

# 立克菌星的评价与每天一次疗法

朱光辉 李昌崇 沈树红

(温州医学院附属育英儿童医院 温州 325027)

立克菌星(奈替米星, Netilmicin, 以下简称“NET”)是美国先灵葆雅药厂1976年开发的一种新的半合成氨基糖苷类抗生素。由于该药低浓度即能杀灭各种致病的G-菌及葡萄球菌,包括大部分对其它氨基糖苷类耐药的菌株。临床应用耳、肾毒性小,安全性高,被广泛应用。现将NET的药代动力学、抗菌作用、临床应用及耳、肾毒性,每日一次给药法综述如下。

## 1 药代动力学

注复报道<sup>[1]</sup>健康志愿者单次肌注或静滴NET2mg/kg后1h和滴毕血药浓度可达到高峰,分

别为7.28 $\mu$ g/ml,用药后血浓度与时间曲线均拟合为二室模型,Vd分别为0.22/Kg、0.25L/Kg,主要分布细胞外液,T<sub>1/2</sub>均为2h左右。尿中以原形排出迅速,60%~70%在治疗后4h排出,24h内约排出85%。Henriksson报道<sup>[2]</sup>NET应用于49例新生儿、婴幼儿中重度感染的治疗(肌注NET2.5~4mg/kg,一天两次,测得血药峰浓度5.38 $\pm$ 2.31 $\mu$ g/ml(用药后30min),足月出生婴儿NET的T<sub>1/2</sub>约4.5h,这可能与婴儿肾功能还未发育成熟有关。

## 2 抗菌作用

大多数报道显示NET的抗菌谱与其它氨基糖

苷类抗生素基本相似。但它对葡萄菌属(包括金葡萄和表葡萄菌)及其它G<sup>+</sup>球菌的作用则优于其它氨基糖苷类,尤为可贵的是,对大部分耐甲氧西林金葡萄(MRSA)有抗菌作用,敏感率高过86%,而对庆大霉素耐药的金葡萄中的86%菌株亦属敏感。NET对肠杆菌科G<sup>-</sup>杆菌绝大部分敏感,上海新华医院对1995年临床分离到的绿脓杆菌试验,显示83.7%菌株对该药敏感,汪氏<sup>[1]</sup>报道NET对52株绿脓杆菌抗菌作用敏感率51.5%。另据报道<sup>[3]</sup>NET对耐β-内酰胺的肠杆菌科细菌半数以上仍有抗菌作用,其中对绿脓杆菌与不动杆菌表现出高度敏感性,敏感率高过90%,而同时试验的妥布霉素,丁胺卡那霉素只能分别抑制60%、70%菌株,不过,这组细菌中的肺炎克雷伯氏菌对NET不敏感。此外,NET对庆大霉素耐药的肠杆菌科(除绿脓杆菌)和其它G<sup>-</sup>杆菌有接近或超过半数的敏感率,其MIC均值≤2mg/ml<sup>[1,3]</sup>。其原因可能是NET不易被耐药菌产生的核苷转移酶(NET)和某些磷酸转移酶(APH)所钝化,因此,细菌对该药产生耐药速度较慢。但是对庆大霉素耐药的绿脓杆菌对NET耐药,MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>分别为16μg/ml和128μg/ml,敏感率仅26%<sup>[3]</sup>。

### 3 临床应用

汪氏报道<sup>[1]</sup>NET在治疗50例感染性疾病患者,痊愈33例,显效6例,进步6例,有效率90%,八十年代国外联用或单用NET,作为临治疗中重度感染取得了良效,治疗腹腔感染113例,显效率96%,下呼吸道感染30例,显效86%,用于败血症15例,泌尿系统感染43例,皮肤软组织感染显效率几乎达100%。NET与β-内酰胺抗生素有协同作用,能联合对抗耐药菌。NET与甲硝唑合用时性质稳定,抗菌作用强,多用于腹腔感染。傅秀兰<sup>[4]</sup>报道应用NET治疗8例尿路感染,有效率87.5%,并论为NET可作为争性肾盂肾炎首选药物之一。徐漪等报道<sup>[3]</sup>ENT用于小儿重症疾病而曾经多种抗生素治疗无效的病人19例人,包括病原明确的大肠杆菌引起的化脓性腹膜炎,新生儿败血症、化脓性腮腺炎等,有效率达89.4%,而且仅一例治疗12d时合并口腔念珠菌感染,余未见毒付反应。

### 4 耳、肾毒性

氨基糖苷类抗生素的主要不良反应为耳、肾毒

性、其它罕见的有头痛、定向障碍、皮疹、呕吐及GPT增高、白细胞减小等。据国外临床大量应用氨基糖苷类10000例<sup>[6]</sup>,显示耳毒性立克菌星<庆大霉素<妥布霉素<丁胺卡那,肾毒性为立克菌星<丁胺卡那<妥布霉素<庆大霉素。NET的耳蜗毒性发生率2.4%,表现为听力下降,主要为高分辨力减弱;耳前庭毒性1.4%,表现为耳鸣、眩晕等;肾毒性8.7%。由于NET毒性最小,故作者提出通过敏感指标来衡量其发生率。如采用血清肌酐增加30μmol/L(或超过基线25%~40%)或肌酐血浆清除率减少30ml/min(或自基线减少30%)来评定肾损害;治疗前后作听力测试来评定耳蜗毒性,单侧或双侧听力减少(一般10、15或20db),其中使用的,频率范围应是固定的(0.25~8.0%KHZ);耳前庭毒性可通过一般性陈述或作眼震电流描记法(ENG)来评定。由于NET毒性小,也为该药实行日剂量一次投药创造了条件。

### 5 每天一次疗法

近年来,发现当抗菌药物在组织中的浓度降到极低的时候,其抗菌活动仍可维持长达数小时,这种药物浓度降低于最低抑菌浓度(MIC)后,仍能维持抗菌活动的时间,称为抗生素后效应(Postantibiotic Effect, PAE),目前,人们对此越来越重视。氨基糖苷类抗生素具较长时间的PAE,又为浓度依赖型杀菌剂,其杀菌作用随浓度增加而加强,PAE也随浓度的增加而延长。因此,以前较小剂量、每日多次的传统NET给药方法正渐渐为较大剂量、较长时间间隔(如oncedaily, OD)所代替。ENT的PAE为12.8h,从而支持了一天一次给药法,该法较每日多次药法不但临床效果好,且耳、肾毒性小,这可能是肾皮质细胞对药物的摄取具饱和性,即超过一定量的血药浓度,肾皮质细胞的药物浓度并不再进一步升高,所以较大剂量给药并不增加肾细胞内的药物浓度,而较长的给药间隔却为细胞内药物的排出提供了充分的时间。另外,耳毒性也可能有类似作用机理。周云芳报道<sup>[7]</sup>,应用NET治疗20例儿科感染性疾病(6~7.5mg/kg, d<sup>-1</sup>, OD),结果治愈率85%,好转率10%,无一例出现耳、肾毒性。

在国外,九十年代开始报道认为NET每日一一次给药抗菌效能好,耳、肾毒性小,或至少能取得相同疗效,不增加毒性。由于耳、肾毒性的发生与血药

浓度水平密切相关,且个体差异大,故应用NET要监测血药浓度。Prins<sup>[8]</sup>报道NET 5.5mg/kg, d<sup>-1</sup>, OD给药用于严重感染性疾病,有效率92.3% (48/52),测得峰、谷血药浓度12.2μg/ml、0.4μg/ml,致肾毒性(血清肌酐增量≥45μmol/L) 14.5% (10/69)。Blaser报道<sup>[9]</sup>NETOD给药较每天多次给药不但减少血药浓度测定次数,并且至少可获得相同的抗菌效果,毒性可能更小。有文献报道<sup>[10]</sup>,立克菌星每日多次给药的药浓度峰值保持在6~10μg/ml,谷值0.5~2μg/ml为宜。报道<sup>[9]</sup>采用测给药后8h血药浓度的新方法来代替监测药物峰、谷浓度,8h有效血药浓度为1.5~6μg/ml,结果显示51位血肌酐<130μmol/L的病人,8h血药浓度与肾毒性有显著关系(P<0.05),NET血浓度在1.5~6μg/ml范围,经测定为113/134例次,使血肌酐值相对提高≥25%或绝对提高25μg/mol/L在NET血浓度<1.5μg/ml的病人中0/7人,1.5~6μg/ml为9.1% (3/33),测得血药浓度>6μg/ml的病人中为36% (4/11)。Martin<sup>[11]</sup>应用NET 6mg/kg, d<sup>-1</sup>, OD联用甲硝唑预防治疗13位肠道外科病人,测得血药峰浓度24.4±3.4μg/ml(给药后30min),谷浓度0.9±0.5μg/ml(给药后24h),取得了良好的临床疗效,这种联合用药对β-内酰胺类抗生素过敏者尤为适用。ValcRe<sup>[12]</sup>提出NET每日一次给药后,尽管支气管内的药物浓度不高,但较高的血浆浓度使肺泡液中的药物浓度超过了MIC,从而避免了应用于下呼吸道感染时组织药物分布不足之缺点。

综上所述,立克菌星是一种安全、高效,具较好耐受性的药物,可作为临床经验用药中首选药物之一。NET每日一次投药法不但可获得良好的临床效果,不增加耳、肾毒性,且用药方便,易为患者接受,值得推广。

### 参 考 文 献

1 汪复,张婴元,张梅芳,等.乙基西梭霉素的评价.中

华传染病杂志 1988; 6 (4): 212

2 Henriksson, N svrningsen I Juhlin, et al. Efficacy and Pharmacokinetics of netilmicin in neonatal with serious infection. *Current therapeutic Research* 1978; 24 (1)

3 李寨,李家泰,刘健,等.乙基西梭米星对临床分离耐药菌体外抗菌作用研究. *中国抗生素杂志* 1994; 19 (2): 147~153

4 傅秀兰·立克菌星治疗尿路感染的初步疗效观察. *中华肾脏病杂志* 1989; 5 (3): 157

5 徐漪,储松雯,施诚仁.立克菌星在儿科的临床应用. *临床儿科杂志* 1988; 6 (2): 1

6 G kahlmeter, J Dahlager. Safe of aminoglycosides. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 1984; 13 (SupplA): 9~22

7 周云芳,王廉文,徐漪,奈替米星每日一次治疗儿科感染性疾病20例疗效观察. *中国临床药理学杂志* 1996; 5 (2): 57

8 JM prins, HR Buller, EJ kuijper, et al. Once-daily gentamicin Versus one-daily netilmicin in patients with Serious infections—a randomized Clinical trial. *J-Antimicrob-chemother.* 1994 Apr; 33 (4): 823~35

9 J Blaser, C konig, Hp Simmen, et al. Monitoring Serum Concentrations for Once-daily netilmicin dosing regimens. *J-Antimicrob-chemother* 1994 Feb; 33 (2): 341-8

10 戴自英主编,实用抗菌药理学,上海:上海科学技术出版社 1992; 187~201

11 C Martin, C portet, p Bantz, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of single-dose netilmicin used for antibiotic prophylaxis during colo-rectal surgery. *pathol-Biol-paris* 1991 May; 39 (5): 507-10

12 YJ Valcke, Dp Vogelaers, FA Colardyn, et al. penetration of netilmicin in the lower respiratory tract after once-daily dosing. *Chest.* 1992 Apr; 101 (4): 1028-32

收稿日期: 1997-05-20