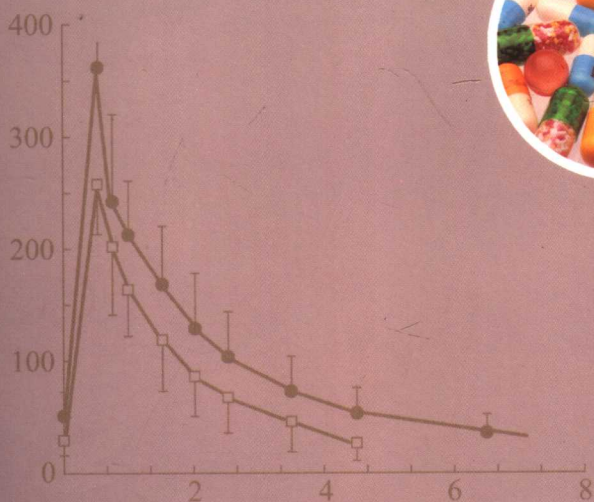


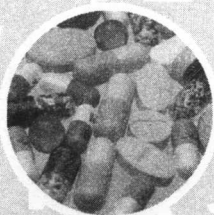
吴晓辉 董涛 编著
王睿 审校

丙磺舒 与 β -内酰胺类抗生素



吴晓辉 董涛 编著
王睿 审校

丙磺舒 与 β -内酰胺类抗生素



上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素/吴晓辉, 董涛编著.
—上海:上海科技教育出版社, 2006.10
ISBN 7-5428-4258-7

I. 丙... II. ①吴... ②董... III. ①羧苯磺丙胺—
研究 ② β -内酰胺抗生素—研究 IV. ①R971 ②
R978.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第085202号

丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素

吴晓辉 董 涛 编著

王 睿 审校

责任编辑 / 蔡 婷

装帧设计 / 童郁喜

出版发行 / 上海世纪出版股份有限公司

上 海 科 技 教 育 出 版 社

(上海市冠生园路 393 号 邮政编码 200235)

网 址 / www.ewen.cc

www.sste.com

经 销 / 各地新华书店

印 刷 / 常熟市兴达印刷有限公司

开 本 / 850×1168 1/32

印 张 / 5.5

版 次 / 2006 年 10 月第 1 版

印 次 / 2006 年 10 月第 1 次印刷

印 数 / 1 - 3 200

书 号 / ISBN 7 - 5428 - 4258 - 7/R · 335

定 价 / 18.00 元

前言

在20世纪40年代后期,由于青霉素价格昂贵且供应匮乏,所以人们希望找到一种能够减少青霉素的排泄,延长其在体内的作用时间并在减少用量的情况下仍然能保证其疗效的药品。丙磺舒以其低毒性以及对青霉素排泄的抑制作用强而被选中,并且在50年代初正式作为青霉素的辅助用药。

20世纪50~60年代这段时间,是研究丙磺舒作用机制以及丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素相互作用比较活跃的时期。进入70年代以来,随着化学制药工业突飞猛进的发展,抗生素的研发也空前活跃,各种新型抗生素纷纷上市,而且由于工艺水平的大幅度提升,抗生素的产量也越来越大。抗生素不仅种类繁多而且供应充足,这就为临床医师在使用抗生素时提供了非常大的选择空间。如此一来,人们也就无需再关注丙磺舒是否能够减少抗生素的用量。不幸的是,正是由于人们不知节制地在医院内外大量使用抗生素,才逐渐演化成全世界范围内抗生素滥用的严重局面,其最直接的危害就是大量耐药菌株的产生。人们希望不断有新的并对所有细菌敏感的抗生素问世,然而这不过是人类的美好愿望。尽管现在各制药企业和研发机构投入比以往更大的人力、物力和财力从事完全新型抗生素的研发,但实际上却收效甚微。有些专家甚至悲观地认为,完全新型抗生素的发现只能依靠人类的运气。现实的做法是保护好已有的抗生素资源,并对其进行科学合理的改造和使用,而对抗生素药代动力学特性的优化改良就是一个重要的途径。

自20世纪70年代以来,人们逐渐认识到抗生素药代动力学(pharmacokinetics, PK)与药效学(pharmacodynamics, PD)

之间相互关系在抗生素发挥抗菌作用时具有重要意义。Shah等人根据抗菌药物抗菌活性的作用特性,于1976年首次引入了浓度依赖性抗生素和时间依赖性抗生素的概念。大多数 β -内酰胺类抗生素都属于时间依赖性抗生素,它们的抗菌效果并不取决于高的血药峰浓度或接触浓度,而主要取决于血药浓度是否超过致病菌的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 以及超过MIC的时间,即 $T > MIC$ 。

丙磺舒能够全面地优化大多数 β -内酰胺类抗生素的PK/PD参数,如延长抗生素的消除半衰期、增加抗生素的药-时曲线下面积、延缓抗生素的肾脏排泄和改善抗生素最重要的PK/PD参数 $T > MIC$ 。丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素联合应用的重要价值在于,它不仅可以大幅度减少抗生素用量以及减少给药次数,增加治疗的依从性,而且也有助于减少耐药菌株的发生和发展。正是由于重新发现了丙磺舒具有优化 β -内酰胺类抗生素PK/PD特性的特殊价值,才使有关丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素相互作用的研究工作又逐渐活跃起来。

编写此书的目的,是向在临床一线工作的医师介绍丙磺舒本身的药代动力学特点,以及国内外丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素联合应用相关研究的轨迹和进展。这些研究内容总的来说可分成两大部分:一部分是将丙磺舒作为一种常规的工具药,用以观察各种 β -内酰胺类抗生素药代动力学参数的一些基本特点;另一部分是将丙磺舒与各种 β -内酰胺类抗生素联合用于疾病的治疗。书中对这种联合用药的具体方案(如用法、用量)尽可能详细地描述,以便为临床医师将丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素联合应用时提供参考。由于国内这方面的

研究工作刚刚起步,所以书中主要参考的是国外的相关研究文献。随着人们对丙磺舒优化 β -内酰胺类抗生素PK/PD特性这一特殊价值认识的不断深入,应该有越来越多的学者关注和从事这方面的研究,这必然会对节约抗生素资源和科学合理地使用 β -内酰胺类抗生素有所裨益,这也比期待更多和更新的抗生素问世要现实得多。

由于编者水平有限,错误和疏漏之处在所难免,恳请大家批评指正。

编 者

2006年8月

目 录

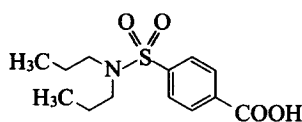
第一部分 丙磺舒	1
一、理化性质	1
二、药代动力学	2
(一) 口服丙磺舒的药代动力学	2
(二) 静脉途径给予丙磺舒的药代动力学	6
三、药理毒理	7
(一) 丙磺舒(钠)的安全性评价	7
(二) 丙磺舒的药理作用	11
四、作用机制	16
(一) 治疗痛风的作用机制	16
(二) 作为抗生素增效剂的作用机制	17
第二部分 β -内酰胺类抗生素	32
一、 β -内酰胺类抗生素的分类	32
(一) 传统分类方法	32
(二) 常用 β -内酰胺类抗生素的主要药代动力学 参数	34
二、抗菌药物的药代动力学(PK)和药效学(PD)	35
(一) β -内酰胺类抗生素的PK/PD参数	37
(二) β -内酰胺类抗生素与 $T > MIC$	39
(三) 丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素的PK/PD参数 ...	43
第三部分 丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素	47
一、丙磺舒对 β -内酰胺类抗生素PK/PD参数的影响 ...	47
(一) 青霉素类抗生素	48
(二) 头孢菌素类抗生素	67
(三) 碳青霉烯类抗生素	105

(四) 丙磺舒对 β -内酰胺类抗生素PK/PD参数影响的 综合分析	107
(五) 不受丙磺舒影响的一些 β -内酰胺类抗生素 ...	109
二、丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素联合用于临床实践 ...	121
(一) 丙磺舒联合 β -内酰胺类抗生素治疗性传播疾病 (STD)	122
(二) 临床病例报道	123
(三) 临床试验研究	126
三、联合用药需要注意的几个问题	134
(一) 丙磺舒和 β -内酰胺类抗生素的剂量选择	134
(二) 丙磺舒和 β -内酰胺类抗生素给药时间和次数的 确定	137
(三) MIC的关键作用	139
(四) 知情同意书	140
第四部分 丙磺舒与 β -内酰胺类抗生素联合应用的意 义	148
一、减少抗生素的用量	148
二、减少给药次数	149
三、减少不良反应的发生	150
四、减少耐药菌株的发生和发展	151
(一) 国内外抗生素应用的现状	151
(二) 忽视PK/PD参数是抗生素滥用的主要表现形式 之一	152
附录1 丙磺舒片说明书	158
附录2 常用药代动力学名词英文缩写及注释	163

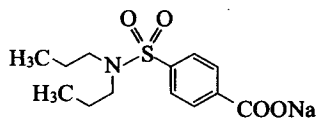
第一部分 丙磺舒

一、理化性质

丙磺舒(probenecid),化学名称为对-[(二丙氨基)磺酰基]苯甲酸,又名羧苯磺胺,分子式为 $C_{13}H_{19}NO_4S$,分子量为285.36(图1-1)。丙磺舒是一种白色结晶性粉末,几乎不溶于水和稀酸溶液,但能溶于乙醇、氯仿和丙酮。丙磺舒是一种高脂溶性的物质,其 K_p 值(氯仿/0.15 M HCl) >2000 。丙磺舒属于弱酸,它在中性水溶液中的 pK_a 值为3.4,在甲醇水溶液中的 pK_a 值为5.8。丙磺舒在pH为1.4的胃液中约有1%解离,而在pH为7.4的血浆中则约有99.99%解离,不解离的药物可以自由扩散通过胃黏膜细胞,自胃内向血浆转移,当达到理论上平衡时,丙磺舒在血浆中的浓度为胃内浓度的10 000倍,

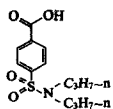


丙磺舒



丙磺舒(钠)

图 1-1 丙磺舒(钠)结构图



即几乎全部吸收。如用抗酸药将胃的pH提高至碱性,则丙磺舒几乎全部解离,此时在胃中吸收很少。

二、药代动力学

(一) 口服丙磺舒的药代动力学

1. 吸收

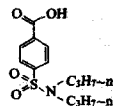
丙磺舒口服吸收迅速,吸收率高。Beagle犬药代动力学试验证实,经肠给药丙磺舒的绝对生物利用度为89.3%。成人口服1 g丙磺舒,达峰时间(T_{max})为2~4小时,血药峰浓度(C_{max})为30 $\mu\text{g/ml}$ 。一次口服2 g丙磺舒,4小时达峰值,血药峰浓度为150~200 $\mu\text{g/ml}$ 。小儿按体重一次口服25 mg/kg,3~9小时血药浓度达到峰值。丙磺舒的血浆蛋白结合率高,主要与白蛋白结合,药物浓度在20~176 $\mu\text{g/ml}$ 时,丙磺舒与白蛋白结合率分别为83%~95%,而与人体血浆球蛋白的结合率较低,分别为28%~33%。

通过口服 ^{14}C 标记的丙磺舒证实,在给药后40小时内有大于给药量80%的丙磺舒由尿中排出,这进一步说明丙磺舒吸收的完全性。

研究证实,口服丙磺舒后,若以对血浆中青霉素水平的影响作为判定指标,丙磺舒的达峰时间一般在2小时左右,并且抑制青霉素经肾脏排泄的作用大约持续8小时。

2. 分布

连续4周口服丙磺舒,每次500 mg,每日4次,丙磺舒平均血浆浓度为22.5 $\mu\text{g/ml}$,此为平均稳态血药浓度(C_{ss} , C_{av})。动



物研究提示,丙磺舒在组织和器官中不产生蓄积(肾脏除外),组织和器官中的药物浓度不会高于同期的血浆浓度。据推测,丙磺舒能够自由通过血脑屏障,然后主动转运到脑外。有报道称,当血浆中丙磺舒的浓度范围为220~571 $\mu\text{g/ml}$ 时,其在脑脊髓液与血浆中游离药物的比值为0.2~0.6。给予犬大剂量的丙磺舒可以导致其本身分布容积发生变化。

丙磺舒能够轻易地进入兔的眼内房水中,当浓度是血浆中的50%~60%时便达到平衡。游离药物在眼内房水中的浓度比在血浆中的浓度高出4~5倍。在人体内,丙磺舒能干扰眼内分泌物的生成,并且能干扰对眼的联合用药。

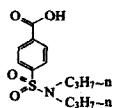
丙磺舒能够蓄积在人的肾脏尤其是在肾小管中,这是因为肾的滤过膜能浓缩本药。

3. 代谢

丙磺舒在人与其他动物体内的代谢已经有广泛的研究。在人体内,丙磺舒的生物转化包括丙基侧链的氧化(大约70%)和与葡萄糖醛酸的结合(大约20%)(图1-2),其氧化代谢产物的浓度要比血浆中原形药物的浓度低得多,大约是体内循环药物浓度的10%。与丙磺舒相比,其代谢产物与血浆蛋白的结合率较低,且脂溶性较差,这可能就是丙磺舒代谢产物能够快速消除的原因。给予 ^{14}C 标记的丙磺舒,在人的尿样中并没有检测到丙磺舒的甘氨酸结合物。

有报道认为,动物体内存在丙磺舒代谢的自身刺激。

有关研究表明,猴与犬体内,丙磺舒氧化代谢产物的促尿酸排泄能力与丙磺舒相同。特别重要的是,丙磺舒代谢产物要比丙磺舒更快的通过肾脏排泄,因此肾小管中丙磺舒代



4

谢产物的浓度高于丙磺舒。

尽管丙磺舒在人体内的代谢途径和代谢产物已经完全清楚,即丙基侧链氧化、葡萄糖醛酸结合(丙磺舒的酰基葡萄糖醛酸结合以及代谢产物的乙醇葡萄糖醛酸化合物)以及原形药物的排泄,但是仍然有些学者对丙磺舒芳香环氧化的可能性进行执着的研究。然而,迄今为止所有的研究结果均证实,丙磺舒的苯环不能被氧化,这或许可以用来解释丙磺舒的低毒性,如皮疹、其他的过敏反应和不明原因肝病的发生率都很低,甚至在长期服用高剂量的丙磺舒时仍是如此。

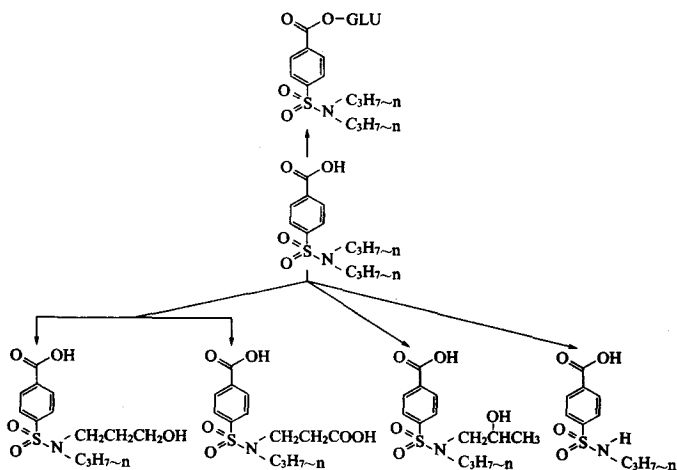
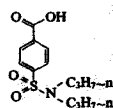


图 1-2 丙磺舒代谢途径和代谢产物示意图

4. 排泄

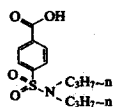
丙磺舒的消除半衰期存在相当大的个体差异。在人体试验中能够观察到消除半衰期($T_{1/2\beta}$)呈剂量依赖性,剂量越低



血药浓度下降越快。当给药剂量为 0.5~1 g 时,半衰期为 2~6 小时;当给药剂量为 2 g 时,半衰期则为 4~12 小时。在犬的试验中也观察到半衰期具有相似的剂量依赖性。经肠给予 0.5、1.0、2.0 g 丙磺舒后 3~4 小时,血浆中丙磺舒平均峰浓度分别为 35.3、69.6、148.6 $\mu\text{g/ml}$ 。经肠给予 0.5 和 1.0 g 丙磺舒后,血浆中丙磺舒水平呈明显单指数方式衰减,平均消除半衰期分别为 4.2 和 4.9 小时。采用动力学模型与一级消除相结合方式对口服 2.0 g 丙磺舒后的各种数据进行分析,结果表明这种药物在血浆中的半衰期为 8.5 小时。用 Michaelis-Menten 型函数法代替一级消除法进行分析后发现, V_m / K_m 比值为 0.2,相当于丙磺舒的半衰期 $[0.693/(V_m / K_m)]$ 为 3.8 小时,提示在采用治疗剂量(2.0 g/d)时,丙磺舒的清除可以达到饱和。

也有些学者认为,观察到的口服高剂量丙磺舒所致的清除延迟现象,很可能是由于药物在肠胃道沉淀导致溶出速率受限所引起的吸收缓慢。然而,这些学者忽略了这样一个事实,那就是丙磺舒在采用静脉途径给药时也观察到了消除半衰期具有明显的剂量依赖性。

丙磺舒主要由肾脏排泄,人单次口服 0.5~2.0 g 丙磺舒后,在 4 日之内有相当于给药量 75%~88% 的药物随尿液排出,其中原形药物只占一小部分(5%~11%)。排出的主要代谢产物是丙磺舒的酰基葡萄糖醛酸结合物(16%~47%),而其他代谢产物是 4 种大约等量的以游离形式存在的物质(单 N-丙基、仲醇、羧酸和伯醇),但有些学者认为伯醇并不是其中的主要成分。早期的研究结果提示,丙磺舒酰基葡萄糖醛

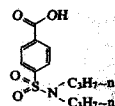


酸结合物在人的排泄量相当大(4日之内有80%)。不过也有些学者认为,这显然是由于所采取的检测方法特异性不高所致。事实上,人体内丙磺舒酰基葡萄糖醛酸结合物的肾排泄要比丙磺舒本身大得多。近来的人体试验研究证实:丙磺舒的主要代谢途径是酰基葡萄糖醛酸结合,约占丙磺舒尿中排出量的55.7%。丙磺舒的酰基葡萄糖醛酸结合过程是在肾小管细胞内完成,因为血浆中不能检测到酰基葡萄糖醛酸结合物。尿中排泄该代谢产物会出现持续10小时左右的平台期,平台期峰值的水平个体差异很大。作者认为,排泄速率方面的平台期实质上是丙磺舒酰基葡萄糖醛酸结合物形成过程最大速率的反映。丙磺舒及其代谢产物在人体内是否经由胆汁排泄和肝肠循环尚未证实。当静脉给予大鼠40 mg/kg丙磺舒,并在麻醉后经常规胆管引流获得胆汁,发现其中含有高达给药量64%的丙磺舒。

研究表明,丙磺舒的肾清除与剂量无关,但与尿pH值和排尿速率有关。尿液碱化可使丙磺舒在肾小管出现净分泌,丙磺舒的排泄清除速率达到最大值3.4;酸化尿液可使丙磺舒在肾小管出现净再吸收,可能是被动反向扩散所致。在这种情况下,丙磺舒的排泄清除速率可降至0.06~0.19。

(二) 静脉途径给予丙磺舒的药代动力学

采用静脉途径给药时丙磺舒分布迅速,其表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)约为11 L。给犬静脉注射丙磺舒40、60、80、100、200 mg/kg时,其分布容积分别为0.2、0.2、0.33、0.37、0.4 L/kg。人体静脉给予0.5~2.0 g丙磺舒钠后,



其分布容积恒定。

对于人类分娩的一项急性研究表明,静脉给予丙磺舒钠能够通过人体胎盘,但丙磺舒对胎儿的影响以及在人乳汁中的排泄情况还不清楚。已经证实,丙磺舒钠与丙磺舒的代谢途径和代谢产物均是一致的。人静脉给予丙磺舒钠也能观察到消除半衰期呈现出剂量依赖性(表1-1)。

静脉注射丙磺舒钠时应该缓慢,至少应该持续几分钟,以避免局部刺激。一般来说,丙磺舒在静脉滴注时不应少于20分钟。

表 1-1 静脉给予丙磺舒人体药代动力学参数

患 者	体 重(kg)	剂 量(g)	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_d (L/kg)
1	73	2.0	12	0.162
1	73	0.5	8	0.128
2	72	2.0	6	0.137
2	72	0.5	3	0.122
3	76	2.0	6	0.175
3	76	0.5	4	0.173

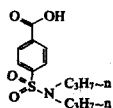
$T_{1/2\beta}$: 消除半衰期; V_d : 分布容积

三、药理毒理

(一) 丙磺舒(钠)的安全性评价

1. 丙磺舒(钠)的急性毒性试验结果

无论是作为治疗慢性痛风的药物,抑或是与抗生素联合



应用,丙磺舒都具有良好的安全性。尽管丙磺舒片说明书上标明,作为抗生素的增效剂,丙磺舒每日的最大用量为2.0 g,但实际上无论是人体静脉给药或是口服给药都有很多超过这个剂量的报道。在治疗某些慢性感染时,高剂量的丙磺舒与抗生素联合应用的疗程很长,甚至有连续应用一年的报道。表1-2总结的是不同动物以及在不同给药途径下丙磺舒的急性毒性试验数据。

表 1-2 不同动物采用不同途径给予丙磺舒的 LD_{50}

(单位:mg/kg)

种 属	口 服	皮 下	静 脉	腹 腔
大 鼠	1604	611		394
小 鼠	1666	1156	458	1000
家 兔			304	
犬			270	

2. 美国FDA对丙磺舒的安全性评价

由于丙磺舒的使用已经十分广泛,并且这个产品本身早年缺乏足够的安全性评价,因此,美国FDA在20世纪80年代末期在National Toxicology Program中对丙磺舒进行了一系列的安全性评价,这是目前为止对丙磺舒最为全面系统的一次安全性评价,具体结果如下。

2.1 14天研究结果

在14天研究中,给予大鼠和小鼠丙磺舒的剂量分别为0, 200, 400, 800, 1600或3200 mg/kg。在接受3200 mg/kg的动物