

老年人用抗生素临床研究进展

解放军空军成都医院 戴德银 陈秀鲁
四川省卫生管理干部学院 何恩福

随着人民生活水平的提高,我国人民的平均寿命已接近70岁。一般而言,60岁特别是70岁以上的老年人,他们的体重下降,肌肉和组织器官特别是重要脏器逐渐萎缩,重量减轻,功能下降,对抗生素的吸收、分布代谢和排泄与一般人比较,有明显的差异。

身体健康的老年人感染致病菌与健康成人几无差异,只是在健康条件恶化时,一般寄居于口腔、咽喉、肠道等平素不易致病的常在菌很容易引起内因性感染症,其中最常见的致病菌如大肠杆菌、克雷白氏杆菌、绿脓杆菌等G⁻性菌,尤以金黄色葡萄球菌、拟杆菌属等为数最多。如果不及时处置,很容易引起机会感染⁽¹⁾、或转为慢性感染,往往又要联用多种抗生素,导致耐药性病原体增多。

口服剂抗生素在胃肠道的吸收

随着老年人年龄增加的同时,老年人胃肠道血流量相应减少,胃肠粘膜呈进行性萎缩性变化,胃分泌减少,这正是导致对药物吸收、分布和代谢、排泄产生影响的条件。例如胃酸减少时,氨基西林碳酯(BAPC),头孢西丁、新型喹诺酮类药物氟哌酸、氟嗪酸、氟啶酸等的吸收率下降,虽然吸收总量与成人基本一致,但老年人达血中药物峰浓度值时间滞后,即达峰时间延长,峰值明显升高,消除相半衰期($t_{1/2}$)延长,尿中排泄缓慢而低下,药物尿中24h回收率明显降低⁽²⁾。以口服新型头孢菌素Ceftibuten(7432-S)200mg为例:高龄人血中浓度个体差异很大,空服者达峰时间1.5~3h,峰值平均为 $14.8 \pm 2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$,饭后服用者达

峰时间为2~6h,峰值平均为 $10.2 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ ⁽³⁾。

肝代谢

临床常用的抗生素如部分 β -内酰胺类药物(青霉素族、头孢菌素类)、大环内酯类(红霉素、麦迪霉素、乙酰螺旋霉素等)以及氯霉素、四环素族、喹诺酮类(氟哌酸、氟啶酸等)、异烟肼、磺胺类等均要在肝脏进行代谢。其中异烟肼和磺胺类要在肝脏乙酰化^(4,5,6)。然而与甘氨酸结合,葡萄糖醛酸结合却不受增加年龄的影响。不过,老年人的肝脏已萎缩至只有700~800g,比健康成人的肝脏1300~1500g明显减轻⁽⁷⁾,可能会产生影响的。当然,就目前而言,老年人的肝脏与抗生素代谢的研究尚不够深入,仍将是今后研讨的课题之一。

肾脏代谢

老年人由于动脉硬化性病变,肾脏肌酐清除率和肾小球过滤率都随年龄增加而下降。老年人的肌肉萎缩,呈清除率低下状态的血中肌酐值却并不升高,但 $T_{1/2}$ 延长,如表1所示:老年人注射5种头孢菌素比青年人平均延长约2倍。

各类抗生素的体内动态

头孢菌素如前所述,该类药物在老年人体内消除相半衰期比青年人延长约2倍。头孢去甲噻肟(czx)1次静注后的血中浓度,老年人和健康成人几无差异,但在6h后老年人为 $16.2 \mu\text{g}/\text{ml}$,而健康成人仅 $2.2 \mu\text{g}/\text{ml}$;尿中回收率老年人为66.5%,而健康成人却高达83%,老年人的血中药物消除相半衰期

表1 老年人静注头孢菌素的体内动态

药名	对 象			体 内 动 态		
	年 龄	体 重(kg)	Ccr(ml/min)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{1/2}$ 老年人/青年人	尿中回收率
先锋必 (CPZ)	76.4	51.3	56.7	3.1	1.7	21.6(12h)
头孢吡四唑 (CPM)	77.0	40.7	33.5	7.2	1.8	20.9(12h)
氟莫头孢 (FMOX)	75.3	40.8	-	1.4	2.0	81.4(6h)
头孢去甲噻肟 (CZX)	79.0	43.0	40.1	3.2	2.3	60.5(6h)
头孢双硫唑甲氧 (CTT)	77.5	40.4	40.8	7.3	2.5	79.3(12h)

相当于青壮年的2.3倍。同样,头孢双硫唑甲氧(CTT)的 $T_{1/2}$ 老年人比青年人延长2.5倍,1次静注0.5g,8h血中浓度为27 $\mu\text{g/ml}$,24h后为6 $\mu\text{g/ml}$ ⁽³⁾,这个浓度值对于敏感的G-杆菌感染有效,老年人只需每日静注1次即可获得临床效果。

青霉素族 将血清肌酐值正常但清除率低下下的老年人26例与健康成人16例在相同条件下投与青霉素G,老年人血中 $T_{1/2}$ 延长2倍以上,对老年人12例和健康成人6例静滴苄青霉素,前者的血中药物浓度高,清除率为296ml/min/m²;后者血中药物浓度低,清除率为347ml/min/m²,老年人氨基青霉素排泄出现延迟。老年人使用氧哌嗪青霉素的 $T_{1/2}$ 也出现延迟。老年人对青霉素族的个体差异虽然比较显著,但就一般情况而言,老年人使用相同剂量的青霉素的血中浓度比健康成人高,维持作用时间长且 $T_{1/2}$ 延长大约也是2倍,所以相应延长老年人的用药间隔是合理的。

氨基糖甙类 链霉素在老年人血中浓度与健康成人相比有增高倾向,卡那霉素血中 $T_{1/2}$ 随加龄而延长,但并不引起老年人血清肌酐值上升⁽²⁾。而庆大霉素,妥布霉素、丁胺卡那霉素等对红细胞比容值正常,肌酐清除率每分钟80ml以上的各组年龄受试者虽然有个体差异,但血中最高浓度值几乎相等,老年人组的 $T_{1/2}$ 仍随加龄而延长,肌酐清除率下降。静注妥布霉素的血中最高

浓度虽无显著差异,然而老年人有效持续作用时间较长;若改用肌肉注射,则因老年人吸收延长,其血中浓度相应较低。将70岁以上的15例和50岁以下的6例妥布霉素药时曲线下面积(AUC)进行对照分析,老年组 $T_{1/2}$ 延长,AUC增加,肾排出减少。老年人氨基糖甙类血中药物浓度个体差异很大,因而仅用体重和肌酐值来求血中药物浓度的公式是否适用于老年人尚无定论,最理想的办法是根据临床药浓监测结果修正给药方案。

四环素族 经27例老年人和26例健康成人的四环素血中浓度对照研究,前者血中浓度明显高于后者。有人报道,老年人和健康成人对四环素的吸收未见差异,但老年人肌酐清除率下降30%,且四环素血中 $T_{1/2}$ 出现延迟。

喹诺酮类 19例尿路感染老年人口服氟啶酸400mg,血中 $T_{1/2}$ 为7.3h,健康成人5h,个体差异显著。该类药如氟哌酸,氟嗪酸,丙氟哌酸等新开发的系列药物均有类似共同性。

副作用特点

根据临床资料,老年人应用抗生素后出现药物变态反应。使用洁霉素、氯洁霉素后出现难辨性梭状芽胞杆菌引起的伪膜性肠炎⁽⁴⁾、肠壁出血,便秘、腹泻等;使用头孢菌素尤其是第2、3代头孢菌素出现低凝血酶原症呈出血倾向;极少数病人中高龄者使用氨基糖甙类药物可发展成重危性急性肾

小管坏死,使第8对神经特别是高音部出现听力下降等等。

结束语

就目前常用的抗生素中,青霉素、头孢菌素类 β -内酰胺系列药品的安全域宽。老年人临床用抗生素虽然可按一般成人剂量和用法投药,其副作用也不会明显增加,但由于老年人血中药物浓度较高,药物 $T_{1/2}$ 延长,肌酐清除率下降,尿中药物回收率降低,能比较长期地维持血中有效浓度,适当地延长投药间隔时间或相应减少给药次数是可行的。庆大霉素等氨基糖甙类抗生素局部注射吸收差,为了保持血中有效浓度,没有必要减少每次投药剂量,但由于排泄迟延,有必要延长用药间隔时间1.5以上。在宿主抵抗力正常的情况下,细菌受到一次打击后,生长繁殖需要4~6h,加上给药后老年人血中

药物浓度较高,维持作用时间较长等因素,所以适当延长用药间隔时间是必要的。

参 考 文 献

1. 戴德银:人民军医 1987; 328(2):80
2. 岛田馨:临床と研究 1988; 65(1):100
〔日〕
3. 稻松孝思:最新医学1989; 44(5):1059
〔日〕
4. 戴德银:中国医院药学杂志1986; 6(2):22
5. 戴德银:中国医院药学杂志1987; 7(5):202
6. 戴德银:药学通报 1987; 22(5):295
7. 佐藤秩子:最新医学 1989; 44(5):945
〔日〕
8. 何恩福:四川省卫生管理干部学院学报 1987; 6(1)67

利福平的多种治疗用途

外科 陈荣山 马永奎 纵斌
解放军205医院 药械科 刘玉英

利福平是一种半合成抗生素,自问世以来广泛用于治疗各种结核性感染疾病,近年来陆续发现它在治疗上还有多种治疗用途,现综述如下:

一、利福平治疗褥疮

何国素⁽¹⁾采用利福平治疗褥疮20例,Ⅱ期5例,Ⅲ期15例,疗程最短5天,最长35天,平均14.9天。方法:Ⅱ期褥疮用2%碘酒烧灼褥疮创面1~2次,待干后涂利福平粉于患处,暴露患面,每天涂2~3次,3~4次痊愈。Ⅲ期褥疮用2%碘酒烧灼创面2~3遍,干后涂利福平粉,无菌纱布包扎,每天换药1~2次,2~3周痊愈。

二、利福平和TMP治疗慢性前列腺炎

吴天麟⁽²⁾用利福平和TMP治疗慢性前列腺炎26例,其中有22例曾使用过复方新诺明、氨基糖甙类抗生素等无效。用法:每晨服利福平300mg、TMP100mg,每晚服利福平600mg、TMP200mg,共15天。然后改为每晚服利福平600mg、TMP200mg15天,以后则每晚服利福平300mg、TMP100mg90天,全疗程120天。结果21例治愈,3例好转,2例无效。治愈率80.7%,认为利福平的细胞穿透力强,在前列腺内可达很高杀菌浓度,TMP在前列腺内浓度至少比血浆浓度高3倍,两者合用可提高疗效。

三、利福平治疗小儿细菌性痢疾

国内顾氏对80例各型小儿细菌性痢疾用