

# 雾化吸入庆大霉素注射液的临床应用综述

李飞娥\*, 杜光<sup>#</sup>(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

中图分类号 R978.1<sup>+</sup>2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0430-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.50

**摘要** 目的:探讨庆大霉素注射液雾化吸入的有效性和安全性。方法:通过检索中国知网、万方数据库、PubMed和Elsevier等数据库,对有关庆大霉素注射液雾化吸入的文献进行归纳和综述。结果与结论:在国外,庆大霉素注射液雾化吸入的适应证比国内少得多,已知或潜在的不良影响主要有三类:局部作用(如急性支气管痉挛)、全身作用(如耳毒性和肾毒性)和耐药菌的产生。而此用法在国内适应证多达10种以上,且在国内发生的不良反应较多,包括急性肺水肿、重症肌无力、神经肌肉接头阻断反应、过敏反应、过敏性休克、婴儿蛋白尿、呼吸肌麻痹和喉痉挛等。有待今后开展大型多中心临床随机对照试验对庆大霉素注射液雾化吸入的安全性和有效性进行深入研究。

**关键词** 庆大霉素注射液;雾化吸入;临床应用;安全性;有效性

一直以来,氨基糖苷类抗菌药物在临床上常用于治疗细菌性心内膜炎、尿路感染和肺炎等需氧革兰阴性菌引起的疾病以及结核病等。但目前,该类药物的使用已大大减少,尤其是在发达国家,主要是因为该类药物的毒性副作用以及出现了更多更好的替代品可供选择<sup>[1]</sup>。然而,氨基糖苷类抗菌药物因为其经济性和凭处方销售方面的管理不够规范等原因仍广泛应用于发展中国家,并已导致相关药物毒性反应的发生率显著增加<sup>[2]</sup>。

庆大霉素是一种主要的氨基糖苷类抗菌药物。自1963年被发明以来,庆大霉素在我国得到了广泛的应用,而它也成为导致耳聋的一种主要的氨基糖苷类药物。大量临床报道和动物实验证明庆大霉素注射液有较强的耳毒性和肾毒性,因此目前我国其肌肉及静脉注射应用逐渐减少,更多用于雾化吸入。笔者通过检索中国知网、万方数据库、PubMed和Elsevier等数据库,对有关庆大霉素注射液雾化吸入的文献进行归纳、分析和综述,旨在探讨该治疗方法的有效性和安全性。

## 1 庆大霉素注射液雾化吸入在国外的应用概况

抗菌药物雾化吸入的报道最早出现在20世纪40年代<sup>[3]</sup>。目前,雾化吸入抗菌药物主要是氨基糖苷类,如妥布霉素、庆大霉素和阿米卡星等,主要原因是氨基糖苷类很难通过黏膜吸收,可以确保在感染部位的高浓度,并减少全身毒性<sup>[4]</sup>。1997年,美国食品与药品管理局(FDA)批准妥布霉素吸入剂用于治疗囊性纤维化(Cystic fibrosis, CF)<sup>[5]</sup>,标志着吸入抗菌药物的应用取得了重要的进展。此后,出现了大量关于抗菌药物雾化吸入的研究报道。目前,在国外市场上销售的吸入抗菌药物有妥布霉素和多粘菌素的喷雾剂和干粉剂、氨曲南的喷雾剂。由于缺乏临床试验数据的支持,无论是美国FDA还是欧洲药品监管机构都只批准这些制剂用于CF的治疗。但随着妥布霉素在CF治疗中效果的日益显现,以及越来越多可供选用的抗菌药物干粉制剂的出现,临床上已开始将庆大霉素、丁胺卡那霉素、头孢他啶和两性霉素等用于其他呼吸道感染的治疗,如非囊性纤维化支气管扩张、耐药性非结核性分枝杆菌感染、呼吸机相关性肺炎以及移植后的呼吸道感染。

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-83663926。E-mail:leila0515@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:临床药学。电话:027-83663643。E-mail:TJyxb@sina.com

研究表明,吸入抗菌药物可以为稳定的非CF性支气管扩张患者和慢性支气管感染患者提供一种有效的抗菌治疗手段,安全性在可接受范围内<sup>[6]</sup>。但这些应用都属于没有得到监管批准的“标签外(off label)”给药,其临床效果还有待进一步考评。

早在1984年就有研究表明,每天2次雾化吸入庆大霉素注射液对患有CF的儿童和青少年是有益的,可以改善铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)感染患者的肺功能<sup>[7]</sup>。此外,还有研究表明长期预防性吸入庆大霉素注射液可以有效预防CF儿童患者感染慢性PA<sup>[8]</sup>。目前,庆大霉素注射液的雾化给药在临床中主要用于治疗非CF性支气管扩张,根除PA,减少慢性感染患者的频繁发作<sup>[9-10]</sup>。一项随机对照试验将65例非CF性支气管扩张患者随机分为两组,分别每天2次雾化吸入80 mg庆大霉素注射液或0.9%氯化钠注射液,为期12个月。结果表明,长期规范雾化吸入庆大霉素注射液对非CF性支气管扩张症是明显有益的,能减少痰液细菌密度与和痰中的脓液,减少疾病的发作,延长发作时间<sup>[11]</sup>。研究还表明,非CF性支气管扩张患者长期雾化吸入庆大霉素注射液可以消除感染或降低细菌量,减少发生继发性感染的风险,提高患者生活质量,并减少副作用<sup>[12]</sup>。

国外对于吸入庆大霉素注射液后报道的已知或潜在的不良影响主要有三类:局部作用、全身作用和耐药菌的产生。局部作用主要是指急性支气管痉挛<sup>[13]</sup>,可能的原因是这些静脉制剂的渗透压和含有的防腐剂<sup>[14]</sup>。另外,局部副作用还包括味觉改变、发声困难和喉咙发炎。可能因为应用相对较少的缘故,国外有关庆大霉素注射液吸入发生全身性副作用的现有报道很少,但已有吸入妥布霉素引起耳毒性和肾毒性的报道<sup>[15-16]</sup>。而慢性吸入抗菌药物导致耐药菌的出现是临床普遍关注的一个问题。

总体而言,目前庆大霉素注射液雾化吸入在国外主要用于非CF性慢性支气管扩张,一般都是长期用药,一些小型的临床对照试验基本肯定了此用法的有效性和安全性。但到目前为止并没有一个大型的临床随机对照试验能够充分证明庆大霉素注射液雾化吸入的治疗效果,因此也一直未得到官方认可,属于“标签外”给药。目前已有更适合雾化吸入的庆大霉素雾化制剂如庆大霉素亮氨酸干粉吸入剂正在研发中。

## 2 庆大霉素注射液雾化吸入在国内的应用现状

在中国知网和万方数据库上进行检索,自2000年以来,庆大霉素注射液雾化吸入的报道超过20篇,分别为庆大霉素注

射液单用或联用于肺炎、咽炎、咳嗽、喉炎、哮喘、改善呼吸功能、口腔溃疡、支气管炎和呼吸道感染等,并对此用法的疗效给予了肯定<sup>[17]</sup>。文献类型以病例报告、回顾性研究、病例对照研究为主。庆大霉素雾化吸入的不良反报道共有11篇,分别为急性肺水肿、重症肌无力、神经肌肉接头阻断反应、过敏反应、过敏性休克、婴儿蛋白尿、呼吸肌麻痹和喉痉挛等<sup>[18]</sup>。其中,儿童吸入庆大霉素注射液后发生的不良反报道为过敏反应1例,蛋白尿1例。

从国内相关的文献报道可以看出,庆大霉素注射液雾化吸入在我国临床的应用是非常广泛的,适应证多达10种以上,但这些文献报道目前为止尚不能充分证实庆大霉素注射液雾化吸入的有效性和安全性。目前没有庆大霉素雾化吸入剂型,临床替代应用的是注射剂型,且属于经验用药,没有循证医学依据。雾化吸入庆大霉素注射液这种用法也没有被写入药品说明书和药典,属于超说明书用药,其应用并未得到权威机构的认可,包括呼吸科指南的认可。相反,雾化吸入庆大霉素注射液因其不良反尤其是耳毒性还曾引起过一些医疗纠纷。

### 3 庆大霉素注射液雾化吸入的耳毒性

氨基糖苷类抗菌药物的耳毒性是举世公认的,据报道,使用氨基糖苷类抗菌药物的患者听力损失的发病率最高可达33%,而其前庭毒性的发生率大约为15%<sup>[2]</sup>。对于类似设计的研究中,前庭毒性的发生率庆大霉素为10.9%,阿米卡星为7.4%,妥布霉素为3.5%,奈替米星为1.1%<sup>[19]</sup>。在我国由氨基糖苷类抗菌药物导致的耳聋尤其严重。氨基糖苷类抗菌药物的耳毒性并不限于传统的全身性治疗中,腹腔内给药、局部吸入和滴耳都与此不良反的发生相关<sup>[19]</sup>。

庆大霉素是一种高极性的聚阳离子分子,脂溶性较差,因此它很少被胃肠道吸收,口服生物利用度仅约0.2%<sup>[20]</sup>。一直以来,由于庆大霉素在黏膜很难吸收,医学界普遍认为口服或雾化吸入庆大霉素是安全、有效的,但事实并非如此。庆大霉素在任何剂量、任何治疗方案、任何的血清水平下都有可能产生前庭毒性<sup>[21]</sup>。雾化吸入庆大霉素注射液时会产生全身吸收,吸收量与剂量呈正相关。据报道,8例6~20岁的CF患者分别接受120、360和600 mg的单剂量庆大霉素注射液雾化吸入时,全身吸收随着庆大霉素的剂量增加而增加,在吸入600 mg剂量时,最高血药峰浓度为4.2 μg/ml(平均值为2.48 μg/ml)<sup>[22]</sup>。一项回顾性综述表明,庆大霉素没有安全剂量,庆大霉素的血清水平监测对耳毒性的预测和发病及其严重程度的评估没有任何价值;当出现耳毒性症状时停用庆大霉素可能会减少永久前庭耳毒性的发生率。故认为如果可能的话就应尽量用其他抗菌药物替代<sup>[23]</sup>。

在国外的文献报道中,有关雾化吸入庆大霉素注射液耳毒性的报道很少,这可能一方面主要是得益于他们更规范地应用,包括适应证的选择和对血药浓度及不良反尤其是听力的监测;另一方面则可能是因为基因的原因。据报道,由于

亚洲人种和高加索人种在基因表达上的差异,氨基糖苷类抗菌药物引起的听力损失在中国患者身上通常是快速和严重的;而在美国的白人种中,这一副作用则往往不严重<sup>[24]</sup>。国内在1997年曾出现过一例咽部喷含庆大霉素注射液致小儿耳聋的报道<sup>[25]</sup>,并且通过网络搜索还能找到不少因雾化吸入庆大霉素注射液而致聋的文章,主要是儿童和老人等高危人群。因此,雾化庆大霉素注射液致耳毒性的病例在我国是确实存在的,当出现听力损失这一严重后果时,即使医师是依照适应证选用合适的剂量雾化,也极易引起医疗纠纷,法庭采信的主要依据为卫生部颁发的《常用耳毒性药物临床使用规范》。这一规范明确指出,6岁以下儿童、孕妇和65岁以上老人禁用氨基糖苷类抗菌药物。法庭的另一主要依据则是庆大霉素注射液的雾化吸入属于超说明书用药,医疗纠纷中往往会做出不利于医院的审判结果。

### 4 关于庆大霉素注射液雾化吸入效果的怀疑

在国内外都对庆大霉素注射液雾化吸入的治疗效果进行报道的同时,也一直存在怀疑这一用法效果的声音。庆大霉素由于其分子中含多个羟基和碱性基团,属碱性、水溶性抗菌药物,在碱性环境中呈非解离状态,作用效果好。而脓痰的酸性和厌氧环境常影响氨基糖苷类药物的抗菌活性,故此类药物用于雾化吸入从理论上来说有一定局限性。研究认为,即使采用最佳的雾化器,也只有大约总剂量的10%将被传递到肺部<sup>[26]</sup>,其余部分或者输送到口腔咽下,或者留在雾化器或管道的死角,或者是被释放到环境,而在口腔或肺部的药物都有可能全身吸收。并且,雾化吸入时药物的吸收有很大的个体差异性,药物的分子量、亲脂性和蛋白结合率等化学性质都会影响其吸收。有研究指出,硫酸庆大霉素注射液的粒度分析表明其它通常是由大颗粒组成,不适合用于吸入<sup>[27]</sup>。另一项研究指出,庆大霉素注射液雾化吸入后,从尿中浓度测得的生物利用度表明庆大霉素分布在肺部的量非常少<sup>[28]</sup>,而由于庆大霉素属于浓度依赖型抗菌药物,其临床疗效的关键是提高药物浓度,因此采用单纯的喷雾方式给药,很难确保已感染部位有足够浓度药物发挥作用。

### 5 结语

尽管存在怀疑的声音且没有得到国家的官方认可,庆大霉素注射液的雾化吸入仍是国内外都会采用的一种临床治疗方法。庆大霉素注射液雾化吸入在国外的临床应用范围较窄,主要用于非CF慢性支气管扩张,一般都是长期用药,其有效性和安全性基本得到了认可。而在国内庆大霉素注射液雾化吸入的适应证非常广泛,不良反的报道也较多。鉴于在我国雾化吸入庆大霉素注射液有可能会造成耳聋,尤其是小儿和老人等高危群体。为了避免这一严重的不良反后果,对庆大霉素注射液雾化吸入的应用应该更加谨慎。今后还有待开展大型临床随机对照试验来验证此用法的有效性和安全性。

### 参考文献

- [ 1 ] Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity[J]. *Kidney International*,2007,72(8): 931.
- [ 2 ] Chen Y, Huang WG, Zha DJ, *et al*. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity from the laboratory to the clinic[J]. *Hear Res*,2007,226(1/2):178.
- [ 3 ] Kuhn RJ. Formulation of aerosolized therapeutics[J]. *Chest*, 2001, 120(Suppl 3): 94S.
- [ 4 ] Heijerman H, Westerman E, Conway S, *et al*. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus[J]. *J Cyst Fibros*,2009,8(5):295.
- [ 5 ] Rose LM, Neale R. Development of the first inhaled antibiotic for the treatment of cystic fibrosis[J]. *Sci Transl Med*,2010,2(63):63mr4.
- [ 6 ] Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review[J]. *Eur Respir J*,2014,44(2):382.
- [ 7 ] Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis[J]. *Aust Paediatr J*,1984,20(1):43.
- [ 8 ] Heinzl B, Eber E, Oberwaldner B, *et al*. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study[J]. *Pediatr Pulmonol*,2002,33(1):32.
- [ 9 ] Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, *et al*. Shortand long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2012,186(7):657.
- [10] Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled Antibiotics for Lower Airway Infections[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(3):425.
- [11] Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, *et al*. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,183(4):491.
- [12] Antoniu SA, Trofor AC. Inhaled gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis: effects of long-term therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*,2011,12(7):1 191.
- [13] Melani AS, Di GA. Acute respiratory failure due to gentamicin aerosolization[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*,1998,53(3):274.
- [14] Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis[J]. *Pediatr Pulmonol*,2001,32(4):314.
- [15] Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, *et al*. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy[J]. *Pediatr Pulmonol*,2002,34(5): 375.
- [16] Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, *et al*. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency[J]. *Mayo Clin Proc*,2004,79(9):1 185.
- [17] 陈先华,宫海燕,许思权,等.硫酸庆大霉素雾化吸入佐治急性支气管炎的临床疗效观察[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2012,5(2):133.
- [18] 徐霞.超声雾化吸入致喉痉挛1例原因分析及预防[J].现代中西医结合杂志,2003,12(12):1 304.
- [19] Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance[J]. *Ann Pharmacother*,2008,42(9):1 282.
- [20] Al-Amoud AI, Clark BJ, Chrystyn H. Determination of gentamicin in urine samples after inhalation by reversed phase high-performance liquid chromatography using precolumn derivatisation with o-phthalaldehyde[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002, 769(1): 89.
- [21] Ahmed RM, Hannigan IP, MacDougall HG, *et al*. Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients[J]. *Med J Aust*,2012,196(11):701.
- [22] Charles GP, Philip DW, Jim J. Technical report: precautions regarding the use of aerosolized antibiotics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs[J]. *Pediatrics*,2000,106(6):E89.
- [23] Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity[J]. *Otol Neurotol*,2004,25(4):559.
- [24] Erol S. Aminoglycoside-induced ototoxicity[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, 13(1): 119.
- [25] 沈友良,鲍祥言.咽部喷含庆大霉素致耳聋1例[J].新医学,1997(2):108.
- [26] Zainudin BM, Tolfree SE, Short M, *et al*. Influence of breathing pattern on lung deposition and bronchodilator response to nebulized salbutamol in patients with stable asthma[J]. *Thorax*,1988,43(12):987.
- [27] Bakuridze LA, Andreu V, Bakuridze AD, *et al*. Development of inhalation powder formulation of gentamicin sulphate[J]. *Georgian Med New*,2008(158):52.
- [28] Al-Amoud AI, Clark BJ, Assi KA, *et al*. Determination of the bioavailability of gentamicin to the lungs following inhalation from two jet nebulizers[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*,2005,59(5):542.

(收稿日期:2015-01-09 修回日期:2015-12-12)

(编辑:周 箐)