

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-桥氧基作用。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. 53
- [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

个重组产品因子 VIII 商品名 Recombinate 上市了, 预期用基因工程生产的因子 VIII 没有血制品中见到的病毒污染, 这种病毒污染导致血友病者感染艾滋病的比例高。其它新的基因工程产品包括白介素-2、 γ -干扰素和 GM-CSF。

1992 年度日本公司创制的新药最多, 有 14 个, 美国第二, 有 10 个, 英国第三, 有 5 个; 意大利第四, 有 4 个; 西班牙第五, 有 3 个; 德国和瑞士各 2 个, 再加中国、法国和荷兰共 10 个国家的制药公司是 1992 年新药的创制者。1992 年首次在次日本上市的新药最多, 有 11 个; 7 个在美国, 5 个在意大利上市, 法国和英国各上市 3 个, 阿根廷、荷兰、西班牙、瑞典和瑞士各上市 2 个。43 个新药及其适应症或药理活性如下:

- 醋氯芬酸 (acefenac), 西班牙 Prodesfarma 产, 商品名 Airtal, 属非甾体抗炎药。
- 蒿甲醚 (artemether)*, 中国昆明制药厂产, 商品名青蒿 (Qing Hao) 治疗疟疾药。
- atovaquone, 英国威尔康公司产, 商品名 Mepron 治疗艾滋病的卡氏肺囊虫肺炎。
- 巴尼地平 (barnidipine), 日本山之内公司产, 商品名 Hypoca, 是一种钙拮抗剂。
- beraprost 日本 Toray 公司产, 商品名 Dorner, 用于治疗外周血管病。
- butenafine 日本科研药化工公司产, 商品名 Mentax, 是局部抗真菌药。
- butibufen*, 西班牙 Juste 公司产, 商品名 Butilopan 属非甾体抗炎药。
- 头孢他美 (cefetamet pivoxil) 日本武田公司产, 商品名 Globocef. 是口服头孢菌素。
- 头孢匹罗 (Cefpirome), 德国赫斯特公司产, 商品名 Cefrom, 是注射用头孢菌素。
- 头孢普齐 (Cefprozil), 美国勃列斯多-迈

耶施贵宝公司产, 商品名 Cefzil, 是口服头孢菌素。

- Celmoleukin, 日本武田公司产, 商品名 Celeuk 或 rDNAIL-2, 是抗癌药。
- 猪肺表面活性剂 (porcine lung surfactant), 意大利 Chiesi 公司产, 商品名 Curosurf 治疗呼吸窘迫综合征。
- 地泼罗酮丙酸酯 (depodone propionate) 英国蒲茨药厂产, 商品名 Eclar, 局部用甾体激素。
- desflurane 美国 Anaquest/BOC 公司产, 商品名, Suprane, 麻醉药。
- dexazoxane 美国 Chiron 公司产, 商品名 Candioxane, 是一种心脏保护剂。
- 依帕司他 (epalrestat), 日本小野公司产, 商品名, Kinedak, 治疗糖尿病引起的外周神经病。
- 因子 VIII (Factor VIII), 美国遗传学研究所美国家庭用品公司产, 商品名 Recombinate, 治疗血友病 A。
- finasteride, 美国默克公司产, 商品名 Proscar, 治疗良性前列腺增生。
- 氟罗沙星 (floxacin), 日本杏林公司产, 商品名 Quinodis, 是喹诺酮类抗菌药。
- 氟司喹南 (flosequinan), 英国蒲茨药厂产, 商品名 Manoplax, 治疗充血性心衰。
- 甲肝疫苗 英国史密斯-克林一皮钦公司产, 商品名 Havrix, 用于预防甲型肝炎。
- 伊洛前列素 (iloprost)*, 德国先令公司产, 商品名 Ilomedin, 治疗外周血管病。
- 干扰素 (interferon gamma-1a), 日本 Suntory 公司产, 商品名 Biogamam, 抗癌药。
- 兰索拉唑, (lansoprazole), 日本武田公司产, 商品名 Ogast 抗消化性溃疡药。
- 洛草氨酸氨丁三醇 (lodoxamide tromethamine)*, 美国普强公司产, 商品名 Almide, 治疗过敏性眼炎。
- 洛非西定 (lofexidine), 法国诺特曼/龙·保

- 朗一罗勒公司产, 商品名 Britlofex, 阿片脱瘾剂。
- loracarbef, 日本协和发酵公司产, 商品名 Lorabid, 是一种口服头孢菌素。
 - masoprocol, 美国 Chemex 公司产, 商品名 Actinex, 治疗光化性角化病。
 - mivacurium chloride, 英国威尔康公司产, 商品名 Mivacron, 是一种神经肌肉阻断剂。
 - molgramostim*, 美国遗传学研究所/美国家庭用品公司产, 商品名 rDNA GM—CSF, Leucomax。治疗白细胞减少。
 - glycosaminoglycans, 荷兰奥哈农公司产, 商品名 Orgran, 抗血栓药。
 - 喷司他丁 (pontostatin), 美国华纳—朗勃脱公司产, 商品名 Nipent, 治疗毛细细胞性白血病。
 - 尿激酶前体 (pro-urokinase), 日本 Green Cross 公司产, 商品名 Thrombolyse, 是一种溶栓药。
 - 利福布丁 (rifabutin), 意大利法米塔里亚公司产, 商品名 Mycobutin, 治疗艾滋病中的鸟结核分支杆菌综合征。
 - 芦氟沙星 (rifaxacin), 意大利 Mediolanum 公司产, 商品名 Qari, 是一种喹诺酮类抗菌药。
 - sapropterin, 日本 Suntory 公司产, 商品名 Biopten, 治疗血苯丙氨酸过多症。
 - 舍他康唑 (sertaconazole), 西班牙浮雷公司产, 商品名 Dermofix, 局部用抗真菌药。
 - tajobactam, 日本大正公司产, 商品名 Tazocilline, 是一种 β -内酰胺酶抑制剂。
 - 替西流津 (teceleukin), 美国生物基因公司产, 商品名 Imunase, rDNAIL—2, 用于抗癌治疗中。
 - telmesteine, 意大利 Medea 公司产, 商品名 Muconorm, 是一种粘液溶解剂。
 - 替利洛尔 (tilisolol), 日本 Nisshin 公司产, 商品名 Daim, 是 β -受体阻滞剂。
 - 唑匹司琼 (tropisetron), 瑞士山道士公司产, 商品名 Novaban, 是一种止吐药。
 - Zalcitabine, 瑞士罗氏公司产, 商品名 Hivid, 是一种治疗艾滋病药。
- * 表示该药于 1991 年末上市。
- 1992 年上市的新剂型制剂、复方和疫苗及其药理活性/适应症如下:
- 预防白喉、百日咳、破伤风的疫苗, 美国瓊胺公司产, 商品名 Acel—Imune 疫苗。
 - 预防流感嗜血杆菌的疫苗, Pasteur Merieux 产, 商品名 Act—HIB 疫苗。
 - 舒巴克坦 (Sulbactam)*, 辉瑞公司产, 商品名 Betamaze, 是 β -内酰胺酶抑制剂。与选择的 β -内酰胺混合的复方已上市。
 - benazapril + HCTZ, 由汽巴—嘉基公司产, 商品名, Cibadrex, 治疗高血压。
 - iopentol, 由 Hafslund Nycomed 公司产, 商品名, Imagopaque, 造影剂。
 - 吡喹美幸 famesil*, 卫材公司产, 商品名 Infree, 非甾体抗炎药。
 - 因子 IX (Factor IX), 由 Armour (龙·保朗—罗勒) 公司产, 商品名 Mononine, 是治疗血友病 B 的第 1 个纯化的单克隆抗体。
 - 尼古丁贴片 (nicotine patch), 由 Alza 公司产, 商品名 Nicoderm, 用于戒烟。
 - 尼古丁贴片 (nicotine patch), 由 Cygnus 公司产, 商品名 Nicotrol, 用于戒烟。
 - Celecolab, 由 Cytogen 公司产, 商品名, OncoScint, 是诊断用的单克隆抗体。
 - flurbiprofen axetil, 日本科研药化工 I/G Cross 公司产, 商品名 Ropion/Lipfen, 是非甾体抗炎药。
 - 抗凝血酶 III (antithrombin III), 密尔斯 (拜耳) 公司产, 商品名 Thrombate III, 抗血栓药。

• 左旋三碘甲状腺原氨酸钠 (liothyronine sodium), 史密斯—克林—皮钦公司产, 商品名 Triostat, 是一种可供注射的左旋三碘甲状腺原氨酸, 治疗粘液性水肿昏迷。

• 白喉—百日咳—破伤风疫苗, 由 Connaught (龙·保朗—罗勒) 公司产, 商品名 Tripedia。

* 表示该制剂于1991年末上市。

[Scrip, Rev, 1992;20~21]

新大环内酯类抗生素克拉瑞西诺霉素和阿思西诺霉素

李文杰 张新春译 魏水易校

本文稿阐述了克拉瑞西诺霉素 (Clarithromycin) 和阿思西诺霉素 (Azithromycin) 的化学性质、作用机理、抗菌谱、药动学、临床疗效、不良反应、药物相互作用和用法用量。

化学性质和作用机理 克拉瑞西诺霉素和阿思西诺霉素是在结构上和红霉素相类似的新大环内酯类抗生素。克拉瑞西诺霉素与红霉素的结构不同点仅仅是 14 员大环上的 6 位羟基甲基化。阿思西诺霉素的结构是有一个氮原子加到了 14 员环上而形成的 15 员大环化合物。这些结构改变使得这两种药在抗菌活性和药动学方面比红霉素更优, 而且不良反应也较红霉素小。克拉瑞西诺霉素和阿思西诺霉素的作用机理与红霉素相似, 通过与核糖体的 50s 亚基可逆性结合而抑制细菌的蛋白质合成。它们和红霉素、氨基青霉素、头孢羟唑钠或庆大霉素的体外协同和拮抗作用已被证实, 但是克拉瑞西诺霉素、与羧噻吩苄青霉素、头孢氨噻肟、头孢去甲噻肟钠或庆大霉素联合应用时, 对革兰氏阴性菌即无协同也无拮抗作用。

抗菌谱 与红霉素相比, 克拉瑞西诺霉素增加了抗金葡菌、链球菌、肺炎杆菌属、卡他性摩拉克氏菌属、沙眼衣原体、解脲脲原体和鸟分枝杆菌复合物 (MAC) 的活性。它

和它的代谢物: 14 羟基克拉瑞西诺霉素对流感嗜血杆菌有抗菌协同或增强效应, 在体外对麻风分枝杆菌属有效。阿思西诺霉素对革兰氏阴性菌的抗菌谱比红霉素更广, 对嗜血流感杆菌比红霉素更有效。另外阿思西诺霉素对奈瑟氏菌属、淋球菌、杜克雷氏嗜血杆菌、解脲脲原体、肺炎支原菌属比红霉素更有效。两药对产气荚膜梭状芽胞杆菌的活性比红霉素略强, 在体外还显示了对鼠弓形体有活性。阿思西诺霉素的体外试验表明对苍白密螺旋体和莱姆 (Lyme) 病的疏螺旋体具有活性, 而这两种螺旋体可引起梅毒和莱姆病。关于克拉瑞西诺霉素和阿思西诺霉素的细菌耐药性报道很少。

药动学 克拉瑞西诺霉素和阿思西诺霉素的药动学特性是口服生物利用度好, 有良好的组织穿透性和贮留性, 消除半衰期长, 每日给药 1—2 次即可。两药主要经过肝脏代谢消除。当维持较高的血药浓度时, 克拉瑞西诺霉素广泛分布于全身, 而阿思西诺霉素的血药浓度较低但组织和体液中的药物浓度较高。

临床疗效 包括青霉素 G 钾、羟氨苄青霉素、交沙霉素、头孢氯氨苄、红霉素以及诺西期诺霉素的比较实验的早期资料中显示, 阿思西诺霉素和克拉瑞西诺霉素对上呼吸道