

与其相仿,为我国独有;替考拉宁血浆蛋白结合率高、消除半衰期长,应用次日起仅需每天给药 1 次。尽管抗革兰阳性菌药物不断增加,糖肽类仍被 IDSA 指南推荐为治疗多数 MRS 尤其是 HA-MRSA 感染的首选药物。糖肽类药物的不足包括:在肺、脑脊液等组织或体液中浓度较低,肾功能不全患者需要调整剂量,存在敏感性下降和耐药的隐忧。

目前认为,以往报道的万古霉素肾毒性很大程度是产品杂质所致,制作纯度提高后,常规剂量给药很少再引起肾功能损害。IDSA 根据 MRSA 治疗指南和万古霉素治疗药物监测共识^[20]推荐:万古霉素给药剂量应以实际体质量计,每次 15~20 mg/kg (单次剂量不超过 2 g),每 8~12 小时给药 1 次,重症患者可给予 1 次 25~30 mg/kg 负荷剂量。出于对肾功能损害的担忧,治疗肾功能正常的感染患者时临床给予万古霉素剂量明显不足,影响疗效;而治疗肾功能损害患者时,又未能根据内生肌酐清除率充分减量,导致剂量过大。

利奈唑胺属噁唑烷酮类,上市 10 年余,积累了较多循证医学资料。利奈唑胺与糖肽类无交叉耐药和交叉过敏,在肺和脑脊液等组织或体液中浓度高^[21-22],肾功能损害患者无需调整剂量,口服利用率接近 100%,可经静脉或口服序贯给药,与糖肽类具有很好的互补性。但该药存在骨髓抑制、视神经损害和外周神经损害等不良反应,并已有肠球菌及金葡萄菌对其耐药的报道^[23-24]。

达托霉素属环脂肽类抗生素,对 MRS 具有良好的抗菌活性,近期已在我国上市。适应证为复杂皮肤软组织感染、血液感染及心内膜炎, IDSA 指南推荐用其治疗 MRSA 所致血液感染、自身瓣膜心内膜炎、骨髓炎、化脓性关节炎和皮肤软组织感染。由于达托霉素会被肺表面活性物质灭活,所以不能用于肺部感染,应用于儿童的经验也尚在积累中。曾有在治疗过程中因细菌耐药导致失败的报道^[25]。研究结果提示,达托霉素 MIC 值升高与万古霉素应用史及万古霉素 MIC 值升高相关,提示两者存在交叉耐药^[26]。

替加环素属甘氨酸四环素类,对 MRS 具有良好的抗菌活性,用于复杂性皮肤软组织感染、复杂性腹腔感染和 CA-MRSA。我国已完成上市前临床试验。但美国食品药品监督管理局 2010 年 9 月在对 13 项临床试验进行荟萃分析后,认为替加环素组病死率高于对照药物组,因此提出警告^[27]。

夫西地酸对 MRS 具有良好的抗菌活性,但对腐

生葡萄球菌、链球菌科细菌抗菌性差。不良反应以静脉炎多见。

关于克林霉素、SMZ-TMP、多西环素以及米诺环素, IDSA 推荐以这些药物口服治疗 CA-MRSA 引起的皮肤软组织感染。但我国 CA-MRSA 感染的流行病学资料尚不充分, MRS 对这些药物的耐药率较高,应尽可能根据药物敏感试验结果选用。

磷霉素、利福平组织浓度高,对肾功能影响小,常与万古霉素联合治疗 MRS 感染。 IDSA 指南推荐以万古霉素联合利福平治疗 MRSA 血液感染、心内膜炎、肺炎、中枢神经系统感染、骨髓炎、化脓性血栓性静脉炎。

其他具抗 MRS 活性新抗菌药,如链阳性菌素奎奴普丁/达福普汀、脂糖肽类药物特拉万星、达巴万星、第五代头孢菌素 ceftoprole 和 ceftaroline 尚未在我国上市。

6 小结

MRS 的广泛传播将加重治疗困难和医疗开支,不断研发的抗革兰阳性菌药物又增加了临床的选择。充分了解各类药物特点,结合药物敏感试验结果及患者情况多元化用药,通过洗手、隔离和 MRSA 带菌者去定植措施的强化实施减少耐药菌传播,有利于更为安全有效地治疗患者,减轻抗菌药物选择压力,延缓耐药性上升趋势。

参考文献

- [1] 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. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18-55.
- [2] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2543-2589.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S20 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- [4] Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*, 2009, 30(19): 2369-2413.
- [5] Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, et al. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 45(4): 279-285.

