

## · 药物与临床 ·

## 妥苏沙星的药理和临床研究进展

李 眉

(中国医学科学院医药生物技术研究所 北京 100050)

**摘要** 本文叙述了妥苏沙星的体内外抗菌作用,毒性,药代动力学和临床应用。本品对革兰氏阳性和阴性菌等均有较强的抗菌活性,尤其对革兰氏阳性菌的抗菌作用,优于环丙沙星、氧氟沙星。本品口服吸收良好,临床上对各种感染性疾病有满意疗效,毒副作用少。

**关键词** 妥苏沙星;抗菌活性;毒性;药代动力学;临床疗效

## Pharmacology and clinical effect of the tosufloxacin

Li Mei

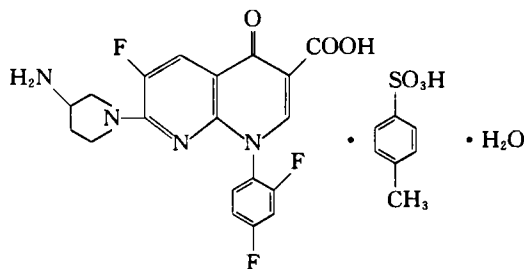
(Institute of Medicinal Biotechnology Chinese Academy of Medical Sciences Beijing 100050)

**ABSTRACT** This article reports activities of the Tosufloxacin in vitro and in vivo, toxicity, pharmacokinetics, clinical effects. Tosufloxacin has a broad spectrum against Gram-positive and-negative bacteria. It has potent antibacterial activities against Gram bacteria was Superior to Ciprofloxacin and Ofloxacin. It was well absorbed after oral administration. Clinic had excellent effect with various infections of patients and side was low.

**KEY WORDS** tosufloxacin, antibacterial activity, toxicity, pharmacokinetics, clinical effects

妥舒沙星对甲苯磺酸盐(Tosufloxacin tosylate, T<sub>3262</sub>, 商品名:OZex, Tosuxacin。)为日本富山化学工业公司开发的又一广谱氟喹诺酮类抗菌药物,1990年4月在日本首次上市。1988年美国Abbott公司曾与富山签订交叉转让合同,分别开发本品,现由Abbott和大日本制药公司的合资企业Dainabot和富山化学公司销售。剂型为片剂,有每片含主药75mg和150mg两种,定价分别为181.2和357.1日元。<sup>[1]</sup>

妥舒沙星的化学结构式如图所示:



化学名:(±)-7-(3-氨基-1-吡咯烷基)-6-氟-1-(2,4-二氟苯基)-1,4-二氢-4-氧-1,8-二氮杂萘-3-羧酸对甲苯磺酸盐水合物。

本品与其他喹诺酮类药物相比,一个显著性的差异在于7位上不是哌嗪环而是3-

氨基-1-吡咯烷基,本品抗菌谱广,抗菌活性强,在已上市的同类品种中居首位。

下面就妥舒沙星的药效学,药代动力学,毒理学及临床研究等综述如下:

### 一、药效学<sup>[2~4]</sup>

本品具广谱抗菌活性,对革兰氏阳性菌和阴性菌以及厌氧菌等均有良好的抗菌活性。对临床分离的金葡萄菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌等的 MIC 为 0.013~0.10 $\mu$ g/ml,明显优于环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星。尤其对耐甲氧西林金葡萄菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.06 $\mu$ g/ml,比环丙沙星、氧氟沙星强 16 倍。对大肠杆菌、肺炎杆菌、志贺氏痢疾杆菌的 MIC 为 0.013~0.39 $\mu$ g/ml,对粘质沙雷氏菌、弗氏枸橼酸菌的 MIC 为 0.013~0.10 $\mu$ g/ml,抗菌作用与环丙沙星相仿而强于氧氟沙星。绿脓杆菌对本品也较敏感, MIC<sub>90</sub> 为 0.5 $\mu$ g/ml。对亚胺硫霉素和庆大霉素耐药的洋葱假单胞菌、嗜麦芽假单胞菌,本品仍有良好的抗菌作用,其 MIC<sub>90</sub> 比环丙沙星强 4~8 倍,比氧氟沙星强 8~16 倍。另外,本品对流感杆菌、淋球菌和卡他布兰汉杆菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.03~0.5 $\mu$ g/ml,对脆弱拟杆菌、普通拟杆菌、产气荚膜杆菌的 MIC 为 0.2~0.78 $\mu$ g/ml,抗菌作用均强于环丙沙星和氧氟沙星,对砂眼衣原体的作用与环丙沙星、氧氟沙星相当而逊于红霉素和米诺环素。

本品为强效杀菌剂,血药浓度超过 MIC 时,细菌与药物接触,即能迅速被杀灭。

本品不仅在体外有较强的抗菌活性,在体内同样有良好的保护效果,见表 1。

对小鼠感染金葡萄菌的保护效果,本品明显优于环丙沙星和氧氟沙星,对大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、绿脓杆菌所致的全身性小鼠感染的疗效,本品效果比环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星等强 2~32 倍。

### 二、药代动力学<sup>[5~7]</sup>

本品口服后吸收迅速,小鼠、大鼠、兔和狗口服 100mg/kg 后,血浆浓度峰值分别为

4.40 $\mu$ g/ml(0.5h 后)、1.70 $\mu$ g/ml(2h 后)、2.61 $\mu$ g/ml(2h 后)和 3.36 $\mu$ g/ml(4h 后)。药物于体内组织中分布广泛,肾、小肠和肝中浓度最高,其次为肺、肾上腺、脾、心脏、肌肉、皮肤和前列腺等均有较高浓度。

健康男性志愿者空腹时分别服用本品单剂 37.5,75,150 和 300mg。另外,空腹和非空腹时各服用 150mg,每日 3 餐后各服用 150mg,均服用 17d。服用本品单剂四种剂量后 1~2.5h,血清药物浓度分别为 0.16 $\mu$ g/ml、0.29 $\mu$ g/ml、0.37 $\mu$ g/ml 和 0.81 $\mu$ g/ml,24h 尿排泄量分别为 47.9%、40.2%、28%和 25.2%。空腹和非空腹服用时,血清浓度峰值为 0.37 $\mu$ g/ml 和 0.65 $\mu$ g/ml,泌尿道重吸收率为 28%和 45.8%。在多剂量研究时发现,服药第一天和第七天的血浆药物浓度水平无显著性差异。结果提示餐后服用本品后的药物浓度较空腹服用时高,本品主要通过泌尿道排泄。餐后服用本品 150mg 后 1.57h,血清浓度峰值为 0.56 $\mu$ g/ml,血清半衰期为 3.97h,24h 尿排泄率为 46%。

### 三、毒理学<sup>[8~10]</sup>

(一)急性毒性 本品一次给药的毒性低,小鼠静注的 LD<sub>50</sub> 为 196~247mg/kg,大鼠静注的 LD<sub>50</sub> 为 270~300mg/kg。而小鼠和大鼠的口服、皮下与腹腔一次给药 LD<sub>50</sub> 均大于 6g/kg;狗口服 LD<sub>50</sub> > 3g/kg。口服较高剂量时,中毒体征为大鼠排稀便,狗出现呕吐;腹腔注射时,小鼠和大鼠均出现萎靡及自然活动能力减弱。

(二)慢性毒性 大鼠口服本品 80,400 和 2000mg/kg/d,共给药 6 mon。400 和 2000mg/kg 二剂量组内的大鼠出现软粪便,血清 A/G 比值有所增高, $\beta$  和  $\gamma$  球蛋白组分却下降,部分大鼠肾小管上皮细胞退化,肾组织间隙出现有细胞浸润;另外,部分肾小管内有药物结晶。80mg/kg 剂量组则未见任何毒性反应和病理变化。狗口服本品 400,100 和 25mg/kg/d,共进行 60d。给药初期各剂量组

部分动物有呕吐,400mg/kg 组部分动物体重减轻,总蛋白和胆固醇等也轻微下降,其他

检查及病理组织学观察未见明显改变。100

和 25mg/kg 剂量组未见毒性反应和病理变化。

表 1 对小鼠感染的体内保护作用

Strain	Agent	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (95% confidence limit) (r.g/mouse)
		10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	
金黄色葡萄球菌	T-3262	0.025	0.1	0.156 (0.113-0.217)
	ofloxacin	0.2	0.39	0.625
	norfloxacin	0.05	0.1	0.787 (0.543-1.143)
	ciprofloxacin	0.2	0.39	0.496 (0.332-0.740)
	enoxacin	0.39	0.78	0.496 (0.394-0.625)
大肠杆菌	T-3262	0.0125	0.05	0.0038 (0.003-0.0052)
	ofloxacin	0.05	0.05	0.024 (0.018-0.032)
	norfloxacin	0.1	0.39	0.098 (0.071-0.136)
	ciprofloxacin	0.05	0.2	0.015 (0.012-0.020)
	enoxacin	0.1	0.39	0.124 (0.098-0.156)
肺炎克雷伯氏菌	T-3262	0.025	0.1	0.039
	ofloxacin	0.1	0.39	0.156
	norfloxacin	0.1	0.39	0.787 (0.625-0.992)
	ciprofloxacin	$\leq 0.006$	0.1	0.124 (0.098-0.156)
	enoxacin	0.2	0.39	0.248 (0.185-0.332)
粘质沙雷氏菌	T-3262	0.39	1.56	0.625 (0.385-1.104)
	ofloxacin	0.39	1.56	0.039 (0.028-0.054)
	norfloxacin	0.1	0.78	0.124 (0.098-0.156)
	ciprofloxacin	0.025	0.39	0.049 (0.039-0.062)
	enoxacin	0.2	1.56	0.156 (0.113-0.217)
普通变形杆菌	T-3262	0.1	0.2	0.625 (0.377-1.037)
	ofloxacin	0.1	0.1	0.313 (0.195-0.502)
	norfloxacin	$\leq 0.0125$	0.05	1.57 (1.176-2.109)
	ciprofloxacin	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$	0.992 (0.741-1.329)
	enoxacin	0.2	0.39	0.787 (0.514-1.206)
绿脓杆菌	T-3262	0.39	0.39	0.196 (0.156-0.248)
	ofloxacin	1.56	3.13	0.496 (0.309-0.796)
	norfloxacin	0.78	1.56	0.992 (0.656-1.499)
	ciprofloxacin	0.1	0.39	0.394 (0.254-0.610)
	enoxacin	0.78	1.56	0.394 (0.294-0.527)

(三)生殖毒性等 妊娠前和妊娠初期给药,对母鼠生殖力无影响,胎仔的外形、骨骼和内脏均未见明显畸形;围产期和哺乳期给药,对母鼠分娩、哺乳、幼鼠发育、各系统功能、智力等未见异常影响。

另采用四周龄大鼠口服本品连续 6 个月,剂量分别为 80,400,2000mg/kg/d;显微镜检查大鼠四肢关节,未见异常。以六月龄比格狗养至 14mon,开始口服本品 6mon,剂量分别为 25,100,400mg/kg/d,对四肢关节骨

骺端软骨进行观察,均未见异常。

#### 四、临床研究<sup>[11~16]</sup>

本品在日本进行了全国性的临床研究,已评价 2899 例,剂量一般为每次口服 150mg,每日 2~3 次,疗程 7~14d。结果临床疗效极佳者 1000 例,有效者 1410 例,相对有效者 260 例,疗效差者 229 例。

河合伸等报道,以本品治疗呼吸道感染 15 例(慢性支气管炎 7 例,支气管扩张症 1 例,肺炎 5 例,急性上呼吸道感染 2 例),剂量每次 75~300mg,一日 2~3 次。结果慢性下呼吸道感染 8 例中,有效 6 例,急性上呼吸道感染中,有效 2 例,肺炎有效 3 例,无效 1 例,总有效率 79%。副作用有胃部不适 1 例,GPT 轻度上升 1 例。

京都大学医学部野々村等以本品治疗 19 例。慢性复杂性尿路感染(其中慢性复杂性膀胱炎 9 例,慢性复杂性肾盂肾炎 10 例),使用剂量为 150mg, tid 或 300mg bid, 疗程 5d。结果慢性复杂性膀胱炎,显效者 8 例,有效者 1 例,总有效率 100%;慢性复杂性肾盂肾炎,显效者 5 例,有效者 3 例,总有效率 80.0%。细菌学检验结果表明,37 株细菌中有 34 株被彻底根除,细菌清除率为 91.9%。

日本 27 个临床单位曾对本品和巴卡西林治疗妇产科感染的有效性、安全性进行了双盲比较研究。病种有子宫内感染、子宫附件炎和前庭大腺炎。每天给药量:本品为 450mg(分 3 次),巴卡西林为 1000mg(分 3 次,疗程为 7d。进行有效性评价的病例共 168 例(试验药 80 例,对照药 88 例)。结果表明,本品的有效率为 97.5%。细菌转阴率为 94.9%;巴卡西林组的有效率为 73.9%,细菌转阴率为 72.0%。试验组明显优于对照组。

日本 13 个临床单位还对本品治疗牙科、口腔外科感染的有效性、安全性进行了双盲比较研究。对照药采用头孢克洛,主要病种有

牙周炎、牙冠周围炎、颌炎。本品每天给药量为 450mg(分 3 次),头孢克洛为 750mg(分 3 次),疗程 3~7d 对 246 例进行了有效性评价,对 255 例进行了安全性评价。结果为:对牙周炎,本品有效率为 83.0%(39/47),头孢克洛 80.0%(36/45);对牙冠周围炎,本品有效率为 90.9%(30/33),头孢克洛为 84.6%(22/26);对颌炎,本品有效率为 88.1%(37/42),头孢克洛为 90.6%(48/53)。本品总有效率为 86.9%(106/122),头孢克洛为 85.5%(106/124),两组无显著性差异。另外,本品副作用发生率为 2.3%(3/123),头孢克洛为 3.9%(5/127),两组亦无显著性差异。

在治疗耳鼻喉科感染中使用本品的情况,河村等对 60 例病人进行了治疗效果评价,临床有效率为中耳炎:78.9%,副鼻窦炎:81.8%,扁桃体炎:100%,咽炎:100%,外耳炎:100%。对 79 株临床分离菌总清除率为 96.1%,未见任何毒副作用。

此外,石正夫等还报道了本品用于眼科治疗的临床研究情况。62 例患者,口服 150~450mg, bid 或 tid, 其中治疗眼睑炎 9 例,睑脓肿 1 例,外侧麦粒肿 10 例,睑板腺炎 17 例,急性结膜炎 3 例,急性泪囊炎 2 例,慢性泪囊炎 8 例,角膜炎 6 例和角膜溃疡 6 例。临床效果为:治愈 14 例,好转 40 例,一般 7 例,不良 1 例,总有效率为 87.1%。根据致病原进行评价,对金黄色葡萄球菌的有效率为 75.0%(6/8),表皮葡萄球菌为 100%(15/15),绿脓杆菌为 100%(2/2)。副作用有 1 例出现胃部不适。

#### 五、不良反应

本品不良反应较轻。临床应用 3010 例,有不良反应 88 例,占 2.9%。副反应中,主要为消化道反应,转氨酶升高及嗜酸性细胞增多。

#### 参考文献

- [1]Scrip, 1990;1511:30  
[2]藤卷一雄,能见寿彦,浜名洋子,他. T-3262 の in vitro

- および in vivo における細菌学的评价. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1
- [3]五岛瑛智子,武藤弓子,小川正俊,他.新ピリドンカルボソ酸系抗菌剤 T-3262の in vitro, in vivo 抗菌作用. Chemotherapy, 1988;36(S-9):36
- [4]齐藤 功,吉田雅彦,横光 沢博,他.尿道炎,子宮頸管炎に対するT-3262の基礎的,臨床的検討. Chemotherapy, 1988;36(S-9):914
- [5]Drugs Fut, 1989;14(8):775
- [6]保田 隆,渡边泰雄,南 新三郎,他.新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262の各種動物における吸収・分布・代謝および排泄. Chemotherapy, 1988;36(S-9):149
- [7]中岛光好,植松俊彦,金丸光隆,他.T-3262の臨床第I相試験. Chemotherapy, 1988;36(S-9):158
- [8]河村泰仁,中川重仁,鬼头畅子,他.合成抗菌剤 T-3262のマウス,ラット,イヌでの急性毒性試験. Chemotherapy, 1988;36(S-9):221
- [9]中川重仁,上原 京,永井章夫,他.合成抗菌剤 T-3262のイヌ6カ月間経口投与慢性毒性試験. Chemotherapy, 1988;36(S-9):250
- [10]中田弘子,中村昌三,小前害久,他.T-3262のラット生殖に及ぼす影响. Chemotherapy, 1988;36(S-9):294
- [11]河合 伸,武田博明,川平昌秀,他.呼吸器感染症におけるT-3262の臨床的検討. Chemotherapy, 1988;36(S-9):433
- [12]野々村光生,吉田 修.慢性复杂性尿路感染症に対するT-3262の臨床的検討. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1043
- [13]松田静治,清水哲也,长 南薫,他.産婦人科領域感染症に対するT-3262とbacampicillinの二重盲検比較試験. Chemotherapy, 1989;37(8):1133
- [14]佐々木次郎.歯科.口腔外科領域感染症に対するT-3262と cefaclor (ccl)の二重盲検比較試験. Chemotherapy, 1989;37(8):1135
- [15]河村正三,藤卷 丰,板桥隆嗣,他.耳鼻咽喉科領域におけるT-3262の基礎的,臨床的研究. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1341
- [16]大石正夫,坂上富士男,大桃明子,他.眼科領域におけるT-3262の基礎的,臨床的検討. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1435

## ACE 抑制剂群多普利的药理与临床新进展

吴苏澄 贺 林\*

(成都军区总医院药剂科 成都 610083)

群多普利(trandolapril)为不含巯基的血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。PO 给药具降压活性,且作用持续时间长,不影响心输出量,是一种真正的每天 PO 一次的降压新药<sup>[1]</sup>。本文就群多普利及其活性代谢产物群多普利拉(trandolaprilat)在药理学、药动学以及临床应用等方面的新进展作一综述。

### 一、群多普利的药理学

临床前的体内外实验研究表明,群多普利是一种作用很强的和长效的 ACE 抑制<sup>[1]</sup>,对组织内 ACEs 具有高亲和性,其代谢产物

群多普利拉的高亲脂性使之极易穿透组织,从而产生持久的药效,在抑制 ACEs 产生降压作用的同时,对心脏和血管肥大有明显的修复作用。

(一)群多普利的作用机理 转换酶主要存在于血管内皮细胞,在转换酶的重要底物缓激肽(bradykinin)的介导下,内皮细胞在血管舒张过程中起到非常关键的作用。

与其他不含巯基的 ACE 抑制剂类似,群多普利拉不直接作用于血管平滑肌,不直接刺激血管内皮细胞释放内皮素衍生的舒张因子,但可显著地增强缓激肽介导的动脉血管依赖于内皮的舒张效应<sup>[2]</sup>。该作用与抑制

\* 成都市儿童医院 610016