



# 头孢吡肟的临床应用

中山大学附属第一医院药学部(510080) 黎曙霞 任 斌

[关键词] 抗生素类 头孢吡肟 细菌感染  $\beta$ -内酰胺酶 药物治疗

## 1 引言

头孢菌素是目前临床广泛应用的抗菌药物,修饰基本头孢烯结构可改善其抗菌活性及对 $\beta$ -内酰胺酶抵抗力,按其开发的先后、抗菌活性和对 $\beta$ -内酰胺酶的抵抗力将头孢菌素分为4代。第2代和第3代头孢菌素虽对多数 $\beta$ -内酰胺酶稳定,对革兰阴性菌作用强于第1代头孢菌素,但对革兰阳性菌作用不如第1代头孢菌素,而第4代头孢菌素则同时具有良好的抗革兰阳性以及革兰阴性病原菌(包括铜绿假单胞菌)的活性。头孢吡肟(cefepime, 马斯平)是第4代头孢菌素的代表药物。

## 2 化学结构与药理作用

头孢吡肟在生理pH下呈两性离子,其头孢菌素母核3号位是带正电的4价N-甲基吡咯烷基,在C-7位有一个烷氧基胺基团,其结构特性增强头孢吡肟穿透革兰阴性菌外膜的能力,对 $\beta$ -内酰胺酶更加稳定,与青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)的亲和力更强。头孢菌素的 $\beta$ -内酰胺环的酰胺基团通过与细菌细胞膜上的PBPs共价结合,使后者失去活性,干扰细菌细胞壁粘肽的合成,使之不能交联而造成细胞壁的破换,导致细菌细胞破壁死亡。头孢吡肟以较高的亲和力与革兰阴性菌的多种关键PBPs结合,因而具有迅速杀灭细菌的能力。

头孢吡肟抗菌谱广,对大多数革兰阳性和革兰阴性菌,如肠杆菌属、克雷伯杆菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌除外)、肺炎球菌、化脓性链球菌均有效,呈杀菌作用。对于80%以上的革兰阳性和革兰阴性试验菌株的最低杀菌浓度与最低抑菌浓度的比值小于2,对部分病原菌的抑制90%的菌株所需要的最低药物浓度(minimum inhibitory concentration of 90% of isolates, MIC<sub>90</sub>)见表1。

头孢吡肟对肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、黄

表1 头孢吡肟对部分病原菌的MIC<sub>90</sub>

病原菌	MIC <sub>90</sub> (mg/L)
金黄色葡萄球菌	2.8
无乳链球菌	<0.03
肺炎球菌	<0.05
化脓链球菌	0.1
流感嗜血杆菌	0.1
脑膜炎奈瑟菌	0.03
大肠杆菌	0.2
产气肠杆菌	0.5
阴沟肠杆菌	2.0
克雷伯杆菌	0.22
铜绿假单胞菌	13.8

单胞菌、嗜麦芽黄单胞菌、难辨梭形芽胞杆菌无效。头孢吡肟高度耐受多数 $\beta$ -内酰胺酶,对染色体编码的 $\beta$ -内酰胺酶亲和力低,能快速渗入革兰阴性菌胞体内。

## 3 药代动力学

头孢吡肟可静脉给药或肌肉注射,吸收良好。头孢吡肟单剂1g静脉或肌肉注射后12h内,血药浓度远高于抑制大部分细菌菌株的MIC<sub>90</sub>,静脉滴注头孢吡肟0.5g,30分钟后即时的血药浓度为38mg/L,2小时后为12mg/L,8小时后为1.4mg/L。药物广泛分布于各种组织和体液中,表观分布容积约18L,在尿液、胆汁、腹水、前列腺液和痰液中均可达到治疗浓度,也分布于乳汁及细菌性脑膜炎患儿的脑脊液中。头孢吡肟与血清蛋白结合率约为20%,半衰期约2小时,总清除率为0.12L/min,尿中以原形排出的头孢吡肟约为85%。肾功能正常的病人多次给药不蓄积,在肾衰竭病人的半衰期延长,应根据肌酐清除率调整剂量。

## 4 耐药性

$\beta$ -内酰胺酶是细菌耐 $\beta$ -内酰胺酶类抗生素的主要灭活酶,目前已发现300余种,临床上最为关注的是质粒介导广谱 $\beta$ -内酰胺酶(plasmid-mediated broad spectrum  $\beta$ -lactamase)和超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(extended spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBLs)。

ESBLs可降解所有第3代头孢菌素,并且不被酶抑制剂舒巴坦、克拉维酸、他唑巴坦所抑制,但头孢吡肟对ESBLs的亲和力比第3代头孢菌素低3个数量级,不易被其水解破坏。实验表明头孢吡肟对ESBLs的稳定性比头孢他啶高20倍,比头孢噻肟高1000倍<sup>[1,2]</sup>。因此,头孢吡肟是治疗产ESBLs细菌感染的有效药物。

另一类重要的 $\beta$ -内酰胺酶是由抗生素诱导产生的染色体编码的酶,头孢吡肟诱导细菌产生耐药酶的活性显著低于碳青霉烯类、头霉素类、氨苄西林、羧苄西林、酰脲类青霉素、第1~3代头孢-克拉维酸等,是对产酶耐药菌株诱导活性最低的头孢菌素,细菌可对头孢吡肟长期保持敏感<sup>[2]</sup>。

## 5 临床应用

头孢吡肟是策略性替换第3代头孢菌素的首选药物。比利时的一项临床研究表明,1994~1996年头孢他啶、环丙沙星等对肠杆菌科细菌耐药率增加了50%,1997~1999年以头孢吡肟替换头孢他啶作为经验治疗,血培养结果显示肠杆菌属细菌对头孢他啶和环丙沙星的耐药率明显下降,而头孢吡肟自身的耐药率并无明显增加。也有研究报告,在以头孢吡肟替换第3代头孢菌素后,肠杆菌属细菌

表 2 不同肾功能病人使用头孢吡肟的给药方案调整

肌酐清除率	头孢吡肟给药方案			
正常	0.5 g, 每日 2 次	1.0 g, 每日 2 次	2.0 g, 每日 2 次	2.0 g, 每 8 小时 1 次
30 ~ 60 (mL/min)	0.5 g, 每日 1 次	1.0 g, 每日 1 次	2.0 g, 每日 1 次	2.0 g, 每日 2 次
11 ~ 29 (mL/min)	0.5 g, 每日 1 次	0.5 g, 每日 1 次	1.0 g, 每日 1 次	2.0 g, 每日 1 次
<11 (mL/min)	0.25 g, 每日 1 次	0.25 g, 每日 1 次	0.5 g, 每日 1 次	1.0 g, 每日 1 次

对头孢他啶和头孢噻肟的敏感率由 10% 上升为 90%。1999 年美国的一项研究中, 用头孢吡肟加阿米卡星替代头孢他啶加环丙沙星, 治疗产  $\beta$ -内酰胺酶肠杆菌属引起的感染, 研究进行 3 年后, 细菌不仅逐渐恢复对头孢他啶的敏感性, 同时仍然保持对头孢吡肟的高度敏感性。

目前推荐静脉滴注头孢吡肟的用量是: 根据感染菌对药物抑菌浓度确定, 高、中度敏感菌感染, 0.5 ~ 1.0 g, 每日 2 次, 疗程 7 ~ 10 日; 中低度敏感菌感染, 1.0 ~ 2.0 g, 每日 2 次, 疗程 7 ~ 10 日。肾功能不全者的给药方案的调整见表 2。

### 5.1 治疗由敏感菌引起的医院内获得性肺炎

头孢吡肟被推荐用于治疗医院内获得性肺炎, 并在适当情况下作为第 3 代头孢的主要替代药物, 在重度医院内获得性肺炎的经验治疗中优先使用于碳青霉烯类抗生素(如亚胺培南)。头孢吡肟治疗重症监护病房内医院内获得性肺炎与亚胺培南单药治疗的疗效相当。亚胺培南对产广谱  $\beta$ -内酰胺酶细菌有较好的活性, 但由于其抗菌谱广, 应用中易产生二重感染, 而且大量使用亚胺培南有可能增加耐药铜绿假单胞菌感染的发生率; 头孢吡肟对铜绿假单胞菌有很好的抗菌活性, 且不增加耐药的发生率。

### 5.2 治疗复杂性尿路感染

Layne 等 (1991 年) 的临床试验中, 复杂性尿路感染(病原菌为大肠杆菌、大肠埃希菌、葡萄球菌等) 病人分为 2 组, 头孢吡肟组静脉滴注头孢吡肟 2 g, 每日 2 次; 对照组静脉滴注头孢他啶 2 g, 每 8 小时 1 次, 疗程 7 日, 结果对照组的细菌清除率为 95%, 头孢吡肟组的细菌清除率为 100%, 临床疗效良好。

### 5.3 治疗严重腹腔内感染

头孢吡肟, 每次 2 g, 每日静脉滴注 2 次, 治疗由革兰阴性菌(大肠杆菌、大肠埃希菌、链球菌) 和革兰阴性厌氧杆菌引起的急性胆道感染、坏疽性或穿孔性阑尾炎, 临床治疗有效率分别为 98%、94%。

### 5.4 防治免疫功能低下患者的细菌感染

血液病或肿瘤等疾病患者应用化学治疗药物时细菌感染发生率增高, 重症感染常见, 在此类患者的细菌感染中, 致病菌包括需氧的革兰阳性菌, 如凝固酶阳性或阴性的葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属、棒状杆菌和革兰阴性菌。

2002 年美国感染疾病协会颁布《肿瘤患者获得性中性粒细胞功能障碍抗生素用药指南》, 推荐头孢吡肟为中性粒细胞功能障碍伴发热的肿瘤患者初始经验治疗单药或联合用药的首选。有研究<sup>[3]</sup>表明, 头孢吡肟治疗肿瘤患儿中性粒细胞功能障碍的有效率为 74%, 再感染率为 9%, 头孢吡肟能明显缩短发热的持续时间, 减少再感染的概率。

### 5.5 经验性治疗儿童脑膜炎

Xavier (2001 年) 的临床研究评价了头孢吡肟单药经验性治疗细菌性脑膜炎患儿的疗效, 在可评价的细菌性脑膜炎(病原菌为脑膜炎奈瑟菌或肺炎球菌、流感嗜血杆菌等) 患儿中, 头孢吡肟组的临床治愈率为 75%, 对照组(头孢噻肟或头孢曲松) 为 78%; 头孢吡肟组和对照组对流感嗜血杆菌的清除率均为 97%, 对脑膜炎奈瑟菌的清除率为 95%, 对肺炎球菌的清除率为 92%; 实验室分离出的细菌均对头孢吡肟敏感, 临床疗效良好, 安全性与对照组相似, 表明头孢吡肟可作为临床经验性治疗儿童细菌性脑膜炎的药物选择。

## 6 不良反应

头孢吡肟较常见的不良反应为腹泻、皮疹, 发生率约为 1% ~ 2%, 注射部位静脉炎和疼痛、药物热、头痛以及恶心、呕吐等更为少见(低于 1%), 多为一过性, 一般不需停止治疗。严重的过敏反应罕见, 一旦出现, 应立即停用本药, 并使用肾上腺素、肾上腺皮质激素等对症处理, 对青霉素类或头孢菌素曾有严重过敏者应禁忌使用头孢吡肟。

## 7 小结

革兰阴性菌对第 3 代头孢菌素的耐药性日益升高, 头孢吡肟可有效控制产  $\beta$ -内酰胺酶细菌感染, 并恢复细菌对第 3 代头孢菌素的敏感性, 为临床治疗提供了替换药品。

### [参考文献]

- [1] Sanders C. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clin Infect Dis*. 1992, 14 (5): 1089-1099.
- [2] Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxymino substituents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990, 34(2): 337-342.
- [3] Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Eng J Med*. 1993, 328(18): 1323-1331.

(收稿日期: 2003-08-28)

## 参加医学继续教育测验 (43) 合格者名单

经考试达到合格标准共 7 人, 每人可得 1 学分。

江苏宜兴王旭初 广东广州李锦亮 王赟 陈文娟 廉江苏小玲 陕西渭南杨科武 甘肃平凉杨丽霞