

替加环素合理用药指南解读

董薇, 谢筱琪, 康焰*

四川大学华西医院重症医学科(成都 610041)

关键词 替加环素; 感染; 耐药菌; 临床实践指南

The Interpretation of Guideline of Appropriate Use of Tigecycline

DONG Wei, XIE Xiao-qi, KANG Yan*

Department of Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Key words Tigecycline; Infection; Drug resistant bacteria; Clinical practice guideline

替加环素(Tigecycline)作为首个(2005年6月)被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的新一代广谱的甘氨酸四环素类抗菌药物,能克服由细菌外排及核糖体保护所导致的四环素耐药性^[1],对常见致病菌或多重耐药菌保持良好的抗菌活性,广泛覆盖G⁺球菌、G⁻杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)阳性的肠杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌及多药耐药的鲍曼不动杆菌。由于其抗菌谱广,2010年被美国感染协会及外科感染协会正式批准用于治疗成人复杂的腹腔感染及皮肤软组织感染^[2]。2004~2010年亚太区耐药菌耐药趋势(TEST)报告显示,替加环素对常见的耐药菌保持良好的抗菌活性,对G⁺的抗菌活性保持在99%以上,最低抑菌浓度(MIC)值在0.5以下,对G⁻的抗菌活性保持在85%以上^[3]。

2010年发表于*South African Medical Journal* (SAMJ)的《替加环素合理使用指南》由南非外科医师协会、南非重症医学会、南非感染性疾病学会、南非胸外科协会以及南非创伤学会等学术组织共同举办的全国性多学科学术会议制定,用以指导南非国内替加环素的合理使用^[4]。该指南虽未提出新的推荐意见,但汇总参考了当前国际现有的临床研究证据和专家共识,就替加环素的适应症、剂量疗程等若干重要问题进行了阐述。该指南未明确给出证据质量分级,覆盖的文献不够全面,综合性有所欠缺;但作为替加环素的首个使用指南,对临床实践有一

定的指导意义。本文旨在介绍该指南的主要特点,就其重要内容和意见做进一步解读。

1 药理作用与代谢分布

替加环素作为一种半合成的四环素类药物,是在米诺环素9位分子上添加叔丁基甘氨酸酰胺基团而衍生的一种新型四环素类抗生素,能克服获得性的核糖体保护tet(M)和主动外排tet(A.E)这两个临床上产生耐药性的主要机制,从而导致细菌对替加环素产生显著耐药性的可能性很小,只有发生极其显著的突变才有可能导致细菌对替加环素的耐药。因而替加环素目前被认为是一种具有高效、广谱抗菌活性的抗生素。

该指南就上述已研究较为明确的药理机制做了相同的描述,此外总结了替加环素的其他药理作用特点:如一般情况下为抑菌剂,但对肺炎衣原体和军团菌有杀菌作用,其重点指出了替加环素具有较长的抗生素后效应,包括对大肠埃希菌的4.9小时和对金黄色葡萄球菌的3.4~4小时,其提示使用时即使低于MIC也具有明显的抗菌作用。由于替加环素的长半衰期和抗生素后效应,低于药时曲线下面积与MIC的比值(AUC/MIC)的浓度也被证明具有疗效。

替加环素给药后粪便和尿液中放射活性的总回收率结果提示,替加环素给药剂量的59%通过胆道/粪便排泄消除,33%经尿液排泄。总剂量的22%以替加环素原型经尿液排泄。总之,替加环素排泄的主要途径为替加环素原型及其代谢产物的胆汁分泌。葡萄糖酸化和替加环素原型的肾脏排泄为次要途径^[5,6]。该指南指出,替加环素以100mg负荷剂量,随后50mg,q12h使用时,组织分布十分广泛,其分

DOI: 10.7507/1672-2531.20160007

作者简介:董薇,女(1980年~),博士,助理研究员,研究方向:脑血管病与重症医学。Email: toto.topig@hotmail.com

* 通讯作者,Email: kang_yan_123@163.com

布超过其血浆容积。代谢过程对细胞色素 P450 无影响,没有临床相关的药物相互作用,药物动力学(PK)也不受肾功能障碍的影响,也不被血液透析所移除。特别指出在肝功能损害(Child Pugh C)的患者中,推荐首剂 100 mg 负荷剂量,随后 25 mg q12h 使用。

除该指南提供的信息外,根据其他单剂量的研究显示,在切除组织的择期手术或医疗操作之前给予受试者替加环素 100 mg,与血清药物浓度相比,替加环素给药 4 h 后胆囊(38 倍)、肺(3.7 倍)、结肠(2.3 倍)的药物浓度较高,而滑液(0.58 倍)和骨髓(0.35 倍)的药物浓度较低^[6]。多剂量给药后这些组织的替加环素浓度尚无研究,其结果提示与该指南得出的胆道为主要排泄途径一致,因此在复杂腹腔感染(cIAI)和复杂皮肤软组织感染(cSSTI)等推荐适应症之外,将来或可进行相关研究以拓展适应症。

2 疗效评价

该指南就替加环素应用于不同类型感染的疗效进行了文献综述,但检索资料并不全面,主要有如下评价: 替加环素已在成人 cIAI 和 cSSTI 患者中进行了数个多中心的随机双盲的 I 期和 II 期临床研究,该指南对这些研究结果进行了总结,提示对 cIAI 的治疗,替加环素联合手术治疗,与亚胺培南/西司他丁治疗相比,两组效果相似,并且在单病原体和多病原体感染间差异无统计学意义^[7]。对 cSSTI 的治疗,替加环素组与万古霉素联合阿奇霉素治疗组的效果类似^[8]。对成人社区获得性肺炎(CAP)的国际多中心随机双盲对照的 III 期临床研究结果显示,对死亡风险较高的 CAP 患者(年龄 50 岁,肺炎严重度指数(PSI)评分 3 分或存在肺炎链球菌菌血症),替加环素组与左氧氟沙星组的效果接近^[9]。耐药 G⁻ 病原体感染的 III 期非对照临床研究结果显示,在试验治疗人群(TOC)中临床治愈率为 72.2%,微生物根除率为 66.7%^[10]。对 MRSA 或抗万古霉素肠球菌(VRE)严重感染的患者,多中心的随机双盲 III 期临床试验结果显示,MRSA 严重感染的临床治愈率在替加环素组与万古霉素自分别为 81.4% 和 83.9%;VRE 严重感染者中,3 例经替加环素治疗有效,而 2 例经利奈唑胺治疗有效^[11]。

该指南涵盖的研究并不全面,近年针对替加环素的临床疗效还有如下研究: 医院获得性肺炎的 III 期和 IV 期临床研究结果显示,静脉注射替加环素治疗医院获得性肺炎(初始剂量 100 mg,此后 50 mg, q12h)效果不如亚胺培南/西司他丁,但在无

VAP 的患者亚组中,两种药物效果相当^[12]。也有期临床研究发现,替加环素 100 mg, q12h 治疗医院获得性肺炎相比 75 mg 剂量的替加环素或亚胺培南/西司他丁有更多获益的趋势^[13]。纳入 8 个期临床研究的 Meta 分析结果显示,替加环素治疗继发菌血症的安全性和有效性与标准治疗相当^[14]。而其他指南如美国外科感染学会及美国感染病学学会指南中推荐:对于成人轻中度社区获得性感染,胆道外复杂性腹腔内感染初始抗菌药物经验治疗方案中使用替加环素单药治疗(A 级证据, I 级推荐)^[15]。

3 其他注意事项

该指南重点指出,使用替加环素的病原体敏感性测试的指标点和测试方法在各个国家不尽相同,因此推荐同时确定一个 MIC 来指导使用。替加环素体外和体内研究数据表明,对多重耐药(包括碳青霉烯类抗生素耐药)的鲍曼不动杆菌,临床医师应在非适应症的情况下慎重使用,并且应以 MIC 引导治疗。此外,对产 ESBL 感染或嗜麦芽窄食单胞菌感染,检索到的研究证据有限,未能提出新的建议。

4 推荐的合理使用适应症

该指南推荐单用替加环素治疗 cIAI、cSSTI 和重症 CAP 患者,具体方案如下:

4.1 经验性治疗

老年患者,频繁接受抗生素治疗或长期入住监护室的患者,以及有较大风险感染产 ESBL 菌或多重耐药菌(MDR)(包括假单胞菌属)的患者;严重和复杂 MRSA 和/或产 ESBL 感染患者,同时患有肾功能障碍或存在患肾衰竭的风险;β-内酰胺类过敏的患者;此外,与其他抗生素联用,可减少其他抗生素的压力,如联合碳青霉烯类治疗产 ESBL 感染患者。

4.2 针对性单药治疗

用于多重耐药菌的微生物感染如混合感染 MRSA 或产 ESBL 菌,但除外假单胞菌属、变形杆菌属、普罗威登斯菌属和摩根氏菌属等严重并发感染;在感染 MRSA 的肾功能障碍患者中作为利奈唑胺的替代选择;替加环素可被选为治疗选择异质性万古霉素类中度耐药(h-VISA, MIC = 2 mg/L),万古霉素中度耐药(VISA, MIC = 8 mg/L)和耐万古霉素(VRSA, MIC = 16 mg/L)的金黄色葡萄球菌感染以及 VRE 感染。

4.3 针对性联合治疗

替加环素对多耐药鲍曼不动杆菌感染(MIC 2

mg/L)是否有效仍然证据不足,然而,如果药敏试验提示没有其他抗生素可选,它可与其他药物联合作抢救治疗。如多黏菌素和/或磷霉素和/或利福平。在上述情况下,药动学/药效学数据应该高于一般剂量使用。

5 不推荐的使用方法

不推荐使用替加环素的情况包括:用于有铜绿假单胞菌感染风险的cIAI患者治疗,特别是那些复发性感染和感染源控制失败的患者^[15-18]。经验性治疗选择用于有铜绿假单胞菌为主导的cSSTI感染,如慢性糖尿病足^[19]。

6 总结

该指南内容总体上较详细完整,对临床医师尽快熟悉使用替加环素这种新型抗生素有较大意义。但由于其文献检索并不全面,在适应症和剂量上没有新的推荐意见,因此期待随着新的临床研究结果发表后,通过更全面系统搜集相关临床研究来生产高质量证据,对指南进行更新。

参考文献

- Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycolcyclycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(4): 738-744.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133-164.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Hackel M, et al. Trending 7 years of in vitro activity of tigecycline and comparators against Gram-positive and Gram-negative pathogens from the Asia-Pacific region: Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST) 2004-2010. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(6): 490-495.
- Brink AJ, Bizo D, Boffard KD, et al. Guideline: appropriate use of tigecycline. *S Afr Med J*, 2010, 100(6 Pt 2): 388-394.
- Peterson LR. A review of tigecycline: the first glycolcyclyclines. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(Suppl 4): S215-222.
- Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(1): 8, e1-e9
- Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. Tigecycline 300 cSSSI study group, Tigecycline 305 cSSSI study group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 Suppl 5: S341-S353.
- Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 68(2): 140-151.
- Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, et al. A phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62 Suppl 1: i29-i40.
- Florescu I, Beuran M, Dimov R, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62 Suppl 1: i17-i28.
- Gardiner D, Dukart G, Cooper C, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteraemia: pooled results from 8 phase III clinical trials. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 229-238.
- 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. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1756-1762.
- Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 61(3): 329-338.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2): 133-164.
- Farthmann EH, Schöffel U. Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI). *Infection*, 1998, 26(5): 329-334.
- LaRoche M, Harding G. Primary and secondary peritonitis: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17(8): 542-550.
- Malangoni MA. Evaluation and management of tertiary peritonitis. *Am Surg*, 2000, 66(2): 157-161
- Barie PS. Management of complicated intra-abdominal infections. *J Chemother*, 1999, 11(6): 464-477.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(7): 885-910.

收稿日期: 2015-12-09

本文编辑: 张永刚