

·合理药物治疗·

喹诺酮类药物的临床应用与进展

解放军 196 医院(湛江 524039) 施劲松 黄德定

引言

喹诺酮类药物(Quinolones, QNL)是新一类合成抗菌素,特别是80年代前后含氟第三代QNL的研制成功,使其具备了广谱、高效、低毒的特点,抗菌性能和临床疗效已可与第三代头孢类媲美。其中氟哌酸(Norfloxacin, NFLX)、甲氟哌酸(Pefloxacin, PFLX)、氟啉酸(Enoxacin, ENX)、氟嗪酸(Ofloxacin, OFLX)、环丙氟哌酸(Ciprofloxacin, CPLX)等五种已在世界上广泛使用,特马氟哌酸(Temafloxacina, TMLX)、罗麦氟哌酸(Lomefloxacin, LMLX)、妥舒氟哌酸(Tosufloxacin, TSLX)等也已面市,而老产品吡哌酸(Pipemidic Acid, PPA),已少用,萘啶酸(Nalidixic Acid)已处淘汰之列。据统计,在世界上, CPLX、OFLX 1989年销售额已打入畅销药品前50名,预计本类药品销售额在1991年将仅次于头孢类、青霉素类,居抗菌素中第三位。它已越来越受到药学界的重视。本文就其临床应用和最新进展作一综述。

临床应用

1. PPA作用不如第三代QNL,主要用于敏感菌所致的尿路感染和肠道感染。对大肠杆菌引起的急性尿路感染有效率90%,但对慢性患者疗效较低。急性菌痢治愈率80~90%。本品对阿米巴原虫也有较好疗效,用于60例患者均治愈,疗程短于甲硝唑。

2. NFLX抗菌性能与第三代头孢菌素相似,在体内不易被代谢。口服200mg后, $C_{max} 0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2} 1 \text{ h}$,无蓄积作

用,与血清蛋白结合率6.5%,泌尿系统浓度为血浓度的4~12倍;扁桃腺、副鼻窦粘膜达到血浓度;脑脊液不到 $0.2 \mu\text{g/ml}$;皮肤为血浓度的70%。据报道,治疗淋菌性尿道炎治愈率100%(包括耐药淋病),疗程7d以内,泌尿系统总有效率94%以上;治疗菌痢治愈率100%(包括难治性菌痢),治疗包括耐药的伤寒,统计340例,治愈率93%,疗程2~3wk,可推荐为伤寒首选药,对恶性疟疾疗效与其它抗疟药相当而方法简便、副作用少;治疗急性隐窝性扁桃腺炎116例,有效率83.8%;另还有11d治愈系统性红斑狼疮合并大肠杆菌败血症的报道。值得一提的是曾有人用本品10d治愈一恙虫病患者,这是否可证明QNL在体内的抗恙虫病立克次体作用,值得进一步验证。

3. OFLX口服吸收好,口服600mg $T_{max} 1.2 \text{ h}$, $T_{1/2} 6 \sim 8 \text{ h}$, $C_{max} 11 \mu\text{g/ml}$ 。在本类药物中较高,蛋白结合率8%,分布广,组织浓度明显高于血浓度,其中肺、胆汁、骨组织最高,炎症时,脑脊液也达50%血浓度,无积蓄作用。本品治疗单纯性尿路感染和急性生殖道感染有效率100%(包括淋病),对沙眼衣原体感染的性病病原体消失率92.6%,对前列腺炎和肾感染也取得满意效果,可望成为菌性前列腺炎首选药之一;对常见致病菌引起的呼吸道感染,在2500可评价病例中,总有效率65%~86%;对常见致病菌引起的肠道感染有效率达90%~100%,不会引起明显菌丛失调,可能成为治疗伤寒的最有效药物之一。对胆道感染有效率

74%；对 46 例骨组织感染者观察，治愈率 93.5%，疗程 35~270 d，且只有轻度副作用，值得推广；对皮肤和软组织感染有效率 80%；五官科疾病总有效率 85%~100%，慢性炎症略低，如慢性中耳炎只有 67%，制成滴剂可使有效率提高到 98%；对急性扁桃体炎治愈率 90%。另据报道，本品有较强抗结核作用，且对耐药菌敏感。对 17 例初治病人加服本品治疗 6 个月后，空洞闭合率 94%，其特点是对慢纤空型结核有一定疗效，是一个有前途的抗结核药。

4. CPLX 对 G⁺和 G⁻菌活性强于 OFLX，是目前 QNL 中国际评价最高的一种，口服、静注均可，口服吸收迅速而完全。口服 250 mg 后 C_{max} 为 1.45±0.6 μg/ml，T_{1/2} 3~4 h，蛋白结合率 20~40%，未见蓄积作用。本品在急慢性泌尿系统感染 924 例中，有效率 87%；呼吸道感染 777 例中有效率 75%；皮肤化脓性感染有效率 87%；妇科感染有效率 92.5%；胆道 79%；肠道 98%，其中伤寒、副伤寒 30 例均愈，无复发，还有报道 2 wk 治愈立克次体引起的地方性斑疹伤寒^[18]；五官科有效率 76%，对标准治疗无效的慢性耳病有效率达 95%，治愈率 58%，可能成为无胆脂瘤的慢性耳病一线药物；对耐甲氧西林金葡菌脑膜炎高度敏感，但疗效尚需进一步评估。

5. ENX 口服吸收迅速，T_{max} 1 h，T_{1/2} 6 h，口服 300 mg 后 C_{max} 1.7 μg/ml。对呼吸道感染有效率 74.5%，肺炎 88%；急性尿路感染有效率 97%，慢性尿路感染 63%，淋病 96%；肠炎 88%，菌痢 95%，胆道炎 83%；皮肤感染 87%，外伤感染 83%，淋巴管炎 89%；中耳炎 61%，副鼻窦炎 60%，滴眼剂对菌性眼炎有效率 87%。

6. PFLX 体内活性高于 NFLX，略低于 OFLX，为 CPLX 的 1/2~1/7。对泌尿系统、呼吸系统、关节、心内膜炎等 320 例局部及全身感染患者试验，表明疗效好，病菌

清除率 80%，对全身重症脓毒症患者，治愈率 89%。对伤寒的治疗，疗程仅 7 d。另有个案报道，用本品 800mg 静滴，每天 2 次，治愈变形杆菌性脑炎，疗程仅 7 d。

7. LMLX 口服作用是 OFLX 的 2 倍，NFLX 的 2~4 倍。口服 300 mg，C_{max} 3.31 μg/ml，T_{max} 0.97 h，T_{1/2} 6.8~8 h，长效，无蓄积作用。对呼吸系统感染有效率 79%，其中 50 岁以下轻症为 93%；肠道感染 91%，其中菌痢 100%；泌尿道感染 79.5%，其中急性单纯性膀胱炎 96%，前列腺炎 68%；妇科感染 75%；胆囊炎 100%；浅表性化脓性疾病 80%；关节炎、骨髓炎低，仅 40%；五官科 65%，其中眼脸炎 100%；扁桃体炎 79%。它的上市对 PFLX 造成严重挑战，日本许多公司已停止开发 PFLX。

8. TSLX 口服吸收迅速、分布广。口服 300 mg，C_{max} 0.81 μg/ml，T_{max} 1~2.5 h，T_{1/2} 3.1~3.9 h。本品对 24 种细菌引起的 49 种急慢性感染有效。呼吸道感染有效率 80%；单纯性、复杂性尿道炎分别为 96%、73%，淋菌性、非淋菌性尿道炎分别为 96%、82%；肠道感染 96%；妇科 84%；五官科 80%~83%；皮肤科 86%。

9. TMLX 给小鼠口服 100mg/kg 后，C_{max} 13.5 μg/ml，T_{1/2} 1~3 h。它的优点除广谱外，还有组织穿透性强、药物相互作用少。治疗膀胱炎时剂量比 CPLX 小等。它对下呼吸道感染特别是老年人和吸烟者有较佳疗效。据统计，对下呼吸道感染的老年病人有效率 96%，优于 CPLX 和羟氨基青霉素；在吸烟者中，临床治愈率 96%。本品临床报道还不多。

进展与方向

由于 QNL 抗菌谱广、高效、低毒、方便，国外一些专家认为现在已取代 β-内酰胺而进入 QNL 时代了，所以世界各国争相研制更有效的 QNL。据统计，截止 1991 年，至少有 60 多种 QNL 在研究和开发中，由于

篇幅所限, 现选几种报道较多、有特色的介绍如下:

AT—4140 是报道最多的一种, 抗菌谱广, 对 G⁺菌和 G⁻菌作用均非常强, 且毒性小, T_{1/2} 达 16.5 h; 多氟哌酸 (Fleroxacin) 抗菌谱广, 活性强, 对衣原体尿道感染高效, T_{1/2} 8~12 h, PD—127391 对假单孢菌有效, 对 G⁺菌、衣原体、结核杆菌治性均比 CPLX 强, 对厌氧菌具高活性; KB—5246 有四环结构, 生物利用度达 91%, 抗菌谱广, 毒性低; 氨氟哌酸 (Amifloxacin) 对 G⁻菌和 G⁺菌活性均很高, 对肠杆菌尤明显; 双氟哌酸 (Difloxacin) 口服吸收极好, T_{1/2} 21~29 h, 对厌氧菌、枝原体、沙眼衣原体活性优越; MF—934 T_{1/2} 达 30~40 h, Ro—239424 为头孢噻肟与多氟哌酸的合成物, 具有干扰细胞壁糖肽和 DNA 合成的双重作用; DR—3355 是 OFLX 的 S (-) 异构体, 抗菌活性为 OFLX 的 2 倍, 水溶性大, 具抗艾滋病毒活性; BMY—40062 T_{1/2} 长, 对解脲脲原体、衣原体具高活性; Ro—235038 具二元作用, 关节、光敏反应可能性

小; WIN—57273 对肠球菌、厌氧菌具强活性, 对 G⁺菌感染疗效强于 CPLX 2~20 倍。

QNL 发展方向是: 将两种不同作用机制的抗菌素合成一体, 同时或先后发挥两种功效, 扩大抗菌谱, 降低耐药性; 根据等配体原理合成更优秀的品种, 如四环结构; 通过前药研究寻找新药; 降低中枢毒性, 寻找无毒品种; 提高对 G⁺菌和厌氧菌活性, 探索对特定菌的特效药; 进一步延长 T_{1/2}; 争取一日给药一次; 剂型多样化。

我国对 QNL 的开发也很重视, 除了引进、仿制一些品种外, 还正在研制一些属于自己的新品种, 如中国医科院医药生物技术所研制的 IMB—85215, 为 NFLX 前药, 它对金葡菌活性优于 CPLX, 对大肠杆菌也相似, 而成本远低于 CPLX。新剂型研究也取得一些进展, 如南京药研所已将 NFLX 制成注射剂; 武汉四医院将 ENX 制成滴眼剂, 提高了适应症的疗效。看来, 研制符合我国国情, 低成本、高活性、低毒性的品种是我国发展 QNL 的方向。

(参考文献共 34 篇略)

葡萄糖酸钙口服液治疗 30 例原发性高血压的临床观察

哈尔滨市老年医院(哈尔滨 150010) 舒久文 张国学 王卓平 周喜忠

缺钙对多种老年疾病的病理生理有很大影响, 缺钙可引起全身小动脉痉挛, 使血压升高; 补钙可以降低血管平滑肌细胞内 Ca²⁺ 浓度, 扩张全身小动脉, 降低高血压。

我们应用哈尔滨制药三厂的葡萄糖酸钙口服液治疗高血压, 取得了满意的疗效。现报告如下:

一、临床资料

我院从 1991 年 8 月 1 日至 11 月未收治 54 例原发性高血压病人。其中男性 32 例, 女性 22 例, 年龄 60 岁至 72 岁, 平均年龄 67 岁; 高血压 I 期者 22 例, II 期者 20 例, III 期者 12 例。临床资料齐全, 诊断无误。

二、诊断标准

根据 1978 年世界卫生组织 (WHO) 建议使用的诊断标准(略), 并排除各种症状性