

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0061-02

## 国产新药盐酸万古霉素 (来可信) 选评

【作者】 王汝龙

北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R978.16

【文献标识码】 B

来可信是国产盐酸万古霉素, 由浙江医药股份有限公司新昌制药厂研制并上市。现在我国对万古霉素制定的质量标准要求较高, 如国家食品药品监督管理局批准来可信的质量标准是要求每毫克盐酸万古霉素效价 $\geq 950$ 万古霉素单位; 美国药典 26 版和日本药局方 14 版收藏的标准都是 $\geq 900$ 万古霉素单位。

### 1 药效学

万古霉素是由一个双糖和 7 个氨基酸组成的糖肽类抗生素, 七肽主链具有固定的空间构象, 通过氢键与细菌细胞壁前体五肽末端的 D-丙氨酰-D-丙氨酸相结合, 抑制细菌细胞壁的合成, 从而发挥杀菌作用。由于万古霉素是大分子结构 (分子量为 1 500) 不能穿透革兰阴性菌外膜, 难与革兰阴性菌的肽聚糖末端的 D-丙氨酰-D-丙氨酸相结合, 所以对革兰阴性菌不敏感。

万古霉素是一种抗革兰阳性菌的抗生素, 由于它对耐药革兰阳性菌具有较高活性, 特别是对改变靶位蛋白耐药机理的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 具有较高的抗菌活性, 对肠球菌、难辨厌氧杆菌亦有较好的抗菌活性, 故目前盐酸万古霉素是治疗重症耐药革兰阳性菌感染的最主要的药物之一。近年来, 耐药革兰阳性菌, 特别是 MRSA 在院内感染中常可引起严重的致命性感染, 因而更加提高了以万古霉素为代表的糖肽类抗生素在临床治疗中的地位。

万古霉素对生长繁殖期细菌具有杀灭作用, 对静止期细菌作用不明显, 所以属于繁殖期杀菌抗生素。万古霉素在药效学上属于时间依赖性抗生素,

而且具有较长的后效应 (PAE)。

### 2 药动学

2.1 万古霉素静脉滴注后, 可广泛分布于全身组织和体液内, 并均可达到有效浓度, 虽不能迅速穿过正常血脑屏障进入脑脊液中, 但对脑膜炎患者可达到有效治疗浓度 (当脑膜炎时, 脑脊液中药物浓度可达血浓度的 7% ~ 30%)。本品可通过胎盘。分布容积为 0.43 ~ 1.25L/kg。蛋白结合率为 55%。

万古霉素主要以原形经肾消除, 约 90% 的药物经肾小球滤过排出体外。 $T_{1/2}$  为 6h (4 ~ 11h), 肾衰病人半衰期可延长为 6 ~ 10d。少量药物经胆汁排泄, 粪中药物浓度约 4.1 ~ 36mg/kg。腹膜透析不能有效地消除万古霉素。

2.2 盐酸万古霉素口服不易吸收, 所以口服给药只适用于抗生素相关性结肠炎。

### 3 适应证

#### 3.1 静脉滴注

①适用于葡萄球菌属 (包括甲氧西林耐药菌株和多重耐药菌株) 所致的心内膜炎、骨髓炎、败血症或软组织感染等。②用于不能采用青霉素类或头孢菌素类或对上述抗生素治疗无效的严重葡萄球菌感染者。③是治疗青霉素过敏者的肠球菌心内膜炎、棒状杆菌属心内膜炎的首选药。④用于血液透析患者发生葡萄球菌属所致动、静脉分流感染的治疗。

#### 3.2 口服

①用于抗生素相关性伪膜性结肠炎经甲硝唑治疗无效的患者; ②用于多重耐药葡萄球菌小肠结肠炎的治疗。

#### 4 合理选用万古霉素

多年来由于万古霉素的广泛应用,耐药现象逐渐发生。1986年发现了耐万古霉素肠球菌(VRE),其耐药机理为VRE细胞壁前体五肽末端的D-丙氨酰-D-丙氨酸变异为D-丙氨酰-D-乳酸,由于细菌肽聚糖末端的D-丙氨酸被乳酸取代,改变了肽聚糖结构中的D-丙氨酰-D-丙氨酸结合位点,从而丧失了一个十分重要的氢键,而此氢键恰能促进万古霉素与肽聚糖五肽D-丙氨酰-D-丙氨酸末端高亲和力结合,所以变异成乳酸后,亲和力小了1000倍,因而产生耐药。在发现耐万古霉素肠球菌的10年之后,又发现了对万古霉素敏感性降低的MRSA(GISA),如对万古霉素中敏的金黄色葡萄球菌(VISA)和对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(VRSA)。美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)规定:对万古霉素敏感的金黄色葡萄球菌MIC值 $\geq 4\text{mg/L}$ ,中敏为 $8\sim 16\text{mg/L}$ ;耐药为 $\geq 32\text{mg/L}$ 。

尽管上述耐药菌发生率极低,但应引起高度重视。为了合理选用万古霉素,在临床治疗革兰阳性菌感染时,可参考美国疾病控制中心(CDC)应用万古霉素的指导原则:①对 $\beta$ 内酰胺耐药的革兰阳性菌感染;②对 $\beta$ 内酰胺过敏患者的革兰阳性菌感染;③对甲硝唑治疗无效的抗生素相关性结肠炎;④部分心内膜炎的预防;⑤在MRSA流行医院里预防植入人工器材感染。

#### 5 不良反应及预防措施

##### 5.1 耳毒性

单独应用万古霉素时引起耳毒性比较少见,主要表现为听力减退、耳鸣或耳部饱满感,其发生与血药浓度过高有关,血药浓度超过 $40\mu\text{g/mL}$ ,可产生短暂耳鸣或高频听力减退;血药浓度超过 $80\mu\text{g/mL}$ ,且持续数日,可引起耳聋。大剂量、长疗程、老年人或肾功能不全者、原听力障碍或(和)与其他耳聋性药物同时应用,则容易发生耳毒性。所以应用时应注意:①治疗期间应经常检查听力及肾功能。②监测血药浓度,一般峰值控制在 $25\sim 40\mu\text{g/mL}$ ,谷值应控制在 $5\sim 10\mu\text{g/mL}$ 以下,峰浓度高于 $50\mu\text{g/mL}$ 或谷值>

$10\mu\text{g/mL}$ 为中毒范围。③避免与其他耳毒性药物同时使用,如氨基糖苷类、袢利尿药(如呋塞米)和水杨酸类(如阿司匹林)等。④避免与有中枢镇静作用的抗组胺药(如吩噻嗪类药物)同时应用,以免掩盖耳鸣、头昏、眩晕等耳毒性症状。

##### 5.2 肾毒性

单独使用发生率低,主要表现为蛋白尿、管型尿,重症可发生氮质血症等。使用时应注意以下几点:①治疗期间应经常检查肾功能。②避免与其他肾毒性药物同时应用,如氨基糖苷类、两性霉素B和环孢素等。

5.3 静脉滴注盐酸万古霉素,有时可引起组胺释放反应,其发生与滴注速度过快或药物浓度过高有关,其症状为颈部、上身皮肤潮红、瘙痒和血压下降等(红颈或红人综合征)。用抗组胺药和肾上腺皮质激素治疗有效,停药或继续用药可自然消退。

5.4 注射部位有时有局部刺激症状。

#### 6 用法用量及注意事项

##### 6.1 全身感染

6.1.1 ①成人:  $7.5\text{mg/kg}$ , q6h, 或  $15\text{mg/kg}$ , q12h。②0~7d小儿,首次  $15\text{mg/kg}$ ,继以  $10\text{mg/kg}$  静滴, q12h。7d至1月小儿,首次  $15\text{mg/kg}$ ,继以  $10\text{mg/kg}$  静滴, q8h。③儿童:  $10\text{mg/kg}$ , q6h 或  $20\text{mg/kg}$ , q12h。

6.1.2 在MRSA发生率较高的医院中进行心脏瓣膜修补等手术时,于术前1h成人静脉滴注1g,小儿  $20\text{mg/kg}$ , 8h后重复给药一次。

6.1.3 口服用于甲硝唑治疗无效的抗生素相关性结肠炎,成人:一次  $0.125\sim 0.5\text{g}$ , q6h, 每日剂量不超过4g;小儿:  $10\text{mg/kg}$ , q6h。疗程5~10d,需要时可重复给药。

##### 6.2 注意事项

6.2.1 由于盐酸万古霉素对组织具有刺激性,所以使用时应注意以下几点:①必须静脉滴注,滴注时避免药液外漏,以免引起疼痛或组织坏死,并应轮换使用静脉。②不可肌肉注射,亦不可静脉推注。

6.2.2 为预防红人综合征以及耳、(下转第27页)

选择。

## 5 治疗方法

### 5.1 新型隐球菌中枢神经系统感染性脑膜炎

5.1.1 非 HIV 感染者 两性霉素 B  $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  2 周, 氟康唑  $400\text{mg}/\text{d}$  至少 10 周, 或者两性霉素 B  $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) + 5 - \text{氟胞嘧啶 } 100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  6~10 周。

5.1.2 HIV 感染者 AIDS 患者和其他免疫功能低下者中枢神经系统隐球菌感染治愈者罕见, 治疗涉及多方面, 有学者报道对急性颅内压升高病情严重患者不宜用两性霉素 B 治疗, 而应使用氟康唑。

两性霉素 B  $0.75 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  和 5 - 氟胞嘧啶  $100\text{mg}/\text{d}$  联合治疗 2 周。5 - 氟胞嘧啶  $>100\text{mg}/\text{kg}$  治疗成功率低且毒性大, 可造成骨髓抑制。氟康唑  $400\text{mg}/\text{d}$  至少 10 周, 然后  $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$  维持治疗。或两性霉素 B  $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  6~10 周, 伊曲康唑  $200\text{mg Po bid}$  维持治疗。伊曲康唑疗效不一, 不如两性霉素 B。

### 5.2 白色念珠菌中枢神经系统感染

氟康唑  $400 \sim 800\text{mg}$ , po 或 iv 直到临床症状改善, 标本培养阴性, 涂片染色阴性; 或两性霉素 B  $0.6 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 7\text{d}$ , 然后  $0.8 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  总量  $2.5\text{g}$  或  $3\text{g}$ 。两性霉素 B  $0.8 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) + 5 - \text{氟胞嘧啶 } 100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  或不加。

### 5.3 曲霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B  $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 总量  $2 \sim 3\text{g}$ , 伊曲康唑  $400\text{mg Po qd}$  维持治疗。

### 5.4 组织胞浆菌中枢神经系统感染

两性霉素 B  $0.7 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 总量  $\geq 35\text{mg}/\text{kg}$ ; 或伊曲康唑  $200 \sim 400\text{mg}/\text{d}$ 。

### 5.5 毛霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B  $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  或两性霉素 B 脂质体。

### 5.6 孢子丝菌中枢神经系统感染

两性霉素 B 总量  $1 \sim 2\text{g}$ , 或伊曲康唑  $200\text{mg bid}$ , 对此仅作参考但无应用资料可参考。

### 5.7 镰刀菌中枢神经系统感染

两性霉素 B  $1 \sim 1.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

### 5.8 青霉菌中枢神经系统感染

两性霉素 B  $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  2 周, 伊曲康唑  $200\text{mg}/\text{d}$  6 周维持治疗, 或 5 - 氟胞嘧啶  $100\text{mg}/\text{kg gid} + \text{两性霉素 B}$ 。

### 5.9 巴西芽生菌

酮康唑  $400\text{mg}/\text{d}$  6~18 个月; 或两性霉素 B  $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 总量  $1 \sim 3\text{g}$ 。磺胺嘧啶  $2 \sim 6\text{g}/\text{d}$ , 6 周后氟康唑  $500\text{mg}/\text{d}$ , 3~5 年。

### 5.10 球孢子菌中枢神经系统感染

氟康唑  $400 \sim 600\text{mg}/\text{d}$  或两性霉素 B  $0.1 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 7\text{d}$ , 两性霉素 B  $0.8\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  维持治疗, 总量  $\geq 2.5\text{g}$ , 但从未治愈过。

中枢神经系统真菌感染国外很少用鞘内注射, 而国内常采用鞘内注射两性霉素 B, 但鞘内注射有一定危险性, 所以在应用时需严格掌握用药指征。

(上接第 62 页)

肾毒性等不良反应, 必须缓慢滴注。①先用  $10\text{mL}$  注射用水溶解  $0.5\text{g}$  盐酸万古霉素, 再用不少于  $200\text{mL}$  生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释后缓慢滴注。②每次滴注时间至少在 1h 以上。

6.2.3 口服万古霉素在胃肠道吸收很差。由于口服万古霉素在肠道给肠球菌提供广泛的长时间的耐药环

境, 从而易于导致耐万古霉素的肠球菌 (VRE) 出现, 因此, 甲硝唑是治疗抗生素相关性结肠炎的首选药, 而万古霉素则主要应用于甲硝唑治疗无效的患者。②目前市场上尚无口服万古霉素制剂供应, 所以如需口服给药, 可将注射用盐酸万古霉素  $0.5\text{g}$  用蒸馏水溶解为约  $6\text{mL}$ , 在冰箱中贮存备用, 可保存 14d。