

口服抗菌新药——氟哌酸

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

细菌群对抗微生物药物日益增长的抗药性正在成为严重的临床问题。抗药性不仅发生于各种自然来源的抗生素, 而且发展到如萘啶酸这样合成的化疗药物。我们需要更多的广谱活性的抗菌药物, 以便对付这些临床问题。此外, 考虑病人的方便也是重要的: 一个良好抗菌药物应当具有副作用少, 口服有效并能在需要部位达到适当的浓度。

最近推荐的一种新的氨基喹啉衍生物氟哌酸 (norfloxacin) 看来大多能满足这些标准。迄今为止所进行的实验筛选和报道的临床试验表明, 它对尿道和胃肠道感染都有广谱的抗菌活性。而且具有口服有效和应用较低剂量即可达到较高的尿/血清浓度比的优点。因此, 它的几方面优点都超过老的同系物——萘啶酸和吡哌酸。

氟哌酸以前的代号为AM—715和MK—366, 化学名称叫1-乙基-6-氟-1,4-二氢4-氧-7(1-哌嗪)-3-喹啉羧酸, 它是由日本东京的Kyorin制药公司和美国Merck Sharp and Dohme公司联合研制的。本品曾以几种商品名出售, 包括“Barazan”、“Buccidal”、“Noroxin”和“Zoroxin”等商品名。

经敏感试验证明, 本品对革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧病原菌具有显著的抗菌活性, 包括大肠杆菌、克雷白氏杆菌、肠杆菌、变形杆菌、柠檬酸菌、沙雷氏菌、假单胞菌、葡萄球菌和链球菌。最低抑菌浓度(MIC₉₀)值为0.2~8 μg/ml, 而对于假单胞菌则稍高于此值。已发现数百种菌株对本新药是敏感的, 其中许多菌株对常用的一种或多种抗生素(例如头孢菌素IV、噻吩甲氧头孢菌素、呋喃头孢菌素、庆大霉素)

已产生了抗药性。

本品的作用机理在于抑制细菌的DNA的合成, 这是归因于三个特殊过程引起的:

1. 由DNA环化酶催化的ATP依赖的超螺旋反应受到了抑制;
2. 超螺旋结构DNA松弛的抑制;
3. 双股DNA断裂的促进。

本品自发性突变率(用来表示抗药性的发展)是很低的。

本品的药物动力学特点是体外所见到的最佳活性在体内可很好地重现。本品口服单剂量为400mg, 2小时后在血清中的峰值浓度可达1.5 μg/ml; 8小时后血清浓度仍有0.56 μg/ml。服后1~2小时尿中即可达峰值浓度(478 μg/ml); 8~12小时后尿药浓度还可保持在47 μg/ml。如果剂量加倍, 其血清药物浓度可达到2.4 μg/ml, 而尿药浓度可达到697 μg/ml。总之, 这个浓度超过了引起尿道感染多数细菌的MIC值的许多倍。

本品的绝对生物利用度约为50%, 血清半衰期平均约为2.5小时, 24小时尿中可发现该剂量的33~48%。本品剂量的1/3以原形排出, 其余为代谢产物排出。经鉴定有6种活性代谢物和少量的葡萄糖醛酸的共轭物。肝病和肾损害患者的代谢结果表明与健康志愿者有区别, 但并没有统计意义。

本品可以400mg剂量、每天2次应用, 持续7~10天, 耐受性较好, 对上、下尿道感染包括膀胱炎、肾盂炎、膀胱肾盂炎、肾盂肾炎的疗效较高。鉴于本品对多数肠道致病菌的有效性, 因此建议本品也适用于治疗胃肠道感染。

从临床观察, 副作用轻微而不多见。在3,215名临床病例中, 不良反应总的发生率

(包括胃部不适、厌食、恶心和罕见的头痛、头昏和皮肤反应)仅占4.4%。临床检验值异常包括血细胞计数和酶型的轻微变化也极少见。虽然其过敏危险性还没有确认,但已知对本品或化学结构相关化合物过敏的病人、孕妇和哺乳妇女、幼儿等必须慎用。

目前还缺少超量用药的经验。氟哌酸现有200mg和400mg片剂供应。

[Pharmacy International《国际药理学》,5(9):211~212,1984(英文)]

张 钧译 张紫洞校

巯乙磺酸钠 (Mesna) ——抗癌药引起尿路毒性的解毒剂

目前抗癌化学疗法增加了药物对病人的毒性,而且这种危险是:对人体正常部份造成的损害大于对肿瘤或转移瘤的损害。

Oxazaphosphorines(如环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺或Sufosfamide)的毒性,不仅由于它们的烷化作用,而且由于丙烯醛的存在,后者是药物通过肾脏排泄的最初代谢物在尿中自然形成的。丙烯醛已证实是Oxazaphosphorines产生尿路毒性的主要原因,特别是出血性膀胱炎,迄今已限制了这些有效药物的治疗作用。尿路毒性机理的完善阐明可为发展尿路毒性防护剂提供理论基础,从而克服这一危害。

一种能去除丙烯醛毒性或防止它形成的新型抗毒剂,却又不干扰母体药物的化学治疗效果,这就是 α -巯基乙基磺酸钠或称巯乙磺酸钠。这一化合物是由西德比勒费尔德的Asta-Werke药厂的化学与药理研究部门开发成功的。产品以商品名称“Uromitexan”最近已在几个国家上市供应。

在体内巯乙磺酸钠迅速氧化为二巯乙磺酸钠(dimesna),后者再通过肾脏途径选择性地排泄(血浆药物半衰期为1.5小时)。在肾脏二巯乙磺酸钠经肾小球滤过,随后由肾小管上皮细胞重吸收;在这里被谷胱甘肽系统还原为游离的巯基化物,这才是真正的解毒部份。巯基与丙烯醛反应,通过将巯基添加在不饱和醛的双键上,形成一种饱和的硫醚,最终排泄而不会再损害尿道。

不仅如此,巯乙磺酸钠通过第二个途径还能降低Oxazaphosphorines的4-羟基代谢物的分解率;也正是它导致了丙烯醛的形成。通过巯乙磺酸钠的巯基与代谢物的羟基起反应即生成一个稳定而无毒性的缩合产物,仍然使得这一水溶性硫醚可经肾脏排泄而无进一步的变化。体内巯乙磺酸钠与二巯乙磺酸钠在肠胃道可迅速吸收;以原形经肝脏脉管系统而不被肝细胞吸入,亦不排泄入胆囊。二巯乙磺酸钠在肠道与肾脏细胞内经过细胞溶解酶的硫醇转乙酰酶与谷胱甘肽还原酶作用转变为巯乙磺酸钠。巯乙磺酸钠的进一步氧化可以自发进行或由含金属的氧化酶而引起。

巯乙磺酸钠本身毒性较低。雄性大鼠静脉注射的LD₅₀为2080mg/kg。人体静注给药的耐受量限度由第I期试验估计大约为70mg/kg。超量的唯一毒性作用是胃肠道功能紊乱,但很易复原。

为检验巯乙磺酸钠的临床效果,在20例癌症病人中进行了对照性研究。这些病人正在接受细胞抑制剂的治疗,应用环磷酰胺(单剂量为44~50mg/kg)与异环磷酰胺(总剂量为270~300mg/kg,分数次给药)。11例病人静注巯乙磺酸钠(细胞抑制剂量的17~66%)和9例给予标准预防治疗,例如摄入大剂量液体(4l/天),给予速尿并以枸橼酸/枸橼酸盐缓冲液硷化尿液。9例用巯乙磺酸钠治疗的病人未显示任何尿出血