

β -内酰胺酶抑制剂——他唑巴坦(Tazobactam)

王学工 付玉杰 吴立昌 尹际彤 刘利民

(哈尔滨市医药工程技术研究开发中心, 哈尔滨 150020)

摘要 综述了他唑巴坦及其与 β -内酰胺抗生素联合制剂的药理、临床应用、剂量用法、适应症、不良反应及合成路线。着重介绍了他唑巴坦与哌拉西林的联用。

关键词 他唑巴坦 哌拉西林 β -内酰胺酶抑制剂

β -内酰胺类抗生素从诞生至今已有半个多世纪的历史。在此期间,随着细菌对常用抗生素不断产生耐药性,人们在不断地开发更高效且对耐药菌更有效的抗生素同时,针对耐药菌产生使 β -内酰胺酶类失活的 β -内酰胺酶这一机制,研制出与抗生素合用的 β -内酰胺酶抑制剂,如克拉维酸(Clavulanic acid),舒巴坦(Sulbactam)及他唑巴坦(Tazobactam)等等。其中他唑巴坦为青霉烷砜的衍生物,化学名为3-甲基-7-氧代-3-(1H-1,2,3-三唑甲基)-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚烷-2-羧酸-4,4-二氧,是一种 β -内酰胺酶抑制剂,对各种类型的 β -内酰胺酶甚至克拉维酸和舒巴坦不甚有效的I型酶亦很有效。作用比舒巴坦强十倍,稳定性比克拉维酸好^[1],对多种质粒及染色体中介的 β -内酰胺酶的抑制作用比克拉维酸和舒巴坦强^[2]。与氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林(Piperacillin)等联用的体内外实验均取得了较满意的效果,具有毒性低,稳定性好,抑酶活性强等优点,在第三十届国际化疗会议上被评为最有前途的 β -内酰胺酶抑制剂。该药由日本大鹏药品公司开发后转让给Lederle公司,与哌拉西林组成的复方制剂以商品名他唑西林(Tazocillin)于1992年在法国上市。随后进入欧洲一些国家。1994年以商品名Zosyn在美国上市。^[1]

1 药理作用^[3]他唑巴坦与哌拉西林合用对多数G⁻和G⁺菌有效,包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、肺炎杆菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌、脆弱拟杆菌、假单胞菌属和肠球菌。其活性谱与依米配能(Imipenam)相当,超过目前市售的任何一种头孢菌素、

青霉素、单环 β -内酰胺、唑诺酮或其他 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂。

2 临床应用^[4]他唑巴坦是第一个对绿脓杆菌的头孢菌素酶有效的抑制剂。主要用于治疗多种细菌包括需氧菌和厌氧菌引起的感染。虽然抗菌作用微弱,但与对酶不稳定的 β -内酰胺抗生素联用,能保护抗生素不受破坏,发挥其原有的抗菌性能。一定浓度的他唑巴坦和哌拉西林联用可使哌拉西林对葡萄球菌的最小抑菌浓度大大降低。在治疗厌氧菌感染时,常需与 β -内酰胺类抗生素联用。

在第I期多中心临床研究中,230名严重急性肺炎感染患者以哌拉西林/他唑巴坦(他唑西林)4g/0.5g的剂量一天三次静注,每次30分钟治疗,临床有效率为95.5%,细菌学有效率为93%,36人报告了副作用。在133名严重腹腔内感染病人比较哌拉西林/他唑巴坦与依米配能/西司他丁的多中心试验结果报告中,前一组55名病人临床治愈50人,1例改善,2例复发,2例无效,治愈率92%;而后一组治愈率仅为69%,16例复发,2例无效。治疗时间为3~14d。

在第II/III期多中心临床研究报告中,32名继发于一种已知原发性感染的菌血症患者中接受他唑西林治疗成功的31人(97%),而接受他唑巴坦与氨基糖甙类复方的23名患者19人治愈,4人无效。

在创伤感染中他唑西林临床治愈率为95%,细菌学治愈率为79%,而蜂窝组织炎及关节炎病人用他唑西林产生的临床和细菌学治愈率分别为100%和88.9%。

3 适应症^{[5][4]}适用于产酶肠杆菌科细菌、绿

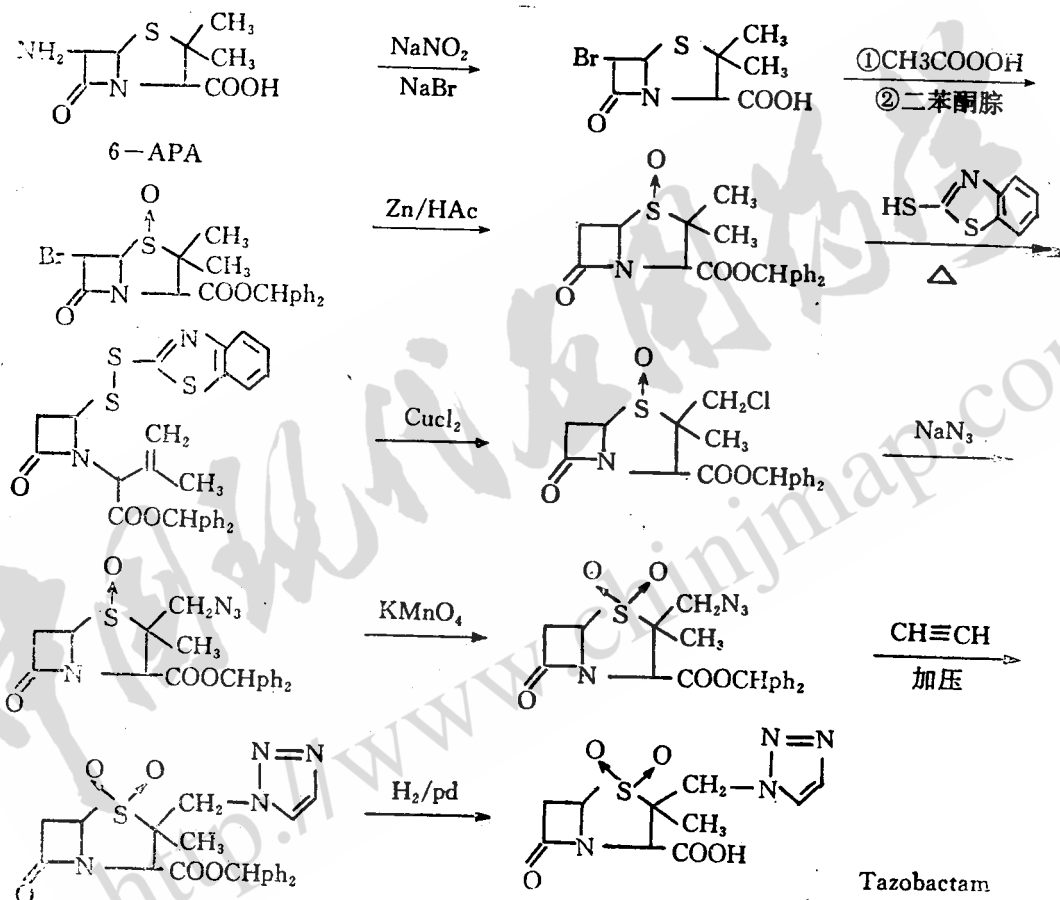
脓杆菌及厌氧菌感染,包括下呼吸道、尿道(前列腺炎除外)、皮肤和软组织、腹腔内和妇科感染以及菌血症。

4 剂量及用法^[4] 哌拉西林/他唑巴坦的复方制剂 4 g/0.25 g 或 4 g/0.5 g。推荐剂量为 4 g/0.5 g 每 8 小时或 12 g/1.5 g 每天。视病情及感染部位的严重性,最大剂量 16 g/2 g 每天。一般静脉输注 4.5 g (4 g/0.5 g), 3~4 次/天。

5 不良反应均很轻微。主要是过敏性皮疹和发热,其次是恶心及腹泻。

6 合成路线^{[1][3]} 从所用的起始原料(6-APA, 青霉素G钾, 舒巴坦)出发主要有三大合成路线。本文只介绍以 6-APA 为原料的路线。

6-APA 经重氮化溴代、氧化、脱溴、热解、氯化、环化、叠氮化、氧化、环化、还原等步最后制得他唑巴坦。合成工艺路线见下式:



参 考 文 献

- 1 张建民, 钟超平. 泰唑巴坦合成路线图解. 中国医药工业杂志, 1995, 26(9), 428
- 2 Tazobactam-β-内酰胺酶抑制剂. 抗生素通讯, 1992, (1), 18

3 Scrip, 1991, 2830(8), 23

4 汪复. β-内酰胺类抗生素临床应用进展. 中国新药杂志, 1996, 5(2), 81

收稿日期: 1996-08-27