

· 药物评价 ·

氟罗沙星的药理与临床研究

中国医学科学院医药生物技术研究所(北京 100050) 李 眉

氟罗沙星 [Fleroxacin, 又名: 多氟哌酸, 略号 FLX, 商品名: Quinodis (欧洲), Megalone (美国), 代号: AM-833, RO 23-624] 是日本杏林公司于 1981 年首先合成, 1983 年在第 23 届 ICAAC 会议上首先报道的新的广谱抗菌药, 自 1987 年后深入广泛地进行了药理与临床研究。瑞士的 Rohe 公司已从日本杏林公司获得了除日本以外的世界范围的专利权, 并于 1992 年 8 月份首次批准在瑞士上市。

氟罗沙星的化学结构如图 1 所示:

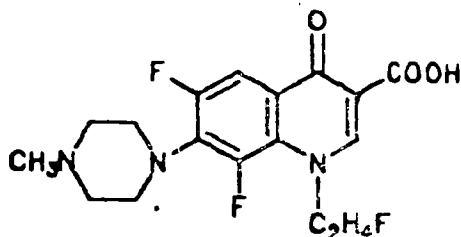


图 1: 氟罗沙星的化学结构
化学名: 6, 3-二氟-1-(2-氟乙基)-1,

4-二氢-4-氧-7-(4-甲基-1-哌嗪基)喹啉-3-羧酸。氟罗沙星为三氟喹诺酮, 其特点是: 抗菌谱广, 体内外活性与氧氟沙星和诺氟沙星相似, 稍低于环丙沙星, 但具有优异的药代动力学性质, 口服吸收好, 血药浓度高, 半衰期长。给药后, 能迅速被胃肠道吸收, 并很好地分布到胞内和胞内组织, 各种器官, 对茶碱代谢不影响, 是目前喹诺酮类第一个适宜于每天一次给药的药物。

本文就氟罗沙星的药效学, 药代动力学, 毒理学及临床研究等综述如下:

一、抗菌作用^[2-4]

氟罗沙星象其他氟喹诺酮类药物一样对革兰氏阴性菌, 阳性菌具有强的抗菌活性, 此外对厌氧菌、分枝杆菌、衣原体、枝原体等也有良好的抗菌作用。

对肠杆菌科, 绝大部分肠杆菌对氟罗沙星均具有高度的敏感性, ($MIC_{50} \leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$), 其活性与诺氟沙星, 氧氟沙星相似, 弱于环丙沙星, 见表 1。

表 1 对肠杆菌的体外抗菌活性 $MIC_{50}(\mu\text{g/ml})$

药名	大肠杆菌	枸橼酸杆菌	肠杆菌	克雷伯氏菌	沙雷氏菌	变形杆菌	莫根氏变形杆菌	普鲁威登氏菌	沙门氏菌	痢疾杆菌	耶尔森氏菌
诺氟沙星	0.06	0.00	0.00	0.12	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03	0.03	0.06
环丙沙星	0.03	≤ 0.03	0.03	0.06	0.12	0.03	0.015	0.06	0.03	0.03	≤ 0.03
氧氟沙星	0.06	0.12	0.06	0.12	0.25	0.06	0.06	0.25	0.12	0.12	0.06
氟罗沙星	0.06	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.06	0.25	0.12	≤ 0.06	0.06

弯曲杆菌属、气单胞菌属、不动杆菌

属、绿脓杆菌和嗜麦芽假单胞菌等阴性菌对

氟罗沙星均呈较高敏感性 ($MIC_{50} \leq 0.03 \sim 4.0 \mu\text{g/ml}$), 与诺氟沙星, 氧氟沙星可比, 但低于环丙沙星。嗜血杆菌和淋菌对氟罗沙星均很敏感。见表2

表2 对非肠道革兰氏阴性杆菌和球菌的体外抗菌活性 $MIC_{50} (\mu\text{g/ml})$

药名	弯曲杆菌	气单胞菌	不动杆菌	假单胞菌属		嗜血杆菌属		奈瑟氏菌属		Branhamella
				绿脓杆菌	嗜麦芽假单胞菌	流感杆菌	杜克雷氏嗜血杆菌	脑膜炎球菌	淋菌	
诺氟沙星	0.5	0.015	4.0	1.0	8.0	0.06	0.12	≤ 0.03	0.03	0.25
环丙沙星	0.06	≤ 0.015	0.25	0.25	4.0	0.008	0.03	≤ 0.03	0.004	0.03
氧氟沙星	0.12	0.015	0.25	1.0	4.0	0.03	0.03	0.015	0.015	0.12
氟罗沙星	0.25	0.015	0.25	2.0	4.0	0.03	0.03	≤ 0.03	0.03	0.25

表3综合了某些革兰氏阳性菌的体外试验结果。大多数革兰氏阳性菌对氟罗沙星敏感性较低, 但大部分金葡菌, 氟罗沙星的 $MIC_{50} \leq 0.5 \mu\text{g/ml}$, 与氧氟沙星, 环丙沙星相似, 优于诺氟沙星, 耐甲氧西林金葡菌对氟罗沙星亦敏感。

表3 对某些革兰氏阳性菌的体外抗菌活性 $MIC_{50} (\mu\text{g/ml})$

抗菌药	葡萄球菌			链球菌			单核细胞增多性李斯特菌	棒状杆菌属JK组
	金葡萄	其他葡萄球菌	化脓性链球菌	无乳链球菌	肺炎球菌	肠球菌		
诺氟沙星	1.0	1.0	4.0	8.0	4.0	4.0	4.0	2.0
环丙沙星	0.25	0.25	0.5	1.0	1.0	2.0	1.0	0.25
氧氟沙星	0.5	0.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.5
氟罗沙星	0.5	0.5	4.0	8.0	8.0	4.0	2.0	1.0

此外, 氟罗沙星对厌氧菌的 MIC_{50} 为 $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, 其活性分别是诺氟沙星的4~6倍, 环丙沙星的1/8, 而与氧氟沙星相当。

氟罗沙星虽体外活性相当于或略逊于其他同类品种, 但体内活性却远远优于这些品种, 据报道, 对小鼠系统感染金葡菌, 大肠杆菌, 绿脓杆菌等细菌的保护疗效, 口服氟罗沙星的 ED_{50} 分别为3.5、0.8、10.0 mg/kg, 而诺氟沙星是30.6、3.3、32.7, 氧氟沙星是8.9、1.1、12.2, 环丙沙星是17.0、1.2、9.9。用肺炎杆菌吸入法引起小鼠实验性急性肺炎效果表明, 氟罗沙星对肺炎杆菌的保护效果比环丙沙星优3倍, 比诺氟沙星优11倍, 与氧氟沙星效果相似。见表4。

表4 对小鼠急性肺炎的效果

药物	$MIC (\mu\text{g/ml})$	ED_{50} 的95%可信限(mg/kg)
诺氟沙星	0.10	49.7
环丙沙星	0.25	18.6(12.0~27.7)
氧氟沙星	0.10	8.8(4.4~10.9)
氟罗沙星	0.10	4.7(2.8~7.8)

二、药动学^[6~7]

据报道, 氟罗沙星能在试验动物胃肠道内迅速而完全的吸收, 与血清蛋白中度结合, 除大脑外, 在各种组织中分布良好, 尿及胆汁中排泄, 没有蓄积作用。氟罗沙星在小鼠、大鼠、兔、狗及猴单次静脉给药10 mg/kg的血清浓度变化见图2。小鼠、大鼠、兔、狗及猴的消除半衰期分别为1.95、

2.65、±0.07、1.57±0.11、9.42±0.20及3.45±0.15小时。它们的分布体积(V_{ss})为：小鼠：1.76；大鼠：1.30±0.02；兔：1.07±0.03；狗：1.28±0.04；猴：1.21±0.44 l/kg。实验表明，氟罗沙星在体内有良好的分布。

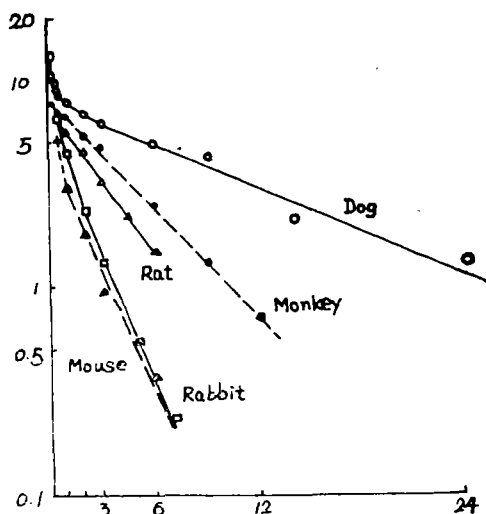


图2 氟罗沙星在小鼠、大鼠、兔、狗及猴单次静脉给药(10mg/kg)的血清浓度变化

小鼠、大鼠及狗静脉给药与口服给药的血药浓度进行比较。小鼠(10mg/kg)静脉和口服的平均AUC值分别为12.7及10.1ug·h/ml, 50mg/kg的相应值分别为73.4和71.4ug·h/ml;大鼠(10mg/kg)静脉和口服水溶液及混悬液的平均AUC值分别是28.7、25.4及25.8ug·h/ml;狗(10mg/kg)静脉、口服水溶液及混悬液的平均AUC值分别为103、103及128ug·h/ml。2mg/kg时相应的AUC值分别为26.2、24.6及22.9ug·h/ml,

表明它们口服本品几乎全部吸收。

大鼠静注或口服氟罗沙星 10mg/kg 后 0~3h 达到最大尿浓度分别为 430 和 310ug/ml, 胆浓度为 46.1% 和 45.5%; 给药后 24h 尿回收率分别为 42.9 和 36.2%, 胆汁回收率分别为 6.8 和 5.7%, 因此, 给药量的 49.7 及 41.9% 以原药形式从尿液和胆汁中排出。

氟罗沙星为口服剂型, 口服血浓度高, 半衰期长。据报道, 选 12 位 20~32 岁男性健康者, 按照随机四因素拉丁方的给药方法, 分两组进行试验。结果单次口服 200、400、800mg 后血液分别为 233、436 和 704ug/ml, 消除半衰期($t_{1/2B}$)长, 为 3.9、9.2 和 10.3h。且单剂量给药与其 AUC 具有良好的线性关系($r = 0.999$)。氟罗沙星片剂的绝对生物利用度为 0.99, 从而无胃肠道吸收问题和一级代谢。多次服用氟罗沙星, 上述药动学参数无明显变化。食物和抗酸剂对本品的吸收和药动学参数未见明显影响, 与茶碱也未见明显的相互作用。氟罗沙星在体内分布很广, 其中膀胱、肾、肝、脾、心等器官浓度最高, 但中枢神经和眼组织中浓度很低, 本品主要由尿中排泄, 在 60h 内尿中原药回收率为剂量的 50~60%, 具抗菌活性的 N-去甲基和无抗菌活性的 N-氧化物的衍生物尿排出率分别为 3.6~6.5% 和 3~5% 之间。由此证实该药主要是通过肾小球过滤而清除的。

三、毒性^[8~12]

氟罗沙星各途径给药急性毒性较小, 未见性别差异, 与其他喹诺酮类药物相比, 没有发现特殊毒性反应。见表 5。

表5 对小鼠、大鼠及狗的急性毒性LD50

种类	途径	LD ₅₀ (mg/kg)	
		雄	雌
小鼠	p.o.	>4000	>4000
	s.c.	>1500	>1500
	i.p.	>1500	>1500
	i.v.	217.3(198.0~237.6)	236.8(215.7~258.7)
大鼠	p.o.	>4000	>4000
	s.c.	>1500	>1500
	i.p.	>1500	>1500
	i.v.	204.5(185.0~227.6)	261.4(238.3~302.9)
狗	p.o.	>1000	>1000

在大鼠口服亚急性毒性试验中,大鼠每日口服1次,给药3个月,135mg/kg与45mg/kg剂量组未见明显毒性反应和功能改变;400mg/kg剂量组,在给药3周后体重增长受抑制;1200mg/kg剂量组,在给药过程中出现明显的饮食饮水减少,体重下降,朽毛,腹泻和严重虚弱,10~25d大多数动物死亡,病理解剖表明大鼠关节软骨面均有水泡样损伤。

在狗口服亚急性毒性试验中,狗每日口服1次,连续口服3周,其中50mg/kg剂量组初期出现明显的饮食减少,体重下降,呕吐流涎等毒性反应,除1只狗在继续给药过程中上述毒性反应加重外,其余实验动物2~3周后恢复正常状态。8mg/kg和20mg/kg剂量组则未见明显毒性反应。停药时病理解剖表明,8mg/kg组偶见关节损害,20mg/kg以上剂量组的关节损害与剂量有关,其他器官的病理学改变是由于毒性反应引起脱水和营养不良所引起。

氟罗沙星经过微核试验和染色体畸变试验表明,对小鼠骨髓细胞无诱变作用,在CHL细胞测试系统中无染色体诱变活性。

在生殖毒性试验中,在妊娠前和初期给药对雄鼠和孕鼠的生殖力未见明显影响,且胚胎的外形、骨、内脏也未见明显改变。在器官分化期,围产期和授乳期给药,母鼠体重增加,但胚胎外形、骨、内脏等均未见明显畸形。

四、临床应用^[13-16]

日本杏林公司曾组织55个医疗单位对氟罗沙星进行了广泛深入的临床研究,在可评价的1120例病例中,总有效率为81.2% (其中慢性尿路感染有效率79.5%,急性呼吸道感染有效率91.8%,妇科感染有效率90.9%,外科感染有效率为85%)。

曾报道, Kosmidis 等对20名由大肠杆菌, 奇异变形杆菌和金葡菌引起的急性并发

症下尿道感染女性患者进行随机试验, 一组单次口服氟罗沙星600mg, 另一组单次口服羟氨苄青霉素3g, 结果两组患者均达到100%临床和细菌学治愈, 但后一组对耐羟氨苄青霉素致病菌除外。因此氟罗沙星是治疗这类病症的优良药物, 甚至对耐羟氨苄青霉素和其它抗菌剂细菌所致尿道感染也适用。

有报道, 20例伤寒患者, 口服氟罗沙星400mg, 1次/d, 10人用药7d, 10人用药14d, 均治愈, 无复发, 随访9日无带菌者。

松田静治等曾用氟罗沙星治疗114例14~79岁妇科感染病人, 其中可评价的105例。结果子宫内感染有效率为97.4%, 子宫附件炎有效率为92.9%, 外生殖器感染有效率为100%, 其他感染有效率为100%, 总有效率为97.1%。每日口服1次0.2g的59例的有效率为96.6%, 每日口服1次0.3g的46例的有效率为97.8%。在治疗中, 出现腹泻等胃肠道反应与失眠的共4例, 发生率为3.5%; 嗜酸粒细胞升高, GOT、GPT升高各1例, 发生率为1.9%。

松田静治等还用氟罗沙星对外科感染的27名患者进行了治疗, 口服200~300mg/d, 1次/d, 14d为一疗程, 总有效率为85.2%, 其中直肠周围脓肿的有效率为100%, 外伤, 烧伤及手术创伤引起的二重感染的有效率为75%, 乳腺炎的有效率为66.7%, 蜂窝织炎, 粉刺感染的有效率为100%, 细菌总清除率为92.6%。

五、结语

氟罗沙星是近期开发的第一个一天一次给药的三氟喹诺酮类抗菌药。它具有十分优异的药动学性质, 其体内活性不仅远优于诺氟沙星, 而且亦优于环丙沙星及氧氟沙星。通过日本等国Ⅲ期临床研究的结果, 可总结出, 对急性单纯性感染每天1次200mg为宜, 对慢性复杂性感染则每天1次300mg为

宜, 2次/d 次用药临床疗效未见明显提高, 而毒副反应发生率反而会增加。若采用高剂量(800mg/d)时, 副反应发生率就会大大增加^[17]。综上所述, 氟罗沙星将会成为继环丙沙星, 氧氟沙星之后又一个世界范围的抗感染药物的新品种。

参 考 文 献

- [1] Scrip 1992, 8 No. 1742
 [2] Barry, A.L. The Antimicrobic Newsletters, 1988, 5(10): 69
 [3] Chin, N-X et al. Antimicrob Ag Chemother, 1986, 29(4): 675
 [4] Hiral, K. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1986, 29(6): 1059
 [5] Hisao, K. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1983, 30: 894
 [6] 永津芳雄 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2:

100

- [7] Erhard, W. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1987, 31(12): 1909
 [8] 相岛博 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 135
 [9] 今井繁 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 175
 [10] 今井繁 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 145
 [11] 前田明利 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 272
 [12] 铃木博 他. Chemotherapy, 1990, 38S-2: 201
 [13] 原耕平. Chemotherapy, 1990, 38(8): 861
 [14] Kosmidis, J. et al. J. Antimicrob Chemother 1988, 22 Suppl: 219
 [15] Garotner, S.F, et al. J. Clin pharmacol, 1991, 51: 151
 [16] 松田静治 他. Jhn J. Antibiot, 1991, 44 (6): 625
 [17] Shan, P.M et al J.: Antimicrob Chemother 1988; 22(S-D): 209

胃H⁺/K⁺转换ATP酶的可逆性抑制剂: 一类新的抗分泌药物

姚春芳译 张紫洞校

通过组胺 H₂ 受体的拮抗作用来抑制酸分泌已经彻底解决了胃溃疡的治疗问题。然而, 刺激酸分泌的途径是复杂的, 涉及到几种刺激物, 致使这种方法受到限制。胃壁细胞顶端膜上的H⁺/K⁺-ATP酶作为HCl分泌的最后一步的确定和特性对更有效的药理学干预提供了一个新靶。取代的苯并咪唑化合物(如奥美拉唑, 图1, 1a)是需要酸活化的前药, 可以共价失活H⁺/K⁺-ATP酶并在抑制酸分泌方面非常有效。它们正被日益广泛地用于治疗与酸有关的疾病。本文讨论可逆性地结合到质子泵上并具有超过苯并咪唑类的潜在临床优越性的第二类H⁺/K⁺-ATP酶抑制剂的特性。

共价的H⁺/K⁺-ATP酶抑制剂

尽管共价质子泵抑制剂如奥美拉唑是非常高效的抗酸分泌剂, 但它们也显示了许多潜在的弊端: (1) 因为酸活化了药亚磺酰胺药物是极其活泼的(图1, 1a), 并对H⁺/K⁺ ATP酶没有什么内在的选择性, 所以它可能与其它蛋白质相互作用。这在实践中可能不成为问题, 因为活泼的亚磺酰胺半寿期短, 而且它显然仅在胃腺腔内产生。在这一部位上, H⁺/K⁺-ATP酶具有适当暴露而易被亚磺酰胺攻击的半胱氨酸侧链, 所以确实是主要的(也可能是唯一的)蛋白质。但是, 最近的报道已认为奥美拉唑可引起胃壁细胞的损伤。(2) 苯并咪唑化合物的活性需要酸驱动的累积以及母体化合物转变为活性化合物, 它只能在“活化”状态(即: 插入顶膜)与泵分