

泄物中原形药物 80%，尿液中排泄的是依普沙坦的酞糖醛酸化物^[4]，正常人终末消除半衰期 5~7 h，老年人延长 3.4 h，静脉给药平均血浆清除率 7.9 L·h⁻¹。

[收稿日期] 2001-03-07 [修回日期] 2001-03-28

[作者简介] 张来银(1973-),男,山东临沂人,主管药师,主要从事临床药学工作。

1.2 药效学 依普沙坦与 Ang II 受体具有高亲和力,可选择性、竞争性地与其结合,从而阻滞 Ang II 的活性。应用依普沙坦可使心输出量和心率增加,而外周血管阻力明显下降(均 $P < 0.05$)。对尿中钠的排泄量增加以及平均动脉压降低均呈剂量依赖性。效果强于洛沙坦钾。

1.3 药物相互作用 ①与细胞色素 P₄₅₀ 关系:因依普沙坦不受细胞色素 P₄₅₀ 系统所代谢,故药物相互作用的发生较少。氟康唑(FCZ)系 CYP2C9 同工酶抑制药,用 200 mg·d⁻¹,对依普沙坦的稳态药代动力学没有影响;而 FCZ 却能明显增加洛沙坦钾的稳态 AUC,抑制其活性代谢物形成^[5]。②与华法林、格列本脲、地高辛合用:18 例志愿者,将依普沙坦(200 或 300 mg, bid)与华法林合用,对其抗凝作用无任何影响^[6];12 例服用格列本脲的 II 型糖尿病患者,依普沙坦也不影响其降血糖作用;依普沙坦 200 mg, bid,对一次口服地高辛 0.6 mg 的药代动力学没有影响^[7]。

1.4 制剂与用法 本品为 400 mg 胶囊剂,治疗高血压病推荐剂量每日 400~800 mg, qd 或 bid, po, 初始剂量一般每日 400 mg, 2 周内出现最大降压效应,增加剂量应在 2 周后进行。

1.5 不良反应 临床试验显示,依普沙坦不良反应与安慰药差异无显著性,常见不良反应为头痛(3.8%)、眩晕(2.4%)、肌肉痛(1.9%)、咳嗽(1.8%)和疲乏(1.4%),极少见使用依普沙坦的患者出现面部水肿的报道,咳嗽的发生率只有依那普利组的 1/3.85。

1.6 注意事项 富含脂质的食物延缓依普沙坦的吸收,但无需空腹服用。老年患者使用安全,剂量可与青年患者相同。严重肾功能损害的患者(内生肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)及严重肝病患者剂量减半。对双侧肾动脉狭窄的患者,可增加其血中尿素和血清肌酐含量,故禁用。依普沙坦通过药物介导对肾素-血管紧张素系统的作用引起胎儿及新生儿损害和死亡,本品供儿童用药的安全性和有效性评价尚未确立,故妊娠、哺乳期妇女及儿童勿用本品。

2 临床应用

240 例轻、中度高血压病患者[坐位舒张压(DBP)94.5~

114.0 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)] 双盲随机试验,用依普沙坦 400~800 mg·d⁻¹, 治疗 13 周,比安慰药明显降低血压,依普沙坦在 qd 组坐位 DBP 降低 9.8 mmHg,而在每日二次组则降低 9.0 mmHg,安慰药组只降低 4.5 mmHg($P < 0.05$)。服用依普沙坦每日一次组谷/峰比高于 0.67,说明其抗高血压作用维持时间大于 24 h^[8]。对重度高血压病患者(坐位 DBP 114.8~124.5 mmHg),用依普沙坦 200~400 mg, bid, 降低收缩压更强于依那普利 10~40 mg, qd, 患者均用随机双盲试验 10 周。59 例用依普沙坦治疗者,坐位血压平均降低 29.3/21.0 mmHg,而依那普利降低 21.0/15.8 mmHg($P < 0.05$)^[9]。

总之,依普沙坦对 Ang II 受体具有选择性抑制作用,其抗高血压作用强,不良反应少。

[参考文献]

- [1] Mc Clellan K J, Balfour J A. Eprosartan[J]. *Drugs*, 1998, 55(5): 713.
- [2] 马虹,黄洁夫. 临床医生用药大全[M]. 广州:广东科技出版社, 2000. 701.
- [3] Tenero D, Miller A. Effect of age and gender on the pharmacokinetics and plasma protein binding of eprosartan[J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17(5):114.
- [4] Cox P J, Bush B D, Gorycki P D, et al. The metabolic fate of eprosartan in healthy subjects[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1996, 48(Suppl III):75.
- [5] Kazierad D J, Martin D E, Blum R A, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(4):417.
- [6] Martin D E, Kazierad D J, Ilson B E, et al. Eprosartan, an angiotensin II antagonist, does not affect the anticoagulant activity of warfarin[J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(9):842.
- [7] Martin D E, Tompson D, Boike S C, et al. Lack of effect of eprosartan on the single dose pharmacokinetics of orally administered digoxin in healthy male volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43(6): 661.
- [8] Hedner T, Hinnemann A, Eprosartan Multi-national Study Group. Results of a 13-week, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of eprosartan in patients with essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(4 pt 2):130-131.
- [9] Ponticelli C, Eprosartan Study Group. Comparison of the efficacy of eprosartan and enalapril in patients with severe hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(4 pt 2):128.

喹诺酮类药物的药理作用与在儿科临床中的应用

王书华

(天津市塘沽区妇幼保健院儿科,300451)

[摘要] 概述喹诺酮类药物的药理作用特点及其在儿科临床中的应用,如对儿童泌尿系统感染、消化系统感染、呼吸道感染、颅内感染、性传播疾病、免疫性疾病及其他疾病均有较好疗效,副作用有关节炎、肝肾功能损害等,其严重程

度和发生率尚需进一步研究观察。

[关键词] 喹诺酮类药物;药理作用;儿科应用

[中图分类号] R978.19 [文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2002)08-0522-02

喹诺酮类药物是一类较新的合成抗菌药,具有抗菌谱广、快速杀菌的效果和优良的药代动力学性质,对成人多种细菌感染有良好的疗效。由于这类药物在动物实验中可引起幼年动物的关节病,使其在儿科领域的使用受到限制。近年来越来越多的资料证实很多儿童接受喹诺酮类药物治疗后并未出现动物实验所引起的关节病、骨异常或其他严重副作用,从而为喹诺酮类药物在儿科领域的应用开拓了广阔的前景^[1]。

1 喹诺酮类药物抗菌及耐药机制

喹诺酮类和其他抗菌药的作用点不同,它们以细菌的脱氧

[收稿日期] 2001-04-09 [修回日期] 2001-05-10

[作者简介] 王书华(1960-),女,天津人,副主任医师,主要从事新生儿科工作。

核糖核酸(DNA)为靶。细菌的双股DNA扭曲成为袢状或螺旋状(称超螺旋),DNA形成超螺旋酶称DNA回旋酶,喹诺酮类妨碍此种酶,进一步造成染色体的不可逆损害,使细菌细胞不再分裂^[2]。某些氟喹诺酮类药物更具有使细菌胞体内物外泄的作用,增强药物抗菌活性。本药有抗菌后效应作用,即未被药物杀灭的细菌,2~6h内仍不能恢复生长,故可减少用药次数。本类药不受质粒传导耐药性影响。经多年临床广泛应用,某些细菌耐药性正在逐年增加,各喹诺酮类药物间也可产生交叉耐药,甚至在用药过成中即可发生耐药,细菌最低抑菌浓度(MIC)平均增高44倍(8~133倍)。耐药发生机制是细菌基因发生突变。近年更证实耐药与细菌细胞膜上的能量依赖性外排泵被激活有关,结果将药物泵出菌体^[3]。

2 抗菌作用

第一代喹诺酮类药物只对大肠埃希菌、痢疾杆菌、克雷白杆菌及少部分变形杆菌有抗菌作用。具体品种有萘啶酸和吡咯酸等,因疗效不佳现已少用。第二代喹诺酮类药物,抗菌谱有所扩大,对肠杆菌属、枸橼酸杆菌、绿脓杆菌、沙雷杆菌也有一定抗菌作用。吡哌酸是国内主要应用品种。第三代喹诺酮类药物的抗菌谱进一步扩大,对G⁻和G⁺菌、厌氧菌、衣原体、支原体、分支杆菌有很强的抗菌活性,某些品种对金黄色葡萄球菌有较好的抗菌作用,毒副作用较第二代更低。临床常用的有诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、依诺沙星、培氟沙星等。第四代的抗菌谱与第三代相同,但抗菌活性更强,毒副作用较第三代更低,如托舒沙星、左氧氟沙星等。

3 临床应用

3.1 泌尿系统感染 喹诺酮类药物对泌尿系统感染疗效确切。对复杂尿路感染的治疗及预防也有效。但此类药可产生结晶尿,尤其在碱性尿中更易发生。吴培宣等^[4]报道诺氟沙星致血尿1例,虽然罕见,应引起临床医师注意。

3.2 消化系统感染 环丙沙星(CIP)在粪便中的浓度是血中的10~100倍,药物的吸收与粪便中浓度受腹泻影响不大,口服后胆汁浓度升高,有利于治疗沙门菌携带者。喹诺酮类药物治疗沙门菌和志贺菌疗效肯定。研究表明,用CIP治疗中度至重

度儿童志贺菌痢疾的临床疗效及细菌学疗效优于氮 咪青霉素双酯,并且无远期关节病发生。这一研究结果具有重要临床意义,因为在亚洲和非洲多数I型志贺菌痢疾,对过去常用于治疗的氨苄西林、复方磺胺甲 唑与萘啶酸等均耐药^[5]。喹诺酮类药物广泛应用于大肠埃希菌性肠炎的治疗中,可明显缩短腹泻病程。此外,尚有良好的抗霍乱弧菌作用,在亚洲和非洲使用该类药物治疗耐药菌株取得很多成功。氟喹诺酮是目前治疗肠伤寒的首选药,氧氟沙星疗效优于诺氟沙星,氧氟沙星治疗多重耐药伤寒也有较好疗效。氧氟沙星、CIP、氟罗沙星等对胆道及腹腔内感染(除厌氧菌感染)均有较好疗效。大剂量或长期应用本类药物易致肝损害。

3.3 呼吸道感染 氟喹诺酮治疗细菌性下呼吸道感染,有效率高多在80%以上^[6]。国外常用CIP治疗囊性纤维变性患儿绿脓杆菌肺部感染。曾报道氧氟沙星治疗耐药结核杆菌感染有效。除司帕氟哌酸,此类药对肺炎链球菌、β链球菌感染效果差。喹诺酮类药物可抑制茶碱在肝脏代谢,易致茶碱血浓度增高。

3.4 颅内感染 喹诺酮类药物一般不易通过血脑屏障,脑膜无炎症的患者口服CIP后,脑脊液浓度平均为血药浓度8.2%^[7],有脑膜炎症时,培氟沙星、CIP静脉滴注后,脑脊液浓度可达血浓度40%~80%^[8]。本类药物具有抑制γ-氨基丁酸的作用,因此可诱发癫痫,有癫痫史者慎用。

3.5 性传播疾病 CIP与氧氟沙星对泌尿生殖道和肛门直肠淋病均有效,但在亚洲及我国已有对氟喹诺酮类药物敏感性降低的杆菌出现。我国已规定对体重≥45kg的儿童淋病以成人推荐方案之一进行治疗,禁用氟喹诺酮类药物^[9]。

3.6 免疫性疾病 Prura等报道用培氟沙星治疗儿童自身微小病变肾病(MCN)和局灶性节段性肾小球硬化(FSGS),疗程15~30d,不应以皮质激素治疗。认为MCN或FSGS引起自身肾病综合征是局部肿瘤坏死因子过量,增加血浆水平中的白细胞介素-2(IL-2)或其相关物质或IL-1过量分泌,致使肾小球通透性改变。培氟沙星的免疫调节作用可能对其有治疗作用。

3.7 其他 氟喹诺酮类药物组织分布广,组织药浓度可成倍高于血药浓度。治疗中耳炎等五官科感染、皮肤软组织炎、骨髓炎、细菌性关节炎、心内膜炎及败血症等均有较好疗效。药物可进入吞噬细胞,故也可用其治疗布氏菌病等。张素荣等^[10]报道环丙沙星心包内注射治疗金黄色葡萄球菌心包炎4例,其症状、体征逐渐消失,超声心动图、X线检查心包积液均消退。随诊1a患儿均无异常。

4 副作用

虞爱华等^[11]对曾服用喹诺酮药物的儿童进行了软骨光镜及电镜组织学检查,结果均未见软骨病变。但喹诺酮类药物是否有促进软骨细胞凋亡的作用,尚需进一步研究。武汉华中科技大学同济医学院附属同济医院董永绥教授意见是喹诺酮类药物不作为儿科首选药,尤其是7岁以下儿童。

吴士孝认为喹诺酮类药物在儿科的应用,可掌握以下原则:①只用于细菌(包括衣原体、支原体)感染,尤其适用于其他药物治疗无效时;②用于当药物敏感试验只对喹诺酮类药物敏感的细菌感染时;③一般剂量 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 特殊情况下可将剂量增加 1 倍;④一般疗程 1~2 周,必要时可延长。

(志谢:本文承天津医科大学第二临床医院刘瑞霞教授审阅)

[参考文献]

- [1] 刘运广. 喹诺酮类药物在儿科领域的应用[J]. 国外医学儿科学分册,1998,25(2):94-97.
- [2] 陈新谦,金有豫,主编. 新编药理学[M]. 第 14 版. 北京:人民卫生出版社,1998. 94.
- [3] 王宇倩,吴永乐,朱德美,等. 耐甲氧西林金葡萄菌对环丙沙星摄取研究[J]. 中国抗生素杂志,1996,21(6):440.
- [4] 吴培宣,哈那皮亚. 氟哌酸致血尿 1 例[J]. 中华儿科杂志,1997,35(1):54.
- [5] 李春元. 环丙沙星与氮 咪青霉素双酯治疗儿童志贺菌痢疾的比较[J]. 国外医学儿科学分册,1999,26(5):272.
- [6] 姜大俊,虞爱华. 喹诺酮类药物对儿童关节软骨的影响[J]. 中华儿科杂志,1998,36(8):506.
- [7] Goepf J G, Lee C K K, Anderson T, et al. Use of ciprofloxacin in an infant with ventriculitis[J]. *J Pediatr*, 1992,121(2):303.
- [8] Gree S D R, Ilunga F, Cheesbrough J S, et al. The treatment of neonatal meningitis due to gram negative bacilli with ciprofloxacin: evidence of satisfactory penetration in to CSF[J]. *J Infection*, 1993, 26(2):253.
- [9] 王 钊,吴明江,主编. 性病艾滋病防治培训教材[M]. 北京:北京医科大学出版社,1999. 38.
- [10] 张素荣,候桂兰,张型涛,等. 环丙沙星心包内注射治疗金黄色葡萄球菌心包炎 4 例[J]. 中华儿科杂志,1998,36(5):289.
- [11] 虞爱华,姜大俊,梁彦玉,等. 喹诺酮药对儿童关节软骨影响的初步研究[J]. 中华儿科杂志,1999,37(1):46.