

[29] Nishino K, et al. Jap J Pharmacol, 1983, 33:267

[30] Modat G, et al. Prostaglandins, 1987, 33:531

环丙沙星的药代动力学及其药物的相互作用

浙江绍兴人民医院(绍兴 312000) 曹国建 邬红萍

环丙沙星又称环丙氟哌酸。是第三代氟喹诺酮类药物。具有抗菌活性强, 抗菌谱广, 耐药菌株少等优点。对泌尿道感染、呼吸道感染、肠道感染、骨髓炎和化脓性关节炎, 皮肤和软组织感染等具有良好疗效。本文就环丙沙星的药代动力学及其药物的相互作用作一综述, 供临床参考。

一、药代动力学^[1,2]

1. 吸收和生物利用度 环丙沙星有良好的油水分配系数。口服吸收迅速。食物一般可延长其达峰时间及峰值, 健康志愿者口服 50~750mg 环丙沙星, 生物利用度为 46~84%。在一些研究中, 生物利用度随剂量增加而变大。口服环丙沙星 50、100、250、500、750、1000mg, C_{max} 为 0.28、0.49、1.45、2.56、2.65、3.38 $\mu\text{g/ml}$ T_{max} 为 0.58、0.82、1.00、1.33、1.10、1.80h AUC 为 1.00、1.90、6.57、11.10、12.20、16.60 $\mu\text{g/ml}$, 峰值浓度和 AUC 随剂量增加呈比例增加。

2. 分布和蛋白结合 环丙沙星的蛋白结合率低, 约 14~30%。表观分布容积大, 在 2.1~3.5 L/kg 之间, 穿透性强, 广泛分布在大多数组织和体液中。如肝、肾、心脏、肺、脾、胆囊, 前列腺、尿液、胆汁、唾液等中的稳态浓度均高于血浓度。

3. 代谢 环丙沙星的代谢物主要有去乙基环丙氟哌酸、磺基环丙氟哌酸、氧化环丙氟哌酸、甲醛基环丙氟哌酸等。所有代谢物都是在哌嗪环侧发生变化。对尿液和粪便进行测定, 所有代谢物的含量均不超过给药

剂量的 20%。本品经肾和肝两种机理消除, 大部以原形随尿排泄, 约 20~30% 的药物从粪便中排泄。

4. $T_{1/2}$ 和清除率 环丙沙星的 $T_{1/2}$ 为 3~5h, 静滴环丙沙星 100mg 和 200mg, 血清总清除率为 $23.0 \pm 9.1 (\text{L/h}) / 1.73 \text{m}^2$ 和 $23.7 \pm 5.1 (\text{L/h}) / 1.73 \text{m}^2$ 。肾清除率占总清除率 65~67%。

二、药物的相互作用

1. 环丙沙星与华法令合用 有人报道^[3] 5 名患者服用华法令 2~5mg/d 后凝血酶原时间 (PT) 为 18~21.4 秒, 联用环丙沙星 100mg/d, 2~16d 后 PT 为 37~135 秒, 患者均出现不同程度出血现象, 停用后者 10d 后, PT 恢复为 20.8~23.6 秒, 出血症状消失。环丙沙星与华法令相互作用机制可能是①环丙沙星能选择性阻滞 R 型华法令消除, 对其对映体作用弱。亦有人认为其机制与丙咪替丁对华法令作用相似: 提高血浆华法令浓度, 加强凝血酶作用。②环丙沙星从血浆蛋白结合部位取代华法令, 但与血浆蛋白结合率并不高, 其相互作用可能是对华法令药动力学的影响。③环丙沙星能抑制维生素 K 产生叶酸。

2. 环丙沙星与氨茶碱合用 两药合用, 环丙沙星能抑制氨茶碱代谢, 可提高氨茶碱的血药浓度。作用机制是喹诺酮类药物抑制肝微粒体细胞色素 P-450 同功酶, 从而影响甲基黄嘌呤代谢所致。因而并用氨茶碱, 需适当减少氨茶碱剂量, 以免发生氨茶碱中

毒^[4]。

3. 环丙沙星与硫酸铝合用 两药合用,可显著减少环丙沙星的吸收。机制是抗酸剂、铁剂及硫酸铝等含金属离子化合物可降低环丙沙星的生物利用度。主要是金属离子与氟喹诺酮结构上的3-羧基和4-氧基作用。形成难以被吸收的螯合物。提示服用硫酸铝前 2—6h 服用环丙沙星,使其有足够时间吸收,这样可显著减少两药的相互作用^[5]。

4. 环丙沙星与其它抗菌素合用 两者合用,有协同作用。主要原之一是由于喹诺酮类对链球菌和厌氧菌作用受到限制,联用使抗菌谱扩大,对可疑致病菌所致感染的治疗范围也扩大。二是可防止治疗过程中产生耐药突变菌株。联合用药在临床上可使治疗

天数缩短,重复感染率下降^[6]。

5. 其它 环丙沙星与延迟胃排空药物如丁基氮溴化东莨菪碱合用,使环丙沙星的吸收延迟。而加速胃排空药物如灭吐灵,又可增加其吸收。但是由于环丙沙星的生物活性没有改变,其临床意义还值得怀疑^[2]。

参 考 文 献

- [1] 陈秋潮. 实用临床新药手册,上海:上海科学技术文献出版社,1991.56
- [2] 姜素椿等译. 最新广谱喹诺酮类抗微生物药. 北京:人民军医出版社,1991.197
- [3] 吴遵宏摘. 药学进展,1992,16(2):125
- [4] 张致平 中国新药杂志,1992,1(2):15
- [5] Van Slooten AD, et al. Drug Intell Clin pharm 1991,25(6):578
- [6] White Lo, et al. J Antimicrob Chemother 1988,21(4):512

1992 年世界首次上市的新药

姚春芳译 程违校

1992年首次上市的43个新药(即新化学实体, NCE)在今后的销售中,只有极少数药物可能成为“重磅炸弹”。重磅炸弹药物通常定义为年销售额达2.5亿美元或以上的药物。武田公司的第二个质子泵抑制剂兰索拉唑(Lansopragole)和默克公司治疗前列腺增生的药物 finasteride 可能是仅有的能成为重磅炸弹的两个药物。治疗发展中国家流行性疾病的两个药物是昆明制药厂的抗疟药蒿甲醚和史密斯-克林-皮钦公司的甲肝疫苗 Havrix。抗感染药仍然是上市新药中最大的一类,有3个治疗艾滋病药 atovaquone、利福布丁和 zalcitabine; 6个新抗生素,包括4个头孢菌素和2个喹诺酮类。心血管药和与肿瘤有关的药物共同位居第二,各有7个新药。仅次于抗生素的最大的亚类是抗肿瘤

药,它有4个化合物: celmoleukin, rila-干扰素,替西流津和喷司他丁。

代表新类型(带有新的作用机制)的药物包括 finasteride, 它通过抑制前列腺专一性酶——5 α -还原酶而减少睾酮转变为二氢睾酮;以及蒲茨公司的治疗充血性心衰药物氟司喹南,该药是三磷酸肌醇的稀释剂,它对动脉和静脉平滑肌产生一种平衡的血管扩张作用。dex azoxane通过螯合自由基的作用机制,可以减轻与萘环类抗癌药有关的心脏副作用。一种新类型的溶血栓药尿激酶前药在日本首次上市。世界第三个止吐的5-HT₃拮抗剂唑匹司琼(tropisetron)据认为在给药方案中优于奥丹司琼和管尼司琼(granisetron)。罗氏公司的 zalcitabine 是进入世界范围的第三个抗艾滋病药。第一