

·药物评价·

氨基糖甙类抗生素用药方案研究进展

解放军总医院临床药理研究室 (北京 100853) 孙昕

自1944年链霉素问世以后,几十年来,有关氨基糖甙类抗生素的筛选、作用机理、生理学特性、结构改造和临床应用引起医药界的兴趣。氨基糖甙类抗生素是广谱强效抗生素,但因耳、肾毒性较大,故限制了它的应用。近年通过对用药方案的研究,发挥其抗菌优势,降低不良反应,使这类药物展示了良好的应用前景。

一、氨基糖甙类抗生素的抗菌特点

氨基糖甙类抗生素抗菌谱广,对许多G⁺、G⁻菌以及结核杆菌具有抗菌作用,尤其对G⁻菌具有强大的抗菌活性。庆大霉素、妥布霉素、西梭霉素、阿米卡星及奈替米星等各种需氧G⁻菌如大肠埃希氏菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属等具有高度抗菌活性。此外,对沙雷氏菌属、不动杆菌属、布氏杆菌属、沙门氏菌属、痢疾志贺氏菌等也具有抗菌作用。对G⁺球菌如淋病奈瑟氏菌、脑膜炎奈瑟氏菌等的作用较差。金黄色葡萄球菌包括β-内酰胺产生株则对氨基糖甙类甚敏感。氨基糖甙类对各型链球菌作用微弱,肠球菌对其多数耐药^[1]。

近年来由于细菌耐药性逐年增高,使这类药物广泛应用受到限制。据报道^[2],受试菌对链霉素的敏感率为31%,对庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素的敏感率在70%以上,其中阿米卡星的敏感率最高,达80%,但也呈现不同程度的耐药性。细菌对这类药物耐药的机理主要是产生了氨基糖甙钝化酶。阿米卡星具有对各种氨基糖甙钝化酶稳定的特性,对卡那霉素、庆大霉素、妥布霉素耐药菌株仍有良好的抗菌活性,且耳、肾毒

性较低,因此,目前主要用于对庆大霉素耐药的各种杆菌(包括绿脓杆菌)感染,有效率达80%。妥布霉素对绿脓杆菌有高效,但不耐酶。尽管如此,它与庆大霉素仍可作为治疗G⁻杆菌严重感染的首选药物。由于妥布霉素与庆大霉素呈完全交叉耐药,所以对于用庆大霉素治疗失败的病人,应改用阿米卡星^[1]。奈替米星是目前临床应用氨基糖甙类中耳、肾毒性最低的品种,它对庆大霉素和妥布霉素耐药菌株抗菌活性很强。

氨基糖甙类口服后的吸收量不到给药量的1%。肌注后迅速吸收,符合一级动力学过程,血药浓度高峰(C_{max})在给药后0.5-1h到达,氨基糖甙类药物与血清蛋白很少结合,大多低于10%,在组织中广泛分布。血浆消除半衰期在1.7--2.8h之间。

二、氨基糖甙类抗生素的新品种

氨基糖甙类抗生素的主要品种见附表。

目前国内外的研究工作主要集中在降低耳、肾毒性及解决耐药性问题上。近年来,新品种的开发方向为高效、低毒的药物^[3]。如核糖霉素是氨基糖甙类中毒性较低的。小诺霉素比庆大霉素、妥布霉素等杀菌力强,作用迅速,血药浓度高,内脏分布好,耳肾毒性小。达地米星不仅具有高度的抗菌活性,更重要的是具有毒性低、耐受性较强的特点。它尤其对氨基糖甙类耐药菌株或对这类药物不敏感的菌株抗菌作用好。另外其耳、肾毒性极低。在达地米星与其它氨基糖甙类的对比试验中,已揭示它诱导与庆大霉素产生相同数值的酶尿所需剂量为庆大霉素剂量的50倍以上,且对肾实质损害也有同样

的剂量,因此,与其它抗生素联用时不会发生任何有害反应。异帕米星^[4]当血浓度 $\leq 12.5\mu\text{g/ml}$ 时,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产气肠杆菌、奇异变形杆菌、摩根氏变形杆菌的抑制率均达100%,对粘质沙雷氏菌、普通变形杆菌、绿脓杆菌也有显著的抑制作用,可用于治疗对庆大霉素有耐药性的疾病,耳、肾毒性低于阿米卡星和庆大霉素。阿贝卡星^[5]与其它氨基糖甙类相比,对源于葡萄球菌的各种非活化酶均极稳定,且对临床上缺少有效治疗药物的甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)抗菌活性强,其抑菌活性在氨基糖甙类中最好。其毒性比地贝卡星有所改善。

三、氨基糖甙类一日一次给药方案初探

(一)一日一次给药方案可提高抗菌活性
为使氨基糖甙类抗生素在临床上发挥更好的疗效,降低毒、副作用,探索合理的给药方案已成为重要课题。

1. 日剂量不变,减少给药次数。因一次性较大剂量可造成一个较高的 C_{max} ,可保证最大的药效。从药效学的观点看,氨基糖甙类峰浓度越高,杀菌作用越强。实验证明^[6],量-效关系与 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比值和临床疗效成比例地增高。即当MIC固定不变时, C_{max} 越高, $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比值越大,临床疗效越好。据报道,阿米卡星MIC不变,一次给药 C_{max} 增大,则 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比值增高;当 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比值达到8—10时,对G⁻菌感染有很好的疗效,临床治愈率极高;比值 >6 时,临床治愈率为80%;比值 <6 时,临床治愈率 $<70\%$ 。由此可见,氨基糖甙类一日给药一次,可增高 C_{max} , $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比值也相应增大,提高杀菌率,从而提高临床疗效。

2. 氨基糖甙类对G⁺和G⁻菌的抗生素后效作用(PAE)有明显的浓度依赖性。Isaksson用细菌ATP荧光分析法专门研究了氨基糖甙类对大肠杆菌的PAE,发现所研

究的四种抗生素(阿米卡星、庆大霉素、奈替米星和妥布霉素)具有明显的PAE,并呈浓度依赖性。如奈替米星在0.5、1、2、8mg/L时,其PAE分别为1.0、2.4、3.9、6.1和7.1h。因此,一日一次给氨基糖甙类可造成一个较高的 C_{max} ,从而产生很长的PAE。处于PAE下的细菌明显地更易受到人体白细胞的吞噬,更利于提高杀菌率。

(二)氨基糖甙类一日一次给药可降低耳、肾毒性

1. 在耳毒性方面,Francesco Banonte等研究分析阿米卡星对听觉损伤的临界剂量为150mg/Kg/日。一日一次给药比分次给药有减少损害的趋势^[9]。S.H.Powell等用妥布霉素一日一次给药治疗52名有囊性纤维化的患者,尽管 C_{max} 为40mg/L,但用药十天后肌酐清除率或听觉均没有改变。据报道,一日一次给药,虽可致较高的峰浓度,但对听神经功能无明显影响。妥布霉素一日一次给药,平均血清浓度几乎是通常水平的四倍,当测试频率为8000Hz时,听神经的敏感性没有改变,甚至在频率达到20000Hz时,听神经的临界值也没有改变^[10]。氨基糖甙类引起耳毒性的机理是复杂的,不只是药物在耳外淋巴液中蓄积的结果,它还受药物的体内过程、一日总量及治疗间隔时间的影响,而与每次给药量关系不大。通过非肠道给药,氨基糖甙类很快分布于血液中并透入耳内、外淋巴液中,此为缓慢渗透过程,所以耳毒性可以解释为氨基糖甙类在内耳液中的高浓度和蓄积的结果。每日分次给药使谷浓度维持一个较高的水平,从而易使药物在内耳中蓄积,产生毒性。而一日一次给药使谷浓度降低到最低水平,不易产生蓄积,减少毒性^[3]。因此,一日一次给药,不增加氨基糖甙类潜在的耳毒性。

2. 氨基糖甙类一日一次给药可降低药物在肾皮质内的积蓄浓度。Verpooten G. A.等调查了庆大霉素和奈替米星给药方法

对人类肾皮质内药物蓄积的影响。一次快速静滴或24h持续静滴庆大霉素4.5mg/Kg或奈替米星5mg/Kg。快速静滴患者肾皮质内庆大霉素和奈替米星浓度各为103.2±36.3和137.4±34.6ug/g,持续静注患者肾皮质内庆大霉素和奈替米星浓度各为158.1±52.9和178.5±21.8ug/g。由此可见,同样的药量,一次快速静滴比持续静滴在肾皮质中的药物浓度要低,从而可推测,氨基糖甙类一日一次给药比分次给药在肾皮质中积蓄浓度低,而肾毒性与肾皮质内药物积蓄浓度密切相关,故一日一次给药可将低肾毒性。

(三) 推荐的给药方案

将肾功能正常的成年患者使用的日剂量以一次性给药。如阿米卡星30—45mg/Kg/日肌注;也可溶于少量的输液中0.5—1h内输入,但静滴速度不宜过快,以免引起神经肌肉接头阻滞作用。庆大霉素3—4.5mg/Kg/日肌注;静滴剂量与肌注相同。用5—10%GS或5%GNS 50—100 ml稀释后20—30分钟内滴完;口服240—640mg/日。妥布霉素3—4.5mg/Kg/日,病情特别严重者可增至4—6mg/Kg;静滴用同样剂量0.5—1h内滴完或缓慢静注。西梭霉素4—9mg/Kg/日静滴。肾功能减退及老年、儿童患者用量需根据具体情况调整。

三、联合用药方案

氨基糖甙类抗生索的作用机理是影响菌体蛋白质合成的全过程,导致蛋白质合成异常并阻碍已合成蛋白质的释放,从而使细菌细胞膜通透性增加,细胞内钾、腺嘌呤核苷酸、酶等外漏,致细菌死亡。此类药物对静止期细菌的杀灭作用较强,为一静止期杀菌剂^[11]。

(一) 与β-内酰胺类抗生素联用

β-内酰胺类作用于细菌细胞壁,导致其缺损,易于氨基糖甙类渗入菌体内起到杀菌作用。两者合用可起到协同或累加作用及协同

的PAE,有利于严重感染或混合感染的治疗,还可减少各自的用量,降低氨基糖甙类的不良反应。但某些具有一定肾毒性的头孢菌素类如头孢噻吩与氨基糖甙类联用可增加肾毒性,故应慎用。

(二) 与大环内酯类抗生素联用

大环内酯类抗生素属快效抑菌剂,可抑制细菌繁殖使其处于静止期,从而利于氨基糖甙类发挥作用,两者合用产生协同或累加效果。大环内酯类主要对G⁺菌、某些G⁻菌、支原体等有较强活性,两者合用抗菌谱扩大,抗菌活性增加,对于混合感染是有效的。

(三) 与万古霉素联用

万古霉素抑制细菌细胞壁蛋白质合成,使细胞壁缺损,有利于氨基糖甙类渗入菌体内。它对肠球菌有强大抑制作用,与庆大霉素、妥布霉素或阿米卡星等联用有协同杀菌作用。

总之,氨基糖甙类一日一次给药可增加其抗菌效能,降低耳、肾毒性,且用药简便,容易被医护人员和患者接受。氨基糖甙类与β-内酰胺类、大环内酯类、万古霉素等联用,可产生协同或累加效应,使其能在抗感染领域内更好地发挥作用。由此可见,氨基糖甙类抗生素仍具有很好的应用前景,应给予足够的重视。

附表 氨基糖甙类维生素的主要品种

链霉素	Streptomycin
大观霉素	Spectinomycin
卡那霉素	Kanamycin
新霉素	Neomycin
庆大霉素	Gentamicin
阿司米星	Astromicin
异帕米星	Isepamicin
小诺米星	Micromicin
奈替米星	Netilmicin
西梭米星	Sisomicin
达地米星	Dactimicin
阿米卡星	Amikacin
阿贝卡星	Arbekacin

布替米星	Butikacin
地贝卡星	Dibekacin
晋匹卡星	Piopikacin
去氧羟丁胺卡那霉素	Habekacin
核糖霉素	Ribostamycin
妥布霉素	Tobramycin

参考文献

1. 戴自英. 临床抗菌药理学. 1985年版
2. 聂星湖等. 中国医院药学杂志 1992, 12(7): 305
3. 唐永华. 医药导报 1991, 10: 29
4. 芦金荣. 药学进展 1990, 1: 57

5. 笠井隆夫等. 国外医药抗生素分册, 1992, 3: 205
6. Richard D. Moore, et al., THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 1987, 155(1): 93
7. Yourassowsky E, et al. Chemotherapy, 1990, 36: 1
8. 李显志等. 国外医药抗生素分册, 1990, 11: 439.
9. Francesco Baraonte, et al. Chemotherapy, 1990, 36: 41
10. Povel S. H., et al., THE JOURNAL OF INFECTIONS, 1985, 47(5): 918
11. Verpooten Gert A, 1989 45(1): 22

酚妥拉明在脏器衰竭中的应用

湖南省煤炭二处医院 (新化 417600) 李典云

酚妥拉明为 α -受体阻滞剂, 有血管舒张作用⁽¹⁾。临床上用于雷诺氏病、手足发绀等疾病。近年来对酚妥拉明药理作用的深入研究表明, 在脏器衰竭(MOF)中应用最为广泛。酚妥拉明可直接降低入球小动脉张力⁽²⁾。它能使心衰病人的血流动力学明显改善, 降低肺毛细血管楔压, 明显改善左室血液动力学, 降低毛细血管阻力而减轻后负荷, 使心输出量增加, 心脏指数升高, 解除心衰时胰岛抑制作用。故对各种疾病引起的急性慢性左右心衰、脑、肾、肺衰、冠心病及高血压、心肌梗塞等疾病有明显的效果⁽³⁾。现结合近期有关文献综述如下。

一、治疗多脏器衰竭

据李典云报告⁽⁴⁾治疗20例病人, 除2例男性老年四个脏器衰竭无效死亡外, 其余18例均奏效。总有效率90%。疗法: 酚妥拉明10mg加5%GS200ml, iv gtt, qd, 使用4—7天后心肾呼吸衰竭得到控制。

三、治疗重症肺心病并呼吸衰竭

据牟海会报告⁽⁵⁾治疗32例, 结果显效

20例; 有效10例; 无效2例。疗法: 用酚妥拉明10mg加入10%GS100ml中缓慢静滴。1日1次, 每7次为1个疗程。

四、治疗病毒性肺炎合并中毒性脑病

据王金芳报告⁽⁶⁾治疗1例, 用10%GS50ml加酚妥拉明10mg, 16滴/min, iv gtt 1h之后, 安静入睡, 面红、肢温、排便排气、血压回升, 肺部罗音减少。

五、治疗双心病心衰(CHF)

据王传博报告⁽⁷⁾治疗32例, 结果: 显效16例, 有效14例, 无效2例, 总有效率97%。疗法: 用酚妥拉明10mg加入5%GS中缓慢静点, qd, 7天为1疗程。

六、治疗小儿重症肺炎并CHF

据贡佳磊报告⁽⁸⁾治疗36例, 结果治疗组死亡1例, 病死率2.8%; 对照组死亡6例, 病死率18.3%。比较两组结果, 对测定结果进行统计学分析, 表明酚妥拉明对缓解呼吸困难、纠正心衰、肺部罗音消失及缩短总疗程均明显优于对照组($P < 0.01$)。疗法: 用酚妥拉明0.5—1mg, 加入10%GS20ml中静脉