)是经典的青霉素类加酶抑制剂组成的复方制剂。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:下呼吸道感染、泌尿道感染(混合感染或单一细菌感染)、腹腔内感染、皮肤及软组织感染、细菌性败血症、妇科感染,与氨基糖苷类药物联合用于中性粒细胞减少症患者的细菌感染、骨与关节感染、多种细菌混合感染。

2. 用法用量:成人常用剂量为 4.5 g/次,1 次/8 h,最大剂量 4.5 g/次,1 次/6 h 静脉滴注。肾功能不全患者需相应调整用量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

国外指南推荐:哌拉西林/他唑巴坦可用于某些存在术后需氧与厌氧菌混合感染可能的术前预防用药。美国卫生系统药师学会、感染病学会、外科感染学会及卫生系统流行病学学会共同制定的指南推荐,肝移植手术时预防性应用抗生素可首选哌拉西林/他唑巴坦,推荐剂量为:术前单次给药 3.375 g^[2](A 级)。

(二)超用法

延长滴注时间^[3]:Lodise 等^[4]分析延长哌拉西林/他唑巴坦滴注时间对铜绿假单胞菌感染患者临床疗效的影响,102 例患者接受延长哌拉西林/他唑巴坦给药时间方案(3.375 g/次,1 次/8 h,每次滴注 4 h),92 例患者接受哌拉西林/他唑巴坦常规给药(3.375 g/次,1 次/4 h 或 1 次/6 h,每

次滴注 30 min), 结果显示延长滴注时间能显著降低患者的病死率, 并缩短住院时间(C 级)。

我国一项随机、前瞻性、对照试验研究^[5]观察哌拉西林/他唑巴坦延长输注时间(4.5 g/次, 1 次/6 h, 使用输液泵延长给药时间至 3 h)治疗医院获得性肺炎(HAP)患者的临床疗效, 结果显示延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间对较高 MIC 值的革兰阴性菌所致 HAP 的血药浓度更加稳定, 临床疗效确切(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用哌拉西林/他唑巴坦说明书. 2014 年版, 齐鲁制药有限公司.
- [2] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery [J]. Am J Health-Syst Pharm, 2013, 70(3): 195-283.
- [3] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(1): 1-10.
- [4] Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 357-363.
- [5] 吕扬, 闫昭, 王东浩, 等. 哌拉西林/他唑巴坦延长输注时间的优化给药方案与传统给药方式用于治疗医院获得性肺炎的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 479-483.

(王明贵)

第二章 氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素是从链霉菌或小单胞菌培养液中提取, 或以天然品为原料半合成制取的一类水溶性碱性抗生素。临床常用的品种有链霉素、庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素、奈替米星、依替米星、异帕米星及大观霉素等。氨基糖苷类抗生素属静止期杀菌药, 其杀菌作用呈浓度依赖性。目前多个临床研究及荟萃分析结果表明, 该类药物日剂量单次给药较相同剂量多次给药具有更好的临床疗效和细菌清除率, 毒性降低或无差异。国家药典委员会制定的临床用药须知中建议: 1 次/d 的给药方案可安全地用于肾功能正常的成人、儿童、中性粒细胞减低等患者, 其疗效至少与日剂量相同而多次给药相仿, 并可能减低药物毒性反应^[1]。本文主要介绍几种超说明书用法资料较多的药物。

链霉素

链霉素(streptomycin)对某些革兰阴性杆菌和结核分枝杆菌有较好的抗菌活性, 但对多数革兰阳性菌抗菌活性较差。

一、说明书摘要^[2]

1. 国内已批准的适应证: (1) 与其他抗结核药物联合用于结核分枝杆菌所致各种结核病的初始治疗, 或其他敏感分枝杆菌感染; (2) 单用于治疗土拉菌病, 或与其他抗菌药物联合用于鼠疫、腹股沟肉芽肿、布鲁菌病及鼠咬热等的治疗; (3) 与青霉素或氨基苄西林联合治疗草绿色链球菌或肠球菌所致的心内膜炎。

2. 用法用量: 肌内注射, 成人常用量为 0.5 g/次, 1 次/

12 h。草绿色链球菌性心内膜炎: 1.0 g/次, 1 次/12 h, 疗程 7 d, 合用青霉素; 继以 0.5 g/次, 1 次/12 h, 疗程 7 d。治疗肠球菌性心内膜炎: 1.0 g/次, 1 次/12 h, 疗程 14 d, 合用青霉素; 继以 0.5 g/次, 1 次/12 h, 疗程 28 d。鼠疫: 0.5 ~ 1.0 g/次, 1 次/12 h, 疗程 10 d, 合用四环素。土拉菌病: 0.5 ~ 1.0 g/次, 1 次/12 h, 疗程 7 ~ 14 d。结核病: 0.5 g/次, 1 次/12 h 或 0.75 g/次, 1 次/d, 合用其他抗结核药。布鲁菌病: 0.5 ~ 1.0 g/次, 1 次/12 h, 疗程 ≥ 21 d, 合用四环素。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 预防人免疫缺陷病毒(HIV)患者的感染: IDSA 指南^[3]推荐, HIV 患者预防机会性感染的剂量为 15 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹, 1 次/d, 肌内注射或 25 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹, 肌内注射, 3 次/周(C 级)。

2. 非结核分枝杆菌感染: 美国胸科协会(ATS)和美国抗感染学会(IDSA)^[4]推荐可选用链霉素 25 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹, 肌内注射, 每周 2 次或每周 3 次, 联合其他抗菌药物治疗鸟型分枝杆菌及利福平耐药的堪萨斯分枝杆菌感染(A 级)。

3. 惠普尔病(Whipple 病): 桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[5]推荐对青霉素或头孢菌素过敏者可选用链霉素(1.0 g/次, 1 次/d, 肌内注射)联合磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(TMP-SMX, 1 片/次, 1 次/12 h, 口服)治疗 10 ~ 14 d 后, 改为 TMP-SMX 1 片/次, 1 次/12 h, 口服, 治疗 1 年(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国临床用药须知: 化学药和生物制品卷(2010 年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 700.
- [2] 注射用硫酸链霉素说明书. 2010 年版. 山东鲁抗医药股份有限公司.
- [3] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4): 1-207.
- [4] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(4): 367-416.
- [5] 桑福德. 抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 21.

(崔俊昌)

庆大霉素

庆大霉素(gentamicin)对包括铜绿假单胞菌在内的多种革兰阴性菌有较好的抗菌活性, 是临床上用于治疗各种革兰阴性菌感染的药物之一。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已批准的适应证: (1) 治疗敏感革兰阴性杆菌, 如大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、沙雷菌属、铜绿假单胞菌以及葡萄球菌甲氧西林敏感株所致的严重感染, 如败血症、下呼吸道感染、肠道感染、盆腔感染、腹腔感

染、皮肤软组织感染、复杂性尿路感染等。治疗腹腔感染及盆腔感染时应与抗厌氧菌药物合用。与青霉素(或氨苄西林)合用可治疗肠球菌属感染。(2)对于敏感细菌所致中枢神经系统感染,如脑膜炎、脑室炎,可同时用本品鞘内注射作为辅助治疗。

2. 用法用量:本品肌内注射或稀释后静脉滴注,成人常用量为 80 mg(8 万单位)/次,或 1.0~1.7 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/8 h 或 5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d。疗程为 7~14 d。鞘内及脑室内给药,成人剂量为 4~8 mg/次,1 次/2~3 d。肾功能不全患者需调整用量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 联合其他抗菌药物治疗感染性心内膜炎:IDSA 指南^[2]推荐可选用庆大霉素 1.0 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/8 h,静脉滴注,加多西环素 100 mg,1 次/12 h,静脉滴注,治疗艾滋病患者巴尔通体属感染性心内膜炎(B 级)。

美国心脏协会专家共识^[3]推荐可应用庆大霉素联合其他抗菌药物治疗巴尔通体属、链球菌及牛链球菌、耐青霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等感染引起的细菌性心内膜炎(B 级)。

2. 预防操作及术后感染:英国胃肠病学会^[4]推荐,在进行内窥镜下逆行胰胆管造影时可静脉给予单剂量的庆大霉素 1.5 mg/kg 预防胆管炎(B 级)。IDSA 指南^[5]推荐对 β-内酰胺类药物过敏且存在高感染风险的外科手术患者,静脉给予单剂量的庆大霉素 5 mg/kg 预防感染,对接受胃十二指肠手术的患者,术前可静脉给予庆大霉素联合氯林可霉素预防感染;结肠手术患者,术前可给予静脉单剂量甲硝唑及庆大霉素预防感染;头颈部手术患者,术前可给予庆大霉素联合克林霉素预防感染;接受前列腺手术的患者,若考虑大肠埃希菌为主要病原菌时,术前可给予庆大霉素预防感染(C 级)。

(二)超用法

口服用药:一项前瞻性非随机对照试验研究结果表明^[6],使用庆大霉素口服清除胃肠道定植的碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌安全有效;另一项随机对照试验研究结果表明^[7],庆大霉素口服可有效去除定植在口咽及胃肠道的耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用硫酸庆大霉素说明书. 2010 年版. 山东鲁抗辰欣药业有限公司.
- [2] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4): 1-207.
- [3] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki

disease, council on cardiovascular disease in the young, and the councils on clinical cardiology, stroke, and cardiovascular surgery and anesthesia, american heart association; endorsed by the Infectious Diseases Society of America[J]. Circulation, 2005, 111(23): e394-434.

- [4] Allison MC, Sandoe JA, Tighe R, et al. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy[J]. Gut, 2009, 58(6): 869-880.
- [5] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery[J]. Surg Infect (Larchmt), 2013, 14(1): 73-156.
- [6] Oren L, Sprecher H, Finkelstein R, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: a prospective controlled trial[J]. Am J Infect Control, 2013, 41(12): 1167-1172.
- [7] Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(1): 14-19.

(崔俊昌)

阿米卡星

阿米卡星(amikacin)对多数肠杆菌科细菌抗菌活性较好,对铜绿假单胞菌、不动杆菌属、葡萄球菌属中甲氧西林敏感株亦有抗菌活性,但对链球菌属及肠球菌属抗菌活性较差,对厌氧菌无效。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已批准的适应证:(1)铜绿假单胞菌及部分其他假单胞菌、大肠埃希菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属、不动杆菌属、普罗威登斯菌属等敏感革兰阴性杆菌与葡萄球菌属(甲氧西林敏感株)所致严重感染,如菌血症或败血症、细菌性心内膜炎、下呼吸道感染、骨关节感染、胆道感染、腹腔感染、复杂性尿路感染、皮肤软组织感染等;(2)由于本品对多数氨基糖苷类钝化酶稳定,适用于治疗对卡那霉素、庆大霉素或妥布霉素耐药革兰阴性菌株所致的严重感染。

2. 用法用量:成人肌内注射或静脉滴注,单纯性尿路感染对常用抗菌药耐药者,0.2 g/次,1 次/12 h;用于其他全身感染,7.5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,或 15 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/d。成人不超过 1.5 g/d,疗程不超过 10 d。肾功能不全患者需调整剂量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 非结核分枝杆菌感染:美国疾病预防控制中心关于 HIV 患者机会性感染预防和治疗指南^[2]推荐,阿米卡星(10~15 mg/kg,1 次/d,静脉滴注)联合其他抗菌药物,治疗 HIV 患者播散性鸟分枝杆菌复合群感染(C 级)。桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[3]推荐对于严重脓肿分枝杆菌播散性感染,在应用克拉霉素 6 个月的基础上,可在初始 2~6 周内加用阿米卡星(7.5~10.0 mg/kg,1 次/d,静脉滴注)及亚胺培南或头孢西丁治疗(C 级);偶然分枝杆菌感染可选用阿米卡星(7.5~10.0 mg/kg,1 次/d,静脉滴注)联合

头孢西丁及丙磺舒治疗 2~6 周,然后口服 TMP-SMX 或多西环素 2~6 个月(C 级)。

2. 细菌性脑膜炎:IDSA 细菌性脑膜炎管理指南^[4]推荐可选用阿米卡星 15 mg/kg,1 次/8 h,静脉滴注治疗敏感菌引起的细菌性脑膜炎(A 级)。

3. 预防用药:一项回顾性队列研究结果显示^[5],较环丙沙星单用,阿米卡星联合环丙沙星可显著降低经直肠超声前列腺活检所致败血症的发生率(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 硫酸阿米卡星注射液说明书. 2010 年版. 齐鲁制药有限公司.
- [2] Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America[J]. MMWR Recomm Rep, 2009, 58(RR-4): 1-207.
- [3] 桑福德. 抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014:135.
- [4] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [5] Kehinde EO, Al-Maghrebi M, Sheikh M, et al. Combined ciprofloxacin and amikacin prophylaxis in the prevention of septicemia after transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate[J]. J Urol, 2013, 189(3):911-915.

(崔俊昌)

奈替米星

奈替米星(netilmicin)抗菌谱与庆大霉素相似。本品对氨基糖苷乙酰转移酶 AAC-(3) 稳定,故对因产生该酶而对卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素及西索米星等耐药的菌株亦可能有抗菌作用。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证:(1)治疗敏感革兰阴性杆菌所致严重感染,如铜绿假单胞菌、变形杆菌属(吲哚阳性和阴性)、大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属及枸橼酸杆菌属等所致的新生儿脓毒症、败血症、中枢神经系统感染(包括脑膜炎)、泌尿生殖系统感染、呼吸道感染、胃肠道感染、腹膜炎、胆道感染、皮肤或骨骼感染、中耳炎、鼻窦炎、软组织感染、李斯特菌病等。(2)本品亦可与其他抗菌药物联合用于葡萄球菌感染,但对耐甲氧西林葡萄球菌感染常无效。

2. 用法用量:肾功能正常的成人可肌肉注射或稀释后静脉滴注,1.3~2.2 mg/kg,1 次/8 h,或 2.00~3.25 mg/kg,1 次/12 h;治疗复杂性尿路感染,1.5~2.0 mg/kg,1 次/12 h。疗程均为 7~14 d。日最高剂量不超过 7.5 mg/kg。肾功能减退患者需调整剂量,并且用药期间应定期检查肾功能。

二、超说明书用药

超用法:Mauracher 等^[2]观察了奈替米星日剂量单次给药和 3 次给药方案在严重系统感染中的有效性和安全性,结果表明,日剂量单次用药的临床疗效要优于日剂量 3 次给药

(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 硫酸奈替米星注射液说明书. 2008 年版. 浙江震元制药有限公司.
- [2] Mauracher EH, Lau WY, Kartowisastro H, et al. Comparison of once-daily and thrice-daily netilmicin regimens in serious systemic infections: a multicenter study in six Asian countries[J]. Clin Ther, 1989, 11(5): 604-613.

(崔俊昌)

妥布霉素

妥布霉素(tobramycin)与青霉素及头孢菌素类联合,对铜绿假单胞菌及多数肠杆菌科细菌有协同作用。通用名称为硫酸妥布霉素注射液。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已批准的适应证:(1)铜绿假单胞菌、变形杆菌属、大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、沙雷菌属所致的新生儿脓毒症、败血症、中枢神经系统感染(包括脑膜炎)、泌尿生殖系统感染、肺部感染、胆道感染、腹腔感染及腹膜炎、骨骼感染、烧伤、皮肤软组织感染、急性与慢性中耳炎、鼻窦炎等,或与其他抗菌药物联合用于葡萄球菌感染(耐甲氧西林菌株无效);(2)用于铜绿假单胞菌脑膜炎或脑室炎时可鞘内注射给药;(3)用于支气管及肺部感染时可同时雾化吸入本品作为辅助治疗。

2. 用法用量:肌肉注射或静脉滴注。成人:1.0~1.7 mg/kg,1 次/8 h,疗程 7~14 d。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 普罗维登菌属、柠檬酸杆菌属所引起的复杂性、复发性尿路感染:美国说明书^[2]中推荐的适应证包括普罗维登菌属、柠檬酸杆菌属所引起的复杂性、复发性尿路感染(A 级)。

2. 预防术后感染:美国术前抗生素用药指南^[3]推荐,对存在高感染风险的手术患者选用妥布霉素(1.0~1.7 mg/kg,1 次/8 h,静脉滴注)联合其他药物如甲硝唑、喹诺酮类等预防胆道手术、肠道手术、腹腔镜手术、子宫切除术、肝移植、胰脏及胰脏-肾脏移植术及整形外科手术的术后感染;妥布霉素联合克林霉素预防剖宫产、经直肠前列腺活检术后感染;妥布霉素联合氟喹诺酮预防泌尿道手术术后感染(A 级)。

3. 预防连续静脉血液透析患者感染:美国克利夫兰诊所抗生素应用指南^[4]推荐,可选用单次剂量妥布霉素 5~6 mg/kg 预防连续静脉血液透析患者感染(C 级)。

(二)超用法

一项随机交叉研究^[5]观察了妥布霉素日剂量(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)单次用药和 3 次用药相比对囊性纤维化儿童抗假单胞菌感染的疗效,结果表明两种给药方案的疗效和肾毒性相当,无明显差异(B 级)。

参 考 文 献

- [1] 硫酸妥布霉素注射液. 2010 年版. 上海第一生化药业有限公司.
- [2] Tobramycin for Injection USP, 1.2 g, X-GEN Pharms. 2012-1-17.
- [3] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery [J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(3):195-283.
- [4] Rehm SJ. Guidelines for antimicrobial usage 2012-2013 [M]. New York: Professional Communications, Inc, 2012: 73.
- [5] Riethmueller J, Ballmann M, Schroeter TW, et al. Tobramycin once- vs thrice-daily for elective intravenous antipseudomonal therapy in pediatric cystic fibrosis patients [J]. Infection, 2009, 37(5):424-431.

(崔俊昌)

第三章 喹诺酮类抗菌药

喹诺酮类(quinolones), 又称吡酮酸类或吡啶酮酸类, 是人工合成的抗菌药, 以细菌的脱氧核糖核酸(DNA)为靶点, 阻碍 DNA 回旋酶合成, 造成细菌 DNA 的不可逆损害, 达到抗菌效果。

喹诺酮类药物多数具有抗菌谱广、组织穿透性强、细胞内浓度高、生物利用度高等优点, 并兼有注射与口服 2 种制剂。喹诺酮抗菌药属浓度依赖性杀菌药物, 对于半衰期较长的药物, 如莫西沙星和左氧氟沙星临床多提倡每日 1 次给药。对半衰期较短的药物, 如环丙沙星, 因其毒性的浓度依赖原因尚不提倡每日 1 次应用。近年来曾开发出许多抗菌活性优异的喹诺酮类药物, 如曲伐沙星、格帕沙星、加替沙星及斯帕沙星等, 但皆因不良反应而停止应用或很少应用。喹诺酮类常见的不良反应是 Q-T 间期延长、室内传导阻滞、血糖异常、光过敏及肝功能损害等。鉴于以上原因, 本共识仅介绍目前在临床广泛应用并较为安全的药物超说明书用法。

环丙沙星

环丙沙星(ciprofloxacin)可有效抑制包括铜绿假单胞菌在内的多数革兰阴性菌, 对革兰阳性球菌也有一定活性, 对厌氧菌敏感性较差。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证: 环丙沙星敏感的原菌引起的单纯性及复杂性感染。成人患者的泌尿道感染、下呼吸道感染、HAP、皮肤和软组织感染、骨和关节感染、复杂性腹腔内感染(通常与甲硝唑联合使用)、急性鼻窦炎、慢性细菌性前列腺炎及粒细胞缺乏症伴发热患者的经验性治疗。

2. 用法用量: 本品推荐静脉滴注, 静脉滴注环丙沙星注射液时间应 > 60 min。成人推荐剂量为 200 mg/次或 400 mg/次, 1 次/8 或 12 h, 复杂性腹腔内感染常同时与甲硝唑联合使用。重度粒细胞缺乏症伴发热患者的经验性治疗方案为环丙沙星联合哌拉西林静脉滴注。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 慢性化脓性中耳炎: 欧洲已经批准该适应证^[2], 成人用药剂量为 400 mg/次, 1 次/8 或 12 h, 推荐疗程为 7 ~ 14 d (A 级)。

2. 外耳道炎: 国外一项环丙沙星联合听觉病灶局部切除手术治疗 23 例坏死性外耳道炎患者的研究结果表明, 环丙沙星对坏死性外耳道炎有一定疗效^[3] (C 级)。

3. 细菌性脑膜炎: 美国感染病协会细菌性脑膜炎治疗指南^[4] 推荐超剂量环丙沙星用于铜绿假单胞菌所致细菌性脑膜炎的成人患者, 800 ~ 1 200 mg/d, 1 次/8 h 或 1 次/12 h, 同时应考虑联合氨基糖苷类药物 (B 级)。

三、评论

国外环丙沙星治疗铜绿假单胞菌所致细菌性脑膜炎时推荐剂量很高, 缺少国内应用经验, 仅供国人应用时参考。

参 考 文 献

- [1] 环丙沙星氯化钠注射液说明书. 2014 年版. 拜耳医药保健有限公司.
- [2] CIPRO® (ciprofloxacin for intravenous infusion). 2013. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. France.
- [3] Sadé J, Lang R, Goshen S, et al. Ciprofloxacin treatment of malignant external otitis [J]. Am J Med, 1989, 87 (5A):138-141.
- [4] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.

(陈愉)

氧氟沙星

氧氟沙星(ofloxacin)为第二代氟喹诺酮类药物, 对部分革兰阴性菌及少数阳性菌有一定的抗菌作用。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证: 泌尿生殖系统感染, 包括单纯和复杂性尿路感染、细菌性前列腺炎、淋病奈瑟菌尿道炎或宫颈炎(包括产酶株所致者); 呼吸道感染, 包括敏感革兰阴性杆菌所致支气管感染急性发作及肺部感染; 胃肠道感染, 由志贺菌属、沙门菌属、产肠毒素大肠杆菌、亲水气单胞菌、副溶血弧菌等所致; 伤寒; 骨和关节感染; 皮肤软组织感染; 败血症等全身感染。

2. 用法用量: 氧氟沙星口服常用剂量为成人 0.2 ~ 0.3 g/次, 1 次/12 h 或遵医嘱。单纯性淋病患者 0.4 g/次, 单剂。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

耐多药结核(MDR-TB): WHO 公布的耐药结核病规划管理指南(2011 年)^[2] 指出, 对于 MDR-TB 患者, 推荐联合使用氟喹诺酮类药物, 如左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星 (A 级)。

参 考 文 献

- [1] 氧氟沙星片剂说明书. 2010 年版. 北京双鹤药业股份有限公司.

[2] Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2011.

(陈愉)

左氧氟沙星

左氧氟沙星(levofloxacin)是迄今处方量最大的喹诺酮药物,其相对安全性已得到证明,在较大剂量时(500 或 750 mg/d)对肺炎链球菌活性好,也称为“呼吸喹诺酮”。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 国内批准的适应证:适用于 18 岁及以上患者由敏感菌引起的呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染、肠道感染、外伤、烧伤及手术后伤口感染、腹腔感染。

2. 用法用量:左氧氟沙星口服制剂的推荐剂量为 500 mg/次,1 次/d。注射剂的推荐剂量为 500 或 750 mg/次,1 次/d,缓慢滴注,滴注时间 ≥60 min。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. MDR-TB:WHO 公布的耐药结核病规划管理指南(2011 年)^[3]推荐,MDR-TB 患者联合使用氟喹诺酮类药物,如左氧氟沙星、莫西沙星和氧氟沙星(A 级)。

2. 幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)感染:(1)欧洲 Maastricht-III 共识^[4]推荐补救治疗方案为含铋剂的四联疗法[质子泵抑制剂、铋剂加 2 种抗生素(阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑中任选 2 种)],Maastricht-IV 推荐^[5]含左氧氟沙星的三联疗法(B 级)。(2)意大利 Nista 等^[6]的平行对照试验(300 例)结果显示,含左氧氟沙星的三联疗法的 HP 根除率显著高于质子泵抑制剂标准三联疗法,如作为一线方案较标准疗法更加有效(B 级)。

(二)超用法

1. MDR-TB:WHO 公布的耐药结核病规划管理指南(2011 年)^[3]推荐 MDR-TB 患者使用新一代氟喹诺酮类药物,如左氧氟沙星(750 mg/d 或更高剂量)(A 级)。

2. 重症社区获得性肺炎:欧洲成人下呼吸道感染治疗指南^[7]指出,对于存在铜绿假单胞菌感染风险的重症社区获得性肺炎患者,推荐治疗方案为抗假单胞菌的头孢类药物、含 β-内酰胺酶抑制剂的青霉素类药物和碳青霉烯类药物其中之一,联合环丙沙星治疗。而环丙沙星的替代药物可选用高剂量左氧氟沙星,750 mg/d 或 500 mg/次,2 次/d(A 级)。

三、评论

推荐左氧氟沙星用于 HP 感染及 MDR-TB 的长期治疗,但长期服用者不良反应事件的远期风险仍然未确定,尚需进一步临床观察。对于有铜绿假单胞菌感染风险的重症社区获得性肺炎,高剂量左氧氟沙星可作为联合药物之一。

参 考 文 献

[1] 左氧氟沙星片剂说明书. 2013 年版. 第一三共制药北京有限公司.
[2] 左氧氟沙星氯化钠注射液说明书. 2013 年版. 第一三共制药北京有限公司.
[3] Guidelines for the programmatic management of drug-resistant

tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2011.

[4] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection; the Maastricht-III Consensus Report[J]. Gut, 2007, 56 (6): 772-781.
[5] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Management of helicobacter pylori infection- the maastricht-IV/florence consensus report[J]. Gut, 2012, 61 (5): 646-664.
[6] Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for Helicobacter pylori eradication[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101 (9): 1985-1990.
[7] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-Full version [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17 (Suppl 6): E1-E59.

(陈愉)

莫西沙星

莫西沙星(moxifloxacin)因在第三代基础上又增加了对某些厌氧菌的抗菌活性,也被称为“第四代喹诺酮”。因其对肺炎链球菌有较好的抗菌活性,故又称为“呼吸喹诺酮”。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 国内已经批准的适应证:18 岁及以上患者上呼吸道和下呼吸道感染,如急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、HAP 以及皮肤和软组织感染。注射剂型也可用于复杂腹腔感染包括混合细菌感染(如脓肿)。

2. 用法用量:(1)静脉滴注,推荐剂量为 0.4g,1 次/d,给药时间应为 90 min。(2)口服,推荐剂量为 0.4 g,1 次/d,服药时间不受饮食影响。治疗疗程应根据感染的严重程度及部位而定,0.4 g 莫西沙星注射液的疗程应 <14 d。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 盆腔炎:欧洲、美国说明书^[3-4]均批准莫西沙星联合其他敏感抗菌药治疗轻度至中度盆腔炎(包括输卵管炎和子宫内膜炎)、输卵管、卵巢或盆腔脓肿。推荐剂量为成人 400 mg,1 次/d,推荐疗程为 14 d(A 级)。

2. 前列腺炎:我国 2014 年泌尿外科疾病诊断治疗指南^[5]推荐可用喹诺酮类(如莫西沙星)治疗前列腺炎(B 级)。

3. HP 感染:对以莫西沙星为基础的三联疗法与标准三联或四联疗法治疗 HP 感染的数据(1 263 例)进行荟萃分析^[6],表明前者更有效,具有更好的耐受性(B 级)。

4. MDR-TB:WHO 公布的耐药结核病规划管理指南(2011 年)^[7]指出,对于 MDR-TB 患者,推荐使用氟喹诺酮类药物,如左氧氟沙星、莫西沙星及氧氟沙星(A 级)。

(二)超用法

结核性脑膜炎:Ruslami 等^[8]评估了强化期采用高剂量利福平(600 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹)和高剂量莫西沙星(800 mg · kg⁻¹ · 次⁻¹)治疗结核性脑膜炎的价值。该研究将 60 例患者随机分配到接受标准剂量和高剂量利福平组,所有患者均同时应用异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇抗结核治疗,根据莫西沙星应用情况将上述 2 组各分为 3 个亚组(未应用莫西沙星组、标准剂量组、高剂量组)。经过 14 d 强化治疗后继续标准抗结核治疗(常规剂量、四联疗法)。结果显示,高剂量利

福平改善了患者存活率,而高剂量莫西沙星虽然对存活率无影响,但血浆和脑脊液药物浓度成比例增加,提高了疗效,同时并未观察到高剂量利福平和高剂量莫西沙星增加药物相关的不良反应(C级)。

三、评论

莫西沙星除对呼吸道、腹腔及盆腔感染有效之外,对根除 HP 及 MDR-TB 的治疗也是有效的药物之一,但长疗程使用莫西沙星的安全性尚需进一步观察。

参 考 文 献

- [1] 莫西沙星片剂说明书. 2013 年版. 拜耳医药保健有限公司.
- [2] 盐酸莫西沙星氯化钠注射液说明书. 2013 年版. 拜耳医药保健有限公司.
- [3] AVELOX® (moxifloxacin for infusion). 2012. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. France.
- [4] AVELOX® (moxifloxacin hydrochloride Injection). 2013. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. U S A.
- [5] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 2014 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:435-451.
- [6] Zhang G, Zou J, Liu F, et al. The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Braz J Med Biol Res, 2013,46(7): 607-613.
- [7] Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization,2011.
- [8] Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomized controlled phase 2 trial [J]. Lancet Infect Dis, 2013,13(1):27-35.

(陈愉)

第四章 大环内酯类抗生素

红霉素

红霉素(erythromycin)为 14 元环大环内酯类抗生素,其抗菌谱主要为多数革兰阳性菌及某些革兰阴性球菌及非典型病原体,属于时间依赖性抗菌药物。

一、说明书摘要^[1,2]

1. 适应证:(1)可作为青霉素过敏患者治疗下列感染的替代用药:溶血性链球菌、肺炎链球菌等所致的急性扁桃体炎、急性咽炎、鼻窦炎;溶血性链球菌所致猩红热、蜂窝织炎;白喉及白喉带菌者;气性坏疽、炭疽、破伤风;放线菌病;梅毒;李斯特菌病等。(2)军团菌病。(3)肺炎支原体肺炎。(4)肺炎衣原体肺炎。(5)衣原体属、支原体属所致泌尿生殖系感染。(6)沙眼衣原体结膜炎。(7)淋病奈瑟菌感染。(8)厌氧菌所致口腔感染。(9)空肠弯曲菌肠炎。(10)百日咳。

2. 用法用量:口服,成人 0.25~0.50 g/次,1 次/6~8 h。军团菌病患者 0.5~1.0 g/次,1 次/6 h。静脉滴注:成人 0.5~1.0 g/次,1 次/8~12 h。治疗军团菌病剂量可增加至 1.0 g/次,1 次/6~8 h 静脉滴注。

二、超说明书用药

(一)超适应证及超用法

1. 弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchitis, DPB):

日本厚生省确定的 DPB 治疗方案^[3]的首选药物为红霉素,400~600 mg/次,口服,1 次/d。处于疾病初期的病例经过 6 个月治疗恢复正常的可以停药;对于疾病进展期的病例经过 2 年治疗病情稳定者可以停药,但对于伴有严重呼吸功能障碍的病例,需要更长时间给药(A级)。Schultz^[4]对 18 项关于大环内酯类治疗 DPB 研究的分析结果表明,红霉素小剂量长程(>2 个月)治疗可使患者的临床症状和肺功能得到改善。Kudoh 等^[5]对 498 例 DPB 患者进行存活率调查,发现长期应用小剂量红霉素治疗的 DPB 患者存活率较给予常规抗生素及抗假单胞菌抗生素者明显提高(B级)。

2. 支气管扩张:长期应用红霉素可以减少支气管扩张患者的急性发作次数,改善肺功能。Serisier 等^[6]进行的随机双盲对照研究结果显示,与安慰剂相比,琥乙红霉素 400 mg/次,1 次/12 h,共 12 个月治疗组显著减少每年的急性发作次数且延缓肺功能的恶化(B级)。

3. 慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺):大环内酯类抗生素可降低慢阻肺患者急性加重频率,但文献报道的红霉素日应用剂量不等,使用时间从 6 周到 24 个月不等,故最佳剂量和疗程目前并不确定。Suzuki 等^[7]进行了一项前瞻性的随机对照研究,试验组应用红霉素 200~400 mg/d,共 12 个月,以维生素 B₂ 做为对照组,结果显示,与对照组相比长期应用红霉素可减少慢阻肺急性发作的次数($P < 0.0001$)及因其导致的住院治疗($P = 0.0007$)(C级)。

三、评论

红霉素与其他 14 元环大环内酯类抗生素,如后面提到的克拉霉素、罗红霉素类似,除抗菌作用外,还具有非特异性抗炎和免疫调节作用,可长期服用治疗 DPB。长期应用于预防慢阻肺、支气管扩张急性发作的安全性基本得到证实,但对下呼吸道细菌微生态平衡有何影响尚不清楚。

参 考 文 献

- [1] 红霉素说明书. 2005 年版. 北京赛而生物药业有限公司.
- [2] 注射用乳糖酸红霉素说明书. 2012 年版. 湖南科伦制药有限公司.
- [3] 李英姬,胡红,工藤翔二. 弥漫性泛细支气管炎和大环内酯类药物疗法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 421-423.
- [4] Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(1): 21-28.
- [5] Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(6 Pt 1): 1829-1832.
- [6] Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial [J]. JAMA, 2013, 309(12): 1260-1267.
- [7] Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD [J]. Chest, 2001, 120(3): 730-733.

(赵铁梅)

阿奇霉素

阿奇霉素(azithromycin)为 15 元环大环内酯类药物,属

于时间依赖性且有较长抗生素后效应的抗菌药物。阿奇霉素是社区获得性呼吸道感染的常用药物,也可以用于某些性传播疾病。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 适应证:对其敏感的细菌所引起的下列感染:支气管炎、肺炎等下呼吸道感染;皮肤和软组织感染;急性中耳炎;鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎等上呼吸道感染。性传播疾病中由沙眼衣原体所致的单纯性生殖器感染;非多重耐药淋球菌所致的单纯性生殖器感染及由杜克嗜血杆菌引起的软下疳。

2. 用法用量:口服制剂:阿奇霉素应每日口服给药1次,其疗程及使用方法如下:对沙眼衣原体、杜克嗜血杆菌或敏感淋球菌所致的性传播疾病,仅需单次口服本品1.0 g。对其他感染的治疗:0.5 g/次,1次/d,总剂量1.5 g。或总剂量相同,首日服用0.5 g,第2~5天0.25 g/次,1次/d。静脉滴注:治疗特定病原体引起的社区获得性肺炎时,推荐剂量为0.5 g/次,1次/d,至少2 d。静脉给药后需继以阿奇霉素口服序贯治疗,0.5 g/次,1次/d,静脉及口服疗程为7~10 d。治疗特定病原体引起的盆腔炎性疾病时,推荐剂量为0.5 g/次,1次/d,1~2 d后继以阿奇霉素口服序贯治疗,0.25 g/次,1次/d,静脉和口服总疗程为7 d。

二、超说明书用药

(一)超适应证

斑疹伤寒:近年观察,大环内酯类抗生素对斑疹伤寒有效,疗程5~7 d。Phimda等^[3]的研究结果显示,阿奇霉素(首剂1 g,之后500 mg/次,1次/d,共3 d)与多西环素(首剂200 mg,之后100 mg/次,1次/12 h,共7 d)治疗斑疹伤寒疗效相当(B级)。

(二)超用法

1. 囊性肺纤维化(cystic fibrosis, CF):研究结果显示,长期应用阿奇霉素可能改善CF患者的肺功能,减少急性发作。欧洲囊性肺纤维化相关指南^[4]中将阿奇霉素作为治疗的推荐药物之一(A级)。Florescu等^[5]对阿奇霉素治疗CF的疗效进行了荟萃分析,纳入4项随机对照研究,共368例患者。与安慰剂相比,阿奇霉素(250~500 mg/d,13~52周)治疗组FEV₁增加了3.53%($P=0.05$),FVC增加了4.24%($P=0.0002$);对有铜绿假单胞菌定植的患者肺功能的改善更显著,阿奇霉素治疗组FEV₁增加了4.66%($P=0.009$),FVC增加了4.64%($P=0.0003$)(B级)。

2. 支气管扩张症:使用小剂量阿奇霉素治疗反复发作的支气管扩张症有一定效果。Zhuo等^[6]对非CF所致支气管扩张患者长期应用大环内酯类治疗的荟萃分析结果显示,与安慰剂组相比,阿奇霉素治疗6~12个月可显著减少支气管扩张急性发作次数($OR=0.28$,95% CI 为0.15~0.52)(B级)。

3. 慢阻肺:长期应用阿奇霉素可减少慢阻肺急性发作的次数及住院次数。Albert等^[7]进行了多中心、双盲、随机对照研究,入选了1142例患者,应用阿奇霉素250 mg,1次/d,治疗1年。与安慰剂相比,阿奇霉素治疗组慢阻肺急性发作

次数减少(分别为1.83次和1.48次, $P=0.01$);阿奇霉素治疗组圣乔治评分的改善显著高于安慰剂组(B级)。

4. 闭塞性支气管炎:阿奇霉素可改善闭塞性细支气管炎患者的肺功能。Vos等^[8]回顾性研究了107例肺移植术后继发闭塞性细支气管炎的患者,应用阿奇霉素治疗(3.1 ± 1.9)年,结果显示,与未应用阿奇霉素的患者相比,阿奇霉素治疗3~6个月后40%的患者FEV₁增加>10%(C级)。Vos等^[9]进行了双盲随机对照研究,应用阿奇霉素(250 mg/d连续5 d,之后250 mg/次,每周3次,共2年)与安慰剂比较预防肺移植术后闭塞性细支气管炎的发生率,结果显示,与安慰剂组相比,阿奇霉素组闭塞性细支气管炎的发生率降低(分别为44.2%和12.5%),阿奇霉素组52.2%的患者FEV₁得到改善(B级)。

5. 弥漫性泛细支气管炎:阿奇霉素可用于弥漫性泛细支气管炎的治疗。李惠萍等^[10]以阿奇霉素为主的综合措施治疗51例临床诊断的弥漫性泛细支气管炎患者,总疗程6~12个月,14例患者完全缓解,34例好转(C级)。

参 考 文 献

- [1] 阿奇霉素片剂说明书. 2010年版. 辉瑞投资有限公司.
- [2] 注射用阿奇霉素说明书. 2009年版. 辉瑞投资有限公司.
- [3] Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(9):3259-3263.
- [4] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines[J]. J Cyst Fibros, 2014, 13(S1): S23-S42.
- [5] Florescu DF, Murphy PJ, Kalil AC. Effects of prolonged use of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22(6):467-472.
- [6] Zhuo GY, He Q, Xiang-Lian L, et al. Prolonged treatment with macrolides in adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 29(1): 80-88.
- [7] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med, 2011, 365(8):689-698.
- [8] Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(12): 1358-1368.
- [9] Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomized controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation[J]. Eur Respir J, 2011, 37(1):164-172.
- [10] 李惠萍, 张苑, 周瑛. 以阿奇霉素为主的综合措施治疗弥漫性泛细支气管炎的疗效(附51例报道)[J]. 上海医学, 2009, 32(10):854-859.

(赵铁梅)

克拉霉素

克拉霉素(clarithromycin)是14元环大环内酯类抗生素,可用于敏感细菌所致呼吸道感染及皮肤软组织感染,也可联合其他药用于分枝杆菌感染,属于时间依赖性抗菌药物。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:对其敏感的致病菌引起的感染:(1)下呼吸道感染(如支气管炎、肺炎);(2)上呼吸道感染(如咽炎、鼻窦炎);(3)皮肤及软组织感染(如毛囊炎、蜂窝组织炎、丹毒);(4)由鸟型分枝杆菌或细胞内分枝杆菌引起的局部或弥散性感染,由海龟分枝杆菌、意外分枝杆菌或堪萨斯分枝杆菌引起的局部感染;(5)适用于 CD₄ 淋巴细胞数 $\leq 100/\mu\text{l}$ 的 HIV 感染的患者,预防由弥散性鸟型分枝杆菌引起的混合感染;(6)与胃酸抑制剂合用时,克拉霉素也适用于根除幽门螺杆菌,从而减少十二指肠溃疡的复发;(7)牙源性感染的治疗。

2. 用法用量:口服,成人常用的推荐剂量为 250 mg/次,1 次/12 h,严重感染时剂量增加至 500 mg/次,1 次/12 h。疗程为 5~14 d,肺炎和鼻窦炎疗程为 6~14 d。

二、超说明书用药

(一)超适应证及超用法

1. 慢性鼻-鼻窦炎:临床研究结果表明,长期小剂量使用克拉霉素可有效改善慢性鼻-鼻窦炎的临床症状。Hashiba 和 Baba^[2]报道,使用克拉霉素治疗慢性鼻窦炎,2 周症状改善率为 5%,4 周累积改善率为 48%,12 周累积改善率为 71.1% (C 级)。

2. 慢阻肺:长期小剂量克拉霉素应用可改善稳定期慢阻肺患者的肺功能、临床症状及活动耐力。欧相林等^[3]观察了长期小剂量克拉霉素对稳定期慢阻肺的疗效,治疗组在基础治疗的基础上加用克拉霉素 250 mg,1 次/d,对照组仅用基础治疗,两组疗程均为 6 个月。结果显示,治疗组 6 min 步行距离治疗前为(210.5 $\pm$ 7.2)m,治疗后为(275.6 $\pm$ 11.5)m;呼吸困难评分治疗前为(3.1 $\pm$ 0.5)分,治疗后为(1.4 $\pm$ 0.7)分,较对照组均有明显改善($P<0.05$) (C 级)。

3. 弥漫性泛细支气管炎:日本厚生省确定的 DPB 治疗方针中指出^[4],作为红霉素的替代药物,可以选用同类 14 元环的克拉霉素 200 mg/d 或 400 mg/d,口服,疗程与红霉素类似。疾病初期的病例经过 6 个月治疗恢复正常的可以停药;疾病进展期的病例经过 2 年的治疗病情稳定者可以停药,但对于伴有严重呼吸功能障碍的病例,需要长期给药(A 级)。

参 考 文 献

- [1] 克拉霉素说明书. 2011 年版. 上海雅培制药有限公司.
- [2] Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 1996, 525: 73-78.
- [3] 欧相林, 黄江, 曾祥毅. 长期小剂量克拉霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(13): 1558-1559.
- [4] 李英姬, 胡红, 工藤翔二. 弥漫性泛细支气管炎和大环内酯类药物疗法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(7): 421-423.

(赵铁梅)

罗红霉素

罗红霉素(roxithromycin)是 14 元环大环内酯类抗生素,其抗菌谱与红霉素类似,属于时间依赖性抗菌药物。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:化脓性链球菌引起的咽炎及扁桃体炎,敏感菌所致的鼻窦炎、中耳炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作;肺炎支原体或肺炎衣原体所致的肺炎;沙眼衣原体引起的尿道炎和宫颈炎;敏感细菌引起的皮肤软组织感染。

2. 用法用量:成人 150 mg/次,口服,1 次/12 h;也可 300 mg/次,口服,1 次/d。

二、超说明书用药

(一)超适应证及超用法

1. 支气管扩张:长期小剂量服用罗红霉素可以改善支气管扩张症稳定期患者的临床症状。刘积锋等^[2]将 50 例支气管扩张症患者随机分为对照组和治疗组,对照组仅口服盐酸氨溴索,治疗组加用罗红霉素 0.15 g/次,1 次/d,疗程均为 6 个月。治疗组呼吸困难评分(1.3 $\pm$ 0.4)比对照组(1.7 $\pm$ 0.4)显著改善($P<0.01$) (C 级)。

2. 慢阻肺:长期应用小剂量罗红霉素可改善稳定期慢阻肺患者的肺功能、临床症状、活动耐力及生命质量。徐锋等^[3]进行了一项前瞻性、随机、对照、开放研究,对照组给予基础治疗,治疗组加用罗红霉素 150 mg/次,1 次/d,口服,共 6 个月。治疗组 6 min 步行距离、呼吸困难评分、咳嗽情况、生命质量评分较对照组均有明显改善(均 $P<0.05$) (C 级)。

3. 慢性鼻-鼻窦炎:临床研究结果表明,长期小剂量使用罗红霉素可有效改善慢性鼻-鼻窦炎患者的临床症状。欧洲鼻-鼻窦炎鼻息肉诊疗意见书(EPOS 2012)将罗红霉素作为治疗没有鼻息肉的慢性鼻-鼻窦炎的 I b 类证据药物推荐^[4],建议使用时间应超过 12 周(A 级)。Wallwork 等^[5]的研究结果显示,罗红霉素 150 mg/d 共 12 周,慢性鼻-鼻窦炎的治愈好转率为 67%,安慰剂组为 22%;对 IgE 正常患者的治愈好转率更高,可达 93% (B 级)。

4. 风湿性关节炎(RA):罗红霉素可以改善 RA 患者的症状和体征。Ogrendik^[6]进行了一项随机对照研究,比较罗红霉素(300 mg/次,1 次/d,3 个月)与安慰剂治疗类风湿关节炎的疗效。结果显示,按照美国风湿病学会的评分标准,罗红霉素治疗组的评分改善率好于安慰剂组(分别为 75%, 20%, $P=0.002$) (B 级)。

参 考 文 献

- [1] 罗红霉素片剂说明书. 2010 年版. 河南羚锐制药股份有限公司.
- [2] 刘积锋, 钟小宁, 何志义, 等. 小剂量罗红霉素对支气管扩张症稳定期治疗的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(11): 824-827.
- [3] 徐锋, 徐作军, 梁希军. 小剂量罗红霉素增加稳定期慢性阻塞性肺疾病常规治疗疗效的研究[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(11): 804-807.
- [4] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012[J]. Rhinol Suppl, 2012, (23): 3 p preceding table of contents, 1-298.
- [5] Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis[J]. Laryngoscope, 2006, 116(2): 189-193.

[6] Ogrendik M. Efficacy of roxithromycin in adult patients with rheumatoid arthritis who had not received disease-modifying antirheumatic drugs: a 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Ther, 2009, 31(8):1754-1764.

(赵铁梅)

第五章 多肽类及脂肽类抗生素

多黏菌素

多黏菌素 (polymyxin) 包括多黏菌素 B 和多黏菌素 E (黏菌素), 是多黏芽孢杆菌产生的多肽类抗生素, 对多数耐药革兰阴性菌具有良好的抗菌作用, 对革兰阳性菌及专性厌氧菌抗菌活性差。抗菌作用呈时间依赖性且有较长的 $T_{1/2}$ 。

一、说明书摘要^[1]

1. 已批准的适应证: 铜绿假单胞菌引起的急性尿路和血流感染; 局部用于铜绿假单胞菌所致角膜、结膜感染; 鞘内注射用于铜绿假单胞菌所致脑膜炎; 其他抗生素治疗无效的革兰阴性菌, 如鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、克雷伯菌属等所致严重感染。

2. 用法用量: (1) 静脉滴注: 肾功能正常的成人日总量为 1.5~2.5 mg/kg (每日总量不超过 2.5 mg/kg)。(2) 肌内注射: 由于导致注射部位剧烈疼痛, 不推荐; 必要时日总量为 2.5~3.0 mg/kg, 分次给药, 1 次/4~6 h。(3) 鞘内注射: 用于铜绿假单胞菌性脑膜炎, 5 mg/次, 1 次/24 h, 使用 3~4 d 后, 改为 1 次/48 h, 脑脊液培养阴性, 糖含量恢复正常后 2 周才可停药。也可以一直使用 2.5 mg/次, 1 次/48 h, 直至脑脊液检查正常 2 周后才可以停药。(4) 眼部给药: 每侧 1~3 滴/h, 药物起效后增加给药间隔, 日总量不超过 2.5 mg/kg。结膜下注射用于角膜、结膜铜绿假单胞菌感染的日总量可达 10 mg。(5) 肾功能不全时应减少该药的剂量。在治疗第 1 天给予 2.5 mg/kg 的负荷剂量后, 可按照下列方案给药: 肌酐清除率为 80%~100% 时的日剂量为 2.5~3.0 mg/kg; 清除率为 30%~80% 的日剂量为 1.0~1.5 mg/kg; 清除率 <25% 时, 每 2~3 天 1.0~1.5 mg/kg; 无尿时每 5~7 天 1.0 mg/kg。

二、超说明书用药

(一) 超用药途径

吸入治疗: 多黏菌素 E (干粉剂型、喷雾剂型、注射剂) 单药或联合其他抗生素吸入治疗慢性下呼吸道铜绿假单胞菌感染。

1. 囊性纤维化 (CF): 已有多项临床研究采用多黏菌素干粉或喷雾吸入治疗 CF 患者下呼吸道慢性铜绿假单胞菌感染。CF 患者对吸入多黏菌素具有良好的耐受性, 多数临床研究采用多黏菌素 E 粉剂 25~160 mg/d, 分 2 次吸入, 多黏菌素吸入治疗可显著降低 CF 患者痰菌负荷, 且不影响患者的肺功能^[2-3] (B 级)。

2. 非 CF 支气管扩张患者: 近 1/3 支气管扩张患者存在慢性铜绿假单胞菌感染。一项为期 5 年的前瞻性队列研究结果证实, 多黏菌素 E 单药或联合妥布霉素吸入治疗可显著

缩短非 CF 支气管扩张患者的住院时间和静脉抗生素的用量, 且两药联合吸入疗效较单药更好^[4]。另一项针对稳定期支气管扩张患者的大型随机对照临床研究结果证实, 吸入多黏菌素 E 注射剂 (100 万 IU/次, 1 次/12 h, 持续 6 个月) 组较安慰剂组显著延长支气管扩张患者急性加重的间歇期, 吸入多黏菌素使痰菌负荷呈时间依赖性降低^[5] (B 级)。

3. 泛耐药革兰阴性菌所致医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎 (HAP/VAP): 多黏菌素 E 吸入联合静脉多黏菌素或其他敏感抗生素治疗可显著提高细菌的清除率、缩短抗生素疗程和住院时间^[6-9]。一项小规模 RCT 研究发现, 多黏菌素 E 注射剂吸入治疗 (5 万 IU/次, 1 次/8 h, 28 例) 与静脉氨基糖苷类抗生素 (15 例) 治疗泛耐药 VAP 的疗效相当^[10] (C 级)。但多黏菌素 E 吸入治疗 HAP/VAP 尚缺少大样本的 RCT 研究结果证实其疗效和安全性。不推荐单独使用多黏菌素吸入治疗泛耐药革兰阴性菌所致 HAP/VAP。

(二) 超剂量

众多回顾性研究发现多黏菌素的疗效与其剂量密切相关^[11-13]。Falagas 等^[11]对 258 例使用多黏菌素 B 治疗泛耐药革兰阴性菌感染患者进行回顾性队列分析后发现, 多黏菌素 B 剂量为 100 mg/d 的患者病死率高达 38.6%, 而 200 mg/d 患者的病死率降至 27.8%, 当剂量增至 300 mg/d 时, 患者的病死率降至 21.7% ($P = 0.009$) (B 级)。Dalfino 等^[12]使用多黏菌素 B 治疗泛耐药革兰阴性菌感染的前瞻性临床研究发现, 多黏菌素 B 首剂加倍至 300 mg, 随后 150 mg, 1 次/12 h 可获得 82% 的临床治愈率 (C 级)。上述 2 项研究均未发现高剂量多黏菌素加重肾功能的损害。但也有研究表明, >5 mg/kg 的日总剂量是多黏菌素导致急性肾功能损害的独立危险因素^[14] (B 级)。

三、评论

耐药革兰阴性杆菌已成为我国院内感染的最主要致病原, 可供选择的抗菌药物又十分有限, 多黏菌素将是重要的选择之一。但由于其较强的毒副作用, 临床应用受到限制, 不主张单独应用多黏菌素治疗, 建议联合其他敏感抗生素。

参 考 文 献

[1] 多黏菌素 B 说明书. 2003 年版. 上海新先锋药业有限公司.
[2] Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis[J]. Eur Respir J, 2002, 20(3):658-664.
[3] Westerman EM, De Boer AH, Le BP, et al. Dry powder inhalation of colistin in cystic fibrosis patients: a single dose pilot study[J]. J Cyst Fibros, 2007, 6(4):284-292.
[4] Berlana D, Llop JM, Manresa F, et al. Outpatient treatment of Pseudomonas aeruginosa bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(2):146-157.
[5] Haworth CS, Fowleraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8):975-982.
[6] Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-

- control study[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(11):1238-1244.
- [7] Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria[J]. Chest, 2013, 144(6):1768-1775.
- [8] Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(8):1230-1236.
- [9] Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(5):670-680.
- [10] Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* [J]. Anesthesiology, 2012, 117(6):1335-1347.
- [11] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(2):194-199.
- [12] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12):1720-1726.
- [13] Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, et al. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(3):398-404.
- [14] Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, et al. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(10):4503-4505.

(施毅)

万古霉素

万古霉素(vancomycin)属于糖肽类抗生素,通过干扰细菌细胞壁肽聚糖的交联而使细菌发生溶解,对多种革兰阳性菌均有抗菌活性,包括葡萄球菌、链球菌、肠球菌、厌氧球菌、芽孢杆菌及部分棒状杆菌、梭状芽孢杆菌、李斯特菌等。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已批准的适应证:(1)耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及其他细菌所致的感染:败血症、感染性心内膜炎、骨髓炎、关节炎、灼烧、手术创伤等浅表性继发感染、肺炎、肺脓肿、脓胸、腹膜炎、脑膜炎;(2)长期服用广谱抗生素诱导的由难辨梭状杆菌引起的伪膜性结肠炎;(3)在进行口腔科或上呼吸道外科手术时,用来预防细菌性心内膜炎。

2. 用法用量:本品应静脉滴注,成人通常日剂量为 2 g,分 4 次或 2 次给予,可根据年龄、体重、症状适当增减。老年人日剂量为 1 g,分 2 次或 1 次给予。每次静脉滴注均要求在 60 min 以上,否则易诱发红人综合征。

3. 注意事项:肝肾功能损害患者应慎重给药。

二、超说明书用药

(一)超适应证

预防颅内感染:Taconelli 等^[2]比较了万古霉素和头孢唑啉在脑脊液分流手术围手术期预防性使用的疗效及安全

性,每组纳入 88 例患者。结果发现,万古霉素组患者术后分流管感染的发生率显著低于对照组(分别为 4% 和 14%, $P=0.03$),且术后感染病死率也明显降低($P=0.02$)。因此,在 MRSA 高流行地区可考虑预防性使用万古霉素降低脑脊液分流术后的感染及病死率(B 级)。

(二)超剂量

IDSA 关于万古霉素治疗指南^[3]中提出,为了提高金黄色葡萄球菌所致菌血症、心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎和医院获得性肺炎等复杂性感染的临床治疗有效率,推荐万古霉素的血药谷浓度需达 15~20 mg/L。为了迅速达到以上目标血药浓度,重症患者可考虑应用 25~30 mg/kg 的负荷剂量(A 级)。

(三)超用药途径

1. 脑室内给药:IDSA 细菌性脑膜炎治疗指南^[4]中提到,中枢神经系统 MRSA 感染,在全身治疗效果不佳时,可给予 5~20 mg 万古霉素,1 次/d,脑室给药(A 级)。

2. 手术切口内局部用药:Theologis 等^[5]进行的一项回顾性队列研究共纳入 215 例胸腰椎畸形手术患者,一组患者仅在围手术期预防性全身使用抗菌药物,另一组患者除全身使用抗菌药物外,手术切口内局部加用 2 g 万古霉素。结果显示,术后 90 d 内,局部加用万古霉素组患者手术部位感染的发生率为 2.6% (4/151),显著低于对照组的 10.9% (7/64, $P=0.01$),且未发生万古霉素相关不良反应(B 级)。

三、评论

万古霉素是第一个应用于临床的糖肽类抗菌药物,上市已 50 余年,是一种获得性耐药相对发生缓慢的药物。应科学合理地应用该药,以进一步延长其临床使用寿命。个体化给药时应尽量进行药物浓度监测。

参 考 文 献

- [1] 万古霉素说明书. 2014 年版. 美国礼来制药有限公司.
- [2] Tacconelli E, Cataldo MA, Albanese A, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcus aureus[J]. J Hosp Infect, 2008, 69(4):337-344.
- [3] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of america, the american society of health-system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3):325-327.
- [4] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9):1267-1284.
- [5] Theologis AA, Demirkiran G, Callahan M, et al. Local intra-wound vancomycin powder decreases the risk of surgical site infections in complex adult deformity reconstruction: a cost analysis[J]. Spine, 2014, 39(22):1875-1880.

(施毅)

替考拉宁

替考拉宁(teicoplanin)与万古霉素相同,同属糖肽类抗

生素,抗菌谱相似。肾功能损伤低于万古霉素,少数对万古霉素耐药细菌也可能对其敏感。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已批准的适应证:各种严重的革兰阳性菌感染,包括不能用青霉素类及头孢菌素类抗生素治疗或上述抗生素治疗失败的严重葡萄球菌感染,或对其他抗生素耐药的葡萄球菌感染:(1)下呼吸道感染、泌尿道感染、败血症、感染性心内膜炎、腹膜炎、骨关节感染、皮肤软组织感染;(2)可作为万古霉素和甲硝唑的替代药。

2. 用法用量:本品可静脉滴注或静脉注射,也可以肌肉注射,静脉直接推注时间不少于 1 min,静脉滴注时间不少于 30 min。中度感染:负荷量第 1 天为 400 mg,维持量静脉或肌肉注射 200 mg/次,1 次/24 h;严重感染:负荷量静脉注射 400 mg/次,1 次/12 h,连续 3 次,维持量静脉或肌肉注射 400 mg/次,1 次/24 h;某些临床情况,如严重烧伤感染或金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎患者,替考拉宁维持量可能需要达到 12 mg/kg。疗程长短依据感染的类型、严重程度和患者的临床反应而定,感染性心内膜炎和骨髓炎的疗程推荐为 3 周或更长时间。肾功能受损患者,前 3 天仍然按常规剂量,第 4 天开始根据血药浓度的测定结果调整治疗用量。持续不卧床腹膜透析的发热患者,第 1 次负荷剂量为 400 mg 静脉给药,然后推荐在第 1 周每袋透析液中按 20 mg/L 的剂量给药,第 3 周仅在夜间的透析液袋内按 20 mg/L 的剂量给药。

二、超说明书用药

(一)超适应证

难辨梭菌感染所致伪膜性结肠炎:台湾和欧洲说明书^[2-3]均推荐替考拉宁用于治疗难辨梭菌感染所致伪膜性结肠炎(A 级)。Nelson 等^[4]系统综述了成人难辨梭菌相关腹泻的抗生素治疗,比较了万古霉素(500 mg/次,3~4 次/d,10 d,口服)与替考拉宁(100~400 mg/次,2 次/d,10 d,口服)的疗效。总体结论为:对于初始细菌学的缓解(initial bacteriologic resolution, IBR)替考拉宁显著优于万古霉素(2 项研究,110 例患者,IBR 分别为 87% 和 62%;RR 为 1.43, $P=0.002$)。复发率万古霉素与替考拉宁相比无统计学意义(2 项研究,110 例患者;RR 为 0.44, $P=0.15$)。

(二)超剂量

1. 国外说明书^[5]推荐的替考拉宁给药方案为治疗首日给药 2 次,次日起每日给药 1 次,根据感染类型,1 次剂量可为 400~800 mg 或 6~12 mg/kg(A 级)。

2. Ueda 等^[6]的研究共纳入 154 例 MRSA 感染患者,其中 A 组第 1 天给予负荷剂量 400 mg,1 次/12 h,第 2 天起维持量 400 mg,1 次/24 h 的标准方案,B 组前 48 h 给予 400 mg,1 次/12 h,维持量 400 mg,1 次/24 h;C 组前 48 h 给予 600 mg,1 次/12 h,维持量 400 mg,1 次/24 h。结果显示:给药第 4 天 B、C 两组血药浓度显著高于 A 组,治疗终点临床有效率分别为 68.8%、66.7% 和 85.0%,高剂量治疗组中,C 组与 B 组相比差异有统计学意义,而各组不良反应发生率和病死率无显著差异(B 级)。

3. Matthews 等^[7]对接受静脉注射替考拉宁治疗的 549 例成年门诊患者进行回顾性调查,探讨替考拉宁剂量由 400 mg/d 提高到 600 mg/d 后是否会影响药物浓度及潜在的不良反应。研究表明,接受 600 mg/d 替考拉宁治疗的患者,其体内替考拉宁浓度明显高于接受 400 mg/d 的患者(中位数分别是 25.6 和 19.0 mg/L),前者血清浓度在治疗窗内的百分率高于后者(分别为 68% 和 37%),而可产生毒性的血清水平的比例并没有显著差异(分别是 6% 和 8%)(C 级)。

4. Ahn 等^[8]进行的一项对中性粒细胞减少性发热患者使用不同剂量替考拉宁的 PK/PD 研究中,对照组替考拉宁给药方案为 400 mg,1 次/12 h,连续 3 次后以 400 mg/d 维持,该组患者的药物平均谷浓度远低于有效浓度,而前 3 次给药剂量为 800 mg 的患者,药物谷浓度能够达标,提示中性粒细胞减少性发热患者若应用替考拉宁治疗需选择较高的起始给药剂量(C 级)。

三、评论

替考拉宁的国内说明书推荐剂量偏低,复杂感染可适当增加剂量,且起始负荷剂量应足够。

参 考 文 献

- [1] 替考拉宁说明书. 2013 年版. 赛诺菲安万特制药有限公司.
- [2] 得时高冻晶注射剂 200 mg 说明书. 2001 年版. 赛诺菲安万特股份有限公司.
- [3] European Medicines Agency. Assessment report pursuant to Article 30 of Directive 2001/83/EC. Targocid and associated names. 2013, September 12. EMEA/CHMP/269452/2008
- [4] Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(9): CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub4.
- [5] Teicoplanin Sandoz® teicoplanin 400 mg powder for injection 2013. MIMS/myDr.
- [6] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin[J]. J Infect Chemother, 2014,20(1):43-47.
- [7] Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity[J]. J Infect, 2014,68(1):43-49.
- [8] Ahn BJ, Yim DS, Lee DG, et al. Teicoplanin dosing strategy for treatment of staphylococcus aureus in korean patients with neutropenic fever[J]. Yonsei Med J, 2011,52(4):616-623.

(施毅)

达托霉素

达托霉素(daptomycin)是从链霉菌发酵得到的一种新型环脂肽类抗菌药物,对包括耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)和肠球菌(VRE)在内的大多数革兰阳性菌具有抗菌活性。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已经批准的适应证:为对本品敏感细菌所致的下列感染:(1)复杂性皮肤及软组织感染;(2)金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林敏感和甲氧西林耐药)血流感染(菌血症)以及伴发的右侧感染性心内膜炎。不适用于治疗肺炎和由

金黄色葡萄球菌导致的左侧感染性心内膜炎。

2. 用法用量:本品溶解后直接静脉注射,持续 2 min 或用 0.9% 氯化钠注射液 50 ml 进一步稀释后静脉滴注,持续 30 min,1 次/24 h。用于治疗复杂性皮肤及软组织感染的推荐剂量为 4 mg/kg,疗程 7~14 d;治疗金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林敏感和甲氧西林耐药)血流感染(菌血症)以及伴发的右侧感染性心内膜炎的推荐剂量为 6 mg/kg,疗程 2~6 周。使用本品超过 28 d 的安全数据有限。

3. 对肌酐清除率(CLCR) < 30 ml/min 的患者,包括接受血液透析或连续不卧床腹膜透析(CAPD)的患者推荐的给药方案为每 48 小时给予 4 mg/kg(复杂性皮肤及软组织感染)或 6 mg/kg(金黄色葡萄球菌血流感染)。如可能,应在血液透析日完成血液透析后再给予本品。

二、超说明书用药

(一)超适应症

1. 骨髓炎:一项来自欧洲 Cubicin 预后登记与经验(EU-CORE)数据库的资料表明^[2],共 220 例骨髓炎患者接受达托霉素治疗,其中 76% 的患者曾接受主要为糖肽类抗菌药物治疗失败,治疗总体成功率为 75%,且耐受性好,提示达托霉素可作为骨髓炎治疗用药的选择(C 级)。

2. 急性人工关节相关感染:Lora-Tamayo 等^[3]进行的一项多中心、观察性对照研究纳入 20 例由氟喹诺酮耐药的金黄色葡萄球菌所致急性人工关节感染患者,给予 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹的达托霉素加利福平,连续给药 6 周,对照组给予万古霉素加利福平,给药 1~2 周后改用利福平加磺胺甲噁唑/甲氧苄啶。结果显示对照组在用药期间治疗失败率明显高于含达托霉素组,提示达托霉素加利福平可作为氟喹诺酮耐药的金黄色葡萄球菌所致急性人工关节感染的初始治疗(C 级)。

3. 糖尿病足感染(DFI):Joseph 等^[4]对相关数据库的资料进行筛选和分析,共筛选出 74 例 DFI 患者,平均给药剂量为 4.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,平均疗程 15 d,结果显示总有效率为 89.2%,提示达托霉素治疗 DFI 有效性较好(C 级)。

4. 尿路感染:Ramswamy 等^[5]进行的一项小样本非对照研究共纳入 10 例确诊的 VRE 所致有症状的尿路感染患者,接受 ≥5 mg/kg 的达托霉素,肾功能正常或轻中度肾功能损害患者每 24 小时给药 1 次,严重肾脏疾病患者每 48 小时给药 1 次。所有患者均获得了临床治愈和病原菌的清除(C 级)。

(二)超剂量

IDSA 关于 MRSA 感染治疗的临床实践指南^[6]中提到,对于持续性 MRSA 菌血症和万古霉素治疗失败的患者,如果药敏试验提示对达托霉素敏感,可考虑用高剂量的达托霉素(10 mg·kg⁻¹·d⁻¹)联合其他抗菌药物如庆大霉素、利福平、利奈唑胺、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶或 β-内酰胺类来治疗(B 级)。一项大型、多中心、回顾性研究结果显示^[7],复杂革兰阳性球菌感染的患者达托霉素给药剂量 ≥8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最高不超过 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹时有效率较高,不良反应

发生率未随剂量增加而升高(B 级)。

三、评论

由于达托霉素作用机制独特,故目前与现已上市的各类抗菌药物尚无交叉耐药性,但为了延缓耐药性的产生,应严格按指征使用。

参考文献

- [1] 达托霉素说明书. 2010 年版. 阿斯利康制药有限公司.
- [2] Seaton RA, Malizos KN, Viale P, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the eu-core (sm) database [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (7): 1642-1649.
- [3] Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodriguez-Pardo D, et al. High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 80(1):66-71.
- [4] Joseph WS, Quast T, Cogo A, et al. Daptomycin for methicillin-resistant staphylococcus aureus diabetic foot infections [J]. J Am Podiat Med Assn, 2014, 104(2):159-168.
- [5] Ramswamy DP, Amodio-Groton M, Scholand SJ. Use of daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections: a short case series [J]. BMC Urology, 2013, 13(1):33.
- [6] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3):e18-55.
- [7] Kullar R, Davis SL, Levine DP, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study [J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(6):527-536.

(施毅)

第六章 四环素和硝基咪唑类抗菌药

四环素类抗生素(tetracyclines)是由放线菌产生的一类广谱抗生素,包括金霉素、土霉素、四环素及半合成衍生物甲烯土霉素、多西环素、米诺环素等,主要通过抑制细菌蛋白质合成起到抑菌作用,高浓度时也具有杀菌作用,属时间依赖性抗生素,但抗生素后效应(PAE)较长。替加环素也是四环素衍生物的一种,但因其化学结构在 D 环的第 9 位置上连接了一个甘氨酸氨基,一般将其单独归类到甘氨酸环类抗生素中。

多西环素

多西环素(doxycycline),又称强力霉素、脱氧土霉素、长效土霉素,属四环素类药物,主要用于敏感菌所致的感染,也可用于预防恶性疟疾和钩端螺旋体感染。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 国内批准的适应证:衣原体感染引起的性病性淋病、肉芽肿、非特异性尿道炎、输卵管炎、沙眼及鹦鹉热;立克次体病;支原体属感染;回归热;布鲁菌病;霍乱;兔热病;鼠疫;软下疳;梅毒;雅司;破伤风;气性坏疽;淋病和钩端螺旋体病以及放线菌属、李斯特菌属感染;中、重度痤疮的辅助治疗。

2. 用法与用量:注射剂型成人常用量为:首日剂量为

200 mg, 1 次/d 或 2 次/d, 静脉滴注; 以后根据感染的程度给药 100~200 mg/次, 1 次/d 或 2 次/d 静脉滴注。梅毒一期、二期治疗建议给药 300 mg/d, 持续给药 10 d。成人口服推荐剂量为第 1 天 100 mg, 1 次/12 h, 继以 100~200 mg, 1 次/d, 或 50~100 mg, 1 次/12 h。

二、超说明书用药

(一) 超适应症

1. 鲍曼不动杆菌感染: 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[3]推荐多西环素可与其他抗菌药物如头孢哌酮/舒巴坦等联合治疗鲍曼不动杆菌感染(C 级)。

2. 嗜麦芽窄食单胞菌感染: 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治与防控专家共识^[4]提出, 多西环素体外对嗜麦芽窄食单胞菌具有抗菌活性, 但临床经验十分有限。给药方案为多西环素 100 mg/次, 1 次/12 h, 静脉滴注或口服(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用盐酸多西环素说明书. 2013 年版. 海口奇力制药股份有限公司.
- [2] 注射用盐酸多西环素说明书. 2010 年版. 江苏天士力帝益药业有限公司.
- [3] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (2): 76-85.
- [4] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (16): 1203-1213.

(陈愉)

米诺环素

米诺环素(minocycline), 又称二甲胺四环素或美满霉素, 是四环素类抗生素之一。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内已批准的适应症: 泌尿系统及生殖系统感染; 化脓性感染; 呼吸道感染; 中耳炎、副鼻窦炎、颌下腺炎; 消化道感染; 腹膜炎; 菌血症等。

2. 用法与用量: 成人首次剂量为 0.2 g, 以后 0.1 g/次, 1 次/12 h 或 0.1 g/次, 1 次/24 h, 口服。寻常性痤疮 50 mg/次, 1 次/12 h, 口服。

二、超说明书用药

(一) 超适应症

1. 不动杆菌属细菌感染: 美国 FDA^[2]已批准米诺环素针剂用于敏感不动杆菌属细菌感染的治疗(A 级)。

2. 脑膜炎球菌感染的预防用药: 英国说明书^[3]批准该适应症, 推荐剂量为米诺环素 100 mg/次, 1 次/12 h, 连续口服 5 d(A 级)。

3. 嗜麦芽窄食单胞菌感染: 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治与防控专家共识^[4]提出, 米诺环素可用于治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染, 但临床经验有限。给药方案为米诺环素 100 mg/次, 1 次/12 h, 口服(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 盐酸米诺环素胶囊说明书. 2010 年版. 惠氏制药有限公司.

[2] MINOCIN (Minocycline for injection), 2014, Rempex Pharmaceuticals, U S A.

[3] MINOCIN (Minocycline capsule), 2013, Almirall Limited, Europe.

[4] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (16): 1203-1213.

(陈愉)

替加环素

替加环素(tigecycline)是从四环素衍生来的一种新型的甘氨酸环类抗菌药物, 对革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌(不包括铜绿假单胞菌及部分变形杆菌)、厌氧菌、非典型病原体等都具有良好的抗菌活性。抗菌作用呈时间依赖性且 $T_{1/2}$ 和 PAE 较长。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内外批准的适应症: 18 岁以上患者由敏感菌株所致的下列感染: (1) 复杂性腹腔内感染; (2) 复杂性皮肤和皮肤软组织感染; (3) 社区获得性细菌性肺炎。在治疗耐药细菌感染时, 大多情况下需要与其他具有协同作用的药物联合应用。

2. 用法用量: 本品应静脉滴注, 推荐的给药方案为首剂 100 mg, 然后 50 mg/次, 1 次/12 h。治疗复杂性皮肤和皮肤软组织感染或复杂性腹腔内感染的推荐疗程为 5~14 d; 治疗社区获得性细菌性肺炎的推荐疗程为 7~14 d。实际治疗疗程应根据感染的严重程度及部位、患者的临床和细菌学进展情况而定。

3. 轻至中度肝功能损害(Child Pugh 分级 A 和 B 级)患者无需调整剂量; 重度肝功能损害患者(Child Pugh 分级 C 级)的剂量应调整为首剂 100 mg, 然后维持剂量为 25 mg/次, 1 次/12 h, 但应谨慎用药并监测治疗反应。肾功能损害或接受血液透析患者无需调整剂量。

二、超说明书用药

(一) 超适应症

1. HAP: 已有多项临床研究^[2,4]将替加环素应用于 HAP (包括 VAP) 治疗并获得了较好的临床疗效, 尤其大剂量应用时其疗效可以优于亚胺培南或相仿(B 级)。2008 年亚太 HAP 专家共识^[5]将其推荐作为 HAP 中 MDR 不动杆菌和产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL) 肠杆菌科细菌的一线用药, MRSA 感染的二线用药(C 级)。

2. 继发性菌血症: 来自 8 项多中心 III 期临床研究的资料^[6], 共 170 例继发性菌血症患者入选研究(继发于复杂性皮肤及皮肤软组织感染、复杂性腹腔内感染和社区获得性细菌性肺炎), 研究结果显示, 总体临床治愈率替加环素组为 81.3%, 对照组(包括万古霉素-氨曲南、亚胺培南-西司他丁、左氧氟沙星、万古霉素或利奈唑胺)为 78.5% ($P = 0.702$), 安全性参数两组无差异(B 级)。

3. 糖尿病足感染伴骨髓炎: Lauf 等^[7]进行的一项 III 期随机双盲临床研究, 纳入 30 个国家地区 119 个中心 1 073 例糖尿病足伴或不伴骨髓炎患者, 观察替加环素的疗效和安全

性。其中不伴有骨髓炎患者替加环素的治愈率为 77.5%，对照组（厄他培南 ± 万古霉素）为 82.5%；对糖尿病足伴骨髓炎患者替加环素组治愈率较低，为 31.6%；对照组为 54.2%（B 级）。

（二）超剂量

Ramirez 等^[3]进行的一项国际多中心、双盲、随机对照 II 期临床试验，共筛选 75 个研究中心的 114 例 HAP 或 VAP 患者，随机接受中剂量替加环素 75 mg/次，1 次/12 h 和高剂量替加环素 100 mg/次，1 次/12 h，对照药为亚胺培南/西司他丁 1 g/次，1 次/8 h，疗程 7~14 d。研究结果显示，替加环素高剂量组（100 mg）的有效率为 85.0%（17/20），中剂量组（75 mg）的有效率为 69.6%（16/23），亚胺培南/西司他丁组为 75.0%（18/24）；替加环素高剂量的疗效明显高于另外两组，未观察到不良反应随剂量增加而上升（B 级）。

（三）其他

替加环素的疗程在治疗糖尿病足时可延长至 28 d，伴有骨髓炎时可以延长至 42 d^[7]（B 级）。

三、评论

多重耐药不动杆菌已成为我国大型医院 HAP 的首要致病原，且可选择的敏感药物极为有限，因而替加环素超适应证用法在我国比较普遍。为确保疗效及延缓细菌耐药性发展，本共识建议尽量采用联合用药。

参 考 文 献

- [1] 替加环素说明书. 2013 年版, 辉瑞投资有限公司.
- [2] Bassetti M, Nicoini L, Repetto E, et al. Tigecycline used in serious nosocomial infections: a drug use evaluation [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10:287.
- [3] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1756-1762.
- [4] Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 68(2): 140-151.
- [5] Song JH, Asian HAP Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian working group [J]. Am J Infect Control, 2008, 36(4 Suppl): S83-S92.
- [6] Gardiner D, Dukart G, Cooper A, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 229-238.
- [7] Lauf L, Oszvár Z, Mitha I, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014, 78(4): 469-480.

（施毅）

硝基咪唑类抗菌药

甲硝唑

甲硝唑 (metronidazole) 为硝基咪唑衍生物，属于浓度依

赖性抗菌药物，具有广谱抗厌氧菌活性，体外对阴道滴虫、阿米巴原虫也有强大杀灭作用，常用于抗厌氧菌、抗滴虫及抗阿米巴原虫治疗。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 适应证：用于治疗肠道和肠外阿米巴病（如阿米巴肝脓肿、胸膜阿米巴病等），还可用于治疗阴道滴虫病、小袋虫病和皮肤利什曼病、麦地那龙线虫感染等。目前还广泛用于治疗厌氧菌引起的各种感染。静脉制剂仅限用于治疗厌氧菌感染。

2. 用法用量：成人常用量：（1）肠道阿米巴病 0.4~0.6 g/次，1 次/8 h，疗程 7 d；肠道外阿米巴病 0.6~0.8 g/次，1 次/8 h，疗程 20 d。（2）贾第虫病 0.4 g/次，1 次/8 h，疗程 5~10 d。（3）麦地那龙线虫病 0.2 g/次，1 次/8 h，疗程 7 d。（4）小袋虫病 0.2 g/次，1 次/12 h，疗程 5 d。（5）皮肤利什曼病 0.2 g/次，1 次/6 h，疗程 10 d，间隔 10 d 后重复 1 个疗程。（6）滴虫病 0.2 g/次，1 次/6 h，疗程 7 d；可同时用栓剂，每晚 0.5 g 置入阴道内，连用 7~10 d。（7）厌氧菌感染时口服 0.2~0.4 g/d，1 次/8 h，7~10 d 为 1 个疗程。成人静脉常用量：首剂 15 mg/kg，维持量为 7.5 mg/kg，1 次/6~8 h。

3. 注意事项：有活动性中枢神经系统疾患和血液病患者禁用，孕妇及哺乳期妇女禁用。

二、超说明书用药

（一）超适应证

1. 幽门螺杆菌感染的治疗：国内外多项幽门螺杆菌感染相关疾病诊治指南及专家共识均推荐甲硝唑用于治疗幽门螺杆菌感染，通常推荐与质子泵抑制剂、克拉霉素联合组成三联疗法，甲硝唑的剂量为 500 mg/次，1 次/12 h，疗程 7~14 d^[3-9]（A 级）。

2. 阴道滴虫病患者的无症状男性性伴侣的治疗：美国 FDA^[10]批准常规剂量的甲硝唑片剂可用于女性阴道滴虫病患者无症状男性性伴侣的治疗，以减少女性阴道滴虫病患者痊愈后再感染的机会，可采用单日疗法（2 g 顿服或 1 d 内分 2 次口服）或 7 d 疗法（250 mg/次，3 次/d，连续口服 7 d）（A 级）。

3. 结直肠择期手术围手术期预防性用药：美国 FDA^[11]批准常规剂量的甲硝唑静脉制剂可以在结直肠择期手术的围手术期使用，以预防厌氧菌感染，预防性用药需于术后 12 h 停止（A 级）。

4. 预防 Corhn 病手术切除后复发：欧洲 Corhn 病诊断管理循证医学共识^[12-13]推荐服用硝基咪唑类药物（甲硝唑或奥硝唑）为 Corhn 病回结肠切除术后预防复发的措施之一，甲硝唑的使用剂量为 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹（B 级）。

在一项单中心的随机、双盲、安慰剂对照临床研究^[14]中，60 例 Corhn 病患者在进行回肠切除术后分别接受疗程为 3 个月的甲硝唑（20 mg·kg⁻¹·d⁻¹）治疗或安慰剂治疗，结果显示，术后 1 年内，甲硝唑治疗组患者内镜下复发率显著低于安慰剂组（13%、43%， $P=0.02$ ）。

三、评论

因甲硝唑在我国注册较早, 抗厌氧菌感染的适应证比较含糊, 并没有像后来奥硝唑等那样具体列入致病细菌及感染部位, 请在具体应用时注意。

参 考 文 献

- [1] 甲硝唑片剂说明书. 2011 年版. 上海信谊药厂有限公司.
- [2] 甲硝唑注射液说明书. 2007 年版. 河南华利药业有限责任公司.
- [3] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus for Helicobacter pylori infection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(10): 1587-1600.
- [4] World Gastroenterology Organization. World gastroenterology organization global guideline: helicobacter pylori in developing countries [J]. J Dig Dis, 2011, 12(5): 319-326.
- [5] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(2): 230-243.
- [6] Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the management of helicobacter pylori infection [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(8): 1808-1825.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report [J]. Gut, 2012, 61(5): 646-666.
- [8] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-15.
- [9] Alahdab YO, Kalayci C. Helicobacter pylori: management in 2013 [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(18): 5302-5307.
- [10] FLAGYL® (metronidazole) tablets, Pfizer Inc, NY. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/012623s065lbl.pdf.
- [11] FLAGYL® (metronidazole hydrochloride) 500 mg FOR INJECTION, STERILE., Pfizer Inc, NY. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/018353s026lbl.pdf.
- [12] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations [J]. Gut, 2006, 55 (Suppl 1): i36-58.
- [13] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations [J]. J Crohns Colitis, 2010, 4(1): 63-101.
- [14] Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection [J]. Gastroenterology, 1995, 108(6): 1617-1621.

(余丹阳)

奥硝唑

奥硝唑 (ornidazole) 为第三代硝基咪唑类衍生物, 属于浓度依赖性抗菌药物, 具有广谱抗厌氧菌和抗原虫活性, 用于治疗敏感原虫或厌氧菌引起的感染。

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证: (1) 奥硝唑静脉注射剂型: 治疗由脆弱拟杆菌、狄氏拟杆菌、卵圆拟杆菌、多形拟杆菌、普通拟杆菌、梭状芽胞杆菌、真杆菌、消化球菌和消化链球菌、幽门螺杆菌、黑色素拟杆菌、梭杆菌、CO₂ 噬纤维菌、牙龈类杆菌等敏感厌氧菌所引起的多种感染性疾病, 包括腹部感染、盆腔感染、口腔

感染、外科伤口感染、皮肤软组织感染、中枢神经系统感染以及上述厌氧菌引起的败血症等严重感染。手术前预防感染和手术后厌氧菌感染的治疗。治疗消化系统严重阿米巴虫病, 如阿米巴痢疾、阿米巴肝脓肿等。(2) 奥硝唑口服剂型 (包括片、分散片或胶囊): 治疗毛滴虫引起的男女泌尿生殖道感染; 治疗阿米巴原虫引起的肠、肝阿米巴虫病; 治疗肠、肝变形虫感染引起的疾病; 治疗贾第鞭毛虫病; 治疗各种厌氧菌感染; 预防手术后厌氧菌感染。

2. 用法用量: (1) 奥硝唑静脉注射剂型: ①术前术后预防用药: 成人手术前 1~2 h 静脉滴注 1 g, 术后 12 h 静脉滴注 500 mg, 术后 24 h 静脉滴注 500 mg; ②治疗厌氧菌引起的感染: 成人起始剂量为 0.5~1.0 g, 然后每 12 h 静脉滴注 0.5 g, 连用 3~6 d, 如患者症状改善, 建议改用口服制剂; ③治疗严重阿米巴病: 成人起始剂量为 0.5~1.0 g, 然后 0.5 g/12 h, 连用 3~6 d; (2) 奥硝唑口服剂型 (包括片、分散片或胶囊): ①预防术后厌氧菌感染: 手术前 12 h 口服 1.5 g, 以后 0.5 g/次, 1 次/12 h, 服药至手术后 3~5 d; ②治疗厌氧菌感染: 成人 0.5 g/次, 1 次/12 h; ③阿米巴虫病: 成人 0.5 g/次, 1 次/12 h; ④贾第虫病: 成人 1.5 g/次, 1 次/d; ⑤毛滴虫病: 成人 1.0~1.5 g/次, 1 次/d。⑥急性毛滴虫病可采用一次性服药, 即成人 1~1.5 g 顿服。

3. 注意事项: 过敏患者、癫痫等中枢神经系统疾病患者禁用; 肝病患者、多发性硬化病、造血功能低下、慢性酒精中毒患者慎用。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 治疗幽门螺杆菌引起的消化性溃疡、慢性胃炎: 在了一项前瞻性、随机对照临床研究中, 203 例幽门螺杆菌阳性的活动性十二指肠溃疡患者随机分入 3 个治疗组, 分别接受奥美拉唑 (20 mg/次, 1 次/d) 加克拉霉素 (250 mg/次, 1 次/12 h) 加奥硝唑 (500 mg/次, 1 次/12 h)、奥美拉唑 (20 mg/次, 1 次/12 h) 加克拉霉素 (250 mg/次, 1 次/12 h) 加奥硝唑 (500 mg/次, 1 次/12 h)、奥美拉唑 (20 mg/次, 1 次/12 h) 加克拉霉素 (250 mg/次, 1 次/12 h) 加甲硝唑 (500 mg/次, 1 次/12 h) 3 种方案的治疗。结果显示, 3 组患者的幽门螺杆菌清除率和溃疡愈合率无显著差异, 含奥硝唑的联合治疗方案与含甲硝唑的联合治疗方案同样有效^[2] (C 级)。

在另一项单中心随机对照临床研究中, Lehmann 等^[3] 将 80 例幽门螺杆菌阳性的消化性溃疡患者随机分为 2 组, 分别给予兰索拉唑加阿莫西林加奥硝唑治疗和兰索拉唑加阿莫西林加克拉霉素治疗, 疗程 2 周, 结果显示, 两组敏感菌株感染患者的治疗成功率相近, 分别为 87% 和 81% (C 级)。

2. 预防 Crohn 病手术切除后复发: 欧洲 Crohn 病诊断管理循证医学共识推荐服用硝基咪唑类药物 (甲硝唑或奥硝唑) 为 Crohn 病回结肠切除术后预防复发的措施之一, 奥硝唑的使用剂量为 0.5 g/次, 1 次/12 h^[4,5] (B 级)。

在了一项单中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究中, 80 例 Crohn 病患者在进行回结肠切除术后分别接受疗程为

1 年的奥硝唑(1.0 g/d)或安慰剂治疗,结果显示,奥硝唑治疗组的 1 年复发率(7.9%, 37.5%, $P=0.0046$)和 12 个月内镜下复发率(53.6%, 79.0%, $P=0.037$)均显著低于安慰剂组^[6](B 级)。

三、评论

硝基咪唑类药物近年来常用于治疗幽门螺杆菌相关消化道疾病,但相关指南推荐的首选品种均为甲硝唑^[7-9],目前虽有一些临床研究结果显示奥硝唑与甲硝唑疗效相似,但多数指南与共识尚未正式推荐奥硝唑为治疗幽门螺杆菌相关消化道疾病的常规用药。

参 考 文 献

- [1] 奥硝唑注射液说明书. 2011 年版. 山西普德药业股份有限公司.
- [2] Tzivras M, Archimandritis A, Balatsos V, et al. One-week therapy with omeprazole, clarithromycin and metronidazole or ornidazole, followed by 3 weeks' treatment with omeprazole, eradicates *Helicobacter pylori* equally and heals duodenal ulcer [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9(12):1185-1189.
- [3] Lehmann FS, Drewe J, Terracciano L, et al. Effect of ornidazole and clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(3):305-309.
- [4] Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations [J]. *Gut*, 2006, 55 (Suppl 1):i36-58.
- [5] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations [J]. *J Crohns Colitis*, 2010, 4(1):63-101.
- [6] Rutgeerts P, Assche GV, Vermeire S, et al. Ornidazole for prophylaxis of post-operative Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4):856-861.
- [7] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the maastricht IV/florence consensus report [J]. *Gut*, 2012, 61(5):646-666.
- [8] Fock KM, Katelaris P, Sugano K, et al. Second Asia-Pacific Consensus for *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(10):1587-1600.
- [9] World Gastroenterology Organization. World gastroenterology organization global guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries [J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(5):319-326.

(余升阳)

第七章 其他抗菌药物

利奈唑胺

利奈唑胺(linezolid)是人工合成的噁唑烷酮类抗生素,主要用于治疗革兰阳性球菌引起的感染,抗菌作用呈时间依赖性。

一、说明书摘要^[1]

利奈唑胺有口服和注射液两种剂型。

1. 国内批准的适应证:(1)万古霉素耐药的肠球菌(VRE)引起的感染,包括伴发的菌血症;(2)HAP:由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感或耐药的菌株)或肺炎链球菌(包

括多药耐药菌株、多药耐药肺炎链球菌)引起的 HAP;(3)复杂性皮肤和皮肤软组织感染(cSSTI),包括未并发骨髓炎的糖尿病足部感染,由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感或耐药的菌株)、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的 cSSTI;(4)非复杂性皮肤和皮肤软组织感染(SSTI),由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)或化脓性链球菌引起的 SSTI;(5)社区获得性肺炎(CAP),由肺炎链球菌(包括 MDRSP)引起的 CAP,包括伴发的菌血症,或由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)引起的 CAP。利奈唑胺不适用于治疗革兰阴性菌感染。

2. 用法用量:(1)cSSTI、CAP(包括伴发的菌血症)和 HAP:600 mg/次,1 次/12 h,静脉注射,疗程 10~14 d。(2)VRE 感染(包括伴发的菌血症):600 mg/次,1 次/12 h,静脉注射,疗程 14~28 d。(3)非复杂性 SSTI:400 mg/次,1 次/12 h,口服,疗程 10~14 d。

3. 在应用利奈唑胺的患者中有出现骨髓抑制的报道(包括贫血、白细胞减少、全血细胞减少和血小板减少)。对轻至中度肝功能不全患者及肾功能不全患者无需调整剂量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 社区获得性 MRSA(CA-MRSA)肺炎和健康护理相关性 MRSA(HCA-MRSA)肺炎:2011 年, IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南推荐利奈唑胺为成人和儿童 CA-MRSA 肺炎和 HCA-MRSA 肺炎的治疗用药^[2](A 级)。

2. MRSA 骨髓炎:2011 年 IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南^[2]推荐利奈唑胺为 MRSA 感染所致骨髓炎的治疗用药(B 级)。

3. MRSA 所致中枢神经系统感染:2011 年 IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南^[2]推荐利奈唑胺为中枢神经系统 MRSA 感染治疗用药,包括脑膜炎、脑脓肿、硬膜下积脓、硬脊膜外脓肿和脓毒血栓性静脉窦炎(B 级)。

4. 持续性 MRSA 菌血症:2011 年 IDSA 发布的 MRSA 感染治疗指南^[2]推荐,当致病菌对万古霉素和达托霉素的敏感性降低,可考虑利奈唑胺单药或与其他药物联合作为成人万古霉素治疗失败及持续性 MRSA 菌血症的治疗用药(C 级)。

5. 治疗耐药结核分枝杆菌感染:多项回顾性临床研究^[3-6]均观察到利奈唑胺联合其他抗结核药物治疗耐药结核杆菌感染,可获得理想的临床治愈率和结核菌转阴率(C 级)。Lee 等^[7]2012 年发表的 RCT 研究纳入 41 例痰菌阳性的耐药结核分枝杆菌感染患者,发现利奈唑胺日总量 600 mg 联合其他抗结核药可使 79% 早期治疗和 35% 延迟治疗患者在治疗后 4 个月内痰菌转阴;利奈唑胺治疗 4 个月后日总量减至 300 mg 再治疗 18 个月,患者仍具有良好的耐受性(C 级)。但目前利奈唑胺治疗耐药结核分枝杆菌感染尚无统一的推荐剂量和疗程。

参 考 文 献

- [1] 利奈唑胺说明书. 2012 年版. 辉瑞投资有限公司.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines

by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-55.

- [3] Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis [J]. Infection, 2014, 42(4): 705-711.
- [4] Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, et al. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations[J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(2): 93-104.
- [5] Chang KC, Yew WW, Cheung SW, et al. Can intermittent dosing optimize prolonged linezolid treatment of difficult multidrug-resistant tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(7): 3445-3449.
- [6] Bolhuis MS, van Altena R, van Hateren K, et al. Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 3676-3680.
- [7] Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(16): 1508-1518.

(施毅)

磷霉素

磷霉素(fosfomycin)是由 *Sreptomyces fradiae* 等多种链霉菌培养液中分离出的一种抗生素,抗菌作用呈时间依赖性,单次剂量可在泌尿系统中持续保持较高的药物浓度。

一、说明书摘要^[1-2]

磷霉素有口服和注射两种剂型。

1. 适应证:用于治疗敏感菌所致的单纯性下尿路感染、肠道感染、呼吸道感染、皮肤软组织感染、眼科感染及妇科感染等。磷霉素钠注射剂还可与其他抗菌药物联合用于治疗敏感菌所致严重感染(如败血症、腹膜炎、骨髓炎等)。磷霉素与氨基糖苷类、 β -内酰胺类联合应用多呈协同作用,并可减少或延迟细菌耐药性的产生。

2. 用法用量:口服给药,成人非复杂性泌尿道感染 3 g/次单剂,有症状的复杂性泌尿道感染 3 g/次,1 次/24 h, 3 d。静脉或肌肉注射给药, 2~4 g/d, 分 3~4 次给药。重症感染时,静脉给药可达 16 g/d。

二、超说明书用药

(一)超用药途径

磷霉素/妥布霉素联合雾化吸入治疗革兰阴性菌所致慢性下呼吸道感染:一项纳入 119 例囊性肺纤维化患者的随机、双盲、多中心临床研究结果证实,磷霉素/妥布霉素联合雾化吸入制剂(80/20 mg)连续 28 d 吸入治疗 CF 患者下呼吸道铜绿假单胞菌慢性感染,与对照组比较痰菌负荷显著降低,同时改善患者的 FEV₁%^[3](B 级)。

参 考 文 献

- [1] 磷霉素说明书. 2003 年版. 东北制药总厂.
- [2] MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis[J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 64(4): 829-836.
- [3] Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, et al. Fosfomycin/

tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with pseudomonas airway infection[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(2): 171-178.

(施毅)

克林霉素

克林霉素(clindamycin)属于时间依赖性抗菌药物,对需氧革兰阳性球菌与厌氧菌有较高的抗菌活性。

一、说明书摘要^[1-2]

1. 适应证:(1)革兰阳性菌引起的下列各种感染性疾病:扁桃体炎、化脓性中耳炎、鼻窦炎等;急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、肺炎、肺脓肿等;皮肤和软组织感染:疖、痈、脓肿、蜂窝组织炎、创伤、烧伤和手术后感染等;泌尿系统感染:急性尿道炎、急性肾盂肾炎、前列腺炎等;其他:骨髓炎、败血症、腹膜炎和口腔感染等。(2)厌氧菌引起的各种感染性疾病:脓胸、肺脓肿、厌氧菌性肺炎;皮肤和软组织感染、败血症;腹腔内感染:腹膜炎、腹腔内脓肿;女性盆腔及生殖器感染:子宫内膜炎、非淋菌性输卵管及卵巢脓肿、盆腔蜂窝组织炎及妇科手术后感染等。

2. 用法用量:口服:0.15~0.30 g/次,1 次/6 h,重症感染可增至 0.45 g/次,1 次/6 h。静脉:轻中度感染:成人 0.3 g/次,1 次/6~12 h;重度感染:成人 0.6 g/次,1 次/6~12 h。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 疟疾:1975 年克林霉素首次被报道成功治疗疟疾,之后有多篇相关报道。印度尼西亚制定的 2009 年治疗疟疾的指南中推荐奎宁联合克林霉素治疗重度疟疾^[3](B 级)。Lell 和 Kremsner^[4]复习了克林霉素治疗疟疾的文献,显示克林霉素单药给药 5 d 治疗疟疾的平均有效率为 98%。与奎宁联合治疗的荟萃分析结果显示^[5],与单用奎宁相比,克林霉素联合奎宁可显著降低治疗失败的风险(RR 为 0.14, 95% CI 为 0.07~0.29)(B 级)。

2. 肺孢子菌肺炎(PCP):磺胺甲噁唑/甲氧苄啶(TMP-SMX)是治疗 PCP 的首选药物,但部分患者因 TMP-SMX 的副作用出现不耐受或过敏时,可以选择克林霉素联合伯氨喹啉治疗。在中国肺真菌病诊断和治疗专家共识中^[6],克林霉素联合伯氨喹啉作为治疗 PCP 的备选方案,推荐剂量为 300~450 mg/次,1 次/6 h(C 级)。Toma 等^[7]进行了多中心的双盲随机对照研究,结果显示,治疗艾滋病相关的 PCP,克林霉素联合伯氨喹啉与 TMP-SMX 的疗效相当(分别为 75% 与 79%),但不良反应更小(B 级)。

参 考 文 献

- [1] 盐酸克林霉素胶囊说明书. 2010 年版,上海信谊万象药业股份有限公司.
- [2] 克林霉素磷酸酯注射液说明书. 2007 年版. 河南天方药业股份有限公司.
- [3] Setiawan B, Ministry of Health Republic of Indonesia. Current malaria management: guideline 2009 [J]. Acta Med Indones, 2010, 42(4): 258-261.
- [4] Lell B, Kremsner PG. Clindamycin as an antimalarial drug:

review of clinical trials[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(8): 2315-2320.

- [5] Obony CO, Juma EA. Clindamycin plus quinine for treating uncomplicated falciparum malaria: a systematic review and meta-analysis[J]. Malar J, 2012, 11:2. doi: 10.1186/1475-2875-11-2.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(11): 821-834.
- [7] Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(3): 524-530.

(赵铁梅)

利福平

利福平(rifampicin)为利福霉素类半合成广谱抗菌药,除抗结核与非结核分枝杆菌外,该药对部分需氧革兰阳性菌、革兰阴性菌也具有一定的抗菌作用,属浓度依赖性抗生素。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证:(1)各种结核病的初治与复治;(2)用于麻风、非结核分枝杆菌感染的治疗;(3)用于甲氧西林耐药葡萄球菌及军团菌所致的严重感染;(4)用于无症状脑膜炎奈瑟菌带菌者,以消除鼻咽部脑膜炎奈瑟菌。

2. 用法及用量:口服制剂:抗结核 450~600 mg/次,1次/d,空腹顿服;成人脑膜炎奈瑟菌带菌者 5 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次/12 h,口服,连用 2 d。静脉制剂:成人 600 mg/次,1次/d,静脉滴注。军团菌或重症葡萄球菌感染:成人建议 600~1 200 mg/d,分 2~4 次给药。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 鲍曼不动杆菌感染:中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识^[2]推荐广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)感染可采用三药联合方案:亚胺培南、利福平及多黏菌素/妥布霉素(C级)。

2. 肺炎链球菌脑膜炎:IDSA 制定的细菌性脑膜炎治疗指南^[3]中提出,可用利福平联合三代头孢菌素和(或)万古霉素治疗对青霉素或头孢菌素高度耐药的肺炎链球菌脑膜炎。一般只有当应用其他抗菌药临床效果不好且致病菌对利福平敏感时,才联合利福平。推荐剂量为成人 600 mg/次,1次/d(A级)。

三、评论

我国临床分离细菌对利福平的耐药率高于国外,在应用时应尽量参照体外药敏试验结果。

参 考 文 献

- [1] 利福平说明书. 2010 年版. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典.
- [2] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.

- [3] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(1): 1267-1284.

(陈瑜)

磺胺甲噁唑

磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole, SMX)是目前临床最常使用的磺胺类抗菌药物,通常和甲氧苄啶(TMP)一起组成复方制剂(SMX/TMP),其抗菌作用呈时间依赖性。

一、说明书摘要^[1]

1. 主要适应证:敏感菌株所致的下列感染:(1)大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、奇异变形杆菌、普通变形杆菌和莫根菌属敏感菌株所致的尿路感染;(2)肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致 2 岁以上小儿的急性中耳炎;(3)肺炎链球菌或流感嗜血杆菌所致的成人慢性支气管炎急性发作;(4)由福氏或宋氏志贺菌敏感菌株所致的肠道感染、志贺菌感染;(5)治疗肺孢子菌肺炎,本品系首选;(6)肺孢子菌肺炎的预防,可用于已有肺孢子菌病至少 1 次发作史的患者,或 HIV 成人感染者,其 CD₄ 淋巴细胞计数≤200/μl 或少于总淋巴细胞数的 20% 者;(7)由产肠毒素大肠埃希菌(ETEC)所致旅游者腹泻。

2. 用法用量:成人治疗细菌性感染的常用量,SMX 800 mg/次和 TMP 160 mg/次,1次/12 h,口服。治疗肺孢子菌肺炎,SMX 18.75~25.00 mg·kg⁻¹·次⁻¹和 TMP 3.75~5.00 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次/6 h,口服。成人预防用药:初期 SMX 800 mg/次和 TMP 160 mg/次,1次/12 h,继以相同剂量每日口服 1 次,或 1 周口服 3 次。治疗肺孢子菌肺炎,给予 SMX 18.75~25.00 mg·kg⁻¹·次⁻¹及 TMP 3.75~5.00 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1次/6 h,口服。慢性支气管炎急性发作的疗程至少 10~14 d;尿路感染的疗程 7~10 d;细菌性痢疾的疗程为 5~7 d;肺孢子菌肺炎的疗程为 14~21 d。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. MRSA 感染:通常与其他药物联合应用。因磺胺类药物在临床常规抗感染中的使用率下降,MRSA 对其敏感性有所上升^[2],临床上可依据药敏试验结果来选择。英国指南推荐 SMX/TMP 治疗 MRSA 单纯尿路和皮肤软组织感染,而不建议在感染性心内膜炎/菌血症时使用^[3](B级)。其他的 RCT 研究表明,SMX/TMP 可预防严重烧伤患者 MRSA 肺炎的发生,可预防 MRSA 脓肿的复发,对 MRSA 的皮肤软组织感染有效^[4,6](B级)。一项包括 47 例 MRSA 感染患者的研究,对静脉使用 SMX/TMP(320 mg/1 600 mg,1次/12 h,静脉滴注)与万古霉素(1 g,1次/12 h,静脉滴注)进行对比,两组均获得了良好的临床治愈率^[7](C级)。

2. 百日咳:Altunajji 等^[8]综合了 1966 年以来的研究文献,表明 SMX/TMP 的 7 d 治疗方案与大环内酯类药物同样有效(B级)。

3. 嗜麦芽窄食单胞菌感染:临床上应用时应结合药敏试验结果。中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共

识^[9]将 SMX/TMP 作为嗜麦芽窄食单胞菌感染的推荐治疗药物(C 级)。

4. 诺卡菌感染:国家抗微生物治疗指南^[10]将 SMX/TMP 作为诺卡菌感染的首选治疗药物(C 级)。

参考文献

- [1] 磺胺甲噁唑说明书. 2013 年版. 华中药业股份有限公司.
- [2] Tsuji BT, Rybak MJ, Cheung CM, et al. Community and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a comparison of molecular epidemiology and antimicrobial activities of various agents[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007, 58(1): 41-47.
- [3] Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(5): 849-861.
- [4] Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 56(3): 283-287.
- [5] Duong M, Markwell S, Peter J, et al. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient[J]. *Ann Emerg Med*, 2009, 55(5): 401-407.
- [6] Tong SY, Andrews RM, Kearns T, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with benzathine penicillin for treatment of impetigo in Aboriginal children: a pilot randomised controlled trial[J]. *J Paediatr Child Health*, 2010, 46(3): 131-133.
- [7] Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(5): 390-398.
- [8] Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 18(3): CD004404.
- [9] 周华, 李光辉, 卓超, 等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治和防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(16): 1203-1213.
- [10] 中华人民共和国卫生部医政司, 卫生部合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 98.

(施毅)

第八章 抗真菌药

两性霉素 B

两性霉素 B(amphotericin B)是一种广谱强效的多烯类抗真菌药物,临床制剂主要有两性霉素 B 脱氧胆酸盐(amphotericin B deoxycholate, AmBd)和两性霉素 B 脂质制剂(lipid formulations of amphotericin B, LFAmB),后者又分为两性霉素 B 脂质体(liposomal amphotericin B, L-AmB)、两性霉素 B 胶体分散体(amphotericin B colloidal dispersion, ABCD)和两性霉素 B 脂质复合物(amphotericin B lipid complex, ABLC)。该药为浓度依赖性抗真菌药物,国内上市的有两性霉素 B 脱氧胆酸盐和两性霉素 B 脂质体。

两性霉素 B 脱氧胆酸盐

(amphotericin B for injection, 注射用两性霉素 B)

一、说明书摘要^[1]

1. 适应证:敏感真菌所致深部真菌感染且病情呈进行性发展者,如败血症、心内膜炎、脑膜炎(隐球菌及其他真菌)、腹腔感染(包括与透析相关者)、肺部感染、尿路感染和眼内炎等。

2. 用法用量:静脉滴注先以 1~5 mg 或按 0.02~0.10 mg·kg⁻¹·次⁻¹给药,再根据患者耐受情况每日或隔日增加 5 mg,当增至 0.6~0.7 mg·kg⁻¹·次⁻¹时可暂停增加剂量。成人最高剂量不超过 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每日或隔 1~2 d 给药 1 次,累计总量 1.5~3.0 g,疗程 1~3 个月,也可长至 6 个月,视病情及疾病种类而定。局部用药:气溶吸入时成人每次 5~10 mg;超声雾化吸入时浓度为 0.01%~0.02%,2~3 次/d,5~10 ml/次;持续膀胱冲洗时,5 mg 加入 1 000 ml 灭菌注射用水,40 ml/h 进行冲洗,共 5~10 d。

3. 注意事项:肾功能轻、中度损害患者如病情需要仍可选用,重度肾功能损害者则需延长给药间期或减量应用,使用最小有效剂量;当治疗累计剂量>4 g 时可引起不可逆性肾功能损害。本品可有肝毒性,肝病患者避免使用;治疗期间定期随访血、尿常规、肝肾功能、血钾及心电图等,如血尿素氮或血肌酐明显升高,则需减量或暂停治疗,直至肾功能恢复。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 经验性治疗非中性粒细胞缺乏伴发热患者的可疑真菌感染:IDSA 指南^[2]中推荐两性霉素 B 脱氧胆酸盐为经验性治疗非中性粒细胞减少患者继发可疑真菌感染的二线治疗药物(C 级)。加拿大侵袭性念珠菌病诊治指南^[3]中对于无肾功能损害危险因素的患者,如发热伴中性粒细胞缺乏的癌症患者同种造血干细胞移植(HSCT)接受者有持续中性粒细胞缺乏发热综合征或复发者,两性霉素 B 脱氧胆酸盐可作为经验性治疗的一线药物(B 级)。

2. 念珠菌化脓性血栓性静脉炎:加拿大指南^[3]推荐注射用两性霉素 B 脱氧胆酸盐为二线治疗药物之一(C 级)。

3. 口咽和食管性念珠菌病:IDSA 指南^[2]推荐两性霉素 B 脱氧胆酸钠可作为治疗食道念珠菌病的首选药物之一(0.3~0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹)及备选药物之一(0.3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)(C 级)。

(二)超用法

1. 鞘内给药:DISA 指南^[4]指出,在唑类抗菌药物治疗脑膜感染无效时可采用鞘内注射两性霉素 B(C 级)。系统综述分析了中国 1985—2010 年 8 769 例隐球菌病^[5],其中 2 371 例为中枢神经系统隐球菌感染,结果表明,在接受两性霉素 B 单药、两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶及两性霉素 B 联合氟康唑 3 种给药方案治疗的患者中,3 组中两性霉素 B 鞘内注入患者的病死率明显低于两性霉素 B 非鞘内注射的患者(C 级)。

2. 持续腹腔内给药:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[6]推荐两性霉素 B 脱氧胆酸钠可作为治疗长期非卧床、无尿、腹膜透析患者念珠菌腹膜炎的备选药物之一,持续腹

腔内给药剂量为 1.5 mg/L 腹膜液, 4~6 周(C 级)。

(三) 超剂量

镰刀菌病: 桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)推荐^[6]两性霉素 B 为治疗镰刀菌病的首选药物之一, 剂量可高至 $1.0 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (C 级)。

注射用两性霉素 B 脂质体 (amphotericin B liposome for injection, 注射用两性霉素 B 胆固醇酸脂复合物)

一、说明书摘要^[7]

1. 适应证: 适用于深部真菌感染; 因肾损伤或药物毒性不能使用两性霉素 B 脱氧胆酸盐有效剂量的患者, 或两性霉素 B 脱氧胆酸盐治疗无效的患者。

2. 用法用量: 成年人剂量为 $3.0 \sim 4.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 若无改善或真菌感染恶化, 剂量可增至 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

3. 注意事项: 与给药过程中有关的急性反应包括发热、发冷、低血压、恶心或心动过速等, 通常在开始给药后 1~3 h 出现, 前几次给药时发生较为严重和频繁, 以后会逐步消失; 应避免快速输注; 应监测患者的肝功能、肾功能、血清电解质、全血细胞计数及凝血酶原反应时间等。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 经验性治疗中性粒细胞缺乏患者可疑真菌感染: 美国 FDA 说明书中批准^[8]两性霉素 B 脂质体用于经验性治疗中性粒细胞缺乏伴发热的可疑真菌感染 (A 级)。欧洲临床微生物和感染病学会 (ESCMID)^[9-10] 推荐两性霉素 B 脂质体可用于成人 HSCT 后或严重持续性中性粒细胞缺乏者继发的可疑念珠菌感染; IDSA 指南推荐^[2]两性霉素 B 脂质体作为中性粒细胞缺乏患者继发可疑真菌感染的一线经验性治疗药物 (A 级); 加拿大侵袭性念珠菌病诊治指南^[3] 推荐两性霉素 B 脂质体为粒细胞缺乏患者念珠菌血症或侵袭性念珠菌病经验性治疗的一线药物 (A 级)。

2. 经验性治疗非中性粒细胞缺乏患者可疑真菌感染: IDSA 指南^[2] 推荐两性霉素 B 脂质体为经验性治疗非中性粒细胞缺乏患者继发可疑真菌感染的二线治疗药物 (C 级)。

3. 预防免疫缺陷患者继发侵袭性真菌病: ESCMID 推荐^[9-10] 用于异基因 HSCT 患者预防念珠菌感染 (B 级); 加拿大指南^[3] 推荐作为预防胰腺移植后念珠菌血症和侵袭性念珠菌病的二线药物; 在光滑念珠菌或克柔念珠菌流行的医疗单位, 小肠移植后患者可选择两性霉素 B 脂质体作为二线预防用药 (C 级)。

4. 膜视膜炎和眼内炎: ESCMID 推荐^[11] 脉络膜视网膜炎和眼内炎患者当致病念珠菌药敏情况不明时, 可选择两性霉素 B 脂质体单药或与氟康唑联合治疗 (B 级)。IDSA 指南^[2] 推荐两性霉素 B 脂质体为治疗念珠菌性眼内炎的二线药物 (C 级)。

5. 念珠菌化脓性血栓性静脉炎: IDSA 指南^[2] 推荐两性霉素 B 脂质体可作为一线治疗药物之一 (B 级)。

6. 黑热病 (内脏利什曼病): 美国 FDA 说明书^[8] 批准两性霉素 B 脂质体用于内脏利什曼病患者 (A 级)。

(二) 超用法

1. 治疗血液病或恶性肿瘤患者继发毛霉感染: 对血液病或恶性肿瘤患者继发毛霉感染, 2013 年欧洲白血病感染会议制定的指南^[12] 中推荐恶性血液病继发毛霉感染两性霉素 B 脂质体治疗剂量可达 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; ESCMID 及欧洲医学真菌联合会 (ECMM) 联合指南^[13] 强调: 免疫缺陷患者继发毛霉感染时, 两性霉素 B 脂质体的治疗剂量应 $\geq 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 而对于中枢神经系统毛霉感染, 两性霉素 B 脂质体的使用剂量则应达到 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (B 级)。

2. 治疗镰刀菌病: 桑福德抗微生物治疗指南 (热病指南)^[6] 推荐两性霉素 B 脂质体为治疗镰刀菌病首选药物之一, 剂量为 $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用两性霉素 B 说明书. 2012 年版. 华北制药集团新药研究开发有限责任公司.
- [2] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
- [3] Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2010, 21(4): e122-150.
- [4] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
- [5] Yu chong C, Fubin C, Jiangnan C, et al. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database [J]. Mycopathologia, 2012, 173(5-6): 329-335.
- [6] 桑福德. 抗微生物治疗指南 [M]. 新译第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 115, 117, 121.
- [7] 注射用两性霉素 B 脂质体说明书 (安浮特克). 2007 年版. 上海新先锋药业有限公司.
- [8] AmBisome® (amphotericin B) liposome for injection [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.
- [9] Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 7): 53-67.
- [10] Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 7): 38-52.
- [11] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 7): 19-37.
- [12] Skiada A, Lanternier F, Groll AH, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3) [J]. Haematologica, 2013, 98(4): 492-504.
- [13] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3): 5-26.

(王睿)

氟胞嘧啶

氟胞嘧啶 (flucytosine) 单独应用可在短期内产生耐药, 故应与其他抗真菌药物联合应用, 其 PK/PD 特点为时间依赖性。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证: 隐球菌属和念珠菌属引起的全身、尿路或胃肠道感染。

2. 用法用量: 静脉滴注: $0.10\text{ g} \sim 0.15\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 2~3 次给药, 静脉滴注速度为 $4 \sim 10\text{ ml/min}$ 。口服制剂: $1.0 \sim 1.5\text{ g}$, 1 次/6 h。

3. 注意事项: 严重肾功能不全及对本品过敏患者禁用, 肾功能减退者需监测血药浓度。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 着色真菌、光滑球拟酵母菌和汉逊酵母菌感染: 欧洲说明书批准^[2] 氟胞嘧啶与其他抗真菌药联用于治疗上述感染 (A 级)。

2. 念珠菌眼内炎: 2009 年 IDSA 念珠菌病临床实践指南推荐^[3] 氟胞嘧啶 ($25\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/6 h) 联合两性霉素 B ($0.7 \sim 1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 作为治疗严重感染或感染灶威胁到黄斑的念珠菌眼内炎的首选方案, 疗程 4~6 周或更长, 直至多次复查证实痊愈 (A 级)。

参 考 文 献

- [1] 氟胞嘧啶说明书. 2007 年版. 中国药科大学制药有限公司.
- [2] 氟胞嘧啶说明书. 2014 年版. 英国. 电子药物手册 (EMC). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6215>.
- [3] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.

(王睿)

氟康唑

氟康唑 (fluconazole) 属于吡咯类抗真菌药, 对多数念珠菌属和隐球菌属有效, 但克柔念珠菌和光滑念珠菌对其具有天然耐药性。抗菌作用呈时间依赖性且有较长的 $T_{1/2}$ 和 PAE。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证: (1) 念珠菌病: 全身性念珠菌病、黏膜念珠菌病、念珠菌外阴炎和阴道炎; (2) 隐球菌病: 治疗脑膜炎以外的新型隐球菌病或隐球菌脑膜炎初治 (两性霉素 B 联合氟胞嘧啶) 后的维持治疗; (3) 皮肤真菌病; (4) 经细胞毒化疗或放疗后恶性肿瘤易感者预防真菌感染; (5) 治疗免疫功能正常的地方性深部真菌病、类球孢子菌病、球孢子菌病、芽生菌病及组织胞浆菌病等。

2. 用法用量: (1) 念珠菌血症、播散性念珠菌感染及其他侵入性念珠菌感染、隐球菌脑膜炎及其他部位隐球菌感染: 常用剂量为首日 400 mg , 以后 $200 \sim 400\text{ mg/次}$, 1 次/d,

疗程依据临床反应及真菌学反应确定。隐球菌脑膜炎的疗程为脑脊液菌检转阴后再持续 6~8 周。为预防艾滋病患者的隐球菌脑膜炎复发, 在完成 1 个疗程的基本治疗后, 维持 200 mg/次 , 1 次/d, 连用 10~12 周或无限期。(2) 口咽部念珠菌病: $50 \sim 100\text{ mg/次}$, 1 次/d, 疗程 7~14 d。除生殖系念珠菌病以外的其他黏膜念珠菌感染: $50 \sim 100\text{ mg/次}$, 1 次/d, 疗程 14~30 d。也可用来预防艾滋病患者口咽部念珠菌病复发, 在完成 1 个全基本疗程后, 可 150 mg/次 , 1 次/周。(3) 阴道念珠菌病: 150 mg/次 , 1 次/d, 口服。(4) 预防恶性肿瘤患者的真菌感染: 接受化疗或放疗时, 50 mg/次 , 1 次/d, 口服。(5) 皮肤真菌病: 150 mg/次 , 1 次/周或 50 mg , 1 次/d, 疗程 2~4 周; 足癣可延长至 6 周; 头癣疗程为 6~8 周。(6) 指趾甲癣: 150 mg , 1 次/周, 疗程 2~4 个月。(7) 着色真菌病: $400 \sim 600\text{ mg/次}$, 1 次/d, 疗程 4~6 个月, 最高剂量可增至 800 mg/次 , 1 次/d。(8) 预防念珠菌病: $50 \sim 400\text{ mg/次}$, 1 次/d。(9) 地方性深部真菌病: $200 \sim 400\text{ mg/次}$, 1 次/d。球孢子菌病疗程为 11~24 个月, 类球孢子菌病为 2~17 个月, 孢子丝菌病为 1~16 个月, 组织胞浆菌病为 3~17 个月。

3. 注意事项: 肾功能不全患者需调整剂量; 肝功能不全患者慎用; 同时使用经 CYP2C9 及 CYP3A4 代谢且治疗窗较窄的药物时需密切监测药物浓度; 已有潜在引起心律失常病情的患者慎用氟康唑。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

念珠菌龟头炎^[2]: 英国说明书批准氟康唑 150 mg , 单次, 口服治疗念珠菌龟头炎 (A 级)。

(二) 超剂量、超疗程

1. 隐球菌感染治疗: (1) 隐球菌脑膜炎: ① HIV 感染患者的诱导和巩固治疗: 2010 年 IDSA 隐球菌病临床实践指南推荐^[3]: 氟康唑 (800 mg/d , 口服, 至少 8 周) 可作为两性霉素 B ($0.7 \sim 1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉滴注) 联合氟胞嘧啶 (800 mg/d , 口服) 治疗 2 周后的序贯治疗; 或者氟康唑 (800 mg/d , 口服; $1\text{ }200\text{ mg/d}$ 更佳) 联合氟胞嘧啶 ($100\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 口服) 治疗 6 周; 或者氟康唑 ($800 \sim 2\text{ }000\text{ mg/d}$, 口服) 治疗 10~12 周; 如果单用氟康唑, 建议每天的剂量 $\geq 1\text{ }200\text{ mg}$ (B 级)。3 个 RCT 研究结果显示^[4,6], 高剂量的氟康唑 (800 mg , 1 次/d 或者 600 mg , 1 次/12 h) 单药或与两性霉素 B、氟胞嘧啶联用治疗 HIV 相关隐球菌性脑膜炎可取得较好的早期杀菌活性 (B 级)。马拉维卫生部对 HIV 儿童和成人的综合管理指南中, 推荐氟康唑用于治疗 HIV 感染成人患者继发隐球菌脑膜炎的一线方案为: $1\text{ }200\text{ mg/d}$, 疗程 14 d, 然后 400 mg/d , 疗程 42 d, 然后 200 mg/d , 终生服用^[7] (C 级)。② 器官移植受者: 2010 年 IDSA 指南^[3] 推荐氟康唑 $400 \sim 800\text{ mg}$ ($6 \sim 12\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 口服, 8 周, 可用于两性霉素 B 诱导治疗 2 周后的巩固治疗 (B 级)。③ 非 HIV 感染及非器官移植受者: 2010 年 IDSA 隐球菌病临床实践指南^[3] 推荐: 对于初始联合抗真菌诱导治疗 2 周疗效很好且肾

功能正常的患者,可序贯为氟康唑 800 mg ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),口服,治疗 8 周^[3](B 级)。(2)隐球菌感染复发治疗:2010 年 IDSA 隐球菌病临床实践指南^[3]推荐:诱导治疗及体外药敏试验以后,补救的巩固治疗可以选择氟康唑(800 ~ 1 200 mg/d,口服)。如果患者依从性不好,分离菌株敏感,可以早开始氟康唑维持治疗(B 级)。(3)大脑隐球菌感染:2010 年 IDSA 隐球菌病临床实践指南^[3]推荐用氟康唑巩固和维持治疗(400 ~ 800 mg/d,口服,疗程 6 ~ 18 个月)(B 级)。

2. 念珠菌病治疗:(1)念珠菌血症:2009 年 IDSA 念珠菌病临床实践指南推荐^[8]:氟康唑首日 800 mg (12 mg/kg),以后 400 mg/d (6 mg/kg)用于治疗非粒细胞缺乏患者的疑似或确诊念珠菌血症(A 级);或用于治疗粒细胞缺乏患者的轻症或近期末使用吡咯类药物的疑似或确诊的念珠菌血症(B 级)。2011 年 ATS^[9]肺部真菌病治疗指南推荐:氟康唑 800 mg/d 或 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗临床不稳定的念珠菌血症(B 级)。(2)心血管系统念珠菌属感染:2009 年 IDSA 念珠菌病临床实践指南^[8]提出:对于初始治疗有效、临床稳定的念珠菌心内膜炎、起搏器、植入式心脏除颤装置或心室辅助装置感染患者,序贯治疗给予氟康唑 400 ~ 800 mg/d ($6 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。瓣膜置换术后,治疗维持至少 6 周,如果有瓣膜周围脓肿或其他并发症,疗程更长。对于无法进行瓣膜置换的患者建议长期甚至终生使用(B 级)。该指南也建议,应用氟康唑 400 ~ 800 mg/d ($6 \sim 12 \text{ mg/kg}$)起始治疗和序贯治疗心肌炎、心包炎或化脓性血栓性静脉炎(B 级)。(3)中枢神经系统念珠菌感染:2009 年 IDSA 念珠菌病临床实践指南^[8]提出:氟康唑 400 ~ 800 mg/d ($6 \sim 12 \text{ mg/kg}$)初始或序贯治疗,疗程持续到所有的症状和体征、脑脊液异常以及影像学异常恢复(B 级)。(4)念珠菌眼内炎:2009 年 IDSA 指南^[8]推荐氟康唑 400 ~ 800 mg/d (首剂 12 mg/kg,以后 $6 \sim 12 \text{ mg/kg}$)治疗轻症眼内炎,疗程至少为 4 ~ 6 周(B 级)。

3. 脑膜芽生菌感染:2011 年 ATS 指南建议^[9],在治疗免疫健全患者脑膜芽生菌感染时,联用或序贯使用氟康唑的剂量为 400 ~ 800 mg/d,疗程 6 ~ 12 个月(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 氟康唑氯化钠注射液说明书. 2014 年版. 氟康唑胶囊说明书. 2013 年版. 辉瑞投资有限公司.
- [2] Diflucan 150 Capsules, Updated on eMC 04-Mar-2015, Pfizer <http://www.medicines.org.uk/emc/>.
- [3] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3):291-322.
- [4] Jackson AT, Nussbaum JC, Phulasa J, et al. A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis[J]. AIDS (London, England), 2012, 26(11):1363-1370.
- [5] Loyse A, Wilson D, Meintjes G, et al. Comparison of the early fungicidal activity of high-dose fluconazole, voriconazole, and flucytosine as second-line drugs given in combination with amphotericin B for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(1):121-128.
- [6] Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(1):338-344.
- [7] Ministry of Health Malawi. Malawi Guideline for Clinical Management of HIV in Children and Adults (1st edition). 2011 <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18802en/s18802en.pdf>.
- [8] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.
- [9] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1):96-128.

(王睿)

伊曲康唑

伊曲康唑(itraconazole)属于吡咯类抗真菌药,对念珠菌属、曲霉属、隐球菌属等均有效。抗菌作用呈时间依赖性且 $T_{1/2}$ 和 PAE 较长。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证:(1)伊曲康唑注射液:疑为真菌感染的中性粒细胞减少伴发热患者的经验性治疗;曲霉病、念珠菌病、隐球菌(包括隐球菌性脑膜炎)、组织胞浆菌病等系统性真菌感染疾病。(2)伊曲康唑口服液:治疗 HIV 阳性或免疫系统损害患者的口腔和(或)食道念珠菌病;对血液系统肿瘤、骨髓移植患者和预期发生中性粒细胞减少症(即 <500 细胞/ μl)的患者,可预防深部真菌感染的发生;伴有发热中性粒细胞减少症患者疑为系统性真菌病时,可作为伊曲康唑注射液经验治疗的序贯疗法。(3)伊曲康唑胶囊:①妇科:外阴阴道念珠菌病;②皮肤科/眼科:花斑癣、皮肤真菌病、真菌性角膜炎和口腔念珠菌病;③由皮肤癣菌和(或)酵母菌引起的甲真菌病;④系统性真菌感染:系统性曲霉病及念珠菌病、隐球菌病(包括隐球菌性脑膜炎)、组织胞浆菌病、孢子丝菌病、巴西副球孢子菌病、芽生菌病和其他各种少见的系统性或热带真菌病。

2. 用法用量:(1)静脉制剂:第 1, 2 天:200 mg/次,1 次/12 h,静脉滴注(滴注 1 h),从第 3 天起:200 mg/次,1 次/d。(2)口服制剂:①念珠菌性阴道炎:200 mg/次,1 次/12 h,疗程 1 d 或 200 mg/次,1 次/d,疗程 3 d。②花斑癣:200 mg/次,1 次/d,疗程 7 d。③皮肤真菌病:0.2 g/次 或 100 mg/次,1 次/d,疗程 7 d 或 15 d,高度角化区(如足底部癣、手掌部癣):0.2 g/次,2 次/d,疗程 7 d 或 100 mg,1 次/d,疗程 30 d。④口腔念珠菌病:100 mg,1 次/d,疗程 15 d。⑤真菌性角膜炎:200 mg/次,1 次/d,疗程 21 d。⑥对于一些免疫缺陷患者剂量可加倍。⑦甲真菌病:冲击治疗:200 mg/次,1 次/12 h,疗程 1 周。对于指甲感染推荐采用 2 个冲击疗程,每个疗程间隔 3 周;对于趾甲感染,推荐采用 3 个冲击疗程,每

个疗程间隔 3 周。或者采用连续治疗:200 mg/次,1 次/d,疗程 3 个月。⑧系统性真菌病:曲霉病:200 mg/次,1 次/d,疗程 2~5 个月。念珠菌病:100~200 mg/次,1 次/d,疗程 3 周至 7 个月,对侵袭性或播散性感染可增加剂量至 200 mg/次,1 次/12 h。非隐球菌性脑膜炎 200 mg/次,1 次/d,疗程 2 个月至 1 年。隐球菌性脑膜炎 200 mg/次,1 次/12 h,疗程 2 个月至 1 年,维持治疗(脑膜感染患者)200 mg/次,1 次/d。组织胞浆菌病 200 mg/次,1 次/d 或 1 次/12 h,疗程 8 个月。淋巴皮肤型及皮肤型孢子丝菌病 100 mg/次,1 次/d,疗程 3 个月。副球孢子菌病:100 mg/次,1 次/d,疗程 6 个月。着色真菌病:100~200 mg/次,1 次/d,疗程 6 个月。芽生菌病:100 mg/次,1 次/d,200 mg,1 次/12 h,疗程 6 个月。

3. 注意事项:肌酐清除率 < 30 ml/min,禁止使用静脉制剂。肝功能异常患者慎用,心力衰竭患者慎用。

二、超说明书用药

(一)超适应症

1. 过敏性支气管肺曲霉病(ABPA):2008 年 IDSA 曲霉病诊治指南^[2]和 2011 年 ATS 成人肺部与重症患者真菌病治疗指南^[3]推荐,糖皮质激素联合伊曲康唑(200 mg/次,2 次/d)治疗过敏性支气管肺曲霉病(A 级)。

2. 暗色丝状菌病^[4]:2014 年 ESCMID 和 ECMM 联合发布暗色丝状菌病诊治指南,推荐伊曲康唑(400 mg/d)用于治疗暗色真菌所致的多发性皮下结节、足菌肿(疗程至少 3 个月,并给予外科治疗)、着色真菌病(疗程数月甚至数年,并给予外科治疗)、骨和关节感染(并给予外科治疗)、播散性感染、非复发性过敏性鼻炎(目的为减少激素应用)、复发性过敏性鼻炎以及预防单个皮下结节继发播散性感染(均为 C 级证据)。

(二)超剂量、超疗程

1. 慢性空洞性肺组织胞浆菌病:2007 年 IDSA 组织胞浆菌病临床实践指南^[5]建议使用伊曲康唑 200 mg,1 次/8 h,疗程 3 d,然后 1 次/d 或 1 次/12 h,疗程 1 年。为防止复发,疗程也可分为 18~24 个月(B 级)。2011 年 ATS 指南^[3]建议慢性肺组织胞浆菌病的治疗方案为伊曲康唑 200 mg,1 次/12 h,疗程 12~24 个月(B 级)。

2. 进行性播散性组织胞浆菌病:(1)中度至重度患者:2007 年 IDSA 指南^[5]推荐给予两性霉素 B 脂质制剂 3.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,疗程 1~2 周,然后伊曲康唑 200 mg,1 次/8 h,疗程 3 d,继之 200 mg,1 次/12 h 至少 12 个月(A 级)。(2)轻至中度患者:该指南推荐^[5]伊曲康唑 200 mg,1 次/8 h,疗程 3 d,然后改为 1 次/12 h 至少 12 个月(A 级)。2011 年 ATS 成人肺部与重症患者真菌病治疗指南推荐^[3]的维持治疗方案为伊曲康唑 200 mg,1 次/12 h,疗程 12 个月(A 级)。

3. 肺曲霉病:(1)侵袭性肺曲霉病:2011 年 ATS 指南^[3]推荐,在伏立康唑或两性霉素初始治疗病情稳定后,可口服伊曲康唑 400~600 mg/d,至临床症状及影像学改变消退或稳定(B 级)。(2)慢性坏死性肺曲霉病:2011 年 ATS 指南^[3]推荐,轻至中度患者可给予伊曲康唑 400~600 mg/d,

至临床症状及影像学改变消退或稳定(C 级)。

4. HIV 感染患者隐球菌脑膜炎的长期维持治疗:2010 年 IDSA 指南提出^[6],伊曲康唑可作为备选的维持治疗药物,具体方案为 400 mg/d,疗程 ≥ 1 年,但临床证据有限(C 级)。

5. 芽生菌病的长期维持治疗:按照该指南的建议^[3],骨芽生菌病的治疗方案为伊曲康唑 200 mg,1 次/12 h,疗程 12 个月;对于危及生命的重症芽生菌病或芽生菌脑膜炎,在临床情况改善后,可用伊曲康唑 200 mg,1 次/12 h,维持治疗 6~12 个月,此类患者若存在免疫缺陷,则疗程不宜短于 12 个月,而艾滋病患者若无免疫重建,则需终生维持治疗(B 级)

参考文献

- [1] 伊曲康唑胶囊说明书. 伊曲康唑注射液说明书. 2013 年版. 西安杨森制药有限公司.
- [2] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [3] Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1), 96-128.
- [4] Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3):47-75.
- [5] Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7):807-825.
- [6] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3):291-322.

(王睿)

伏立康唑

伏立康唑(voriconazole)属于吡咯类抗真菌药,其对念珠菌属、曲霉属、隐球菌属、足放线菌属、镰刀菌属及氟康唑耐药的念珠菌属均有效。抗菌作用呈时间依赖性且 T_{1/2} 和 PAE 较长。

一、说明书摘要^[1]

1. 国内批准的适应证:(1)侵袭性曲霉病,非中性粒细胞减少患者的念珠菌血症;(2)对氟康唑耐药的念珠菌属引起的严重侵袭性感染(包括克柔念珠菌);(3)由足放线菌属和镰刀菌属引起的严重感染。主要用于患有进展性、可能威胁生命的感染患者。

2. 用法用量:(1)静脉滴注:成人和青少年用药:负荷剂量为 6 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h,第 1 天;维持剂量 4 mg·kg⁻¹·次⁻¹,1 次/12 h。(2)口服:成人和青少年用药:负荷剂量 400 mg(体重 ≥ 40 kg)或 200 mg(体重 < 40 kg),1 次/12 h,第 1 天;维持剂量 200 mg/次(体重 ≥ 40 kg)或 100 mg/次(体重 < 40 kg),1 次/12 h。

3. 注意事项: (1) CrCL < 50 ml/min, 静脉改口服或停药。肾脏替代治疗患者: $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 口服, 1 次/12 h。(2) 轻到中度肝硬化患者 (Child-Pugh A 和 B) 的负荷剂量不变, 但维持剂量减半。(3) 该药通过细胞色素 P450 同工酶代谢 (CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4), 与这些同工酶的抑制剂或诱导剂合用时需监测药物浓度。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 组织胞浆菌病: 2007 年 IDSA 指南推荐其作为治疗组织胞浆菌病的二线备选药物^[2], 证据仅来源于有限的治疗成功的病例报告 (C 级)。

2. 中枢神经系统芽生菌病: 虽然目前证据仅限于病例报告和回顾性研究, 但因为伏立康唑对中枢神经系统较好的通透性和对芽生菌较好的体外抗菌活性, 2008 年 IDSA 指南推荐其用于中枢神经系统芽生菌病的序贯治疗和两性霉素 B 不能耐受时的替代治疗, 用法是 200 ~ 400 mg/次, 1 次/12 h, 疗程至少 12 个月, 或至脑脊液恢复正常^[3] (B 级)。

3. 球孢子菌病: 2008 年 IDSA 推荐其可用于治疗球孢子菌属感染引起的肺炎^[4] (B 级)。回顾性研究结果显示, 伏立康唑可能对某些难治性球孢子菌病患者有效^[5-6] (C 级)。

4. 隐球菌病: 根据 2010 年 IDSA 隐球菌病诊治指南的推荐, 伏立康唑 (200 ~ 400 mg/次, 1 次/12 h, 疗程 10 ~ 12 周) 可用于隐球菌病复发患者的挽救性巩固治疗 (B 级)。对于无免疫抑制的肺隐球菌病患者, 伏立康唑 (200 mg/次, 1 次/12 h, 口服) 可作为无法使用氟康唑 (无法获得氟康唑或使用氟康唑有禁忌) 时的备选药物之一^[7], 证据来源为非 RCT 临床试验 (C 级)。

5. 中性粒细胞缺乏伴发热患者疑似侵袭性念珠菌感染的经验性治疗: 2009 年 IDSA 指南推荐伏立康唑可用于中性粒细胞缺乏患者疑似侵袭性念珠菌感染的经验性治疗, 具体方案为 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h, 第 1 天, 继而 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h^[8] (B 级)。

一项入选了 837 例疑似侵袭性真菌感染的中性粒细胞缺乏持续发热患者的国际多中心、随机对照临床试验结果显示^[9], 伏立康唑和两性霉素 B 脂质体经验性治疗的成功率分别为 26.0% 和 30.6%, 但伏立康唑治疗组突破性真菌感染的发生率明显低于两性霉素 B 脂质体治疗组 (1.9%, 5.0%, $P=0.02$) (B 级)。

6. 过敏性支气管肺曲霉病 (ABPA): 2008 年 IDSA 曲霉病诊治指南^[10] 推荐, 对于不能耐受伊曲康唑的过敏性支气管肺曲霉病患者可选用伏立康唑 (200 mg/次, 1 次/12 h, 口服) 治疗 (C 级)。一项观察性研究结果显示^[11], 伏立康唑可能有助于改善 ABPA 的哮喘控制和降低其严重程度 (C 级)。

7. 暗色丝状菌病^[12]: 2014 年 ESCMID 和 ECMM 联合发布暗色丝状菌病诊治指南, 推荐伏立康唑 (400 mg/d) 用于治疗暗色真菌所致的多发性皮下结节、足菌肿、角膜炎、肺部感染、脑脓肿 (单药或与棘白菌素、氟胞嘧啶联用)、骨和关节感染、播散性感染、复发性过敏性鼻炎以及预防单个皮

下结节继发播散性感染 (均为 C 级证据)。

8. 造血干细胞移植后真菌感染的预防: 2009 年美国血液和骨髓移植协会 (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT) 推荐^[13] 伏立康唑 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次/12 h, 静脉滴注, 或者 200 mg/次, 1 次/12 h, 口服可用于预防造血干细胞移植后念珠菌感染和侵袭性曲霉感染 (B 级)。

(二) 超用药途径

局部或角膜基质层间注射^[14]: 一项随机临床试验结果提示, 局部外用 1% 或者角膜基质层间注射 50 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ 伏立康唑 (两组均持续局部给予 5% 纳他霉素, 1 次/4 h 直到溃疡愈合) 治疗顽固性真菌性角膜炎 3 个月, 95% (19/20) 局部用药和 80% (16/20) 基质层间注射患者治愈。且局部用药的视力改善更佳 (B 级)。

参 考 文 献

- [1] 伏立康唑片剂说明书. 2013 年版. 辉瑞投资有限公司.
- [2] Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(7): 807-825.
- [3] Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 1801-1812.
- [4] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303-327.
- [5] Levy ER, McCarty JM, Shane AL, et al. Treatment of pediatric refractory coccidioidomycosis with combination voriconazole and caspofungin: a retrospective case series [J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(11): 1573-1578.
- [6] Kim MM, Vikram HR, Kusne S, et al. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(11): 1060-1066.
- [7] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
- [8] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
- [9] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever [J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 225-234.
- [10] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
- [11] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization [J]. J Asthma, 2012, 49(4): 423-433.
- [12] Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (Suppl 3): 47-75.
- [13] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for

preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(10):1143-1238.

- [14] Sharma N, Chacko J, Velpandian T, et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis [J]. Ophthalmology, 2013, 120(4): 677-681.

(王睿)

泊沙康唑

泊沙康唑 (posaconazole) 是新的吡咯类抗真菌药, 通过抑制麦角固醇的生物合成而发挥其抗真菌活性。属脂溶性药物, 高脂饮食增加其吸收, 抗菌作用呈时间依赖性且 $T_{1/2}$ 和 PAE 较长。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已经批准的适应证: (1) 预防侵袭性曲霉和念珠菌感染: 适用于 13 岁及以上因重度免疫缺陷而导致感染风险增加的患者, 包括接受 HSCT 后发生移植物抗宿主病 (GVHD) 的患者或化疗导致长时间中性粒细胞减少症的血液系统恶性肿瘤患者。(2) 治疗口咽念珠菌病: 包括伊曲康唑和 (或) 氟康唑耐药的口咽念珠菌病。

2. 用法用量: 必须在进餐期间服用本品。推荐的用量为: (1) 预防侵袭性真菌感染: 200 mg (5 ml), 1 次/8 h, 疗程根据中性粒细胞减少症或免疫抑制的恢复程度而定。(2) 口咽念珠菌病: 第 1 天的负荷剂量为 100 mg (2.5 ml), 1 次/12 h, 之后 100 mg (2.5 ml), 1 次/d, 疗程 13 d。(3) 对伊曲康唑和 (或) 氟康唑耐药的口咽念珠菌病: 400 mg (10 ml), 1 次/12 h, 疗程根据患者基础疾病的严重程度和临床应答而定。

3. 注意事项: 轻度至中度肾功能受损、透析后的患者及肝功能障碍患者不需要进行剂量调整。

二、超说明书用药

(一) 超适应证

1. 曲霉病的治疗: (1) 侵袭性曲霉病: 在欧洲泊沙康唑已被批准用于两性霉素 B 及其脂质制剂、伊曲康唑或棘白菌素类 (米卡芬净和阿尼芬净) 治疗无效的侵袭性曲霉病的补救治疗^[2] (A 级), 初始剂量: 200 mg, 1 次/6 h, 病情稳定后改为 400 mg, 1 次/12 h, 口服, 但对其是否可作为曲霉病的首选治疗尚未进行评价。(2) 过敏性支气管肺曲霉病 (ABPA): 2008 年 IDSA 曲霉病诊治指南^[3] 推荐, 对于不能耐受伊曲康唑的过敏性支气管肺曲霉病患者, 可选用泊沙康唑 (400 mg, 1 次/12 h) 治疗 (C 级)。一项观察性研究结果显示, 泊沙康唑可能有助于改善 ABPA 的哮喘控制并降低其严重程度^[4] (C 级)。(3) 曲霉导致的心内膜炎、心包炎和心肌炎: 2008 年 IDSA 曲霉治疗指南^[3] 建议, 曲霉性心内膜炎患者在接受人工瓣膜置换术后, 应终生口服伏立康唑或泊沙康唑, 以防止感染复发^[3] (C 级)。英国抗微生物化疗学会 2012 年成人心内膜炎诊治指南^[5] 建议泊沙康唑 (400 mg, 1 次/12 h) 可作为治疗曲霉性心内膜炎的备选药物之一, 但临床证据有限 (C 级)。(4) 曲霉性腹膜炎: IDSA 2008 年曲

霉病治疗指南^[3] 将泊沙康唑列为治疗曲霉性腹膜炎的备选药物之一 (C 级)。(5) 皮肤曲霉病: IDSA 2008 年曲霉病治疗指南^[3] 将泊沙康唑列为治疗由播散性曲霉继发的皮肤损害的备选药物之一 (C 级)。

2. 隐球菌病: (1) 隐球菌病复发: 对于隐球菌病复发, IDSA 2010 年隐球菌病诊治指南^[6] 建议, 在重新完成诱导治疗和复发菌株的体外药敏试验后, 泊沙康唑 (200 mg, 1 次/6 h 或 400 mg, 1 次/12 h) 是挽救性巩固治疗可选择的药物之一 (C 级)。(2) 肺隐球菌病 (非免疫抑制患者): IDSA 2010 年隐球菌病诊治指南^[6] 建议, 对于非免疫抑制肺隐球菌病患者, 如果氟康唑无法获得或有使用禁忌时, 口服泊沙康唑 (400 mg, 1 次/12 h) 是可以选择的替代药物之一 (C 级)。

3. 毛霉病: ESCMID 和 ECMM 联合发布的毛霉病诊治指南^[7] 推荐: 对于初治的毛霉病患者, 泊沙康唑 (200 mg, 1 次/6 h 或 400 mg, 1 次/12 h) 是可选的一线治疗药物之一 (B 级); 对于初治失败 (初治药物疗效不佳或对初治药物不能耐受) 的毛霉病患者, 泊沙康唑 (200 mg, 1 次/6 h 或 400 mg, 1 次/12 h) 可作为首选的挽救性治疗药物 (A 级); 粒细胞缺乏患者或移植物抗宿主病患者暴露于毛霉病高发环境时, 泊沙康唑 (200 mg, 1 次/8 h) 可用于预防毛霉感染 (A 级)。

4. 趾甲真菌病: 一项多中心、随机对照、盲法设计的临床研究^[8] 比较了不同剂量、不同疗程泊沙康唑及特比萘芬治疗趾甲真菌病的疗效, 结果显示, 接受泊沙康唑治疗 48 周各组痊愈患者的比例显著高于安慰剂对照组, 泊沙康唑 200 mg/d 治疗 24 周组 (54.1%) 及 400 mg/d 治疗 24 周组 (45.5%) 治愈率均显著高于特比萘芬治疗组 (37%) (B 级)。

5. 球孢子菌病: 欧洲药品管理局 (EMA)^[2] 批准泊沙康唑可用于两性霉素 B、伊曲康唑或氟康唑治疗失败或不能耐受以上药物的球孢子菌病患者的治疗 (A 级)。一项多国医疗机构参加的、开放性的临床研究结果显示, 15 例两性霉素 B 治疗无效的肺部或播散性球孢子菌感染患者, 在口服泊沙康唑 800 mg/d 后, 11 例患者治疗成功^[9] (C 级)。

6. 中枢神经系统真菌感染: 一项多国多中心、开放临床试验的研究结果显示, 73.6% (39/53) 中枢神经系统感染的患者口服泊沙康唑有效, 其中 48% (14/29) 的隐球菌性脑膜炎患者治疗成功, 40% (6/15) 的患者病情稳定, 1 例 (1/3) 脑曲霉病患者部分缓解^[10] (C 级)。

7. 暗色丝状菌病: 2014 年 ESCMID 和 ECMM 联合发布的暗色丝状菌病诊治指南^[11] 推荐泊沙康唑 (800 mg/d) 用于治疗暗色真菌所致的多发性皮下结节、足菌肿、角膜炎、着色真菌病、免疫缺陷或低下患者下呼吸道感染 (包括肺炎、肺结节和支气管病变)、不能手术切除的脑脓肿 (单用或与棘白菌素和氟胞嘧啶联用)、骨和关节感染、播散性感染 (均为 C 级证据)。

参 考 文 献

- [1] 泊沙康唑口服混悬液说明书. 2013 年版. 默沙东制药有限公司

- 司.
- [2] Noxafil (posaconazole oral suspension). 2014. Schering-Plough S. A., France.
 - [3] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis; clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3): 327-360.
 - [4] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization[J]. J Asthma, 2012, 49(4): 423-433.
 - [5] Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(5): 269-289.
 - [6] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 291-322.
 - [7] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3): 5-26.
 - [8] Elewski B, Pollak R, Ashton S, et al. A randomized, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre, investigator-blinded study of four treatment regimens of posaconazole in adults with toenail onychomycosis[J]. Br J Dermatol, 2012, 166(2): 389-398.
 - [9] Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis[J]. Chest, 2007, 132(3): 952-958.
 - [10] Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(4): 745-755.
 - [11] Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 3): 47-75.

(王睿)

卡泊芬净

卡泊芬净(caspofungin)是第一个批准上市的棘白菌素类抗真菌药物,对念珠菌属、曲霉属具有较好的抗真菌活性,并可抑制肺孢子菌生长,对隐球菌属无效,为浓度依赖性抗真菌药物。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内批准的适应证:(1)经验性治疗中性粒细胞减少伴发热患者的可疑真菌感染;(2)治疗念珠菌血症以及念珠菌感染导致的腹腔脓肿、腹膜炎和胸腔感染;(3)治疗食道念珠菌病;(4)治疗对其他药物无效或者不能耐受两性霉素 B、两性霉素 B 脂质体、唑类抗真菌药等患者的侵袭性曲霉病。

2. 用法用量:本品应静脉滴注,成人推荐首日负荷剂量为 70 mg/次,随后 50 mg/d,最大推荐剂量为 70 mg/d。治疗疗程应该根据感染的严重程度及部位、患者的临床和真菌学进展情况而定。老人、肾功能不全、轻度肝功能不全、血液透析者均无需调整剂量;中度肝功能不全在给予首次 70 mg 的负荷剂量之后,剂量调整为 35 mg/d。

3. 注意事项:对重度肝功能不全尚无临床经验。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 侵袭性真菌病的预防:(1)预防 HSCT 患者继发侵袭性真菌病:意大利 GITMO 指南^[2]推荐用于异基因 HSCT 患者预防霉菌感染;ESCMID^[3]推荐卡泊芬净用于异基因 HSCT 粒细胞减少期预防侵袭性念珠菌感染;中国侵袭性真菌感染工作组^[4]推荐其为 HSCT 患者预防侵袭性真菌感染的初级预防药物(C 级)。(2)预防细胞毒性化疗后粒细胞缺乏患者继发侵袭性真菌感染:IDSA 念珠菌病治疗指南^[5]和加拿大 AMMI 念珠菌病指南^[6]推荐卡泊芬净用于化疗后粒细胞缺乏患者预防侵袭性念珠菌感染。德国血液学和肿瘤学学会指南^[7]、欧洲白血病感染会议(ECIL)^[8]推荐卡泊芬净用于恶性血液病化疗后粒细胞缺乏期患者预防侵袭性真菌感染(C 级)。一项随机、非盲单中心临床研究^[9]比较了伊曲康唑和卡泊芬净(86 例,106 例)在恶性血液肿瘤患者中预防真菌感染的效果,认为卡泊芬净是预防真菌感染可供选择的药物之一(C 级)。(3)预防 ICU 高危患者继发侵袭性念珠菌病或念珠菌血症:根据 ESCMID 指南^[10]的推荐,以下两种情况可用卡泊芬净预防侵袭性念珠菌病或念珠菌血症:近期腹部大手术且并发胃肠道穿孔或吻合口瘘;接受机械通气治疗、住院时间≥3 d、接受抗生素治疗、留置中心静脉导管且伴有肠外营养、血液透析、外科大手术、胰腺炎、使用糖皮质激素、免疫抑制等附加危险因素中的至少 1 项(B 级)。

2. 曲霉性腹膜炎:IDSA 指南^[11]推荐卡泊芬净可作为经验性和早期治疗的抗菌药物(C 级)。

3. 侵袭性念珠菌心内膜炎:英国抗感染化学治疗学会(BSAC)^[12]推荐卡泊芬净为念珠菌心内膜炎的一线药物(B 级);ESCMID^[10]推荐卡泊芬净可用于治疗自体瓣膜念珠菌心内膜炎(C 级)以及不能接受外科手术治疗的非瓣膜念珠菌心内膜炎(B 级);IDSA^[5]推荐用于自体瓣膜心内膜炎(C 级);加拿大 AMMI 指南^[6]推荐用于心内膜炎非中性粒细胞减少者一级预防和治疗药物(C 级)。

4. 骨髓炎和关节炎:ESCMID^[10]推荐卡泊芬净治疗念珠菌感染导致的关节炎(C 级)、骨髓炎和椎间盘炎(B 级)。加拿大 AMMI 指南^[6]推荐卡泊芬净可作为治疗念珠菌骨髓炎的备选药物之一。IDSA 指南^[5]推荐卡泊芬净作为治疗念珠菌感染导致的化脓性关节炎和骨髓炎的备选药物之一(C 级)。

5. 肺孢子菌肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP):拉丁美洲及葡萄牙语系国家多国专家肺孢子菌病研讨会上,提出卡泊芬净联合磺胺甲噁唑/甲氧苄啶可能是治疗 PCP 比较有效的方案之一^[13](C 级)。

6. 毛霉病:2013 年 ESCMID 和 ECMM 联合发布的毛霉病诊治指南^[14]推荐两性霉素脂质制剂联合卡泊芬净是治疗毛霉病的一线治疗方案之一(C 级)。

7. 心血管念珠菌病:桑福德抗微生物治疗指南^[15](热病指南)推荐卡泊芬净(50~150 mg/d)可作为心血管念珠

菌病(心内膜炎、心肌炎、心包炎)的首选药物之一(C级)。

8. 念珠菌眼内炎:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[15]推荐常规剂量卡泊芬净为治疗念珠菌眼内炎的备选药物之一(C级)。

9. 口咽部念珠菌病:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[15]推荐卡泊芬净可作为治疗口咽念珠菌病的备选药物之一(C级)。

(二)超剂量

Betts 等^[16]进行的国际多中心、随机、双盲临床试验(204 例)比较高剂量(150 mg/d)和标准剂量(70 mg 首剂后 50 mg/d)卡泊芬净治疗成人侵袭性念珠菌病的疗效和安全性,结果显示卡泊芬净高剂量组与标准剂量组药物相关不良反应的发生率和主要疗效指标均无显著性差异(B级)。在一项卡泊芬净治疗侵袭性曲霉病单剂量递增Ⅱ期临床研究中^[17-18],46 例患者分别接受了 70 mg/d(9 例)、100 mg/d(8 例)、150 mg/d(9 例)和 200 mg/d(20 例)4 种剂量治疗,疗程中位数为 24.5 d,结果显示,最高剂量 200 mg 时患者仍能很好耐受,未出现剂量依赖性毒性,而其有效率与既往文献报道的伏立康唑和两性霉素 B 脂质体相似(C级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用醋酸卡泊芬净说明书. 2014 年版. 默沙东制药有限公司.
- [2] Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by gruppo italiano trapianto midollo osseo (gitmo) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. pii: S1083-8791(14)00133-5.
- [3] Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT) [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (Suppl 7):53-67.
- [4] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8):704-709.
- [5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis; 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.
- [6] Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2010, 21(4):e122-150.
- [7] Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology [J]. Ann Hematol, 2014, 93(9):1449-1456.
- [8] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(5):709-718.
- [9] Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1):143-147.
- [10] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (Suppl 7):19-37.
- [11] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(3):327-360.
- [12] Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(2):269-689.
- [13] Esteves F, Medrano FJ, de Armas Y, et al. Pneumocystis and Pneumocystosis: first meeting of experts from Latin-American and Portuguese-speaking countries- a mini-review [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(5):545-548.
- [14] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013 [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (Suppl 3):5-26.
- [15] 桑福德. 抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2014:115-116.
- [16] Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(12):1676-1684.
- [17] Cornely OA, Vehreschild JJ, Vehreschild MJ, et al. Phase II dose escalation study of caspofungin for invasive Aspergillosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12):5798-5803.
- [18] Wurthwein G, Cornely OA, Trame MN, et al. Population pharmacokinetics of escalating doses of caspofungin in a phase II study of patients with invasive aspergillosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4):1664-1671.

(王睿)

米卡芬净

米卡芬净(micafungin)是第 2 种棘白菌素类抗真菌药物,对念珠菌属、曲霉属均具有抗菌活性,也可抑制肺孢子菌属,对隐球菌属无效,为浓度依赖性抗真菌药物。

一、说明书摘要^[1]

1. 目前国内已经批准的适应证:由曲霉和念珠菌引起的下列感染:真菌血症、呼吸道真菌病及胃肠道真菌病。

2. 用法用量:本品应静脉滴注,成人推荐的剂量 50 ~ 150 mg,1 次/d。对于严重或难治性曲霉病/念珠菌感染者,根据患者情况剂量可增加至 300 mg/d。轻、中度肝肾功能不全患者无需调整剂量。

二、超说明书用药

(一)超适应证

1. 侵袭性真菌病预防:美国 FDA 和欧盟 EMA^[2,3]均已经批准米卡芬净用于预防侵袭性白色念珠菌病,适用人群为异基因 HSCT 患者、中性粒细胞 < 500 个/μl 且持续 ≥ 10 d 的粒细胞减少患者(包括恶性肿瘤化疗和使用免疫抑制剂患者等),用药剂量为 50 mg/d,用药应持续至粒细胞缺乏恢复后至少 1 周(A 级)。

国际骨髓移植登记组(CIBMTR)、美国国立骨髓登记中心(NMDP)、欧洲骨髓移植协会(EBMT)、美国骨髓移植协

会(ASBMT)、加拿大骨髓移植组(CBMTG)、IDSA、美国医疗保健流行病学学会(SHEA)等^[4]推荐其作为预防持续性中性粒细胞缺乏患者曲霉或耐氟康唑念珠菌感染的首选药物,也可作为异基因 HSCT 患者和自体 HSCT 接受者(存在或可疑以下情况:如中性粒细胞缺乏、急性应激引起黏膜受损、移植、近期使用嘌呤类似物时)预防真菌感染的备选药物(B 级)。德国血液肿瘤学会指南^[5]推荐米卡芬净(50 mg·次⁻¹·d⁻¹)用于异基因 HSCT 患者移植前(B 级)、移植后(C 级)预防真菌感染;欧洲感染和白血病指南^[6](ECIL-2009)推荐米卡芬净(50 mg·次⁻¹·d⁻¹)用于异基因 HSCT 患者,血液病粒细胞缺乏期患者预防真菌感染(C 级),推荐米卡芬净(100 mg·次⁻¹·d⁻¹)经验性治疗中性粒细胞降低伴发热患者(C 级);IDSA 指南^[7]推荐米卡芬净(100 mg·次⁻¹·d⁻¹)经验性治疗非中性粒细胞降低患者可疑侵袭性念珠菌病(C 级),推荐米卡芬净(50 mg/d)用于化疗药物引起的粒细胞降低患者预防真菌感染(A 级)。意大利 GITMO 指南^[8]推荐用于有念珠菌感染(B 级)或霉菌感染风险(C 级)的异基因 HSCT 患者的预防;NCCN 指南(2013 年)^[9]推荐用于异基因 HSCT 患者粒细胞缺乏阶段(B 级)和具有黏膜炎的自体 HSCT 患者预防真菌感染(C 级)。

2. 心血管念珠菌病:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[10]推荐米卡芬净(100~150 mg/d)为心血管念珠菌病(心内膜炎、心肌炎、心包炎)的首选药物之一(C 级)。

3. 念珠菌眼内炎:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[10]推荐米卡芬净(100 mg/d)为念珠菌眼内炎的备选药物之一(C 级)。

4. 口咽念珠菌病:桑福德抗微生物治疗指南(热病指南)^[10]推荐米卡芬净(100 mg/d)为口咽念珠菌病的备选药物之一(C 级)。

参 考 文 献

- [1] 注射用米卡芬净说明书. 2014 年版. 安斯泰来制药(中国)有限公司.
- [2] MYCAMINE® (micafungin sodium) for injection [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.
- [3] MYCAMINE® (micafungin sodium) for injection [package insert]. Northbrook, IL: Astellas Ireland Co. Ltd.
- [4] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(10): 1143-1238.
- [5] Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology [J]. Ann Hematol, 2014. [Epub ahead of print].
- [6] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL-2009 update [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(5): 709-718.
- [7] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Infectious Diseases Society of A. 2009. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(5): 503-535.
- [8] Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplantation: revised Recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(8): 1080-1088.
- [9] Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(11): 1412-1445.
- [10] 桑福德. 抗微生物治疗指南[M]. 新译第 43 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 115-116.

(王睿)

本共识编写组成员(排名不分先后):陈佰义, 陈良安, 陈荣昌, 陈愉, 崔俊昌, 单爱莲, 何权瀛, 贺蓓, 胡必杰, 黄晓军, 解立新, 康健, 李文慧, 刘代红, 刘又宁, 吕晓菊, 吕媛, 马晓春, 马迎民, 邱海波, 瞿介明, 余丹阳, 施毅, 孙铁英, 童朝晖, 童荣生, 王明贵, 王睿, 徐英春, 俞云松, 翟所迪, 张波, 张湘燕, 赵铁梅, 周新

主要执笔者(排名不分先后):陈愉, 崔俊昌, 余丹阳, 施毅, 赵铁梅, 王明贵, 王睿

志谢(排名不分先后):邱秀珍, 顾恒琼, 姜悦, 李培, 李颖, 林东昉, 刘斌, 马莹, 倪文涛, 秦晓华, 苏鑫, 孙文逵, 王明华, 谢社玲, 徐小勇, 张萍, 赵旭为本共识收集资料

(收稿日期: 2015-04-20)

(本文编辑: 李文慧)

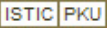
抗菌药物超说明书用法专家共识

作者：

[中国医药教育协会感染疾病专业委员会](#)，[中华结核和呼吸杂志编辑委员会](#)，[中国药学会药物临床评价研究专业委员会](#)

作者单位：

刊名：

[中华结核和呼吸杂志](#) 

英文刊名：

[Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases](#)

年，卷(期)：

2015, 38 (6)

引用本文格式：[中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识\[期刊论文\]-中华结核和呼吸杂志 2015 \(6\)](#)