

氟喹诺酮类药物研究进展及安全性评价

马琳 (山东省聊城市人民医院急诊药房, 山东 聊城 252000)

中图分类号: R916.695

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2007)07-0609-02

氟喹诺酮类药物是目前临床应用广泛的抗菌药物之一, 现在已经发展到第四代, 与前三代相比, 第四代氟喹诺酮类药物在结构上进行了修饰, 在抗菌活性、抗菌范围、药动学性质和血浆半衰期上都有了明显改变。下面将已经上市的第四代氟喹诺酮类抗菌药物的进展及安全性加以简要综述, 以供临床应用参考。

1 格雷沙星

其化学结构特点是: 母环的 1 位上具有环丙基, 5 位上引入甲基位上带有氟以及 7 位上的取代基为 3-甲基哌嗪基, 尤其是 5 位甲基的引入拓宽了本品的抗菌谱, 提高了抗菌活性, 除保留原来的抗 G^- 菌的活性外, 特别对肺炎链菌显示比同类药强 8~128 倍的活性^[1]。

作者简介: 马琳, 女, 主管药师

其半衰期长, 可每日仅给药一次, 组织渗透性好, 在痰、脓及胆汁和体内多数组织中药物浓度高于血药浓度, 其抗菌作用同其他氟喹诺酮类抗菌药物一样, 通过抑制 DNA 复制转录和修复所必需的拓扑异构酶 II 和拓扑异构酶 IV 起作用, 它的抗菌活性不受 β -内酰胺酶的影响, 对绝大多数 G^- 菌抗菌活性优于环丙沙星, 对肠球菌和苯唑西林敏感的金葡萄体外抗菌效果强于环丙沙星, 对肺炎链的体外抗菌活性至少比环丙沙星强 4 倍, 对肺炎衣原体抗菌活性比环丙沙星强 8 倍^[2]。临床用于慢性支气管炎发作、社区获得性肺炎、单纯性淋病奈瑟氏球菌性尿道炎及非淋病奈瑟氏球菌性尿道炎、宫颈炎和子宫内膜炎。其不良反应较为常见是胃肠道反应, 一些少见的严重不良反应近有报道^[3], 本品由日本大冢

制药株式会社于 1988 年开发研制,由 Glaxo nelcome 公司于 1997 年在欧美上市,由于极少数患者在服用期间出现严重的心血管方面的事故,Glaxo nelcome 公司于 1999 年 10 月在全世界撤消本品。

2 曲伐沙星

其化学结构特点是:母环氮 1 位上引入 2,4 氟苯基,7 位上取代基为 3-氨基吡咯烷基。明显增强了对 G^+ 球菌和厌氧菌的抗菌活性,是喹诺酮类抗菌药物中耐青霉素肺炎球菌具有很高活性药物之一,对许多 G^+ 菌,其活性均优于环丙沙星及司帕沙星。在已经完成的临床病例中未发现光敏反应,癫痫发作及心血管病等不良反应。有报道本品可引起转氨酶升高或肝炎症状。因此,如患者应用该药后出现肝损害症状须及时停用^[4]。本品由美国辉瑞公司 1998 年上市。

3 莫西沙星

其化学结构的特点是:母环上 8 位为甲氧基,7 位有二氮杂环取代,抗菌谱广,对 G^+ 菌和 G^- 菌都有效。对金黄色葡萄球菌、厌氧菌活性优于环丙沙星,特别对葡萄球菌及肺炎球菌有很高的抗菌活性,对肺炎链球菌很敏感,是第四代氟喹诺酮类抗菌药物活性最强者之一。该药用于呼吸道感染时对与呼吸道感染有关的细菌和绿色链球菌的抑制作用比头孢呋辛和红霉素要强,且不受 β -内酰胺酶的影响,其片剂作为呼吸道感染第一线治疗药物,临床用于慢性支气管炎的急性发作、急性鼻窦炎、社区获得性肺炎和无并发症的皮肤感染。其常见不良反应有恶心、腹泻、呕吐、腹痛^[5]。本品 QT 间隔有轻度到中度的影响,QT 延长或最近服用会延长 QT 药物的患者不宜服用。本品由拜耳公司研制,于 1999 年 9 月在德国首次上市,同年 12 月在美国上市,仅有片剂。

4 加替沙星

其化学结构特点是:8-甲氧氟喹诺酮。口服易吸收,静注与口服具有生物等效性,绝对生物利用度为 96%,达峰时间 10-13 min,半衰期 2.7-3.2 h,对 G^+ 菌、衣原体、支原体等有强大的杀菌作用,对 G^+ 、 G^- 菌的活性为环丙沙星和左氧氟沙星 2-32 倍,对耐青霉素和大环内酯类药物的肺炎链球菌以及对氨基青霉素产生耐药性的流感嗜血菌均有效,临床用于呼吸道感染、尿路感染、皮肤和软组织或麻病感染的患者。本品安全性高,耐受性好,无光毒性。主要不良反应为恶心、腹泻、眩晕等。用药后对肠道生态影响具有选择性,在停药 40 d 后,肠道的微生态即可恢复正常,不产生耐药的细菌和霉菌株^[6]。本品由日本杏林公司研制,由 BMS 公司于 1999 年 12 月在美国首次上市,有片剂和注射剂。

5 吉米沙星

其化学结构特点是:7 位碳的取代基为 3-氨基-4-甲基-5-吡咯烷,是一种新型氟喹诺酮类抗菌药物,该药对社区呼吸道感染病原菌,尤其是肺炎链球菌较其他氟喹诺酮类更高,

对青霉素和红霉素耐药的不同肺炎菌株的抗菌活性比环丙沙星高 16~64 倍,临床用于呼吸道的治疗,常见不良反应有腹泻、恶心、头痛、肝功能异常发生率极低,光毒性很低,与环丙沙星相似^[7]。本品于 1999 年 12 月由美国 Smith klin 公司在美国上市。

6 克林沙星

其化学结构特点是:母核 8 位引入氯原子,7 位哌嗪环上有胺基,明显增强了对肠杆菌科 G^+ 球菌的活性,对肺炎链球菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌、脆弱拟杆菌及绿脓杆菌的抗菌活性明显高于环丙沙星,对厌氧菌有极强的抗菌作用,是现有喹诺酮类抗菌药物中对厌氧菌活性最强的^[8]。因此临床用于治疗肺部感染和外科感染,不良反应有光毒性和降低血糖。本品由美国 Warner lambert 公司研制,仅注射剂上市,并限于住院重患者。由于重机关报评价了其风险与效益后决定停止其上市申请。

7 小结

近年来第四代氟喹诺酮类抗菌药物层出不穷相继研制上市,它们即保留了第三代抗革兰氏阴性菌的高活性,又明显增强了抗革兰氏阳性菌的活性,并对军团菌、支原体、衣原体等均显示出较强的活性,提高了对厌氧菌的活性,严重不良的反应发生率极低,是该类药物的优点,但在临床应用过程中,还应密切关注第四代氟喹诺酮类抗菌药物的安全性,以有助于该领域和新品种开发的深入研究。

参考文献

- [1] 刘缓. 喹诺酮类抗菌药 Mariflaxacia. 药学进展, 1999, 23: 242.
- [2] MARCO F, TONES R N, HOHAN D T, et al. *In vitro* activity of OPGI7116 against more than 6000 consecutive clinical isolates: a multicenter international study antimicrob Chemother, 1994, 33: 647.
- [3] 宗志勇. 格帕沙星的药理和临床应用 [J]. 国外医药抗生素分册, 2000, 21(6): 266.
- [4] 胡大强. 曲伐沙星和阿拉曲沙星的不良反应 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2002, 2(4): 237.
- [5] 李胜天. 莫西沙星和临床疗效及安全性 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 13(10): 1389.
- [6] 张德运, 马庆喜. 加替沙星的药理和临床应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(10): 1389.
- [7] 刘杨, 李立辉, 张婴之. 新氟喹诺酮类抗菌药物—吉米沙星 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(3): 187.
- [8] Wexler HM, Malitaris E, Finegold SM. *In vitro* activity of gepaflaxacin OPGI7116 against anaerobic bacteria. Diagn Microbiol Infect Dis, 1994, 19: 129.

收稿日期: 2007-03-21