

盐酸头孢吡肟

1 概述

盐酸头孢吡肟(Cefepime hydrochloride)是一种非口服的半合成、广谱头孢菌素类抗生素。化学名称为 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-乙醛酰氨基]-2-羧基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-3-基] 甲基]-1-甲基吡咯烷氯, 7²-(Z)-(O-甲基肟), 盐酸, 一水化合物。

盐酸头孢吡肟呈白色或浅灰黄色粉末, 极易溶于水, 分子式为 C₁₉H₂₅ClN₆O₅S₂·HCl·H₂O, 分子量为 571.5。

用于肌注和静注的盐酸头孢吡肟分别含头孢吡肟 500mg, 1g 和 2g (见“剂量与用法”)。

2 临床药理学

2.1 药代动力学

健康成年男性志愿者(9 名)单剂 30min 内静注头孢吡肟 500mg, 1g 和 2g 后各时间点测得的平均血浆浓度以及相关的药代动力学参数如表 1 所示。头孢吡肟几乎全部经肾脏排除, 平均血浆清除半衰期为(2.0±0.3)h, 机体总清除率为(120.0±8.0)mL/min。头孢吡肟(范围在 0.25g~2g)的药代动力学参数与其剂量呈线性关系。健康男性志愿者(7 名)连续 9d 接受临床相关剂量注射后未见药物蓄积现象。

表 1 头孢吡肟平均血浆浓度(μg/mL)及相关药代动力学参数(±SD)

参数	500mg iv	1g iv	2g iv
0.5h	38.2	78.7	163.1
1.0h	21.6	44.5	85.6
2.0h	11.6	24.3	44.8
4.0h	5.0	10.5	19.2
8.0h	1.4	2.4	3.9
12.0h	0.2	0.6	1.1
C _{max} , μg/mL	39.1(3.5)	81.7(5.1)	163.9(25.3)
AUC _{0-12h} , (h·μg/mL)	70.8(6.7)	148.5(15.1)	294.8(30.6)
志愿者人数(男性)	9	9	9

2.1.1 吸收 头孢吡肟肌注后可被完全吸收。单剂肌注头孢吡肟 500mg, 1g 和 2g 后各时间点测得的平均血浆浓度如表 2 所示, 肌注范围在 0.5~2g 之间时头孢吡肟的药代动力学参数与其剂量呈线性关系, 且不随疗程而变化。

2.1.2 分布 头孢吡肟的平均稳态分布容积为(18.0±2.0)L, 与血清蛋白的结合率约 20%, 且与药物

表 2 头孢吡肟平均血浆浓度(μg/mL)及相关药代动力学参数(±SD)

参数	500mg im	1g im	2g im
0.5h	8.2	14.8	36.1
1.0h	12.5	25.9	49.9
2.0h	12.0	26.3	51.3
4.0h	6.9	16.0	31.5
8.0h	1.9	4.5	8.7
12.0h	0.7	1.4	2.3
C _{max} , μg/mL	13.9(3.4)	29.6(4.4)	57.5(9.5)
T _{max} , h	1.4(0.9)	1.6(0.4)	1.5(0.4)
AUC _{0-12h} , (h·μg/mL)	60.0(8.0)	137.0(11.0)	262.0(23.0)
志愿者人数(男性)	6	6	12

血浓度无关。头孢吡肟可经人乳汁分泌, 每 1000mL 乳汁中约含头孢吡肟 0.5mg (见“注意事项, 哺乳期妇女”)。头孢吡肟在特殊组织及体液能达到的浓度如表 3。

表 3 头孢吡肟在特殊体液(μg/mL)及组织(μg/g)中的平均浓度

组织或体液	剂量(g)	给药途径	病例数	平均时间(h)	平均浓度(μg/mL)
水疱液	2	iv	6	1.5	81.4
支气管粘膜	2	iv	20	4.8	24.1
痰液	2	iv	5	4.0	7.4
尿液	0.5	iv	8	0~4	292
	1	iv	12	0~4	926
	2	iv	12	0~4	3 120

数据显示头孢吡肟能通过炎性的血脑屏障, 但其临床意义尚未明。

2.1.3 代谢和排泄 头孢吡肟在体内代谢为 N-甲基吡咯烷 (NMP), 后者迅速转化为 NMP-N-氧化物。自尿液中测得的首孢吡肟原形约为给药量的 85%, 尿液中的 NMP 不到给药量的 1%, NMP-N-氧化物约为 6.8%, 头孢吡肟的差位异构体约为 2.5%。经肾脏排泄是头孢吡肟的主要途径, 所以肾功能减退和需要血液透析的病人应进行剂量调整 (见“剂量与用法”)。

2.1.4 特殊人群 老年患者: 在 24 名老年患者 (男性 12, 女性 12, 年龄 ≥ 65 岁) 中, 肌酐清除率平均为(74.0±15.0)mL/min, 头孢吡肟的机体总清除率随之下降。因此, 肌酐清除率 ≤ 60mL/min 时头孢吡

肝的给药量应进行调整(见“剂量与用法”)。肾功能减退患者:在 30 名不同程度肾功能减退的患者中,需要血液透析者体内头孢吡肟的平均半衰期为(13.5±2.7)h,而需要持续性腹部膜透析者的为(19.0±2.0)h。其机体总清除率随着肌酐清除率的下降而成比例的降低,据此确定这类病人的推荐用药剂量(见“剂量与用法”)。肝功能减退患者:11 名肝功能损害患者在接受单剂 1g 注射后,头孢吡肟的药代动力学参数未改变。

2.2 微生物学

头孢吡肟通过抑制细菌细胞壁的合成起到杀菌作用。体外试验表明,头孢吡肟抗菌谱广,对大多数革兰阳性和阴性细菌均有效。头孢吡肟耐受多数 β 内酰胺酶的水解,对染色体编码的 β 内酰胺酶亲和力低,能快速渗入革兰阴性细菌胞体内。在细菌胞体内,其作用靶点是青霉素结合蛋白(PBP)。

头孢吡肟对下述细菌有抗菌作用,体外试验及临床感染病症见“用法与适应证”部分。革兰阴性需氧菌:肠杆菌,埃希氏大肠杆菌,肺炎克雷伯菌,奇异变形杆菌,铜绿假单胞菌。革兰阳性需氧菌:金黄色葡萄球菌(MRSA 除外),肺炎链球菌,化脓性链球菌(A 组链球菌)。体外试验表明,头孢吡肟尚对以下细菌具有抗菌作用,但其对于临床上下列细菌感染的治疗安全性及效能尚缺乏充分的对照试验。革兰阳性需氧菌:表皮葡萄球菌(MRSE 除外),腐生葡萄球菌,无乳链球菌(B 组链球菌),但头孢吡肟对多数肠球菌,如粪肠球菌,以及耐甲氧西林的葡萄球菌无效。革兰阴性需氧菌:洛非醋酸钙不动杆菌,异型枸橼酸菌,费氏枸橼酸菌,聚团泛菌,流感嗜血杆菌(包括产 β 内酰胺酶株),哈夫尼亚菌,产酸克雷伯菌,卡他莫拉菌(包括产 β 内酰胺酶株),摩根杆菌,普通变形杆菌,雷氏变形杆菌,司徒变形杆菌,粘质沙雷菌。但头孢吡肟对黄单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌无效。厌氧菌:头孢吡肟对难辨梭状芽胞杆菌无效。

3 药敏试验

3.1 药物稀释试验

抗生索的最小抑菌浓度(MIC)定量测定,可用于评估细菌对抗生索的敏感性。

“敏感”意味着常规剂量该抗生索在血中能达到的浓度即可起到抑菌作用。“中介”意味着结果是模棱两可的,可应用于药物浓缩部位或用大剂量,“中介”分类也使得一些小的技术性因素不至于引起药敏结论出现大的偏差。“耐药”是指该抗生索在血中

通常能达到的浓度不能起到抑菌作用。

表 4 头孢吡肟 MIC 值衡量标准

微生物	MIC(μg/mL)		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
除外嗜血杆菌属* 及肺炎链球菌*	≤8	16	≥32
嗜血杆菌属*	≤2	—*	—*
肺炎链球菌*	≤0.5	1	≥2

*注:这些菌株的分离物应通过特定的稀释试验法测定药物的敏感性。并且,对于嗜血杆菌属菌株,当测定的药物 MIC 大于 2μg/mL 时应并进一步测定。

标准化的药敏试验要求应用质控细菌来监控实验操作步骤。质控细菌是用于微生物分析的特殊菌株,具有与细菌耐药机制及基因表型一致的内在生物学特性。如表 5。

表 5 经质控细菌药敏试验标准头孢吡肟粉末应满足的 MIC 值

微生物	ATCC	MIC(μg/mL)
埃希氏大肠杆菌	25 922	0.015~0.06
金黄色葡萄球菌	29 213	1~4
铜绿假单胞菌	27 853	1~4
流感嗜血杆菌	49 247	0.5~2
肺炎球菌	49 619	0.06~0.25

3.2 扩散试验

通过测量抑菌环直径评估细菌对抗生索敏感性的扩散试验,需要应用标准化的接种浓度。试验时应用 30μg 头孢吡肟纸片来检测细菌的敏感性,结果参见上述稀释试验结果的解释。

标准的单张 30μg 头孢吡肟纸片法检测抗生索敏感性的实验结果应参照如下标准(表 6):

表 6 标准单张 30μg 头孢吡肟纸片法检测抗生索敏感性实验结果参照标准

微生物	圆盘直径(mm)		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
除外嗜血杆菌属及肺炎链球菌*	≥18	15~17	≤14
嗜血杆菌属*	≥26	—*	—*

*注:这些菌株的分离物应通过特定的稀释试验法测定药物的敏感性。并且,对于嗜血杆菌属菌株,当测定的直径小于 26mm 时应重复试验。肺炎球菌的分离物应与 1μg 苯唑西林药敏纸片对比检测,当后者的抑菌环直径大于或等于 20mm 时应认为该微生物对头孢吡肟敏感。

与稀释试验一样,扩散试验亦要求应用质控微生物,其选择标准及意义相同。30μg 头孢吡肟纸片应显示如下结果(表 7):

表 7 扩散实验在质控菌株对比条件下 30 μg 头孢吡肟纸片法应显示结果

微生物	ATCC	抑菌环直径(mm)
埃希氏大肠杆菌	25922	29~35
金黄色葡萄球菌	25923	23~29
铜绿假单胞菌	27853	24~30
流感嗜血杆菌	49247	25~31

4 适应证及应用

盐酸头孢吡肟适用于治疗对头孢吡肟敏感细菌引起的如下感染:有/无并发症的尿路感染(包括肾盂肾炎):由埃希氏大肠杆菌或肺炎克雷伯菌所致(重度),由埃希氏大肠杆菌、肺炎克雷伯菌或奇异变形杆菌所致(轻、中度),以及伴随的菌血症;无并发症的皮肤及其附属物的感染:由金黄色葡萄球菌(MRSA 除外)或化脓性链球菌所致;中、重度肺炎:由肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌或肠杆菌所致,以及伴随的菌血症;

细菌性感染标本的药敏试验应包括头孢吡肟。盐酸头孢吡肟可在获得药敏结果之前就应用,然而一旦药敏结果出来,就应根据药敏结果随之调整抗生素治疗方案。

5 禁忌证

盐酸头孢吡肟禁用于对头孢吡肟及其他头孢菌素类抗生素,青霉素或其他 β 内酰胺类抗生素高度过敏的病人。

6 警告

在应用注射用盐酸头孢吡肟治疗前,医生应明确病人既往是否对头孢吡肟、头孢菌素、青霉素或其他药物高度过敏。如已经对青霉素过敏的患者,应特别注意,因为 β 内酰胺类抗生素之间存在交叉过敏反应,与青霉素间有 10% 的交叉过敏反应。如果对盐酸头孢吡肟出现过敏反应,应立即停止使用。严重的急性超敏反应,根据情况需要肾上腺素和其他包括吸氧、皮质类固醇、静脉输液、静脉抗组胺、加压素,或通畅气道等急救措施。

几乎所有的广谱抗生素,包括盐酸头孢吡肟,都可能出现轻度甚至致命的伪膜性结肠炎。因此,对于接受抗生素治疗的病人在出现腹泻时应考虑到伪膜性结肠炎的可能性。

抗生素治疗改变了结肠的正常菌群,可能导致梭菌的过度繁殖。研究发现,难辨梭状芽胞杆菌产生的毒素是导致“抗生素相关结肠炎”的主要病因。

一旦伪膜性结肠炎的诊断确定,对于轻症病人,暂停用药即有效;对于中重度病人,补充水、电解质

和蛋白,以及应用对难辨梭状芽胞杆菌敏感的抗生素等措施都应考虑。

7 注意事项

7.1 一般情况

与应用其他抗生素一样,长时间应用盐酸头孢吡肟会导致非敏感菌的过度繁殖。反复评估病情显得很重要。在治疗过程中如出现复合感染,应采取相应措施。

许多头孢菌素类抗生素,包括头孢吡肟,都可以导致凝血酶原活性下降。高危状况包括肾脏或肝脏功能受损,营养不良,延长抗感染疗程。在这些病人用药期间应监测凝血酶原时间,并补充维生素 K。

在头孢吡肟治疗过程中,直接 Coombs 反应阳性,或者母亲在分娩前接受头孢菌素类抗生素治疗,新生儿 Coombs 反应阳性等,都应认为是缘于药物。

在有消化系统疾病,尤其是结肠炎病史的病人,盐酸头孢吡肟的应用应慎重。

在应用盐酸头孢吡肟超过最大推荐剂量 50 倍后,精氨酸会干扰糖代谢,可引起血钾的短暂升高。其低剂量时的副反应尚不清楚。

7.2 药物相互作用

当头孢吡肟与大剂量氨基糖苷类抗生素合用时,应监测肾功能,因为氨基糖苷类抗生素有潜在的肾毒性和耳毒性。当其他头孢菌素类抗生素与强利尿剂(如速尿)合用时,有可能导致肾功能受损。

7.3 药物对实验室检查结果的影响

应用头孢吡肟可能导致用 Clinitest[®] 试纸检查尿糖时出现假阳性结果。在这种情况下,推荐应用葡萄糖氧化酶法进行尿糖检测(Clinistix[®] 或 Tes-Tape[®] 等)。

7.4 致癌性、致突变性及对生育的影响

至今尚无应用盐酸头孢吡肟致癌性的长期动物研究。

体外及体内遗传学毒理试验,包括艾姆斯氏试验、CHO/HGPRT 哺乳动物细胞前向基因突变分析、人类淋巴细胞内染色体失常和姐妹染色体交换试验,鼠类 CHO 成纤维细胞分离起源、细胞遗传学以及微核分析等,表明盐酸头孢吡肟没有明确的潜在遗传毒性作用。

在以 1~4 倍的人类每日最大推荐剂量给予鼠、兔皮下注射头孢吡肟后,没有发现对妊娠及生殖系统的不良影响。

7.5 妊娠期的应用

致畸性:在妊娠期试验动物(兔、小鼠或大鼠)中

进行的生殖研究表明,给予小鼠大于 1000mg/(kg.d)剂量时(此剂量 4 倍于按 mg/(m².d)单位计的人体最大推荐量)、给予大鼠超过 1200mg/(kg.d)剂量(此剂量 2 倍于按 mg/(m².d)单位计的人体最大推荐剂量)或给予兔单剂量水平 100mg/(kg.d)(大约相当于以 mg/(m².d)单位计的人体最大推荐剂量)时,头孢吡肟并无致畸作用。

然而,尚无孕妇应用头孢吡肟的充分研究。由于动物生殖研究与人类的情况会有差异,因此在怀孕期间只有在必需使用时才能使用本药。

7.6 哺乳期妇女

母乳中有头孢吡肟分泌,虽然浓度很低,但在给哺乳期妇女应用此药时需慎重。

7.7 分娩

尚无针对头孢吡肟在分娩过程中的研究,所以只有在明确必需使用时才能应用。

7.8 儿童

在 12 岁以下儿童中,头孢吡肟的安全性和有效性还没有得到证实,所以头孢吡肟只应用于 12 岁以上患儿。

7.9 老年人

在临床研究中,当老年人接受成人的常规推荐剂量时,药物的安全性和有效性与成年人一致。但对于大于或等于 65 岁的老年人,应用头孢吡肟时剂量调整应参照肾功能减退的病人(见“剂量与用法”)。

8 副反应

8.1 临床试验

在应用多种剂量头孢吡肟的临床试验中,4 137 名患者接受推荐剂量进行治疗(500mg~2g,静滴/12h)时,没有发现因为药物毒性导致死亡或终生残疾的报道。64 名患者(1.5%)中断了头孢吡肟治疗,原因是研究人员认为可能甚至确定是药物毒性造成的副反应;其中 33 名患者(51%)是因为皮疹。在 500mg、1g 和 2g 剂量组中,副反应的发生率是近似的,分别为 0.8%、1.1%和 2.0%,但是皮疹的发生率是随着剂量增加而升高的。

在北美洲进行的临床试验(n=3 125)表明,表 8 所列的副反应可能是由头孢吡肟引起的。

表 9 所列的副反应不考虑是与头孢吡肟相关:

8.2 用于临床后的情况

除了在北美进行的临床试验所报告的副反应外,在世界范围内的其它临床试验报告了下述一些副反应:脑病可能发生于肾功能减退患者应用头孢吡肟而未进行剂量调整。数种头孢菌素类抗生素

表 8 北美洲临床试验中可能由头孢吡肟引起的副反应(n=3 125)

发生率 ≥ 1%	局部反应(3.0%),包括静脉炎(1.3%),疼痛或炎性疼痛(0.6%)*;皮疹(1.1%)
发生率 < 1% 和 ≥ 0.1%	结肠炎(包括伪膜性结肠炎),腹泻,发热,头痛,恶心,口腔念珠菌病,瘙痒,风疹,阴道炎,呕吐

*在接受静滴治疗的 3 048 名患者中,局部反应的发生率不考虑是与头孢吡肟相关。

表 9 可能与头孢吡肟无关的副反应

发生率 ≥ 1%	阳性 Coombs 反应(无血透)(16.2%),血磷降低(2.8%),转氨酶升高(ALT 2.8%,AST 2.4%),嗜伊红(1.7%),异常 PT(1.6%)、PT(1.4%)
发生率 < 1% 和 ≥ 0.1%	碱性磷酸酶、尿素氮、钙、肌酐、血磷,血钾,总胆红素升高;血钙*、红细胞比积,白细胞,血小板,中性粒细胞降低

*低钙血症在老年患者中较为常见,血钙、血磷变化的临床意义未明。

都可能引发癫痫,特别是在肾功能衰竭患者应用时未减低剂量(见“剂量与用法”及“过量”)。如果怀疑癫痫发作是由于药物导致,应当即停用,并使用缓解肌痉挛的药物。

8.3 头孢菌素类药物的副反应

例如 Stevens-Johnson 综合征,多形性红斑,毒性表皮神经溶解症,肾功能减退,毒性肾病,再生障碍性贫血,溶血性贫血,出血,以及肝功能减退、胆汁淤积,全血细胞减少症。

9 药物过量

在临床试验中,仅有 1 名肾功能衰竭患者(肌酐清除率 < 11mL/min)在接受盐酸头孢吡肟治疗 7d 后(2g/24h),引发癫痫、脑病及神经肌肉易激状态。

接受大剂量药物治疗的患者,应该严密监护,并且提供相应的支持治疗。在肾功能不全的情况下,血透(并非腹膜透析)有助于头孢吡肟的排出。

10 用法与用量

推荐的成人剂量与给药途径见表 10 所示。盐酸头孢吡肟应通过静脉给药,时间长于 30min。

10.1 肝功能减退

仅有肝功能减退者,不必进行剂量调整。

10.2 肾功能减退者

对肾功能减退患者(肌酐清除率 < 60mL/min),盐酸头孢吡肟的剂量应根据肾脏清除率的降低程度进行调整。起始剂量等同于正常肾功能患者,维持剂量按表 11 进行调整。

表 10 推荐的成人剂量与给药途径

感染部位及类型	剂量(g)	用法	频率(h)	疗程(d)
轻至中度	0.5~1		12	7~10
有 / 无并发症的尿路感染, iv/im**				
包括肾盂肾炎,病原体为埃希氏大肠杆菌、肺炎克雷伯菌或奇异变形杆菌 *				
重度	2g	iv	12	10
有 / 无并发症的尿路感染, 包括肾盂肾炎,病原体为埃希氏大肠杆菌或肺炎克雷伯菌 *				
中至重度	1~2	iv	12	10
肺炎,病原体为肺炎链球菌 *、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌或肠杆菌				
中至重度	2	iv	12	10
无并发症的皮肤及其附属物的感染,病原体为金黄色葡萄球菌(MRSA 除外)或化脓性链球菌				

* 包括伴随的菌血症;
** 肌注仅适于轻至中度、源于埃希氏大肠杆菌的、有 / 无并发症的尿路感染。

表 11 肾功能减退患者的盐酸头孢吡肟维持剂量的调整方案

肌酐清除率(mL/min)	推荐维持方案		
>60 正常推荐剂量方案	500mg/12h	1g/12h	2g/12h
30~60	500mg/24h	1g/24h	2g/24h
11~29	500mg/24h	500mg/24h	1g/24h
≤10	250mg/24h	250mg/24h	500mg/24h

当仅有血清肌酐浓度时, 可以按 Cockcroft 和 Gault 公式来估算肌酐清除率。血清肌酐应代表了肾功能的稳态:

男性: 肌酐清除率(mL/min)=[体重(kg)×(140-年龄)]/[72×血清肌酐(mg/dL)]
女性: 0.85×男性值

在进行血清透析的病人, 体内盐酸头孢吡肟总量的 68%在透析 3h 后将被排出体外。在每次透析结束后, 应给予一次初始剂量。在持续腹膜透析时, 应每 48h 给予一次正常推荐剂量。

11 给药

11.1 静脉注射

在进行静脉滴注时, 盐酸头孢吡肟 1~2g 可溶于 50~100mL 无菌注射用水; 或 0.9%氯化钠注射液; 或 5%和 10%葡萄糖注射液; 或 M/6 乳酸钠注射液; 或 5%葡萄糖和 0.9%氯化钠注射液; 或乳酸林格和 5%

葡萄糖注射液; 或 Normosol[®] 及 5%葡萄糖注射液。或者将盐酸头孢吡肟 500mg、1g 或 2g 在小瓶中溶解后, 加入相应量的上述溶解液体。配好后的溶液应在超过 30min 滴注完毕。

用 Y 型给药装置可以实现间断静滴, 但是在输注头孢吡肟时, 不宜中断其他液体。

ADD-Vantage 小瓶只能用 50~100mL 的 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液溶解于 Abbott ADD-Vantage 容器中。

11.2 肌肉注射

头孢吡肟可用如下液体溶解, 如无菌注射用水; 0.9%氯化钠注射液; 5%葡萄糖注射液; 0.5%或 1.0%的利多卡因注射液; 含有苯甲醇或 parabens 的无菌注射用水。见表 12。

表 12 盐酸头孢吡肟注射液的配制

静注或肌注用单剂小瓶	应加的溶解液体量(mL)	溶解后容量(mL)	头孢吡肟浓度(mg/mL)
头孢吡肟小瓶含量			
500mg(iv)	5.0	5.6	100
500mg(im)	1.3	1.8	280
1g(iv)	10.0	11.3	100
1g(im)	2.4	3.6	280
2g(iv)	10.0	12.5	160
背驮式容器量(100mL)			
1g 瓶	50	50	20
1g 瓶	100	100	10
2g 瓶	50	50	40
2g 瓶	100	100	20
ADD-Vantage			
1g 小瓶	50	50	20
1g 小瓶	100	100	10

12 兼溶液和稳定性

12.1 静脉滴注

盐酸头孢吡肟浓度于 1~40mg/mL 之间时可用下列液体溶解: 如 0.9%氯化钠注射液; 或 5%和 10%葡萄糖注射液; 或 M/6 乳酸钠注射液; 或 5%葡萄糖和 0.9%氯化钠注射液; 或乳酸林格氏液和 5%葡萄糖注射液; 或 Normosol[®] 及 5%葡萄糖注射液。这些液体在 20~25℃(68~77°F)可保存 24h 以上, 在 2~8℃(36~46°F)冰箱中可保存 7d。ADD-Vantage 小瓶中的盐酸头孢吡肟溶解于 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液, 浓度达到 10~20mg/mL 时, 可在 20~25℃下保存 24h 或在 2~8℃冰箱中保存 7d。

与其他 β 内酰胺类抗生素类似, 盐酸头孢吡肟溶解液中不能加入浓度大于 40mg/mL 的氨苄西林,

且不能加入甲硝唑、万古霉素、庆大霉素、托普霉素、硫酸奈替米星或氨茶碱(药物相互作用)。但是,盐酸头孢吡肟可以同上述抗生素分开应用。

12.2 肌肉注射

如上述方法溶解后在 20~25℃(68~77°F)可保存 24h 以上,在 2~8℃(36~46°F)冰箱中可保存 7d,但需

用如下溶液溶解:灭菌注射用水;0.9%氯化钠注射液;5%葡萄糖注射液;0.5%或 1.0%的盐酸利多卡因注射液。(非口服用药应在用药前仔细检查性状。)

与其他头孢菌素类药物类似,盐酸头孢吡肟粉末及其溶液的颜色会随着保存条件而变暗,但只要按推荐方法保存,药物的特性不受影响。

表 13 头孢吡肟混合液的稳定性

头孢吡肟浓度	混合液浓度	静滴液	稳定时间	
			20~25℃	2~8℃
40mg/mL	阿米卡星 6mg/mL	NS、D5W	24h	7d
40mg/mL	氨苄西林 1mg/mL	D5W	8h	8h
40mg/mL	氨苄西林 10mg/mL	D5W	2h	8h
40mg/mL	氨苄西林 1mg/mL	NS	24h	48h
40mg/mL	氨苄西林 10mg/mL	NS	8h	48h
4mg/mL	氨苄西林 40mg/mL	NS	8h	8h
4~40mg/mL	磷酸氯林可霉素 0.25~6mg/mL	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	肝素 10~50 u/mL	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	氯化钾 10~40mEq/L	NS、D5W	24h	7d
4mg/mL	茶碱 0.8mg/mL	D5W	24h	7d
1~4mg/mL	na	含有电解质和钙的 4.25% Aminosyn II 液	8h	3d
0.125~0.25mg/mL	na	含 4.25%葡萄糖的 Inpersol 液	24h	7d

注:NS:0.9%氯化钠注射用水 D5W:5%葡萄糖注射用水;na:不能用

(郭秀娥、周筱青 译自 PDR 第 52 版 张秀珍 校)

(上接 18 页)

危险因素^[2]。IR 导致高血压的机理尚不明确,可能的解释有:增加肾小管对钠、水的重吸收,增加血压对摄入钠盐的敏感性;增加血管对醛固酮和血管紧张素 II 的反应性;增加细胞内钙的储积;刺激生长激素的生成,导致血管平滑肌细胞增生;刺激交感神经活动;损害血管扩张功能^[1];促使 ET 水平升高,而 ET 使血管收缩,组织血液灌注减少,加重组织细胞对胰岛素诱导的葡萄糖摄取的障碍,又产生 IR,引起恶性循环,共同导致高血压的发生和发展^[11]。本研究中,苯扎贝特组 DBP 下降大于对照组,而 IR 与 DBP 的下降密切相关,说明其变化可能参与了对血压的影响。多因素相关分析还显示 TG 是独立影响血压的因素,因此,苯扎贝特还可能通过降低患者 TG 水平,使 IR 得到改善,对患者的 DBP 产生额外的降低作用。

参考文献

[1] Douglas JG. Pathogenesis of hypertension. Drug Benefit Trends, 2000; 12(Suppl A): 17~21
[2] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1998; 37(12): 595~598
[3] 李光伟,潘孝仁,Lillioja S 等.检测人群胰岛素敏感性的一项新

指数.中华内科杂志,1993,32(10):656~660
[4] 徐成斌,叶平.血脂异常的药物治疗.见:叶平主编.血脂的基础与临床.北京:人民军医出版社,2002:430~444
[5] Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol, 1999, 83(9B): 25F~29F
[6] Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. Am J Cardiol, 1999; 84(1A):33J~36J
[7] 田浩明.胰岛素抵抗与血脂及脂蛋白异常的关系.辽宁实用糖尿病杂志,1999;1(4):51~55
[8] Guerre-Millo M, Gervois P, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. J Biol Chem, 2000; 275(22):16638~16642
[9] Matsui H, Okumura K, Kawakami K, et al. Improved insulin sensitivity by bezafibrate in rats: relationship to fatty acid composition of skeletal-muscle triglycerides. Diabetes, 1997; 46(3): 348~353
[10] Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest, May, 1995, 95(5): 2409~2415
[11] Piatti PM, Monti LD, Conti M. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. Diabetes, 1996; 45(3):316~321