**多西环素**

文章版本号：4

最后发布时间：2014-4-15 9:46:01

**【药物名称】**

中文通用名称：多西环素

英文通用名称：Doxycycline

其他名称：艾狄克净、多西霉素、强力霉素、去氧土霉素、脱氧土霉素、伟霸霉素、一水合多西环素、Doxycycline Monohydrate、Doxycyclinum、Doxymycin、Etidoxine、Monodox、Oracea、Vibramycin。

**【药理分类】**

抗感染药>>抗生素>>四环素类

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.用于治疗：(1)立克次体病，包括流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、恙虫病、洛矶山热和Q热。(2)支原体属感染。(3)衣原体属感染，包括鹦鹉热、性病淋巴肉芽肿、非特异性尿道炎、输卵管炎、宫颈炎及沙眼。(4)回归热。(5)布鲁菌病(与氨基糖苷类联合应用)。(6)霍乱。(7)鼠疫(与氨基糖苷类联合应用)。(8)兔热病。(9)软下疳。

2.用于治疗对青霉素类抗生素过敏患者的破伤风、气性坏疽、雅司、梅毒、淋病和钩端螺旋体病以及放线菌属、李斯特菌感染。

3.用于中、重度痤疮患者的辅助治疗。

**其他临床应用参考**

1.用于治疗敏感菌所致的呼吸道、胆道、尿路和皮肤软组织感染，尤其适用于有四环素适应症但合并肾功能损害的感染患者。

2.用于治疗前列腺炎(本药在前列腺组织中的浓度较高)。

3.短期服用可作为旅行者腹泻的预防用药。

4.用于治疗和预防疟疾。(FDA批准适应症)

5.用于巴尔通体病。(FDA批准适应症)

6.用于人粒细胞无形体病。

7.用于治疗和预防莱姆病。

8.用于预防妇产科术后感染。

9.用于盆腔炎。

10.用于预防性传播疾病。

11.用作胸腔积液注射硬化剂。

12.用于耐万古霉素的肠球菌感染。

13.用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的替代治疗。

14.用于治疗难治性牙周炎。

15.用于局限性青少年牙周炎。

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·抗菌及抗寄生虫感染

1.口服给药  第1日，一次100mg，每12小时1次；以后一次100-200mg，一日1次(或一次50-100mg，每12小时1次)。

2.静脉滴注  第1日200mg，分1-2次滴注；以后根据感染程度，一日100-200mg，分1-2次滴注。治疗吸入性炭疽时，仅在口服给药无应用指征时应用，一次100mg，一日2次；且连续注射一段时间后需改用口服药物，疗程至少持续两个月。

·淋病奈瑟菌性尿道炎和宫颈炎

1.口服给药  一次100mg，每12小时1次，共7日。

2.静脉滴注  第1日200mg，分1-2次滴注；以后根据感染程度，一日100-200mg，分1-2次滴注。

·非淋病奈瑟菌性尿道炎(由沙眼衣原体或解脲脲原体引起者)以及沙眼衣原体所致的单纯性尿道炎、宫颈炎或直肠感染

1.口服给药  一次100mg，一日2次，疗程至少7日。

2.静脉滴注  第1日200mg，分1-2次滴注；以后根据感染程度，一日100-200mg，分1-2次滴注。

·梅毒

1.口服给药  一次150mg，每12小时1次，疗程至少10日。

2.静脉滴注  一日300mg，疗程至少10日。

·预防恶性疟

1.口服给药  一周100mg。

◆肾功能不全时剂量

肾功能减退患者无需调整剂量。

**儿童**

◆常规剂量

·一般用法

1.口服给药  8岁以上患儿，体重小于或等于45kg者：第1日，一次2.2mg/kg，每12小时1次；以后一次2.2-4.4mg/kg，一日1次(或一次2.2mg/kg，每12小时1次)。体重超过45kg者用量同成人。

2.静脉滴注  8岁以上患儿，体重小于或等于45kg者：第1日4.4mg/kg，分1-2次滴注，以后根据感染程度，一日2.2-4.4mg/kg。体重超过45kg者用量同成人。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·一般用法

1.口服给药  第1日，一次100mg，每12小时1次；以后一日100mg，分1-2次服用。重度感染时，一次100mg，每12小时1次。

·附睾炎

1.口服给药  一次100mg，一日2次，连用10日，并联用头孢曲松钠(单次肌内注射250mg)。

·霍乱

1.口服给药  单次300mg；或一次100mg，一日2次，连用3日。

·单纯性淋病

1.口服给药  (1)宫颈、尿道、直肠感染：一次100mg，一日2次，连用7日，并联用头孢曲松钠(单次肌内注射250mg)，或联合头孢克肟(单次口服400mg)。(2)咽部感染：一次100mg，一日2次，连用7日；并联用头孢曲松钠(单次肌内注射250mg)。(3)男性除肛门直肠外感染：一日100mg，分2次服用，连用7日，或在单次口服300mg本药后1小时内再服用300mg本药。

·巴尔通体病

1.口服给药  (1)杆菌性血管瘤病、肝紫斑病、菌血症、HIV感染患者的骨髓炎：一次100mg，每12小时1次，疗程至少3个月。(2)HIV感染患者的中枢神经系统感染或严重感染：一次100mg，每12小时1次，联用或不联用利福平(口服或静脉注射)，一次300mg，每12小时1次，疗程4个月。

·预防疟疾

1.口服给药  一次100mg，一日1次。进入疟疾高危地区前1-2日开始使用，持续至离开疟疾高危地区后4周。

·人粒细胞无形体病

1.口服给药  仅为本病或本病合并莱姆病时，一次100mg，一日2次，连用10日。

·直肠感染

1.口服给药  一次100mg，一日2次，连用7日，并联用头孢曲松钠(单次肌内注射250mg)。

·治疗和预防莱姆病

1.口服给药  单次口服200mg。

·预防妇产科手术后感染

1.口服给药  (1)输卵管造影或腹腔镜检查：一次100mg，一日2次，连用5日。(2)流产术：术前1小时服用100mg，术后再服用200mg。

·盆腔炎

1.口服给药  一次100mg，每12小时1次，联用头孢西丁(每6小时静脉注射2g)或头孢替坦(每12小时静脉注射2g)或氨苄西林舒巴坦(每6小时静脉注射3g)。

·预防性传播疾病

1.口服给药  一次100mg，一日2次，连用7日，并联用甲硝唑(单次服用2g)及头孢曲松钠(肌内注射250mg)或头孢克肟(口服400mg)。

·腹股沟肉芽肿

1.口服给药  一次100mg，一日2次，至少连用21日，直到损害完全愈合。

·炎症性酒渣鼻(丘疹和脓疱)

1.口服给药  一日40mg，于早餐前1小时或餐后2小时服用。

**儿童**

◆常规剂量

·一般用法

1.口服给药  8岁以上患儿，体重小于45kg者：第1日4.4mg/kg，分1-2次服用；以后一日2.2-4.4mg/kg，分1-2次服用。体重超过45kg者用量同成人。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

1.口服给药  本药可与食品、牛奶或含碳酸盐饮料同服。餐后服用本药，可减轻胃肠道不良反应。

2.静脉滴注  按缓慢滴注要求，滴注时间一般为2-4小时。本药100mg以0.4-0.5mg/ml的浓度注射给药时，建议滴注时间不少于2小时，增加剂量则增加输液时间。治疗维持至发热症状结束24-48小时后。

**注射液的配制**

将本药100mg用10ml灭菌注射用水或氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、林格氏注射液溶解成10mg/ml的溶液，随后用200-250ml氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或林格氏注射液稀释，终浓度为0.4g-0.5mg/ml。制备其他浓度的溶液时可将10mg/ml的溶液按比例稀释，但浓度低于0.1mg/ml或高于1mg/ml的溶液不宜使用。

**【禁忌症】**

1.对本药或其他四环素类药过敏者。

2. 8岁以下儿童。

3.老年患者。

**【慎用】**

1.肝病患者(因本药可致肝损害)。

2.有口腔念珠菌病病史或口腔念珠菌易患人群(国外资料)。

**【特殊人群】**

**儿童**

8岁以下小儿应用本药可致恒齿黄染、牙釉质发育不良和骨生长抑制。故8岁以下儿童禁用本药。

**老人**

本药长期使用对肝有损伤，老年患者应慎用。

**妊娠期妇女**

1.本药可透过胎盘屏障进入胎儿体内，沉积在牙齿和骨的钙质区内，引起胎儿牙齿变色、牙釉质再生不良及抑制胎儿骨骼生长，该类药物在动物试验中有致畸胎作用，故妊娠期妇女不宜应用。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，乳汁中浓度较高，哺乳期妇女应用时应暂停哺乳。

**特殊疾病状态**

体重超重的育龄妇女或有颅内压增高(IH)史者：以上患者使用本药出现IH的风险较高。

**【不良反应】**

1.肌肉骨骼系统  本药可沉积在骨骼中，致骨发育不良。

2.泌尿生殖系统  有致血清尿素氮(BUN)升高的报道，并有明显的剂量依赖性。

3.神经系统  偶见良性IH，出现头痛、呕吐、视神经盘水肿等。

4.肝脏  可见血清氨基转移酶、碱性磷酸酶、胆红素等测定值升高。大剂量用药可引起肝脏损害，通常表现为肝脂肪变性。原有肝功能不全者及妊娠晚期妇女更易发生。

5.胃肠道  (1)口服本药可见恶心、呕吐、上腹不适、腹痛、腹胀、腹泻等胃肠道反应(发生率约20%)，剂量越大反应越重。偶有致食管炎和食管溃疡的报道，多发生于服药后立即卧床的患者。偶见胰腺炎或与肝毒性同时发生的胰腺炎。长期用药可使人体内正常菌群减少，导致维生素缺乏、真菌繁殖，出现口角炎、舌炎、舌苔色暗或变色等症状。(2)本药可沉积在牙齿中，致牙齿产生不同程度的变色黄染、牙釉质发育不良及龋齿。

6.血液  偶见溶血性贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、嗜酸粒细胞减少和嗜酸粒细胞增多。

7.过敏反应  多为斑丘疹和红斑，少见荨麻疹、血管神经性水肿、过敏性紫癜、心包炎、系统性红斑狼疮皮损加重及表皮剥脱性皮炎。偶见过敏性休克和哮喘发生。也有诱致光感性皮炎的报道。还可见药物疹伴嗜酸粒细胞增多和系统症状(DRESS)。

8.其他  长期用药可发生耐药金黄色葡萄球菌、革兰阴性菌和真菌等引起的消化道、呼吸道和尿路感染，严重者可致败血症。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.异维A酸：

结果：合用可增加出现IH的风险。

处理：避免合用。

2.地高辛：

结果：合用可增加地高辛的吸收，易导致地高辛中毒。

3.全麻药(如甲氧氟烷)、强利尿药(如呋塞米)：

结果：合用可加重肾毒性。

4.肝毒性药物(如抗肿瘤化疗药物)：

结果：合用可加重肝毒性。

5.抗凝血药：

结果：合用可增强抗凝血药的作用。

机制：本药可抑制凝血因子Ⅱ的活性。

处理：合用时需调整抗凝血药的剂量。

6.含金属离子的药物(如碳酸氢钠、铁剂、氢氧化铝、镁盐)：

结果：合用可使本药的吸收降低。

机制：本药可与金属离子螯合。

7.巴比妥类、苯妥英或卡马西平：

结果：合用可缩短本药半衰期，降低血药浓度。

处理：合用时须调整本药剂量。

8.抗酸药：

结果：合用可影响本药的吸收。

机制：胃内pH值升高。

9.青霉素：

结果：合用可干扰青霉素的杀菌作用。

处理：应避免合用。

**药物-食物相互作用**

含金属离子的食物：

结果：合用可影响本药的吸收。

机制：本药可与金属离子螯合(如可与牛奶和乳制品中的钙结合)。

**【注意事项】**

**用药警示**

治疗性病时，如怀疑同时合并梅毒螺旋体感染，用药前须进行暗视野显微镜检查及血清学检查，后者每月1次，至少4次。

**交叉过敏**

对一种四环素类药过敏者，可能对其他四环素类药过敏。

**不良反应的处理方法**

1.用药期间不应直接暴露于阳光或紫外线下，一旦皮肤有红斑应立即停药。

2.用药后一旦发生二重感染，应立即停药并予以相应治疗。

3.用药后如出现颅内高压，一般于停药后可缓解，但可能引起永久性视力丧失(颅内高压可引起视物模糊、复视、视力丧失、视神经盘水肿等)。用药期间如出现眼部症状应进行眼科检查。停药后数周内应继续评估颅内压，直至稳定。

**药物对检验值或诊断的影响**

1.由于本药对荧光的干扰，可使尿邻苯二酚胺(Hingerty法)浓度测定结果偏高。

2.有报道本药可影响梅毒检测结果。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

长期用药者应定期检查血常规、造血功能、肝功能、肾功能。

**【国外专科用药信息参考】**

**牙科用药信息**

1.与牙科治疗相关的主要不良反应：舌炎、牙齿色素沉着(儿童)及白色念珠菌机会性易感。

2.牙科用药的常规剂量：(1)用于成人难治性牙周炎，口服给药，一次100-200mg，一日1次，连用21日。(2)本药的特殊剂型Periostat，所含药物剂量低于抗菌所需剂量，可用于刮牙术和牙根面平整术，此外本药凝胶可用于牙龈下部。

**精神状况信息**

1.对精神状态的影响：有使用四环素类药物引起记忆障碍的报道。

2.对精神障碍治疗的影响：(1)本药可引起中性粒细胞减少，与氯氮平卡马西平合用需谨慎。(2)巴比妥类药物和卡马西平可增加本药的清除率。

**护理注意事项**

1.治疗前应进行微生物培养和药敏试验，并评估患者的药物过敏史。

2.用药时应密切监测注射部位情况，因药物溢出对静脉的刺激很大。

3.实验室检查：治疗前进行微生物培养和药敏试验，延长治疗期间应监测全血细胞计数、肝肾功能。

**【药物过量】**

**过量的处理**

本药无特异性拮抗药，药物过量时应给予催吐、洗胃、补液等对症及支持治疗。

**【药理】**

**药效学**

本药为一种四环素类抗生素。其抗菌作用特点是：(1)抗菌活性比四环素强2-10倍，对耐四环素的金黄色葡萄球菌仍有效。具有强效、长效的特点。(2)无明显肾脏毒性，是治疗肾功能不全感染患者较安全的一种四环素类药物，现已取代天然四环素类药作为各种适应症的首选或次选药物。

◆作用机制  多西环素的作用机制与四环素相同，主要是干扰敏感菌的蛋白质合成。本药可特异性地与细菌核糖体30S亚基在A位置结合，从而抑制氨基酰-tRNA在该位置上的联结，阻止肽链的延长；本药还可以改变细菌细胞膜的通透性，使细胞内的核苷酸及其他重要成分漏出，从而抑制细菌DNA的复制。

◆抗菌谱  本药对革兰阳性菌的作用优于革兰阴性菌。对立克次体属、支原体属、衣原体属、非结核性分枝杆菌属、螺旋体、放线菌属、炭疽杆菌、单核细胞增多性李斯特菌、梭状芽孢杆菌、奴卡菌属、弧菌、布鲁菌属、弯曲杆菌、耶尔森菌等均有抗菌活性；对淋病奈瑟菌(耐青霉素株除外)具一定抗菌活性。

但临床常见病原菌对本药耐药现象严重，包括葡萄球菌、肠球菌等革兰阳性菌及多数革兰阴性杆菌。本药与四环素类抗生素不同品种间存在交叉耐药。

**药动学**

本药口服吸收完全，可吸收给药量的90%以上。口服和注射给药的血药浓度几乎相同。单次口服100mg，血药峰浓度为1.8-2.9mg/L。药物吸收后广泛分布于全身各组织和体液中，表观分布容积约为0.7L/kg。因脂溶性较高，本药对组织的穿透力较强，在胸导管淋巴液、腹水、肠组织、眼和前列腺组织中的药物浓度均较高，为血药浓度的60%-75%；胆汁中的药物浓度可达同期血药浓度的10-20倍；乳汁中也能达到较高的药物浓度。此外，本药也可以广泛分布于肝脏、脾脏、骨髓、骨骼、牙本质和牙釉质中。

本药血浆蛋白结合率为80%-93%，消除半衰期为18-24小时，肾功能减退者半衰期延长不明显。药物部分在肝脏内代谢灭活，主要通过肾小球滤过随尿液排泄，用药后24小时可排出给药量的35%-40%。肾功能损害时，药物从胃肠道的排泄量增加，成为主要的排泄途径；肾衰竭患者用常规剂量时，药物不在体内蓄积。血液透析或腹膜透析不能清除本药。

**遗传、生殖毒性与致癌性**

◆遗传毒性  CHO/HGPRT突变试验和微核试验均为阴性。但CHO细胞染色体畸变试验提示本药为弱致断裂剂。

◆生殖毒性  SD大鼠口服给予本药大于或等于一日50mg/kg(按体表面积换算，相当于人类临床日剂量的10倍)，能降低精子活力和浓度，引起精子形态学异常，增加植入前和植入后的丢失。本药对大鼠的生育力有损伤，但对人类生育力的影响尚不明确。

◆致癌性  SD大鼠连续2年口服给予本药20mg/kg、75mg/kg和200mg/kg(以AUC计，其暴露量约为临床女性剂量的9倍)，200mg/kg组雌性大鼠出现子宫息肉，但200mg/kg组雄性动物中未见相关的肿瘤发生。

**【制剂与规格】**

盐酸多西环素片(以多西环素计)  (1)50mg。(2)100mg。

盐酸多西环素分散片(以多西环素计)  100mg。

盐酸多西环素胶囊(以多西环素计)  100mg。

盐酸多西环素肠溶胶囊(以多西环素计)  100mg。

盐酸多西环素胶丸(以多西环素计)  100mg。

盐酸多西环素干混悬剂(以多西环素计)  (1)1g:50mg。(2)2g:100mg

注射用盐酸多西环素(以多西环素计)  (1)100mg。(2)200mg。

**【贮藏】**

片剂：遮光，密封保存。

分散片：遮光，密封，在干燥处保存。

胶囊：密封，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

肠溶胶囊：密封，在阴凉(不超过20℃)干燥处保存。

肠溶微丸胶囊：密封、在阴凉干燥处保存。

胶丸：遮光，密封保存。

干混悬剂：密封，在干燥处保存。

粉针剂：密闭，在阴凉处(不超过20℃)保存。

使用