

性动力学的特性,当小剂量应用达到亚治疗水平的血浆浓度时其半衰期约为10~15小时;而较高剂量达治疗水平时,因酶的消除过程达饱和现象,其半衰期可大为延长,且可因人而异。本品的血浆清除率约为20ml/小时。

本品经肝脏羟化后的代谢物约75%以上以5-(对位-羟基苯)-5-苯乙内酰胺或其与葡萄糖醛酸结合的形式经尿中排泄;极少部分(约2%)以原形排泄。

**四、药物动力学的临床意义** 综观上述,苯妥英钠药物动力学知识对投药成功与否具有十分重要的临床意义:

1. 尽管本品口服吸收完全,但还存在生物利用度的问题;其生物利用度不仅因人而异,且可受不同剂型和不同赋形剂等的影响。

2. 本品为一种很强的肝药酶诱导剂,对其本身或对其他某些药物均存在相互影响的问题;尤其是本品与华法令、类固醇、抗风湿剂、强力霉素及三环类抗抑郁剂等并用时均有代谢相互影响,可能的后果是影响药物的稳态浓度或改变治疗效应。

3. 本品的血浆蛋白结合率高,若稍改变其结合程度(结合率降至80%以下)将产生很大的影响;即在血浆总浓度不变时,由于药物游离型和结合型的相对平衡发生改变,病人即可出现中毒症状。

4. 本品到达治疗剂量时,在肝脏中被羟化的程度即达饱和极限;因而在小剂量应

用时表现出一级动力学过程,而达到治疗水平以上时却转变为零级动力学过程。根据这一特征,为使血药浓度按同一比例升高,就应延长给药间隔时间和相应减少给药剂量。有必要根据血药浓度,调整最佳的给药方案。

#### 主要参考文献

1. Charles R. et al; Modern Pharmacology, 1982; P 246
2. Aust. J. Pharm, 1984; 65 (773): 623
3. Mertindale; The Extra Pharmacopeia, 28th Edition, 1982; p1241
4. Gugler R. et al; Clin pharm Ther, 1976; (19): 134
5. Tyrer J. et al; Brit Med J, 1969; (4): 271
6. Jung D. et al; Clin pharm Ther, 1980; (28): 478
7. Kaneko S. et al; Brit J Clin phart, 1979; (7): 624
8. Knott C. et al; Brit Med J, 1982; (284): 13
9. Heoper W. D. et al; Clin Pharm Ther, 1974; (15): 276
10. Conarb G. J. et al; J Pharm Sci, 1971; (60): 1641
11. Arnold K. et al; Clin Pharm Ther, 1970; (11): 121
12. Allen J. P. et al; Clin Pharm Ther, 1978; (24): 46
13. Andoh B. et al; Brit J Clin Pharm, 1980; (9): 282

## 头孢菌素类抗生素在外科预防中的作用

Tohn E. Connors等(美国,肯塔基大学药学院)

边友珍译 张紫洞校

**提要:**在许多外科手术中预防术后的伤口感染,头孢菌素类抗生素已成为首选的药物。目前在美国已销售有十八种不同的头孢菌素类抗生素,还有数种正在进行研制。其中十种最近已为美国食物药品管理局批准,可作为注射用的外科预防药(表1)。许多新的第二代、

第三代头孢菌素在外科预防作用的介绍还很混乱,有待于继续澄清。本文试图对预防的基本概念作一简略综述,并阐明头孢菌素类抗生素在各种类型外科手术中的预防作用。

### 前 言

在三十年代后期和四十年代早期,首次应用预防性抗生素于外科手术。最初的报告介绍了磺胺药物的使用,接着是四十年代青霉素的使用。后来,在四十年代末和五十年代初又将链霉素和四环素用于预防,及至五十年代中期和六十年代,预防性的抗生素已广泛应用,而缺乏控制的临床试验引起了人们的忧虑。今天,预防用抗生素只能选择用于某些外科手术中,而且应用时间也有限制。

为有助于选择合适的预防用抗生素,并对报告伤口感染率获致某些标准,设计了一种方案对外科创伤根据其感染程度进行分类,亦即:清洁的、清洁——污染间的、污染的或化脓的。

表1 目前应用的头孢菌素类

第一代	第二代	第三代
*头孢噻吩 (Cephalothin)	*头孢孟多 (Cefamandole)	*头孢噻肟 (Cefotaxime)
*头孢匹林 (Cephapirin)	*头孢西丁 (Cefoxitin)	头孢羟羧氧 (Moxalactam)
*头孢唑林 (Cefazolin)	*头孢呋新 (Cefuroxime)	头孢哌酮 (Cefoperazone)
头孢拉定 (Cephadrine)	*头孢尼西 (Cefonicid)	头孢唑肟 (Ceftizoxime)
头孢氨苄 (Cephalexin)	*头孢雷特 (Ceforanide)	*头孢曲松 (Ceftriaxone)
头孢克罗 (Cefaclor)		头孢他啶 (Ceftazidime)
头孢羟氨苄 (Cefadroxil)		

\*注射用头孢菌素目前美国已批准用于手术预防。

### 外科创伤的类型

清洁的创伤是在理想条件下完成有选择的外科手术,手术技术是不间断的。伤口并未侵染到体内含内生菌丛的区域,如口腔腔或消化道、泌尿生殖道和呼吸道。另外,

伤口很少流液,并且基本是关闭的(缝合材料把伤口筋膜连筋膜、皮肤连皮肤地封闭起来)。例如,没有运用异物的疝修补及选择性的矫形手术。清洁的创伤平均感染率在5%以下。

清洁与污染之间的创伤是由于外科手术而侵染到体内含内生菌丛的区域所致。例如,阑尾切除术以及进入到结肠、未感染的胆道和阴道。这种类型也包括清洁的创伤而在手术技术中有较短的中断情况。这类创伤的预测感染率为10%。

污染的创伤所属的手术过程中会遇到急性的、不化脓的发炎或在无菌操作技术中有较长的中断。这包括新的外伤或从肠胃道有稠厚溢出物的情况。污染的创伤感染率为18~20%。

化脓的创伤发生于手术过程中遇到脓或某组织先前已被感染的情况下。这类包括老的外伤及内脏穿孔有关的伤口。此类创伤感染率高达30~40%,因此抗生素疗法可认为是治疗的而非预防性的。

### 其它影响预防的因素

除了有关各种外科手术技术的感染危险外,还有许多与病人和可能影响适当抗生素选择的治疗有关的许多因素。与病人有关的因素包括年龄、原有的糖尿病、营养不良、免疫缺陷、尿毒症、白血病、灼伤、肥胖症和休克。治疗因素包括应用皮质甾醇和其它免疫抑制的药物、放射疗法、异物和漫长的手术过程。

### 抗生素预防的目的

预防疗法的目的是为了防止在切开部位有内生细菌的生长和发展、因此也防止了感染。预防药物治疗并不意味着可以代替好的外科技术,细心的外科技术会有助于防止切开处受外生细菌的感染。应用抗微生物预防的基本原理会有效地帮助降低手术后伤口感

染到可接受的水平、同时也使药价维持在最低限度。这些原理阐述如下：

抗生素只能在感染危险性很大而用之有效时才能考虑使用。如上所述，估计危险要根据外科手术伤口的种类和有关病人及治疗的具体因素。如果手术中伤口感染发生率相当低，就不必用预防性抗生素。因为对于任何抗生素，不适当的使用可导致预防的失败、毒副作用、双重感染和耐药菌株的产生和选择。

预防外科手术伤口感染的抗生素的选择，应根据手术的部位和可能遇到的感染性细菌。不必使用药物去主动对付所有的细菌；抗微生物治疗方案只是为了使细菌总数明显降低就行了。当组织中含有细菌未达到每克 $10^5$ 的界限时，伤口一般不会感染。尽管一种异物的出现，如修复性的心脏瓣膜，会降低所需细菌的数目，即每克含 $10^2$ 细菌就能产生伤口感染。

抗生素应在手术前立即使用（手术前半小时到一小时肌注或静注，与麻醉剂的诱导同时进行），这样才能保证在最初手术切开时有足够的组织浓度。药物应用的剂量必须大得可以提供足够的组织浓度、并在长时间手术过程中应反复给药来维持整个过程的组织浓度。

最后，抗生素治疗必须在手术后24小时左右停止，以降低毒副作用的危险性、双重感染、耐药菌的产生，并尽量减少费用。然而，划为化脓一类的手术往往与感染有关，手术后一般需要治疗用抗生素5~10天。

### 头孢菌素类抗菌活性的范围

第一代头孢菌素对 $G^+$ 球菌包括耐青霉素酶的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌有良好的抗菌活性。另外，它们还对一些 $G^-$ 菌包括大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎杆菌和流感嗜血杆菌也有效。第一代头孢菌素在足够的浓度下不能通过血脑屏障，决不应用来治疗CNS感染。另外它们对结肠厌氧菌的效果也

很差。

第二代头孢菌素对 $G^+$ 菌尤其是金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的作用不如第一代。第一代和第二代头孢菌素对 $G^+$ 菌的抗菌谱是相似的，尽管第二代头孢菌素对大肠杆菌、肺炎杆菌和流感嗜血杆菌的抗菌活性有增强。头孢西丁是一个明显的例外，因为它对厌氧菌包括从结肠中分离出的脆弱拟杆菌有抗菌活性。头孢呋新是第二代头孢菌素中唯一能在CNS达到明显的浓度，并能用于治疗耐氨基青霉素和氯霉素的流感嗜血杆菌脑膜炎。头孢尼西和头孢雷特有较长的半衰期（分别为4.5和2.9小时），已可作单剂量的手术预防。

第三代头孢菌素对 $G^-$ 菌有较广的抗菌谱包括对肠杆菌属有优良的抗菌作用，然而对 $G^+$ 菌的作用却进而降低。头孢哌酮对绿脓杆菌有中度的抗菌活性，而头孢他啶则有高度的抗菌活性，但头孢羟羧氧是第三代中唯一对脆弱杆菌有中度抗菌活性的药物。头孢羟羧氧、头孢噻肟及头孢曲松在CNS内均能达到明显的浓度。头孢曲松具有头孢菌素类中最长的半衰期8小时。另外，头孢曲松和头孢哌酮有很高的蛋白结合率（分别为83~95%和82~93%）。

### 头孢菌素类预防作用的合理应用

头孢菌素类在外科预防上的应用可根据外科手术过程的类型进行评述。就新的抗生素在外科预防上的应用来说，Dipiro认为新的抗生素不能常规使用，除非有比较研究表明该新抗生素比已有的抗生素感染率低或者感染率相仿而价廉。新抗生素不应根据体外的抗菌活性或仅据假设的药动学优点而使用。

注射的第一代头孢菌素在美国批准用于外科预防的有头孢噻吩、头孢匹林和头孢唑林。这些抗生素有相似的抗菌谱、因此评价其预防效果时，它们可考虑为同类。第一代头孢菌素可选为几种外科手术过程中的预防

用药。头孢唑林作为首选用药、由于它肌注时痛减小、而且在三者中半衰期最长(1.4小时),这样它使手术前给药时间不那么紧迫,因而更显得重要。

### 心脏手术

抗生素预防作用似乎与手术后伤口感染的低发生率相关。对病人心肺进行前瞻性研究发现,头孢唑林和头孢唑吩的预防作用是等效的。对头孢唑吩和头孢孟多、头孢唑吩和头孢雷特所作的比较研究,发现在伤口感染率和心内膜炎的发生率均无明显的差别。当第三代头孢菌素头孢曲松和头孢唑林作比较时,如在开胸心脏手术那样,其感染并发症的发生率没有差别。

### 血管手术

在血管手术中需要有效的预防来防止发生移植感染。研究表明在腹部和肢体的血管手术中头孢唑林可发挥有效的预防。头臂的和颈动脉的手术中,常规的预防不能保证感染发生率较低。

### 神经手术

这些手术通常被划分为清洁的伤口。在颅骨切开术中涉及修复装置的移植,预防是必要的,但在常规选择的颅骨切开术中似乎是不必要的。在此类手术中,首选药是乙氧萘青霉素(Nafcillin),因为必须透入CNS、并且主要病原体是葡萄球菌。对于耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌成为难题时,万古霉素可作为替代品。少数的研究评价了头孢菌素类在这些手术中的作用。

### 矫形手术

矫形手术后的感染常与明显的发病率相关。用头孢唑林预防适用于带有异物移植的手术中,如人造关节等等。不放入移植物的选择手术一般并不需要预防,除非手术时间很长。一项前瞻性研究,对头孢孟多、头孢唑林和头孢西丁预防作用进行比较,发现在有效地修补关闭的大腿骨折时,虽然所有抗生素在肌肉中浓度相似,但头孢唑林在血清

和骨折部位血肿中的浓度更高些。

### 头和颈的手术

需氧菌和厌氧菌都是从这些手术复杂的感染中重新发生。预防适用于通过口腔或咽部粘膜的手术。第一代头孢菌素能耐青霉素酶的青霉素通常是首选的抗生素。

### 胃肠手术

预防性抗生素只需用于胃—十二指肠手术中,这些病人胃酸的产生和运动减少,胃酸和能动性是人体正常的防御机制部份,由于胃出口阻塞、溃疡、肿瘤或组胺的延长使用而受到干扰。第二类受体拮抗剂会增加感染的危险性。头孢唑林优于安慰剂,它是这些病例的首选药。少数研究比较各种头孢菌素的有效性。一项研究把头孢孟多与第一代头孢菌素头孢唑啉比较,发现术后伤口感染率无明显的差别。

胆的手术只有在危险性大的情况下才采取预防,如胆道阻塞、急性胆囊炎、无黄疸性普通管道结石和对70岁以上的老年病人进行手术。第一代头孢菌素对这个适应症有效,氨基甙类抗生素可作为适当的替代品。一项前瞻性多中心研究把外科手术前单一剂量的头孢曲松与四次剂量的头孢唑林进行比较,发现两组治疗中均未发现伤口感染。

对不穿孔的阑尾施行阑尾切除术,其感染率为6%,而穿孔的阑尾则为90%。最经常与感染的阑尾有关的微生物是大肠杆菌和拟杆菌属。比较头孢唑林(厌氧菌的覆盖很差)和氯洁霉素(厌氧菌的覆盖很好),对于坏疽或穿孔的阑尾病例,使用氯洁霉素后感染发生率就低得多。这说明抗菌的预防对坏疽或穿孔阑尾的手术应使用对厌氧菌有活性的药物,在这样情况下头孢西丁显出有效性。

结肠中一般含有大量的细菌,多至粪便重量的三分之一是细菌,其中大肠杆菌和厌氧菌(如脆弱杆菌)占优势。肠的机械清洗使用少渣饮食、导泻、灌肠或整肠冲洗,这常用作结肠直肠手术的准备。手术前口服抗

生素如新霉素和红霉素的使用也是为了减少结肠中菌体的数量。由于一些研究在手术前使用了口服抗生素,所以与头孢菌素类比较试验的评价是困难的。在接受口服抗生素的病人中进行比较研究结果,发现使用头孢噻肟和头孢唑林的伤口感染率是相似的。在比较研究头孢唑林、头孢西丁和头孢噻肟观察的结果也相似。许多研究表明,预防性应用具有需氧活性和厌氧活性差的抗菌剂,则厌氧感染发生率低。

### 妇产科

在剖腹产术分娩中,产妇的感染率是阴道分娩时的5~30倍。病人过早的膜破裂超过6小时或者是第一次剖腹,其感染的危险性很大,所以使用预防性抗生素很有好处,但是当病人经过了重复剖腹产,对此就不需要了。头孢唑林在剖腹产这种高度危险的情况中是有效的预防抗生素。头孢唑林与头孢西丁的比较研究,并未发现术后感染率有明显的区别,而另一项研究把头孢唑林与头孢羧氧比较,术后发热的发病率也没有区别。

当施行阴道的子宫切除术时不用预防抗生素,术后的感染率是30~60%。第一代、第二代、第三代头孢菌素的预防应用是相当有效的,它能降低感染率到允许的水平;不过第二代、第三代头孢菌素价格较贵,与第一代相比并没有显示出更为安全或更为有效的效果。

### 结 论

头孢菌素类已被广泛应用并在许多外科手术中是首选药物。这是由于它们的抗菌谱广和不良反应发生率低。与任何抗生素一样,选择头孢菌素作为外科手术预防一定要注意有效性、安全性和相当低的费用。除了头孢西丁在结肠/直肠手术中可能是一个例外,似乎没有多大理由使用第二、第三代头孢菌素。主张使用这些新抗生素必须加以抵制,除非有比较研究表明,使用它们后可使感染率降低,或者在较低费用下获得同样的有效性。

[Pharmacy International《国际药学》, 5(6): 142~145, 1986(英文)]

## 钙拮抗剂—治疗原发性高血压的新概念

MULLER FB等(瑞士,巴塞尔大学医院内科)

雷招宝节译 黄福昌校

在临床研究和高血压治疗中,钙拮抗剂已得到了更多的注意。在高血压病人中,钙拮抗剂具更强大的扩血管活性,因而促进了对它的研究。细胞内钙离子浓度对于增加血管平滑肌细胞张力是一决定因素。就调节平滑肌张力的所有神经激素和离子影响而言,游离钙为一焦点。尽管关于血管平滑肌细胞中膜受体和离子泵是如何影响慢通道钙流入的确切机理尚不完全清楚,但在原发性高血压的鼠及病人脂肪组织中观察到细胞内钙离子浓度增加。最近Erne等使用细胞内埋藏萤

光染料Quin-2的方法观察到已确诊的高血压病人的血小板中游离钙离子浓度增加(与血压正常的受试者比较)。他们还发现血小板细胞内游离钙浓度和收缩压、舒张压有密切关系。如果对人血小板的这些发现可外推至血管平滑肌细胞,那么这种密切的直接相关性提示:在高血压病人中血管阻力增高可能是细胞内游离钙浓度增加所致。推测此为大多数类型的原发性高血压的关键因素。

使细胞内游离钙浓度降低有几种可能途