

头孢匹罗的临床应用

摘要: 头孢匹罗抗菌谱广,抗菌活性强,特别适合于中性粒细胞减少患者的感染、下呼吸道严重感染、败血症、上下泌尿道并发感染。头孢匹罗属于第四代头孢菌素,它在分子上有四价铵基并带有正电荷,具有两性,头孢匹罗能很好地穿透革兰氏阴性菌细胞膜。头孢匹罗对 β -内酰胺酶的亲和力较低,有耐受性,在细胞质间隙中达到的浓度很高,并与青霉素结合蛋白-3 结合,因此对革兰氏阴性菌活性很强。大多数肠杆菌对头孢匹罗高度敏感,头孢匹罗对铜绿假单胞菌活性很好,对粪肠球菌也有活性。金黄色葡萄球菌对低浓度头孢匹罗高度敏感。头孢匹罗不良反应发生率与头孢他啶和头孢曲松相同。

关键词: 头孢匹罗; 头孢菌素类抗生素; 感染

中图分类号: R978.171 **文献标识码:** A

头孢匹罗抗菌谱广,抗菌活性强,特别适用于包括隔离强化治疗的严重感染,中性粒细胞减少患者感染,住院和门诊下呼吸道严重感染,败血症,菌血症,皮肤和软组织感染,上下泌尿道并发感染在内的重症感染。

根据实验治疗,头孢匹罗既可以单独用于医院内、外严重感染,也可以与其它抗菌剂联合使用。头孢匹罗适合采用大剂量静脉滴注(30~60min 完成)和肌肉注射。对肾功能正常患者的推荐剂量为:对菌血症(败血症)强化治疗的严重感染、中性粒细胞减少患者的感染、隔离和免疫缺陷患者的感染,2g 每日 2 次;对下呼吸道感染,1~2g 每日 2 次;对皮肤和软组织感染以及上下泌尿道并发感染,1g 每日 2 次。对肾功能不全患者,推荐剂量应改为:肌酐清除率为 20~50ml/min 时,1 或 2g/d;肌酐清除率为 5~20ml/min 时,0.5 或 1g/d;肌酐清除率小于 5ml/min(患者进行了血液透析),0.5 或 1g/d,一次血液透析之后,再立即给药 0.25 或 0.5g。

对同时服用头孢匹罗和氨基糖苷类抗生素或利尿剂的患者,必须定时检查肾功能。对头孢菌素过敏患者绝对禁止使用头孢匹罗。

1 下呼吸道感染

头孢匹罗对下呼吸道感染疗效颇佳。例如,对 10 名呼吸道感染患者的临床有效率为 90%。被杀灭的病原菌株中 3 株为流感嗜血菌,2 株为金黄色葡萄球菌,1 株为普通变形菌。但 2 株铜绿假单胞菌未能杀灭。对 16 例呼吸道感染(8 例肺炎,5 例慢性支气管炎,3 例其它感染)的临床有效率为 93.3%。用头孢匹罗对 91 名患者进行了多中心临床试验,其中 45 名患者接受头孢匹罗 1g 每日 2 次,39 名痊愈,3 名好转。4~6 周后检查,29 名患者中有 26 名获得满意疗效;21 名患者中有 20 名细菌被清除。治疗结束时,31 名患者中的 29 名细

菌被清除。另外 46 名患者接受头孢匹罗 2g 每日 2 次,治疗结束时有 42 名痊愈,3 人好转;4~6 周后检查,26 名患者全都获得满意的临床结果。治疗结束时 26 名患者细菌全部被清除。以后随访的 17 名患者全都持续细菌培养阴性。头孢匹罗对呼吸系统严重感染的老年患者治疗效果也令人满意。

然而,有些文献披露头孢匹罗对下呼吸道感染的有效率较低。对 23 例肺炎用头孢匹罗治疗后,只有 14 例显示有效,有效率为 60.9%。16 株临床分离菌株中 10 株被清除,1 株持续培养阳性,5 株重复感染(金黄色葡萄球菌 1 株,粪肠球菌 2 株,铜绿假单胞菌 2 株)。另外,头孢匹罗对 17 例下呼吸道感染(8 例肺炎,1 例胸膜炎,1 例肺脓肿,7 例其它感染)的临床有效率为 68.7%,细菌清除率为 85.7%。对 15 例肺部感染(9 例肺炎,6 例下呼吸道感染),64%有效或显著有效。127 名下呼吸道感染患者,服用头孢匹罗 1~4g/d,疗程 4~22d,临床有效率为 61%~100%(平均 76.9%),细菌清除率为 62%~86%。

有文献报道,头孢匹罗(1 或 2g,每日 2 次)治疗下呼吸道感染的有效率可与头孢他啶(2g,每日 2 或 3 次)及头孢曲松(1g,每日 2 次)媲美。859 名患者接受头孢匹罗(2 和 4g/d),491 名患者接受头孢他啶(4 和 6g/d),77 名患者接受头孢曲松(2g/d),有效率分别为 85%和 80%、80%和 75%、90%;细菌清除率分别为 96%、98%和 100%。使用头孢匹罗(2g,每日 2 次)和头孢他啶(2g,每日 2 次或 3 次)各治疗 139 和 114 例下呼吸道感染,临床有效率分别为 82%和 74.6%,细菌清除率分别为 75.3%和 80.9%。头孢匹罗和头孢他啶对不产头孢菌素酶的革兰氏阴性菌的杀菌率分别为 86.6%和 93.8%,而对产头孢菌素酶的革兰氏阴性菌的杀菌率分别为 72.7%和 68.7%。对 21 名肺炎患者

用头孢匹罗(1g,每日2次)或头孢他啶(1g,每日3次)治疗,治疗结束和经4周后评定,临床及杀菌效率均为100%。

2 泌尿道感染

一系列试验研究证明头孢匹罗能有效地治疗尿路感染及并发感染。如用头孢匹罗(1~2g/d,疗程5~7d)治疗尿路并发慢性膀胱炎和肾盂肾炎,临床有效率为76.2%。其中对单一细菌感染的临床有效率为69.2%,对多菌感染的临床有效率为87.5%,细菌清除率为87.5%。对头孢匹罗2和4g/d剂量方案治疗感染的疗效进行多中心对照研究,17名患者接受头孢匹罗2g/d,治疗结束时14名痊愈,15名患者细菌清除。4~6周后复查,11名患者中有10名痊愈;10名患者中的9名细菌培养阴性。另外20位患者接受头孢匹罗4g/d,治疗结束时17名痊愈,2名好转;20名患者中的19名细菌清除。4~6周后复查,12名患者中10位疗效很好;12名患者中的10名细菌培养阴性。

有许多研究报告对头孢匹罗与其它头孢菌素的疗效进行了比较。将530名尿路并发感染患者分成3组,第1组静脉滴注头孢匹罗0.5g,每日2次;第2组静脉滴注头孢匹罗1g,每日2次;第3组静脉滴注头孢他啶1g,每日2次。临床总有效率分别为80.1%、76.5%和71.4%,其中对单一细菌感染的有效率分别为85.7%、84.4%和78.5%;对多菌感染的有效率分别为73.4%、68.1%和62.3%;对使用导尿管的患者的有效率分别为72.9%、62.5%和56.4%;对未使用导尿管的患者的有效率分别为85.4%、84.1%和81.2%。3组的细菌清除率分别为87%、88.1%和83.8%,其中对革兰氏阴性菌的清除率分别为83.8%、89.8%和75%;革兰氏阴性菌感染而无导尿管患者的细菌清除率分别为85.8%、87.2%和89.8%。头孢匹罗对肠球菌感染的有效率(90.6%和82.6%)高于头孢他啶(62.5%)。在一项多中心研究中,就头孢匹罗(1g,每日2次,n=495)和头孢他啶(1g,每日2次,n=303)对上下泌尿道并发感染的疗效进行了对照评价。经过2~15d治疗后,痊愈率分别为86%和82%,细菌清除率(无复发或者伤口无再次感染)均为87%。另一份综合性资料显示,头孢匹罗(1g,每日2次,n=868)和头孢他啶(1g,每日2次,n=444)对尿路感染的有效率分别为86%和87%,细菌清除率分别为87%和86%。

3 外科感染

对39名不同外科感染(胆道感染、腹膜炎、伤口感染、腹内脓肿、腹膜脓肿和其它膜壁脓肿)的患者静脉

滴注头孢匹罗2g/d,疗程3~20d,临床有效率为90.3%,对分离菌株的杀灭率为82.6%。对5名胆囊炎患者和3名脓肿、蜂窝织炎患者的临床疗效良好和极好,但对治疗腹内脓肿无效。皮肤和软组织感染用头孢匹罗(1g,每日2次)治疗,治疗结束时10名患者中的9名痊愈,1名好转;6株分离菌中有5株被清除。剂量增至2g,每日2次,治疗结束时,10位患者中有9位痊愈,1位好转,细菌全部被清除。

4 妇科感染

对11名妇科感染(子宫附件炎、子宫内膜炎、子宫旁炎、盆腔腹膜炎、直肠子宫陷窝脓肿、前庭大腺脓肿)患者,使用头孢匹罗,1~2g/d,疗程3~7d,临床有效率为100%,细菌清除率为92.3%。对15名子宫附件炎、子宫内膜炎、小骨盆感染或前庭大腺脓肿患者使用头孢匹罗0.5~1g每日2次,疗程3~9d,临床全部有效,7株分离菌中有6株被清除。对13名妇科感染患者,用头孢匹罗治疗(1~2g,疗程5~10d),有效率为100%,9株分离菌全部被杀灭。在241名妇科小骨盆炎症患者中比较了头孢匹罗和头孢西丁的疗效,两药的临床有效率分别为91%和89%,细菌复发率分别为6%和5%。

5 其它感染

头孢匹罗抗菌谱广、抗菌活性强,用于医院内多重耐药性病原菌所致严重感染的治疗。对医院内138925株细菌的分析表明,在相当多的病例中,对引起严重感染的病原菌,特别是在康复病人分泌物中发现的病原菌,选择抗菌药物往往存在很大困难。

在多中心研究中评价了头孢匹罗对败血病的疗效。31名患者接受头孢匹罗2g/d,治疗结束时有29名痊愈或好转,4~6周后复查时12名患者全部有效。31位患者接受头孢匹罗4g/d,治疗结束时28名痊愈或好转,12名复查患者中10名有效。

对康复科的136名严重感染(肺炎、败血病、腹部脓毒症、皮肤和软组织感染)患者用头孢匹罗和头孢他啶进行疗效比较。在大量病原菌中,葡萄球菌占11%,假单胞菌占15%,克雷伯氏菌占8%,柠檬酸杆菌占8%。大多数患者的并发症各不相同。用头孢匹罗(2g,每日2次)治疗,确诊的45名患者中有37名(82%)临床有效,细菌清除率为76%。用相同剂量的头孢他啶进行治疗,临床有效率和细菌清除率分别为82%和77%。从426名败血病患者分离的病原菌中,45%为革兰氏阳性菌(16.5%为葡萄球菌,26.3%为链球菌),55%为革兰氏阴性菌(30.6%为大肠埃希氏菌,15.4%为其它肠杆菌科细菌,2.7%为铜绿假单胞菌),对315

名患者用头孢匹罗(1或2g,每日2次)治疗,对另外111名患者用头孢他啶(2g,每日3次)治疗,临床有效率分别为89%和79%,细菌清除率分别为88.4%和84.1%。

多中心研究还评价了头孢匹罗(1~2g,每日2次)、头孢他啶(1~2g,每日2次;2g,每日3次)和头孢曲松(1g,每日2次)对严重败血病患者或怀疑败血病患者的疗效。234株分离菌中,大部分为革兰氏阴性菌(146株),其中大多数为大肠埃希氏菌(99株);而革兰氏阳性菌(88株)中肺炎链球菌(55株)最多。上述分离菌对头孢匹罗、头孢他啶和头孢曲松的耐药率分别为1.7%、4.8%和7.1%。头孢匹罗对176名败血症患者的临床有效率为96%,对380名疑为败血病患者的临床有效率为95%;头孢他啶对败血病患者(50名)和疑为败血病的患者(10名)的临床有效率为90%和100%;头孢曲松对10名败血病患者的临床有效率为100%。以上3种头孢菌素的细菌清除率分别为89%、90%和100%。

头孢匹罗对治疗免疫失调患者有重大作用。头孢匹罗和头孢他啶(2g,每日2次)对270名住院中性粒细胞减少患者(部分为血癌患者)和热病患者的临床有效率均为72%,细菌清除率分别为84%和67%。对头孢匹罗(2g,每日2次)和头孢他啶(2g,每日3次)治疗270名中性粒细胞减少患者的疗效进行了多中心对照研究,140名患者使用头孢匹罗,130名患者使用头孢他啶,临床有效率分别为84%和83%,细菌清除率分别为89%和74%,感染复发率均为8.5%。

用头孢匹罗治疗大量不同感染获得的综合数据很重要。如用头孢匹罗1g每日2次治疗210例各种炎症感染(肺炎、败血病、尿路感染、皮肤和软组织感染),86%痊愈,8%好转,6%无效;而用头孢匹罗2g每日2次,89%痊愈,6%好转,5%无效。两种剂量方案的细菌清除率分别为93%和99%。治疗1727例呼吸道感染,1056例(61.1%)痊愈,390例(22.6%)好转,临床有效率为83.7%,细菌清除率为88.8%。临床痊愈和好转与呼吸道和尿道感染病原菌的清除呈定性关系。

6 头孢匹罗在儿科中的应用

用头孢匹罗治疗各种儿科感染效果很好。如10名4个月~14岁、确诊为细菌感染(肺炎、胸膜炎,尿路感染)的儿童,给予头孢匹罗150~900mg(60~80mg/kg)每日3次,疗程3~9d,其中对9名儿童效果极好,1名(胸膜炎)较好,临床有效率为100%;细菌清除率也为100%。10名1个月~5岁分别患有急性支气管炎、急性支气管炎、颈部淋巴腺炎、单核细胞增多感

染症、急性小肠结肠炎的儿童,用头孢匹罗治疗,150~400mg(53~100mg/kg),每日3次,疗程4~10d,对9名儿童的临床评价很好,有效率为88.9%。11名4个月~11岁患支气管肺炎、急性咽炎、扁桃体炎和其它感染的儿童,用头孢匹罗治疗,55.5~91.7mg/(kg·d),疗程3~8d,其中8名儿童临床效果很好,2名较好,有效率为90.9%。5名患有尿路感染和5名患有肺炎的儿童用头孢匹罗16~79mg/(kg·d)治疗,临床有效率和细菌清除率都为100%。15名严重细菌感染(肺炎、脓胸、化脓性淋巴结炎、蜂窝织炎、化脓性脑膜炎、菌血症和输胆管感染)的儿童,服用头孢匹罗,65~315mg/(kg·d),疗程4~11d,有效率为93%。用头孢匹罗治疗120名不同细菌感染和各种局部感染儿童的临床有效率为89%~100%,平均有效率为95.5%,细菌清除率为95%~100%。

7 耐受性和不良反应

患者对头孢匹罗的耐受性好;不良反应与其它头孢菌素相类似。3013名用头孢匹罗治疗的患者,679名(22%)出现不良反应,其中159名(5%)患者需要中止治疗,与使用头孢他啶和头孢曲松的情况类似。不良反应在各系统中的发生率分别为:心血管系统7%,胃肠道8%,血液系统和淋巴系统1%,神经系统4%,呼吸道3%,皮肤3%。注射后1%出现局部反应。有39名患者血中碱性磷酸酶升高,44名患者血中肌酸酐升高,115名患者血清转氨酶升高。在用头孢匹罗治疗的9189名患者中有355名(3.9%)死亡,其中142名(1.5%)在治疗过程中死亡,112名(1.2%)在治疗结束后1~14d内死亡,其余在治疗结束后28d或者更晚些时候死亡。引起死亡的原因,146例(1.6%)为感染,69例(0.8%)为心血管疾病,56例(0.6%)为恶性肿瘤,26例(0.3%)为肺病,58例(0.6%)为其它死因。

鉴于头孢匹罗抗菌谱广,活性强,临床作用突出,因此有可能对人体内正常微生物产生影响。对健康人体一次静脉注射头孢匹罗(2g)和多次静脉注射(2g每日2次,7.5d)后的分析结果证明,头孢匹罗基本上对人体内主要微生物菌群无影响。一次注射后对粪便微生物菌群也无影响。反复多次注射头孢匹罗在2~7d内大肠埃希氏菌数量明显减少,至第14天,大肠埃希氏菌数量又恢复到原来的水平。使用头孢匹罗7d后,1g粪便中假丝酵母数量从 10^3 增加到 10^5 ,14d后减少到 10^1 。没有发现诱导耐药性肠杆菌菌株。对6名健康受检者静脉滴注头孢匹罗,5d后检查其粪便菌群,显示活细菌总数保持不变,拟杆菌(人粪便菌系中占优势的微生物)总数也没有变化,而真细菌消(下转封三)

为 ≤ 37 、 ≤ 47 、 ≤ 103 和 ≤ 48 U/L。肝毒性定义为1种或多种酶的水平增至实验室参考值的2倍以上,对酶水平仍在正常范围内的患者,还需计算每种酶的最高值与平均值之比。研究涉及的药物动力学参数有清除率(CI)、分布容积(V_d)、相对于体重的分布容积、药一时曲线下面积(AUC)、血药峰浓度(C_{max})和日剂量与清除率之比。

53名患者中,17名(32%)患者治疗开始后出现血小板减少症,平均出现时间为9.3d(SD 6.3d,1~27d);8名(15%)患者在治疗期间保持正常水平;13名(25%)患者在治疗期间出现血小板增多症。仅2名(4%)患者在治疗期间出现白细胞减少症;9名(17%)患者的白细胞水平保持在正常范围内;绝大多数(42名,79%)患者在治疗期间出现白细胞增加。对治疗期间出现血小板减少症(17名)和血小板保持正常水平(8名)的患者进行进一步分析。在治疗期间出现血小板减少症的患者平均氟胞嘧啶清除率(1.2 ± 0.88

L/h,0.54~4.10L/h)明显低于血小板保持正常水平的患者(2.36 ± 1.78 L/h,0.43~5.86L/h),前一组日剂量(1946 ± 1284 mg/d,893~5278mg/d)也明显低于后一组(3228 ± 1359 mg/d,1525~5000mg/d)。发现血小板减少症与氟胞嘧啶的清除有关,血小板最低值与氟胞嘧啶清除率呈线性关系;肌肝清除率与氟胞嘧啶清除率呈线性关系。接受间隙输注方式的患者与接受连续输注患者相比,倾向于毒性更高,但谷氨酰基转移酶水平增高的患者这一差异并不显著。17名(32%)在治疗期间一度氟胞嘧啶水平超过100mg/L的患者中,8名患者出现血小板减少症,发生率(47%)显著高于相对于所有患者的发生率(32%);其丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平升高的发生率也显著高于相对于所有患者的肝酶升高发生率。

Vermes A, et al. Chemotherapy, 2000, 46: 86 (英文)

(上接第224页)失,双歧杆菌、肠杆菌和韦永荣氏球菌明显减少。在有些检查中,可以看到卵磷脂酶阴性梭状芽孢杆菌增加,但是没有发现艰难梭菌及其产生的G-1毒素。

在使用头孢菌素的同时饮用乙醇饮料,头孢菌素(拉他头孢、头孢哌酮等)中含有的N-甲硫四唑侧链可使许多人出现戒酒硫反应。尽管头孢匹罗分子中不含上面的化学基团,也对它和乙醇的相互作用进行了研究。但在临床和实验室中合用时均未发现上述相互作用的征兆。头孢匹罗对乙醇在血浆中的药物动力学参数没有影响。

头孢匹罗属于在分子上有四价铵基并带有正电荷的第四代头孢菌素,其分子具有两性(其它几代头孢菌素只带有负电荷)。头孢匹罗的这种性质可以保证使其很好地渗透并穿过革兰氏阴性菌的细胞膜。头孢匹罗

对 β -内酰胺酶的亲和力较低,并能耐受 β -内酰胺酶;同时在细菌胞质间隙中能达到很高浓度,并与青霉素结合蛋白-3结合。头孢匹罗的这种性质保证了其对耐受第三代头孢菌素的革兰氏阴性菌的活性。大多数肠杆菌包括产生第1类 β -内酰胺酶的菌株对头孢匹罗都有很高的敏感性。头孢匹罗对铜绿假单胞菌有很好的活性,对粪肠球菌也有某些活性。大多数对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌对低浓度头孢匹罗高度敏感。头孢匹罗的药理学特性可以在每日2次用药下保证其治疗浓度。头孢匹罗作为单一治疗药物对发高烧而怀疑为严重感染的中性粒细胞减少患者和败血病患者的经验性强化治疗有很高的有效率。头孢匹罗2g每日2次的疗效与头孢他啶2g每日3次的疗效相同,且耐受性好。不良反应出现的频率和特征与使用其它头孢菌素相同。

任志远编写 徐亲民校

(上接第231页)不仅使术后感染的发生率降低,而且也使耐药菌株的发生率、对机体内正常菌丛的影响、局部和全身不良反应的发生率和医疗费用降低。

上述抗菌药物预防性应用的方法,不应看作是死

板教条。随着外科感染人群及其免疫力的变化,病原体谱及其耐药性的变化,外科技术和设备的进展,广谱高效的新药层出不穷,抗菌药物预防性应用的方法必将日臻完善。

于守汎编写