

是硫氮萘酮短期治疗, 对许多雷诺氏现象的缓解有显著的作用, 且副作用不常见。但是有关作用的部位、量效关系以及长期治疗等问题尚待进一步的临床研究。

结 语

钙拮抗剂是主要作用于心血管系统的一类结构多样、作用机制复杂的药物。它的临床效应是由直接作用和通过自身调整反射平衡表现出来的。虽然钙拮抗剂已广泛运用于临床的多种疾病, 但是有关其分子水平的作

用机制尚不十分清楚, 致使现有的各类制剂缺乏一定的特异性, 副作用较多。因此, 目前进一步的工作是从分子水平探讨钙拮抗剂对各类组织、器官的病理生理作用机制, 确定其作用的精确细胞内定位, 以便发展新的药物, 具有对特异细胞类型的高选择性, 调整不同组织、器官的功能, 这对控制临床多种疾病会有更好的治疗效果。

(参考文献26篇略)

β -内酰胺抗生素的联合应用

Barriere SL (美国, 加利福尼亚大学洛杉矶医学中心药局和传染病科)

临床上常常采取两种或两种以上的抗生素联合给药方式, 以扩大抗菌谱和防止细菌产生耐药性。在治疗严重感染和免疫功能缺陷病人时, 联合用药的协同作用尤其重要。 β -内酰胺抗生素联用时的协同作用已在革兰氏阴性细菌感染特别是嗜中性粒细胞减少病人的治疗中得到证实。对于绿脓杆菌引起的非嗜中性粒细胞减少的严重感染患者, 由于药物协同作用的缘故, 治愈率也得到了显著的提高。临床通常是将几种作用机制不同的药物联用。如 β -内酰胺类(包括青霉素类、头孢菌素类及相关的药物)与氨基糖甙类联用。其可能的作用机制为: ①其中的某一种药物抑制了 β -内酰胺酶, 其它的发挥抗菌作用; ②几种药物作用部位虽不同但类似, 结果对细菌细胞壁可产生连续性或累加性的抑制作用。

β -内酰胺抗生素联用具有一定的协同杀菌作用而无氨基糖甙类那样的肾脏毒性及第八对颅神经损害等优点。目前临床曾用来治疗某些严重感染。本文仅对近年来 β -内酰胺抗生素联用时体内外抗菌活性、药代动力学的相互影响及临床应用等方面的报道作一概述。

体外抗菌活性 β -内酰胺抗生素主要用于抗革兰氏阳性细菌如B族链球菌、肠球菌和葡萄球菌等, 而对革兰氏阴性细菌几乎没有作用。B族链球菌和肠杆菌属(如大肠杆菌)是新生儿脓毒症和脑膜炎的主要致病菌, 可考虑羧羟酰胺菌素(Moxalactam)与氨苄青霉素联用, 以增大抗菌谱。

第三代头孢菌素对葡萄球菌的作用较弱, 应考虑与其它抗生素联用以增强抗菌活性。特别是在治疗嗜中性粒细胞减少病人的感染时更应考虑联用。已进行联用试验的有头孢氨噻肟(Cefotaxime, CTX)与氧咪苄青霉素(Azlocillin), CTX与磺唑氨苄青霉素(Mezlocillin, MZPC), 羧羟酰胺菌素与MZPC, 头孢哌酮(Cefoperazone, CPZ)与氧哌嗪青霉素(Piperacillin, PIPC)。这些药物联用对大约50%的金葡菌分离菌株有协同抗菌作用。头孢去甲噻肟(Ceftizoxime, CZX)与MZPC或CTX与氧咪苄青霉素联用对肠球菌有协同作用; 但羧羟酰胺菌素与MZPC联用则无协同作用, 这可能与羧羟酰胺菌素本身的抗菌作用弱有关。肠道革兰氏阴性细菌通常对 β -内酰胺抗生素极为敏感。若

β-内酰胺抗生素联用对肠道细菌的协同作用已在约1/3~1/2分离出的菌株中得到证实；但也发现有5%~15%的菌株有耐药性。

在所有的革兰氏阴性细菌中，最需要联合用药治疗的是绿脓杆菌。β-内酰胺抗生素已联合应用于绿脓杆菌性疾病的治疗。如PIPC与CTX，CPZ与羧羟酰胺菌素；头孢噻甲羧肟（Ceftazidime）与羧苄青霉素（Carpenicillin, CBPC）、羧噻吩青霉素（Ticarcillin, TIPC）、PIPC或氧唑苄青霉素；羧羟酰胺菌素与CBPC或TIPC。但从对已分离出的绿脓杆菌菌株的作用来看，联合给药时仅对10%~25%的菌株有协同作用；而有2%~5%则显拮抗作用。CZX与氧唑苄青霉素联用对杀灭引起的封闭空间感染的绿脓杆菌则无效，这与体外缺乏协同作用有关。从整个试验结果看，β-内酰胺类联用体外抗绿脓杆菌的作用较β-内酰胺与氨基糖甙类联用为差。

体内协同抗菌作用 近年来常采用血清杀菌滴定分析法（SBA）评价和预测抗生素单用或联用时抗菌效果。SBA法已在健康志愿者身上用来比较β-内酰胺抗生素单用或联用时的抗菌活性。

曾有报道，羧羟酰胺菌素（钠盐）按体重30mg/Kg；PIPC（钠盐）按体重600mg/Kg分别单用或联用，由静脉给予受试者，每周给药1次。给药12小时后多次采集血浆或血清，测定血浆（或血清）药物浓度及对大肠杆菌、肺炎杆菌和绿脓杆菌分离菌株的抗菌活性。结果表明，两种药物联用时对大肠杆菌和肺炎杆菌的作用稍有提高；对绿脓杆菌则有协同作用。所得数据经统计学处理发现，两种药物联用时对动力学的改变是显著的。其作用机制认为是羧羟酰胺菌素抑制了β-内酰胺酶的活性，而使PIPC发挥杀菌作用。Standiford等比较了CPZ（钠盐）2g，MZPC（钠盐）5g单

用和联用时对金葡菌、大肠杆菌、克雷白氏肺炎杆菌和绿脓杆菌分离菌株的杀菌活性。结果表明，两药联用对金葡菌和绿脓杆菌有相加作用；对大肠杆菌和克雷白氏肺炎杆菌的作用则很弱。Murillo等分别或联合给病人以头孢噻吩（Cephalothin）、庆大霉素和TIPC。血清SBA在给药1小时后进行。两种β-内酰胺抗生素联用对金葡菌、大肠杆菌和绿脓杆菌的作用等于或优于β-内酰胺与氨基糖甙抗生素联用组，对克雷白氏肺炎杆菌的作用则较差。

氨基噻肟单胺菌素（Aztreonam）是第1个用于临床的单环内酰胺抗生素，具有较强的抗菌活性和较广的抗菌谱。对包括绿脓杆菌的需氧革兰氏阴性杆菌有卓越的作用，而且对β-内酰胺酶稳定。对厌氧菌和革兰氏阳性细菌几乎无抗菌作用。氨基噻肟单胺菌素与PIPC、羧羟酰胺菌素、CTX和CPZ联用对50%革兰氏阴性细菌分离菌株有协同作用，特别是对绿脓杆菌的作用较强。

氨基杀菌素（Amdinocillin, MPC）不象传统的青霉素优先作用于细菌细胞内青霉素结合蛋白PBP₁和PBP₃，而是作用于PBP₂。由于作用的部位不同，MPC体内外与其它β-内酰胺抗生素常常起协同作用，但对革兰氏阳性细菌和沙雷氏菌、吡喹阳性变形杆菌和绿脓杆菌则无协同作用。近年来，由于广谱高效的第三代头孢菌素单用时就具有强的活性，使MPC与其它药物的联用受到了限制。

头孢菌素代谢物：头孢噻吩（Cephalothin）、头孢匹林（Cephapirin）和CTX在体内均转变成去乙酰基衍生物。这些代谢物的抗菌活性相当于母体化合物的1/16~1/4。近来一些研究证实，代谢物与母体化合物对某些细菌具有协同作用。如头孢噻吩和头孢匹林与它们各自的代谢物对各种肠道菌和金葡菌有协同作用；CTX与其代谢物对脆弱拟杆菌有协同作用，但对绿脓杆菌

和肠球菌则无协同作用。

拮抗作用 部分 β -内酰胺类抗生素能够诱导细菌产生 β -内酰胺酶，特别是CFX。其它药物与CFX联用时产生拮抗作用，体内外已反复得到了证实。易产生 β -内酰胺酶的细菌是肠杆菌属、灵杆菌和绿脓杆菌。 β -内酰胺酶不仅可以水解用诱导物CFX试验对酶不稳定的药物，而且可作为一种屏障阻止药物进入靶蛋白，这后一种作用称为“捕集效应”它可能是那些对酶稳定的药物与CFX联用时也会产生拮抗作用的原因。CTX体外发现也能高度的诱导细菌产生 β -内酰胺酶，但体内还没观察到这种作用。临床应尽可能避免与这些容易诱导细菌产生 β -内酰胺酶的药物联用。

对体内动力学的影响 由肾小管分泌清除的药物如CTX与氧咪苄青霉素联用时，体内消除变慢；而由肾小球滤过清除的药物羧基氧酰胺菌素与氧咪苄青霉素或PIPC联用时，体内的清除仅受到轻微的影响。MZ-PC与苯唑青霉素联用时，肾功能不全的病人后者的清除率显著下降。头孢噻吩与MPC联用时，虽未发现动力学有显著的改变，但由于两种药物都是由肾小管分泌清除的，用量太大会导致其中的一种或两种在体内的分布发生改变。氨基羧单氨基菌素与头孢环己烯(Cephadrine)、乙氧萘青霉素(Nafcillin)联用时，动力学无显著的改变。羧基氧酰胺菌素与氧咪苄青霉素联用时，前者的肾清除率轻微下降，生物半衰期变长，后者则无影响。CTX与氧咪苄青霉素或MZPC联用时，CTX的肾清除率显著下降，体内分布容积变小。由于 β -内酰胺类抗生素的毒性与用量之间无显著的相关性，给予高的剂量维持较高的血药浓度，使AUC增大对治疗可能是有益的。两种 β -内酰胺类抗生素联用时，由于相互影响使清除率降低，用量减

少25%是可行的，但这还需要通过大量的临床实践进一步的验证。

临床试验 由于研究者采用的试验方法不同，解释的尺度和角度不同，病人的个体情况亦有差异，仅从目前的报道对 β -内酰胺类抗生素联用时的确切疗效还难下结论。但大部分作者认为，对伴有粒细胞减少的感染患者，联用效果较好。对于绿脓杆菌感染，不管粒细胞是否减少，均需联合给药。

多重感染多见于长期或反复应用多种抗生素治疗的患者。有人把 β -内酰胺类抗生素联用组与 β -内酰胺-氨基糖甙联用组作了回顾性比较，除了最近有关羧基氧酰胺菌素与PIPC或TIPC；羧基氧酰胺菌素与丁胺卡那霉素或妥布霉素联用有一些例外的报道外，两组之间造成多重感染的机会和程度没有显著的不同。长期给予抗生素治疗是造成多重感染和持久性粒细胞减少的重要原因。

结语 治疗有免疫功能缺陷的患者， β -内酰胺类抗生素联用与 β -内酰胺-氨基糖甙抗生素联用之间没有不同。治疗绿脓杆菌引起的感染， β -内酰胺-氨基糖甙抗生素联用疗效更好。但随着抗绿脓杆菌高效价的新型 β -内酰胺类抗生素（如头孢噻甲羧肟等）的出现，可取代 β -内酰胺与氨基糖甙抗生素联合疗法。对氨基糖甙抗生素的毒性有危险或原先已有肾脏或第八对颅神经损害的患者则需 β -内酰胺类抗生素联用治疗。

β -内酰胺类抗生素联用时协同作用的程度和对人体潜在的损害尚需进一步的研究和通过临床实践确证。

(参考文献67篇略)

[Clinical Pharmacy《临床药理学》,5(1): 24~33, 1986: (英文)]

刘泉林节译 杨济秋校