

某些药物所显示的药代动力学的特征，不全是解释药物浓度中混乱来源的普遍原因。如一些药物广泛与血清蛋白通常是白蛋白结合。而药物浓度测定总是测定血液或血浆中总的药量，而不是游离药量。然而通常游离的药物能自由地扩散到作用部位，以致血液或血浆中游离药物浓度与作用相关。而且通常只有游离药物自由扩散到它的消除部位（通常在肝或肾），因此药物消除速率与游离的药物浓度而不是总的药物浓度成正比。在某些代谢状态或当白蛋白浓度低时，某些药物的结合程度可能降低。如这种情况发生，并且剂量继续不变，则这些药物的消除将加快，直到游离浓度下降到以前的值。最后结果是此游离药物浓度将与正常结合时的浓度一样，但总浓度较低。因为游离药物浓度与通常情况一样，所以药物作用也一样。这种药物的一个例子是苯妥因。它的结合率通常约为90%，但在尿毒症患者中，下降到80%或更少。如果医生要测定在标准剂量下尿毒症病人体内苯妥因的血浆浓度，发现浓度是通常“治疗”值（10—20mg/L）的1/3~1/2，并且单纯为此原因就增加苯妥因的剂量，病人就可能引起中毒。显然，原来的剂量是治疗下剂量，但是药物浓度可能已较好地达到治疗的游离浓度。

为了正确运用药物浓度的测定，以上并不是了解药代动力学复杂性的唯一例子。一些药物表现为非线性的动力学，意味着药物浓度的变化不是与相应的剂量变化成比例。如果使用前述成比例的方法调整此类药物，可能得到灾难性后果。何况此类药物达到稳态非常缓慢，以致使人可能误信为浓度不再升高，但事实上它还在升高，当警惕性降低时，在以后的数周中即可达到毒性浓度。

某些药物浓度分析法能同时测定失活的代谢物和活性的母体药物，而有些方法不能测定活性的代谢物。这两种情况模糊了浓度与作用之间的关系。

（五）药物浓度用于治疗监护的经验效果

有关苯妥因和其它一些药物的验证是有用的，但最好的研究例子是地高辛。初期研究指出，用通用的给药方法其毒性发生率接近20%。当部分靶浓度方法被使用时（初剂量尽可能按预期的个体间药代动力学来进行补偿调整，如在肾病时可减少剂量），毒性降低了一半，约为12%。当使用完全靶浓度策略时，即初剂量按照预期个体药代动力学特点调整，随后进行药物浓度的测定（并假定用来保证达到靶浓度），毒性再降低一半约到6%。这些药物作用的经验效果证实其它资料所指出的：如果测定药物浓度而且进行相应的给药方案调整，靶浓度就能合理地、准确地达到。因此，理论和实际结合支持在适当的情况下，用药物浓度值作为治疗靶。当有更灵敏、更精确的药物测定法应用时，当治疗指数较小的药物被用来治疗严重的疑难病症如癌症时，可以预期得到更大的应用，面对这样的情况，我们现正取得这鼓舞人心的进展。

（参考文献11篇，略）

[Kabra et al: Liquid chromatography in clinical Analysis 《临床分析的液相色谱法》，p97~109, The Humana press Inc (英文) 1981]

金翠英节译 李万玄校 张紫洞审

三种氨基甙类抗生素（紫苏霉素、乙基紫苏霉素、双去氧卡那霉素）简评

一、这三种使用较少的药物性质的略述
紫苏霉素是一种由小单孢菌 *Micromonospora inyoensis* 产生的天然氨基甙抗生素，而双去氧卡那霉素和乙基紫苏霉素都是半合成氨基甙类抗生素。双去氧卡那霉素是3', 4'-二去氧卡那霉素 B；乙基紫苏霉素是1-N-乙基紫苏霉素。这两种药物由

于结构的改变，使得它们能够耐受一些使母体化合物失去活性的细菌酶。

二、它们的主要活性是对抗革兰氏阴性菌

三种药物全都显示有广谱的杀菌活性，对革兰氏阴性菌（包括大肠杆菌、肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌及绿脓杆菌）有效，也

能对抗链球菌；但与其它氨基甙类抗生素同样，链球菌通常产生耐受性（除非并用 β -内酰胺类抗生素）；同时对厌氧微生物也不敏感。

紫苏霉素在结构上与庆大霉素 C_{1a} 密切相关，而体内试验表明在抗绿脓杆菌方面优于庆大霉素，与妥布霉素活性几乎相当，同时紫苏霉素还有较高的抗沙雷氏菌和其它革兰氏阴性杆菌的活性。然而，凡能减弱庆大霉素和妥布霉素活性的细菌酶均能使紫苏霉素失活。不过紫苏霉素对许多耐庆大霉素的绿脓杆菌菌株保持有效的活性，这些菌株的耐药是非酶性的（可能是渗透性屏障）；在这方面它极类似于妥布霉素。

双去氧卡那霉素结构上与妥布霉素近似，体内试验的抗菌谱也很相似，亦对耐庆大霉素的一些绿脓杆菌菌株具有活性。乙基紫苏霉素通常的抗菌谱比庆大霉素、妥布霉素、紫苏霉素或双去氧卡那霉素更广些，且能对抗磷酸化酶和腺甙化酶引起的活性降低；但它的活性易被所有乙酰化酶钝化（乙酰化酶3-1除外）。因此它的抗菌谱没有抗庆大霉素耐药菌株的丁胺卡那霉素宽。不过从重量比上看乙基紫苏霉素体内抗敏感菌株的活性比丁胺卡那霉素更强（可能绿脓杆菌除外）。事实上乙基紫苏霉素抗肠杆菌科和葡萄球菌属的一些菌株的活性与丁胺卡那霉素相同，而且对抗克雷伯氏肠杆菌可能更有效些。在对抗同一范围细菌时，所有这三种抗生素与许多 β -内酰胺类抗生素合用有显著的协同作用。

三、药物消除取决于肾功能而剂量需要相应地调整

从药物动力学观点看，紫苏霉素、乙基紫苏霉素及双去氧卡那霉素与庆大霉素的各方面作用相似。三种药物均以原型从尿中排出； β 相消除半衰期约为2~2.5小时。与其它氨基甙类抗生素一样，随着肾功能损伤

程度的增加，消除成比例的降低，所以必需延长给药间隔。对所有病人应按药物血清浓度的测定，加以监控，特别是那些肾衰竭的病人，借以确保治疗水平，并尽量降低毒性。

四、临床研究：紫苏霉素——有效但易受细菌酶影响

这三种氨基甙类抗生素通常已广泛用于住院病人的各种感染，其中多数是免疫机能受损。大多数临床研究中紫苏霉素效果很好，包括治疗那些难以医治的绿脓杆菌感染的病人，其结果也是极好的。比较试验表明，紫苏霉素与庆大霉素及妥布霉素比较，优点介于两者之间。在这些研究中，肾毒性和耳毒性相似或较小。遗憾的是，尽管一般说来紫苏霉素的活性高于庆大霉素，而且毒性也不大，然而并未进行真正大量的比较研究。疗效方面缺陷的主要原因是大多数能钝化庆大霉素和妥布霉素的酶的敏感。

五、乙基紫苏霉素是一种耐酶而低毒的抗生素

有关乙基紫苏霉素的临床研究表明，在应用庆大霉素相同剂量或较大时，对于免疫系统受损病人的致命性感染是一种高效抗生素。一项前瞻性对照试验证明，若以消除病原体来看，则乙基紫苏霉素的效果较庆大霉素更有效，最显而易见的差异是对克雷伯氏肠杆菌感染和软组织脓毒症（所有的病原体对这两种抗生素均敏感）。在所有严密监测的研究中耳毒性是罕见的；在一项对照试验中，乙基紫苏霉素的耳毒性明显低于妥布霉素。纵观前瞻性研究，也认为乙基紫苏霉素的肾毒性可能低于庆大霉素或妥布霉素。抗菌谱、临床效能以及肾毒性和耳毒性的这种稍加改善说明乙基紫苏霉素很有可能成为首选的氨基甙类抗生素。对于透析病人、盲人、老年人、新生儿以及那些需要长期或反复应用氨基甙类抗生素治疗的病人（如中性白血球减少症患者及患恶性疾病或接受免疫

抑制疗法的病人), 不管耳毒性的风险是大或小, 乙基紫苏霉素确实是适用的。

六、双去氧卡那霉素至今尚未表明有任何优点超过其他抗生素

双去氧卡那霉素尽管用途广泛, 但尚未得到如庆大霉素、妥布霉素、丁胺卡那霉素、乙基紫苏霉素或即始是紫苏霉素同样细致的临床对照研究。因此很难说它比其他同类氨基甙抗生素具有什么明显优点。通常双去氧卡那霉素在临床上的剂量仍然相当低,

也许应用较大剂量可获较佳的效果, 可能同庆大霉素类似, 无较大的肾毒性。耳毒性也较小。不过很多耐庆大霉素、耐紫苏霉素及耐妥布霉素的微生物对双去氧卡那霉素同样有抗药性, 这无疑会限制它在临床效用方面作进一步的深入研究。

[Inpharma 《国际药物文献摘要》, No. 442: 16~17, 1984 (英文)]

费逸明译 张紫洞校

吡丙芬—非甾体镇痛消炎药

吡丙芬 (pirprofen) 是一种丙酸衍生物, 体外试验表明在抑制前列腺素合成酶方面优于消炎痛。多数动物的研究证实了它的镇痛、消炎及退热效果。该药物由胃肠道迅速、完全地吸收, 而且吸收速率不受同时服用的抗酸药或食物的影响。血浆浓度在1~2小时内即达峰值, 消除半衰期约为6小时。口服剂量的80%由尿排出。本品与阿司匹林同时使用可降低吡丙芬的血浆浓度。

一、对通常范围的消炎、镇痛适应症有效

吡丙芬可用于变质性的、炎性的及单关节性风湿病、骨关节病、类风湿性关节炎、关节强直性脊椎炎、腰痛和坐骨神经痛、中度或重度的非风湿性疼痛, 还可用于急性痛风。常用剂量是每次400mg每天两次, 以后常减到每日600mg作为维持治疗。对严重病例可每日三次, 每次服用400mg。单次剂量200~400mg建议用作镇痛, 并根据疼痛的严重程度分剂量可增至1200mg。严重肾功能损伤的病例需降低剂量。

在各种典型牙齿疼痛以及原发性痛经和恶性疾病剧烈疼痛的应用试验中, 吡丙芬较安慰剂的镇痛效能显然要好。与口腔术后80%的病人服用900mg的阿司匹林比较, 有95%

的病人采用300mg吡丙芬治疗得到了满意的镇痛效果。取200mg或400mg吡丙芬用于口腔术后或恶性疾病出现的疼痛, 证明其效果优于采用100mg镇痛新。肌注100mg镇痛新用于癌症疼, 其镇痛效果较400mg的吡丙芬生效快, 但它的持续时间则短些。

类风湿性关节炎, 应用600mg以上的剂量则效果优于安慰剂, 同时一项确定剂量的研究表明, 开始剂量用1200mg/日, 随后维持剂量用600mg/日是适宜的。吡丙芬400mg/日与消炎痛100mg/日比较以及吡丙芬600mg/日与消炎痛150mg/日相比较, 对于类风湿性关节炎的治疗结果是相同的。消炎痛的剂量与吡丙芬相比是相当高的, 并有引起中枢神经系统副作用的趋向。在为期3个月的吡丙芬1200mg/日和消炎痛150mg/日的比较试验中(两周后药物剂量减半), 开始阶段中吡丙芬对疾病活动的疗效评价是较高的, 在维持阶段病情仍能保持不断改善。消炎痛对胃肠道和中枢神经系统的副作用是很常见的。吡丙芬治疗类风湿性关节炎的作用曾与阿司匹林、布洛芬、酮基布洛芬作了比较。比较结果表明吡丙芬对疾病活动的某些参数明显优越, 而耐受性也较佳。在治疗青少年类风湿性关节炎方面, 吡丙芬13~