

- 10 Damge C, Hillaire - Buys D, Puech R, et al. Diab Nutr Metab, 1995, 8:3
- 11 张强, 丁继军, 魏树礼. 北京医科大学学报, 1998, 30(3): 239
- 12 段明星, 乐志操, 马红等. 中国药学杂志, 1999, 34(1): 23
- 13 Puisieux F, Barratt G, Gouaraze G, et al. Polymeric micro - and nanoparticles as drug carriers. In: Dumitriu S. Polymeric Biomaterials, New York: Marcel Dekker Inc. 1994, 749
- 14 张志荣, 廖工铁. 中国药学杂志, 1994, 29(6): 323
- 15 修志龙, 齐冬健, 苏志国. 中国生化药物杂志, 1996, 17(4): 172
- 16 Sasaki H, Tei C, Yamamura K, et al. J Pharm Pharmacol, 1994, 46: 871
- 17 George CV chiou, Zhu Fang Shen, Yu Qun Zheng. J Ocul Pharmacol, 1990, 6(3): 233
- 18 George CV Chiou, Ching Yao Chuang, Min S Chang. Diabetes Care, 1988, 11(9): 750
- 19 吕敏, 王峰, 李颖等. 中国药学杂志, 1995, 30(1): 13
- 20 张文玉, 张路晗. 中国药科大学学报, 1997, 28(5): 275
- 21 李素霞, 邹立家, 张天民. 中国生化药物杂志, 1998, 19(3): 109
- 22 王静清, 洪升远. 国外医学·耳鼻喉科分册, 1994, 2: 79
- 23 陈春霞, 秦建华, 余伟均. 中国药理学通报, 1997, 13(6): 573
- 24 刘素筠, 张剑宇, 段秀兰等. 中华医学杂志, 1998, 78(2): 149
- 25 Bjoerk E, Edman P. Int J Pharm, 1990, 62: 187
- 26 Fusao K, Iwakawa S, Yamamoto N, et al. J Pharm Sci, 1994, 83(6): 863
- 27 Gansslen M. Klin Wochenschr, 1925, 4: 71
- 28 Wigley FN, Londono JH, Wood SH, et al. Diabetes, 1971, 20: 55229 Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK, et al. JAMA, 1993, 269(12): 2106
- 30 金方. 国外医学·药学分册, 1996, 23: 1
- 31 Shao ZZ, Li YP, Mitra AK, et al. Eur J Pharm Biopharm, 1994, 40(5): 283
- 32 Yamamoto A, Umemori S, Muranishi S, et al. J Pharm Pharmacol, 1994, 46(1): 14
- 33 Nishihate T, Okamura Y, Kamada A, et al. J Pharm Pharmacol, 1985, 37: 22
- 34 马鸣超, 王捷, 宋聚忠等. 中国生化药物杂志, 1997, 18(5): 217
- 35 马鸣超, 王捷, 宋聚忠等. 中国现代应用药学, 1997, 14(5): 7
- 36 Ryszka F, Caloch B, Dolinska B, et al. Biol Chim Feom, 1993, 132(6): 197
- 37 毛晓明, 梁秉文, 方世珍等. 中国药学杂志, 1995, 30(11): 660

(收稿日期: 1999-09-02)

Non - injectable Administrations and Dosage Forms of Insulin

Ying Xiao (Tianjin Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300140)

ABSTRACT This review offered a summary on the development of external Insulin in variety of dosage forms as oral preparation, ophthalmic preparation, nasal preparation, pulmonary preparation, rectal preparation and topical preparation.

KEY WORDS Insulin; Non - injectable; Administration and Dosage Forms; Absorption Accelerator

第四代头孢菌素——头孢匹罗

蒋 瑛 孟宪春

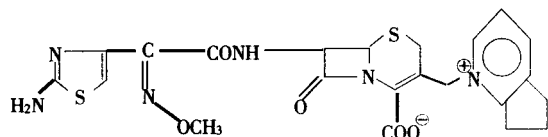
(天津市环湖医院 天津 300060)

摘要 目的:对头孢匹罗的特性进行简介。方法:对临床各类感疾病进行新药研究的综述及评价。结果:第四代头孢菌素头孢匹罗抗菌谱广,对细菌细胞膜的穿透力强,对β-内酰胺酶更稳定。结论:头孢匹罗是目前用于治疗重症感染和革兰阳性菌院内感染的有效抗菌药品。

关键词 头孢匹罗 第四代头孢菌素

头孢匹罗(cefpirome, CPR), 商品名 Cefrom, 别名 HR-810, 是由法国罗塞尔·尤克拉夫公司和德国 Hoechst (赫斯特) 公司共同开发研制的新的注射用头孢菌素, 于 1992 年在瑞典首先上市。

头孢菌素类抗生素是目前用于治疗感染性疾病的一种主要抗菌药, 已相继出现了第一至第三代产品, 第二代产品引入了肟基, 提高了对β-内酰胺酶的稳定性, 第三代头孢类提高了抗绿脓杆菌的活性, 延长了半衰期, 减轻了对肾脏的毒性, 现在又研制出第四代头孢菌素, 头孢匹罗是其中之一, 其抗菌活性的特点取决于其化学结构 7 位上连接有氨基噻唑和甲氧亚氨基, 3 位上连接有铵盐的环戊烯吡啶基, 结构如下:



这种结构在抗菌活性中起了重要作用, 这也是第四代头孢菌素的主要特征之一, 它可使头孢菌素与β-内酰胺酶亲

合力降低, 使药物对β-内酰胺酶更稳定, 可对细菌细胞膜穿透力更强, 这是具有四价铵盐的两性离子的特征, 而区别于第三代头孢菌素^[1]。

1 作用机制

细菌的细胞膜上特殊的蛋白分子, 能与青霉素类或头孢菌素类相结合, 是β-内酰胺类抗生素的作用靶位, 称为青霉素结合蛋白(PBP), β-内酰胺类抗生素与PBP结合后, 先引起细菌形态的改变, 最终导致细菌被杀灭^[2]。CPR与其它β-内酰胺类抗生素一样, 与PBP结合时, 才发挥出抗菌作用, 由于它的分子呈弹头样两性离子, 阳极在前, 而细菌外膜蛋白为阴极, 两者相互作用, 药物分子很快进入细菌体, 其快速通过的结果, 使药物在细胞质中达高浓度。CPR通过各种菌株的速率比第三代头孢菌素如头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶快的多, 而且由于与PBP独特的亲合力, 发挥出更强的杀菌作用^[1]。

2 抗菌活性^[3-5]

CPR的抗菌谱广, 对金黄色葡萄球菌在内的革兰阳性菌及含绿脓杆菌的革兰阴性菌具有抗菌活力, 对粪肠球菌也有很好的抗菌活力。CPR对大多数革兰阳性菌的MIC₉₀等于或小于16

$\mu\text{g/ml}$,其抗菌活性超过头孢他啶和头孢曲松(等于或大于 $16\mu\text{g/ml}$)。对革兰阴性菌的活性强,特别对大肠埃希菌、沙门菌、克雷伯杆菌其 MIC_{90} 等于或小于 $0.12\mu\text{g/ml}$ 优于头孢他啶和头孢曲松(等于或小于 $0.25\mu\text{g/ml}$)。对甲氧西林敏感的葡萄球菌作用增强, MIC_{90} 为 $0.5\mu\text{g/ml}$,对耐甲氧西林的金葡萄球菌 MIC_{90} 为 $32\mu\text{g/ml}$,对链球菌也有很强的活性,其 MIC_{90} 为 $0.025\sim 0.2\mu\text{g/ml}$,优于其他头孢菌素。对铜绿假单胞菌 MIC_{90} 为 $8\sim 16\mu\text{g/ml}$ 。在很多情况下CPR的活性均优于其他抗菌药物,并具有很强的稳定性。

3 药物动力学性质

CPR在胃肠道不能很好地吸收,因而只能在胃肠道外使用。药物动力学研究显示,12小时间隔用药具有合理性^[6]。这是每日2次用药的依据,注射剂量与药动学呈线性关系,半衰期与剂量无关,3~5日内每隔12小时用药一次,血液中不会出现蓄积。CPR只有7.7%~11.7%与血清蛋白结合^[7],且非浓度依赖性,由此表明,它在组织内主要呈游离型,分布容积为12~21L,血清半衰期为2h。在呼吸系统感染病人痰中药物浓度,静脉注射1g CPR,7小时后可达 $1.86\mu\text{g/ml}$ 。前列腺组织内的浓度6小时后可达 $6.56\mu\text{g/ml}$ 。对于脑脊髓未受损害的患者,CPR难于向脑脊液中渗透,静脉注射1g 2小时后,脑脊液的平均浓度为 0.5mg/L ,对于脓性脑膜炎患者,静脉注射2g 2小时后,脑脊液的浓度为 2mg/L ,随着患者的痊愈,CPR向脑脊液中的渗透减少^[4]。

与其他 β -内酰胺类药物一样,CPR在体内主要经肾小球滤过后,由肾脏排泄,24小时从尿中的排泄率为75%~85%,药物以原形排出。对肾病患者,半衰期延长,药物清除率降低,当肌酐清除率低于 50ml/min 时,这类病人应予以减少用量。

4 临床疗效

日本临床试验成人1705例,小儿457例,总计2162例的有效率为84%,其中各感染性疾病的有效率为:败血症、感染性心内膜炎86%,外伤、手术创面二重感染89%,呼吸道感染85%,尿道感染76%,肝、胆道感染85%,腹膜炎93%,妇科感染94%,小儿化脓性脑膜炎92%^[7]。

日本福田正高对100例难治性的病死率高的造血器官疾病并发感染的患者,每次用CPR 2g,AMK(阿米卡星)200mg 每日2次静滴,疗程3天以上。100例中,显效45例,有效27例,稍有效4例,无效24例,总有效率为72%^[8]。

上海瑞金医院用CPR治疗4180例重症监护中心菌血症病人,其有效率为97%^[9]。

荷兰12所医院中12个重症监护中心实验表明,CPR抑制80%的葡萄球菌和69%的肠球菌活性^[10]。

600名下呼吸道感染的病人,分别每日使用2g CPR或头孢他啶,其临床疗效相同^[11]。

Norrby RS等一组3761例世界范围的临床对照试验,全面观察了CPR的临床疗效及细菌学疗效,2335例应用CPR,1409例应用对照药,结果其有效率类似甚至优于所比较的 β -内酰胺类^[12]。

5 安全性

CPR可被大多数病人耐受,副反应发生率为3.1%^[7],主要表现为皮疹、发热、瘙痒和恶心、呕吐等胃肠道症状,多为短暂性,停药即消失。对青霉素和头孢菌素类过敏者禁用。

6 用法与用量

CPR通常采用静脉注射(稀释后直接注射)和快速静脉滴注(选用合适的注射液配制),常用剂量一天1~2g分2次注射,对于每个病人的确切治疗剂量及疗程,还需根据病人感染的严重程度、病原菌的敏感性等决定。对于儿科病人,CPR的给药剂量为 $10\sim 50\text{mg/kg}$ ^[13],当浓度为 50mg/ml 时,可与0.9%及0.45%氯化钠注射液,5%及10%葡萄糖注射液,林格及乳酸盐林格等静脉输注,并可以1:1的比例与阿米卡星、克林霉素、氟康唑、庆大霉素、地塞米松、甲硝唑、多巴胺和肾上腺素等混合,无配伍禁忌。23 贮存,8小时内测得,外观检查无变化,用HPLC测定药物含量稳定,pH值变化极微^[14]。

综上所述,可以看出,CPR作为第四代头孢菌素由于对多种质粒介导及染色体介导的 β -内酰胺酶稳定,临床疗效优于头孢他啶和头孢曲松等第三代头孢类,且在人体各组织分布良好,临床特别对院内菌丛感染有强效,是可广泛使用于各种感染性疾病的抗菌药物。

参考文献

- 1 陈晖等. 国外医药·抗生素分册,1995,16(1):37
- 2 戴自英. 实用抗菌药理学. 上海科技出版社,1992,14
- 3 任志远. 国外医药·抗生素分册,1998,19(5):347
- 4 任志远. 国外医药·抗生素分册,1999,20(1):6
- 5 “派新”产品手册,10~19
- 6 李江. 国外医药·抗生素分册,1995,16(1):71
- 7 王华. 国外医药·抗生素分册,1996,17(2):106
- 8 福田正高,他. Jpn J Antibiot,1998,51(4):298
- 9 “派新”产品手册,1~3
- 10 National Committee for Clinical Laboratory Standards(1993) Performance Standards for Antimicrobial Disk susceptibility Tests. Approved. Villanova, PA:NCCLS.
- 11 江一凡编. 世界最新药物手册. 中国医药科技出版社,1994,48
- 12 Norrby RS et al. J Antimicrob Chemother,1992,29(Suppl A):95
- 13 Nahat MC et al. Antimicrob Agents Chemother. 1995,39(10):2348
- 14 霍玉. 国外医药·抗生素分册,1996,17(6):473

(收稿日期:1999-12-10)

《天津药学》杂志联合办刊单位

中国人民解放军第二五四医院药剂科 天津市胸科医院药剂科 天津市药品检验所 天津石化医院 天津市公安医院药剂科 天津市第一中心医院药学部 天津市医药工业销售公司 天津市咸水沽医院药剂科 天津中医学院第二附属医院药剂科 天津市飞鹰制药有限公司 天津市第三中心医院药剂科 天津中美史克制药公司 天津市力生制药厂 天津天士力制药集团有限公司 天津市医疗器械研究所