

要。运动能引起心绞痛，夜间休息时心绞痛也会发生。对任何病人两种情况都可能发生。但如果某一病人单纯因运动才会引起心绞痛，那么在夜间就无需治疗。如果一个病人仅在夜间发病，那他白天就不需治疗。因此在每24小时期间内大多数病人实际仅需8~16小时的治疗。在8~16小时的必需治疗之后拿掉贴膏，这些病人的耐受性就不会发生。这个有趣的可能性值得重视。

最后一个是医生和病人广泛的接受贴膏而不顾学术上的相反意见。这个问题的根源似乎在于该药物的性质及能否治病。有些临床医生曾谈论过，除非硝酸甘油治疗的病人宁愿忍受硝酸甘油引起的头痛而不顾心绞痛的痛觉，否则他们不会把心绞痛放在首位。这一说明即承认了安慰剂的效应。假定安慰剂反应者对贴膏有效；他们甚至对贴膏的美观和化妆性表现特殊的兴趣，那么贴膏

的费用相当高也许就是由于这个缘故。此外，无疑有些心绞痛患者仅需低剂量的硝酸甘油就有效。

不过这就使得多数重要的病人似乎需要超过15mg/日，如果不应用多次剂量的贴膏就不能满足他们对硝酸甘油的需要量。这类病人明显需要较便宜而具有较大面积和较快释药速率的贴膏。

目前得到的数据提出了一个有关治疗心绞痛的透皮硝酸甘油贴膏有效性的严重问题。医生、研究者、生产者及食品药物管理局正在寻找对这些问题的答案，同时对这些雅致而昂贵的剂型做不适当的应用提出疑问。

[Clinical Pharmacy 《临床药理学》，
4 (4) : 453, 1985 (英文)]

张丹杰译 陈刚校 张紫洞审

第三代头孢菌素概述

Gould, I. M. 等

第三代头孢菌素对 β -内酰胺酶尤其是大肠杆菌产生的 β -内酰胺酶具有很高的稳定性，从而对大部分大肠杆菌具有显著疗效，对绿脓杆菌有中等到良好的疗效。遗憾的是数量众多而正在增长的新头孢菌素的功过评价，主要是根据大量体外试验和积累的药理学资料，缺乏临床试验的比较。据认为是由于这些试验需要大量患者，且这类抗生素具有相似性质而难以分析之故。

作为一类抗生素在治疗和预防严重败血症时，如何确定它们的地位呢？大量使用氨基噻肟头孢菌素（Cefotaxime）、噻甲羟肟头孢菌素（Ceftazidime）和羧氧酰胺头孢菌素（Latamoxef）的临床经验表明：它们都是作为广谱抗生素而推入市场取代氨基甙类抗生素，其它头孢菌素如去甲噻

肟头孢菌素（Ceftizoxime）已用了将近一年，而氨基三嗪头孢菌素（Ceftriaxone）和硫唑甲氧头孢菌素（Cefotetan）亦会很快被采用。

第三代头孢菌素系超广谱抗生素，但也有一些重要缺点，它们对常见的革兰氏阴性菌的作用增强，而对医院较少发现的感染如不动大肠杆菌和一些不常见的假单胞菌属感染作用较差。所有第三代头孢菌素对革兰氏阳性菌的活性较低，对肠球菌和李士德菌属无效。此外它们对葡萄球菌与肺炎球菌仅有中度活性如羧氧酰胺头孢菌素。对厌氧菌的作用与早期头孢菌素比较仅有中度增强，而且没有一个优于噻吩甲氧头孢菌素（Cefoxitin）。它们对许多厌氧性球菌类杆菌以及某些梭状芽孢杆菌是相对耐药。

由于此类抗生素的抗菌谱有这些不足，使这些新头孢菌素不能作为单一药物可靠地用于革兰氏阴性杆菌及其类似病菌引起的严重而又不明确的败血症。不过它们的价值是什么呢？由于它们对肠杆菌属的活性和对大部分临床有关的 β -内酰胺酶的稳定性，使其可用于医院中和对老的头孢菌素产生耐药的革兰氏阴性菌引起的严重败血症。由于它们的渗透中枢神经系统和内源性活性优于那些早期的头孢菌素而有效地用于新生儿脑膜炎。第三代头孢菌素不一定能用于第一代或第二代头孢菌素有效的疾病。如呋喃头孢菌素 (Cefuroxime) 可用于产生青霉素酶的奈瑟氏菌属和嗜血杆菌属，唑啉头孢菌素 (Cephazolin) 用于胆道手术的预防以及噻吩头孢菌素 (Cephalothin) (虽然在英国很少使用) 治疗革兰氏阳性菌感染等。

然而在考虑可能取代氨基甙类药物之前，需要回答一些有关抗药性的发展、与其它抗生素的相互作用、毒性和促进重复感染等问题。一些头孢菌素在常规实验室敏感试验有效，而在临床上药物本身和其它 β -内酰胺抗生素也可能诱发抗药性，从而在用于某些肠杆菌所致的感染治疗时导致失败。

这种抗药性的机理复杂而又未充分认识，但可能是可逆地诱导 β -内酰胺酶水解抗生素或可能与之结合，从而阻止抗生素在适当的靶部位作用。由于突变引起的不可逆抗药性也能导致治疗失败，甚至可能与氨基甙类有交叉耐药性，这些是来自经验的提示，尚需进一步结合仔细的临床观察进行实验研究，以评价各种机理的重要性。

抗生素常常是合并应用的，如相互作用为协同，则有益于疗效，尤其是对免疫抑制患者，以前认为氨基甙类抗生素和 β -内酰胺抗生素应用有良好的协同作用，然而从实验后和动物研究证明，除 β -内酰胺抗生素与氨基甙类抗生素合用时拮抗是罕见外，两种 β -内酰胺抗生素合用可能是拮抗的，例

如头孢菌素类与一种广谱的青霉素如阿洛西林 (azlocillin) 或美洛西林 (mezlocillin)、氧哌嗪青霉素并用时， β -内酰胺酶的诱导和对青霉素靶部位的竞争都可能是这种拮抗机理的背景。目前这个问题仅与少数几种新头孢菌素有关，而且与 β -内酰胺类并用的临床试验结果却令人鼓舞，但仍需进一步研究。因此应请医师注意在嗜中性白血球减少的患者中，这种拮抗作用可能产生严重后果。

头孢菌素的毒性较少，迄今尚未见有严重的肾脏毒指征，且因治疗指数高，表明很少需要进行血药监测。但曾有一些值得注意的影响凝血问题，例如头孢羟唑 (Cephmandole) 和羟羧氧酰胺头孢菌素等有此作用，因为它们结构中含N-甲基硫四唑侧链从而抑制了依赖维生素K的凝血酶原的合成，并产生“戒酒硫”样反应。可能由于免疫学机理亦偶见有嗜中性白血球减少的报道，这些广谱头孢菌素可能引起严重真菌感染，但这种危险性并不比其它广谱抗生素多见，实际上由肠球菌引起的严重感染才是一个较为重要的问题。

因此，对新头孢菌素的临床评价，理想的是进行大规模多中心试验，以便对单独和各种并用方式进行比较。但也出现一些问题，如一方面价昂，另一方面为控制耐药性扩展，限制了它们的常规使用。故对一些感染尽量不用第三代头孢菌素，而采用廉价、常用的青霉素和头孢菌素类。对下列患者可考虑使用第三代头孢菌素：(a) 非中性白血球减少的严重而又未确诊的败血症患者，如果怀疑为腹部败血症则需与其它抗菌药物如灭滴灵并用；(b) 非中性白血球减少的严重的革兰氏阴性菌败血症的患者；常常用一种抗生素即可；(c) 革兰氏阴性杆菌性脑膜炎；(d) 嗜中性白血球伴有革兰氏阴性菌败血症患者，将与一种氨基甙类抗生素并用时；(e) 在膀胱纤维化患者由绿脓杆

菌引起的慢性复发性感染,可能必需重复使用几个疗程的广谱抗生素,同时最好避免使用氨基甙类毒性药物。

第三代头孢菌素已成为第一线抗生素治疗的强有力的竞争药物。正因为如此,这类药物将变得更为突出。药物的选择应根据其抗菌谱、药代动力学、毒性以及价格等加以考虑。

未来的研究似乎要发展能对所有感染有效的药物,它比当前使用的药物对广泛的病原体更为有效,特别是对链球菌和拟杆菌属

疗效高的头孢菌素更为重要。

然而需要提醒制药业,尽管体外试验资料是给人以深刻的印象即一般峰值血浓度比最低抑菌浓度高出100~500倍,但这类新头孢菌素的临床资料并未显示比常规治疗更为优越,也许更多的努力应放在杀菌方法、耐药性的发展、宿主免疫系统的相互作用以及免疫调节作用等方面的研究。

[Br. Med. J《英国医学杂志》,290:878, 1985(英文)]

康震译 孙忠实校

· 消息 ·

总后卫生部举办药品监督员研讨班

6月8日总后卫生部在山东泰安首次举办了为期一周的全军药品监督员研讨班。来自全军各大单位从事药政、药检工作的同志参加了研讨和学习。

总后卫生部药材处裘雪友处长就我军两年来学习、宣传、贯彻执行《药品管理法》情况进行了介绍,并对今后我军药品监督工作作了布署。卫生部药政局药事管理处王志清副处长作了“《药品管理法》简介”的报告,有关专家教授还为研讨班介绍了“GMP”(药品生产质量管理规范)等。研讨班上大家还学习了《药品监督员工作条例》;认真讨论、修改了《军队药品监督员工作条例》(草稿),并对如何开展好军队药品监督工作进行了热烈的讨论。

大家感到这次药品监督员研讨班,时间虽短,但收效大,希望以后还能举办。还认为《药品管理法》实施两年来,军队在学习、宣传、贯彻执行《药品管理法》和加强药品监督工作等方面作了大量工作,取得了一定的成绩。搞好药品监督工作,关键是要从上到下有一支业务过硬、正派公道、坚持原则的药品监督队伍,同时还要有各级后勤、卫勤领导的支持,这是搞好药品监督工作的保证。

(袁亚新)

国际“热原”学术讨论会在厦门结束

国际“热原”学术讨论会于1987年6月23日至27日在厦门召开。北京医科大学药学院楼之岑教授致开幕词,卫生部药品生物制品检定所周海钧所长主持了这次会议,并就我国细菌内毒素的鲎检测法应用研究作了回顾和前瞻性报告。著名美国专家、鲎试法创始人Levin到会做了题为《鲎试验与细菌内毒素》的报告。联邦德国内毒素专家Luderitz教授作了《内毒素脂多糖链的结构和功能》的报告。日本学者Homma Kusmoto等人作了有关内毒素活性片段合成研究的报告。第二军医大学余庆教授等人的论文也在大会上作了报告,济南军区第155医院胡冠时副主任药师介绍了细菌内毒素成胶时间检测法。最后由著名内毒素专家、联邦德国的Westphal教授致闭幕词,并作总结发言。到会代表80余名,来自13个国家。这次讨论会由中国药学会组织并编印了报告论文摘要汇编(英文)。

(王高峰)