

今年新药 (1981年) (上)

Daniel A. Hussar (美国, 费城药学和科学学院教授、系主任)

对食品药物管理局来说, 在多产年的12月底工作上的极大突破, 使1981年成为批准新药数字创记录的高产年; 再加上制药厂家的极大努力, 1981年也是新药上市创记录的一年。

列入1981年获准新药名单的共有27种新分子实体 (NMEs), 自从1962年《联邦食品药物和化妆品条例 (修正案)》通过生效以来, 数量是最多的。心肾药物处于新分子实体名单中的前列, 同时被批准的有11种。其中有一种新 β -阻滞剂和两种慢通道阻滞剂。

列在1981年上市的18种新药中就有6种抗感染药物和4种心血管药物。

实际上市的新药中有2个药品列为食品药物管理局的IA类, 即具有新分子实体且有重要疗效者: 即AlprostadiI (前列腺素E₁, 适用于维持“蓝婴” (blue babies) 的动脉导管的暂时开放) 和酮康唑 Ketoconazole, (批准用于全身性真菌感染), 其他7种新药为IB类, 即属于具有中等疗效而超过现有药物产品的新药。

虽然其他新药的性质在许多方面类似于已经上市的药品, 但在选定的情况下某些新药却显示出优越性。

本文叙述新药的最重要特性, 如可能, 就市售的、活性与新药极为相似的其他药品作一比较。对先前上市的药品而在1981年批准其新适应症和新处方者也一并叙述。对这些药品的讨论不准备包罗万象, 若需要更详尽的情报时, 应查阅综合性的参考文献或产品说明资料。

虽说现在讨论的许多新药代替已用的药物治疗是有价值的, 但是如果不熟悉这些新药的性质、局限性、不良反应及其适应症, 就不能获得应有的疗效。如果要取得令人满意的有效性和必要性, 还必须直接考虑剂量和用法, 在整个治疗过程中, 对临床效果必须进行适当的监护。

1981年上市重要新药

一般名	商品名	制造厂	疗效类别	剂型	FDA 分类
AlprostadiI	Prostin VR pediatric	Upjohn	保持动脉 导管开放剂	注射剂	1-A
酮康唑	Nizoral	Janssen	抗真菌剂	片剂	1-A
氨苄青霉素 碳酯	Spectrobid	Roerig	抗生素	片剂	1-C
磺唑氨苄 青霉素钠	Mezlin	Miles	抗生素	注射剂	1-C
头孢噻肟钠	Claforan	Hoechst- Roussel	抗生素	注射剂	1-B
Moxalactam disodium	Moxam	Lilly	抗生素	注射剂	1-B

一般名	商品名	制造厂	疗效类别	剂型	FDA 分类
增恶星	Cinobac	Dista	抗生素 (尿道抗菌剂)	胶囊剂	1—C
甲硫丙脯酸	Capoten	Squibb	抗高血压药	片剂	1—B
氨酰心安	Tenormin	Stuart	抗高血压药	片剂	1—C
盐酸氨氯吡啶	Midomor	Merck	利尿药	片剂	1—C
盐酸异博定	Calan Isoptin	Searle knoll	抗心律失常药	注射剂	1—B
三唑安定	Xanax	Upjohn	抗焦虑药	片剂	1—C
三氟甲安定	Paxipam	Schering	抗焦虑药	片剂	1—C
Temazepam	Restoril	Sandoz	安眠药	胶囊	1—C
盐酸麦普替林	Ludiomil	Ciba	抗忧郁药	片剂	1—C
硫糖铝	Carafate	Marion	抗溃疡药	片剂	1—B
舒喘灵	Proventil Ventolin	Schering Glaxo	支气管扩张药	口吸入剂	1—B
9-去氟肤轻松	Nasalide	Syntex	鼻炎用药	鼻吸入剂	1—B

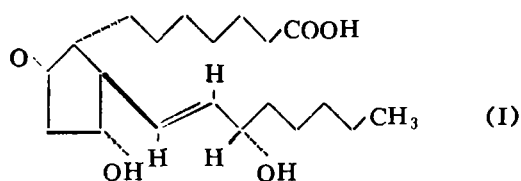
FDA的新药分类法：1 表示为一种新分子实体，A 代表具有重要疗效者，
B 代表具有中等疗效者，C 代表疗效较弱或无疗效者。

其他批准的新药

1981年经食品药品监督管理局批准的27种新分子实体的药物中，有12种在本年末之前实际并未上市，故本文没有涉及。这12种新药是：

- 苄二甲胍（商品名Tenathan，药厂Robins），抗高血压药；
- Buprenorphine（商品名Buprenex，药厂Eaton），麻醉镇痛药；
- 蛙皮素（商品名Tymtran，药厂Adria），抗溃疡药；
- 雌二醇氮芥磷酸钠（商品名Emcyt，药厂Hoffman-LaRoche），抗肿瘤药；
- Gemfibrozil（商品名Lopid，药厂Warner Lambert），脂质调节剂；
- Isosulfan blue（商品名Lymphzurin，药厂Hirsch），淋巴管造影剂；
- 硝苯吡啶（商品名Procardia，药厂Pfizer），抗心绞痛药；
- 哌啶青霉素（商品名Pipracil，药厂Lederle），抗菌剂；
- 醋酸肌丙抗增压素（商品名Sarenin，药厂Norwich-Eaton），高血压诊断药；
- 胰泌素（商品名Secretin-Kabi，药厂Kabi），胰诊断剂；
- 磺胺邻二甲氧嘧啶 + 乙胺嘧啶（商品名Fansider，药厂Hoffman-LaRoche），抗疟药；
- 氯哌三唑酮（商品名Desyrel，药厂Mead Johnson），抗忧郁药。

1—A 类药物



“蓝婴”用前列腺素

Alprostadil(1) (商品名Prostin VR Pediatric, 药厂The Upjohn Company) 也许是今年批准最令人兴奋的一个新药, 对患先天性心脏缺损和依靠开放导管生存的新生儿施行矫正性或治标性手术以前, 可用本品进行姑息疗法以便暂时维持动脉导管的开放。

本品又称前列腺素 E_1 (PGE_1), 由Upjohn药厂在免费情况下进行实验性临床试验多年。

动脉导管是连接主动脉弓和肺动脉的血管。对胎儿来说, 该血管起到肺部旁通管的作用。胎儿刚出生后, 当心脏通过现在已执行功能的肺来压送血液以获取氧气时, 该血管正常地开始关闭。

心脏有缺损或阻滞的婴儿, 从心脏到肺的血流就会不正常, 同时血流也不能充分充氧。婴儿就会呼吸困难, 皮肤呈现青紫色; 这些“蓝婴”中的极大部分婴儿, 可用本品治疗。

若不进行治疗, 这些婴儿中的大多数就会在出生后的第一个月内死亡, 而许多婴儿在第一周内就会死去。心脏缺损应尽快地施行手术矫正, 不过由于这些婴儿身体虚弱, 存活率一直较低。由于使用本品, 动脉导管可以保持开放, 这就提供了一条通道, 经此把血液从心脏压送到肺部。

本品只是一种姑息疗法, 外科手术仍需要进行; 然而, 由于本品的使用所产生的另一通道, 能使婴儿处于稳定和恢复力量, 那就大大地增加了手术存活的机会。

在全身血流受限制的婴儿, 本品常常提高那些酸中毒婴儿的 pH 值, 升高全身血压, 而降低肺动脉压对主动脉压的比率。许多肺血流受限制的婴儿, 血中的氧分压都有明显的增高; 那些效果最好的婴儿, 治疗前血中氧分压都较低, 而且是在出生 4 天以下的婴儿。

尽管本品代表了一项很有价值的治疗措施, 但其使用并不是没有危险的。应从最小剂量和最短时间进行输注, 以达到应有的效果; 治疗还必须密切监护。约 10—19% 的新生儿可发生呼吸暂停, 这在出生体重小于 2 kg 的婴儿以及在输注第一个小时内发生的机率极大; 有呼吸窘迫综合征者不应使用本品。

本品还可能抑制血小板凝聚, 因而对有出血倾向的婴儿应慎用。经观察长期输注本品可使长骨皮质增生, 不过停药后可自行消退。

本品的副作用涉及中枢神经系统(发烧 14%、癫痫 4%); 心血管系统(潮红 10%, 心动过缓 1%, 低血压 4%, 心动过速 3%, 心搏停止 1%, 水肿 1%); 胃肠系统(腹泻 2%) 以及血管系统(播散性血管内血凝固 1%)。此外, 据报道有脓毒症(2%) 和低血钾(1%)。

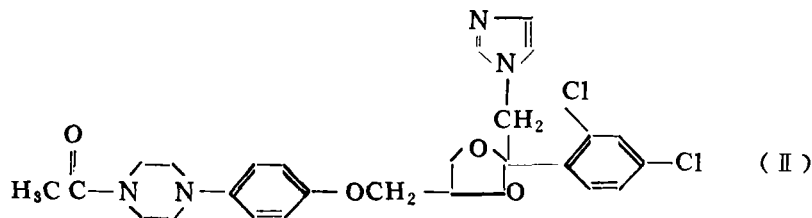
本品最好的给药途径是连续静脉输注进入大静脉, 或者另外通过于导管开口处安置的脐动脉导管给药。本品必须连续输注, 因为循环中药物多至 80% 一次通过肺部即被代谢, 而停止治疗以后, 本品对动脉导管的疗效只能维持约 3 个小时。

本品常用的起始剂量为 $0.1\mu\text{g}/\text{g}/\text{分}$; 待治疗效果达到后应适当减慢输注速度。对多数婴儿, 给药可以少于 24 小时。不过对其他患者在手术排定前一个相当长的时间里可以连续治疗。

本品灭菌液为 1 ml 安瓿装, 含本品 $500\mu\text{g}$, 必须冷藏。

本品为若干前列腺素中的一种，对某些临床疾病的治疗正在广泛地进行评价。因为本品能扩张血管和抑制血小板凝聚，因此它也许对成年病人的心脏病发作有关的某些病情有效。一种可能用于治疗周围血管的疾患现正在研究。

全身抗霉菌药



食品药物管理局核定为1-A类的另一新药就是酮康唑Ketoconazole(II)(商品名Nizoral, 药厂Janssen), 它是对治疗全身抗真菌感染这一小类药物的一个重要补充。在结构和药理作用方面与双氯苯咪唑相近, 为一广谱抗真菌剂, 已批准口服用于治疗念珠菌病、慢性粘膜皮肤念珠菌病(对本病多数人认为可作首选药物)、真菌性口炎、念珠菌尿、球孢子菌病、网状内皮细胞真菌病、着色真菌病和类球孢子菌病。本品口服疗效显著优于二性霉素和双氯苯咪唑, 因在抗感染中两者必须注射给药。虽然5-氟胞嘧啶可口服给药, 但本品抗菌谱较广, 而其批准的适应症更广泛得多。

一些临床研究证明, 本品对皮真菌感染也是有效的, 而其中的某些皮真菌感染对以前采用的抗真菌药已产生抗药性。虽然对上述感染目前尚未批准作为适应症使用, 但从20多年前采用灰黄霉素以来, 本品可能成为一个口服的强效药物。

本品通常耐受性较好, 这点就优于二性霉素B一类药物。最常见的不良反应为恶心和呕吐(约占3%), 腹痛占1.2%和瘙痒约占1.5%。本品呈微碱性, 因此溶解和吸收需要酸性, 对同时正在使用抗酸药、抗胆碱能药物、组织胺H₂-阻滞剂(例如甲氰咪呱)的病人, 至少在本品投药2小时后才能服用上述药物。

胃酸缺乏的病人使用本品应给予补充指导。虽然这种情况并不会常见, 但建议把每片药物溶解于4 ml 0.2N 盐酸溶液中。溶解后混合液应当用玻璃或塑料吸管吸入, 避免与牙齿接触, 随后应再喝一杯水。

本品口服1次, 最好进餐时服用。常用剂量为200mg, 对产生严重感染或当临床效果不佳时可服用较高剂量。对大多数全身性真菌病至少需要持续治疗6个月, 但对念珠菌病采用较短疗程即足够。

片剂, 每片含200mg。

抗 感 染 药

除了上述抗真菌剂酮康唑以外, 在1981年美国还引用了四种β-内酰胺抗生素和一种用于尿道感染的抗菌剂。在考察上市的β-内酰胺药物的结构特点时, 鉴定了密切有关而又明显

不同的四类结构，即青霉素类、头孢菌素类、一种头霉素—头孢甲氧霉素以及一种氧杂-β-内酰胺(moxalactam)。

其中两种新药是氨苄青霉素碳酯(bacampicillin, 商品名 Spectrobid, 药厂 Roering) 和磺噻氨苄青霉素(Mezlocillin, 商品名 Mezlin, 药厂 Miles), 尽管它们的性质和适应症颇不相同, 但均属青霉素的衍生物。头孢噻肟(Cefotaxime, 商品名 Claforan, 药厂 Hoechst-Roussel) 划归为第三代头孢菌素, 许多方面与其他新药 Moxalactam (商品名 Moxam, 药厂 Lilly) 相类似。然而, moxalactam 化学结构不同于头孢菌素类(环系中的硫原子被氧原子所取代), 而把它看作一个β-内酰胺的抗生素则更为合适。

磺噻氨苄青霉素、头孢噻肟和 moxalactam 只可注射给药, 它们的适应症见下表, 虽然这些药物批准用于多种适应症。但其他抗生素仍认为是这些感染的首选药物, 而该类新药可以用为代替品。此类药物用于目前尚未批准适用的某些感染亦证明是有效的, 对于增加的适应症的有效性的评价研究工作正在继续进行中。

关于这些新药应用的其他性质资料及尿道抗菌剂噻恶星(Cinoxacin, 商品名 Cinobac, 药厂 Dista) 详述如下:

磺噻氨苄青霉素(磺噻)、头孢噻肟(头孢)和Moxalactam(MO)的批准适应症

病原体	下呼吸道	尿道	皮肤/皮肤结构	腹内	妇科	细菌/败血症	骨和/或关节	中枢神经系统
革兰氏阳性菌								
肺炎链球菌	头孢、MO		头孢		头孢 ²	MO		
酿脓链球菌(A族链球菌)	头孢		头孢、MO		头孢			
粪链球菌(肠球菌)	磺噻, 头孢		磺噻、头孢	磺噻	头孢			
无乳链球菌(B族链球菌)			头孢	磺噻	头孢、磺噻			
金黄色酿脓葡萄球菌 (产生青霉素酶和不产生青霉素酶)	头孢、MO	头孢	头孢、MO			MO	头孢、MO	
表皮葡萄球菌		头孢	头孢		头孢			
梭形芽孢杆菌属(厌氧菌)			MO	MO	头孢、MO			
真细菌属(厌氧)				MO	MO			
蛋白胍球菌属(厌氧)			磺噻、头孢 MO	磺噻、头孢 MO	磺噻、头孢 MO	磺噻		
[Peptococcus Sp. (anaerobic)]								
蛋白胍链球菌属(厌氧)			头孢、MO	磺噻、头孢 MO	磺噻、头孢 MO			
[Peptostreptococcus Sp. (anaerobic)]								

革兰氏阴性菌								
拟杆菌属, 包括脆弱拟 杆菌(厌氧)	磺唑		磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、MO		
梭形杆菌属				MO	MO			
产枸橼酸菌属		头孢						
肠细菌属	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、磺唑 MO	磺唑、头孢 MO		MO
流感嗜血杆菌	磺唑、头孢 MO							MO
克雷白氏 杆菌属	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、MO	磺唑、头孢 MO		MO
淋病双球菌		磺唑、头孢 ³			磺唑			
奇异变形杆菌	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、头孢 MO	磺唑、MO	磺唑、头孢 MO			
摩根氏变 形杆菌		磺唑、头孢 MO	头孢、MO					
雷特格氏 变形杆菌		头孢、MO	磺唑、头孢 MO					
普通变形杆菌		头孢、MO	磺唑、头孢 MO					
沙雷氏菌属	头孢 ⁴ 、MO	磺唑、头孢 MO	头孢、MO			头孢、MO		MO
假单胞杆菌属 (包括绿脓 杆菌)	磺唑、MO ⁴	磺唑	磺唑、头孢	磺唑、MO	MO	MO、磺唑		MO

- 1、磺唑氨苄青霉素对链球菌引起的感染是有效的，然而，其他青霉素药物对此感染更适合。
- 2、列为遭到感染或可能感染手术患者，术前亦可使用头孢噻肟以降低术后感染的发病率。
- 3、对淋病双球菌引起的尿道感染、磺唑氨苄青霉素和头孢噻肟的特效适应症是无并发病的淋病。
- 4、在下列情况下该抗生素适用于特定的菌种：

头孢噻肟—沙雷氏菌属

羧基酰胺菌素—绿脓杆菌（下呼吸道、腹内、妇科以及骨和关节的感染）。

β-内酰胺抗生素

● 氨苄青霉素碳酯（Bacampicillin，商品名 Spetrobid，药厂Roerig）与氨苄青霉素、缩酮氨苄青霉素、羟氨苄青霉素和环青霉素同属青霉素衍生物中的“氨苄青霉素类”。如同缩酮氨苄青霉素一样为一个给药后转变为氨苄青霉素的前体药物。因此，这五个同类物中的三个活性抗生素均是氨苄青霉素，这些同类物治疗用途也相类似。

本品适应症为上、下呼吸道感染、尿道感染和皮肤感染。如氨苄青霉素和羟氨苄青霉素一样，本品亦批准用于治疗非并发性急性淋病。本品不同于氨苄青霉素，对于由脑膜双球菌、志贺氏菌属和沙门氏菌属引起的感染是不适用的。

既然氨苄青霉素及其同类物的抗菌谱比许多青霉素衍生物较广，因此有关它们的可能用途存在一些混淆。和双氯青霉素药物不同，氨苄青霉素类药物可被β-内酰胺酶（如青霉素酶）所灭活，所以治疗象能产生青霉素酶的葡萄球菌引起的感染是无效的。虽然这类药物的抗菌谱中包括一些革兰氏阴性菌，但对绿脓杆菌所引起的感染的治疗是无效的。

本品腹泻的发生率(2%)较氨苄青霉素低;然而与羟氨苄青霉素比较尚缺少资料,后者亦较氨苄青霉素有较好的耐受性。本品有较好的胃肠道耐受性可能是在胃肠道上部吸收比较完全的原因,这就导致大肠中菌群较少改变。恶心(2%)和皮疹(2%)的发生率也较氨苄青霉素低,其他不良反应也少见。

正如其他青霉素同类物一样,存在着过敏反应的危险,因此本品不能用于有任何青霉素药物过敏史的患者。至于本品给予正在接受别嘌呤醇患者而增加皮疹发生率的问题虽还没有任何资料,但因同时接受氨苄青霉素和别嘌呤醇两药的病人曾观察到这种现象,故应考虑这种可能性。

本品口服后吸收迅速而良好,且与进餐无关。根据本品吸收效率及血清和组织中达到的浓度,每日可投药2次。因此其投药次数可少于氨苄青霉素类中任何其他药物。这就便于病人用药。

本品常用剂量为400~800mg(400mg相当于氨苄青霉素280mg),每12小时1次。单次剂量为1600mg,加羧苯磺胺1g用于治疗淋病。

在考虑本品剂量方案时,有时可用“脉冲剂量”(Pulse dosing)技术作为参考。此概念是从抗生素在血液中和感染部位迅速达到高浓度为基础的。同吸收不完全的氨苄青霉素相比,本品几乎完全吸收(98%)。在吸收过程中很快水解成氨苄青霉素,在某些研究中,本品所产生的血清浓度更比口服等克分子剂量的青霉素高达3倍。

因有更多的药物到达感染部位,故高血清抗生素浓度为治疗提供了有利条件。然而,对多数感染来说,究竟是迅速到达高血清浓度好,还是以较低的血药浓度维持较长时间好,迄今尚未定论。一天两次的治疗方案的效果(在血清中和组织中一开始就形成超过抑制浓度的水平)与一天四次的给药方案相比,究竟如何也不清楚。

临床研究表明,本品一天两次(每12小时1次)给药法同氨苄青霉素一天四次和羟氨苄青霉素一天三次给药治疗同样有效。究竟氨苄青霉素和羟氨苄青霉素采用一天两次给药是否也有效尚不清楚。不过,如果氨苄青霉素采取高剂量而减少给药次数,那么诸如腹泻这样不良反应可能会增加。

本品为片剂,含药400mg。目前尚不适用于体重25kg以下的儿童。本品无液体剂型供应。

● 磺唑氨苄青霉素钠(Mezlocillin Sodium, 商品名Mezlin,药厂Miles)活性与羧苄青霉素、羧噻吩青霉素颇为相似。尽管其抗菌谱包括大多数的革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧菌和厌氧菌,但其主要用途是治疗由绿脓杆菌所引起的感染,本品常与氨基糖甙(如庆大霉素)合用治疗绿脓杆菌感染,这种用药方案往往能收到最佳的治疗效果,但必须注意观察,避免这两种抗生素在物理上的混合(如在静脉液体中),因为氨基糖甙可因物理化学的配伍禁忌结果而引起失效。

本品如同其他青霉素同类物一样,亦能引起过敏反应,因此对有青霉素过敏反应史者应避免使用。报道的其他不良反应包括胃肠道系统(恶心、呕吐、腹泻、味觉异常),中枢神经系统(惊厥、神经肌肉应激性增强),局部反应(静脉引起的血栓性静脉炎、肌注引起的

疼痛), 以及血液和淋巴系统(血小板减少、白细胞减少、嗜中性白细胞减少、嗜曙红细胞增多)。某些病人可发生出血症状, 并伴有凝血试验异常。肾损伤病人更可能出现这些反应。

同羧苄青霉素和羧噻吩青霉素的二钠盐相反, 本品应用的是单钠盐。对钠摄入必须限制的患者, 使用本品有其优点, 因为每克本品的含钠量[42.6mg(1.85毫克当量)]大大小于相当量的羧苄青霉素或羧噻吩青霉素所含的钠量。

据报道, 正在使用本品治疗的某些病人可出现低血钾。虽然这一反应并不常见, 但对长期使用本品或其他方面有较大危险的患者, 定期检测血钾是可取的。

正如其他青霉素一样, 羧苄磺胺可干扰肾小管对本品的分泌, 从而延长抗生素的血清半衰期。注射前口服羧苄磺胺1g, 本品的血清浓度就可增加约50%。在应用本品治疗(作为一次剂量)非并发性淋病尿道炎时, 这种相互作用已被用来提高疗效。

本品口服吸收差, 可肌注给药(每次注射, 剂量不应超过2g)或静脉给药(直接注射或间歇输注)。虽然某些感染用较低剂量就可控制, 但成人常用剂量为每4小时3g或每6小时4g, 一日总剂量通常不超过24g。肾功能减退者, 本品半衰期稍有延长, 除严重损伤外通常不需要调整剂量。

肌肉注射引起的不适可以缓慢注射(12—15秒)和/或加0.5~1%盐酸利多卡因注射液(无肾上腺素)作辅形剂以减轻之。为了减轻静脉注射所致的静脉刺激, 本品浓度不应超过10%, 注射时间应经历3~5分钟。

小玻瓶装(含本品钠盐)相当于本品1、2、3或4g的磺噻氨苄青霉素; 输液瓶装则含本品2、3或4g。

●头孢噻肟钠(Cefotaxime Sodiun, 商品名Claforan, 药厂Hoechst-Roussel)是对注射给药的一个重要补充, 用于治疗严重感染。本品为第三代头孢菌素的第一个药物, 其抗菌谱较之先前市售的头孢菌素和头孢甲氧霉素更广泛, 主要对多种革兰氏阴性细菌菌株有较大的活性, 特别对粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌更为显著。

本品对某些革兰氏阴性菌的活性起初与氨基糖甙类抗生素(如庆大霉素、托普霉素)所显示的相接近, 因此对选定的某些感染可以优先采用毒性较低的本品, 因为它比氨基糖甙类抗生素毒性低。但对许多革兰氏阴性菌感染, 包括绿脓杆菌引起的感染, 本品不如氨基糖甙类抗生素有效, 而后者则是治疗的首选药物。

虽然1981年初引入本品时未用于腹内的与骨和/或关节感染或是预防性使用, 但及至1981年的后期FDA随后就批准了这些增补的适应症。当本品与某些类型手术结合使用时(如阴道子宫切除术、泌尿生殖器手术、剖腹手术), 它可减少术后感染。

虽然多数革兰氏阳性球菌对本品敏感, 但由这些球菌中的一种细菌引起的严重感染, 通常要用青霉素G治疗, 或者在被产生青霉素酶的葡萄球菌所引起的感染情况下, 则需用耐青霉素酶的青霉素治疗。

本品除了能对抗葡萄球菌所产生的青霉素酶的作用之外, 它还能对抗某些革兰氏阴性菌所产生的 β -内酰胺酶的降解作用。这一特性就是本品能对抗革兰氏阴性菌的重要原因, 包括

对若干药物有耐药性的一些菌株；由于产生 β -内酰胺酶菌株引起的感染的发生率正在增加，因此本品显得更加重要。

本品的不良反应罕见。据报道，局部反应约占4.7%，如注射部位发炎和疼痛、硬结和触痛等。胃肠道反应（结肠炎、腹泻、恶心、呕吐约占1.7%），以及约有1.8%的病人可出现过敏反应（皮疹、瘙痒、发热）。

对任何头孢菌素有过敏史的患者禁用本品；如果真要应用，对有青霉素过敏的患者必须十分谨慎。

正如对其他某些头孢菌素所指出的那样，本品未见有延长凝血酶原时间或双硫醒样反应的报道，也未见有肾脏毒性的报道；然而当本品与一种氨基糖甙类抗生素同时使用时必须注意观察。本品用于肾功能不全者应当减少剂量。

本品可静注或肌注给药。成人常用剂量为每6~8小时1g，而对严重感染一日剂量可高达12g，每4小时静注2g。静脉给药剂量的20~36%以原形从肾脏排泄，约10~25%为主要代谢物去乙酰衍生物，它也是具有杀菌作用的产物。

本品以小玻璃瓶包装，含500mg、1g或2g几种的头孢噻肟的游离酸相当量；输液瓶装为1g或2g，本处方中每克大约含2.2毫克当量的钠。产品说明书则应当载有溶液的配制法、稳定性和用法的指导性资料。因为溶液在pH5~7为最稳定，故不能用pH7.5以上的稀释剂（如碳酸氢钠注射液）配制。本品溶液不能与含有氨基糖甙类抗生素溶液混合，因为可导致后者失效。

羧基氧酰胺菌素 Moxalactam disodium（商品名 Moxam，药厂 Lilly）一种新的氧杂 β -内酰胺抗生素，这在治疗某些革兰氏阴性菌和厌氧菌感染方面表现了一个重大进展。如同头孢噻肟一样，在 β -内酰胺的存在下具有高度的稳定性，两者的抗菌谱和适应症也类似，虽然也有某些显著的不同。

本品比头孢菌素类药物较易透入中枢神经系统，因此已批准用于由敏感菌引起的脑膜炎和脑室炎。

在外科感染的一项研究中，报道了本品单独使用较之庆大霉素和氯洁霉素合用更有效。由FDA批准的标签中对此项药效的说明引起了相当大的争论，此争论就是要把比较药效在标签中作为一项内容，结果进行修订：“本品在用其他抗生素合并治疗的情况下，本品已成功地用于外科感染”。当然药厂在广告性和宣传性资料中可继续使用比较研究的结果。

通常需要多种药物治疗（伴随产生较大毒性的危险）的情况下，究竟是否可采用一种一般耐受性较好的抗生素来代替，尚需要进一步地研究探讨。

本品与其他新的 β -内酰胺抗生素对某些革兰氏阳性球菌的活性较先前的青霉素和头孢菌素类药物似乎差些。肠球菌的多数菌株对本品有耐药性，因此延长使用本品可导致肠球菌的重复感染。

本品不良反应相当少见，包括过敏性反应（3%）、注射部位局部反应（4%）、胃肠道症状（3%）、肝脏酶升高（4%）以及造血异常（5%）。嗜红细胞增多是报道最多的造血反应。依赖维生素K凝血机能和凝血酶原过少等失调（偶尔导致出血）时有报道。此反

应可能与抗生素引起肠道菌丛减少有关，结果导致维生素K合成减少。维生素K缺乏的患者中，这类问题报道最多，给予维生素K后能迅速好转。

据报道，当给予本品后再摄入酒精饮料可出现双硫醒样反应，这个反应曾在末次剂量后迟至48小时内才观察到。使用头孢羟唑时曾提到过这种反应，并提出这两个抗生素所具有的甲四唑巯基侧链是引起相互作用的原因。

本品可肌肉注射（有时可用0.5%的利多卡因溶液作为稀释剂以减少不适），或直接间歇或连续静脉输注。成人每日常用剂量为2~6g，每8小时分次给予。

许多轻度至中度的感染可每12小时给予500mg~2g即见效。就投药次数较少（8~12小时1次）来说优于多数注射给药的青霉素类和头孢菌素类，对大多数感染，后两药至少每6小时要给药一次。在有生命威胁的感染情况下，每8小时剂量需要高达4g。肾功能不全者应适当减少剂量。

小玻瓶装，内含本品1或2g。总钠量约为88mg(3.8毫克当量钠离子)/1克本品(活性)。

尿道感染抗菌药

噻恶星(Cinoxacin, 商品名Cinobac, 药厂Dista)与萘啶酸相类似,适用于由大肠杆菌、奇异变形杆菌、普通变形杆菌、肺炎杆菌、克雷白氏菌以及肠细菌属引起的初期和复发性尿道感染。

临床评价指出，本品的疗效可与萘啶酸、呋喃咀啶、甲氧苄胺嘧啶—磺胺甲基异恶唑相比拟。其性质可与同类物萘啶酸相比，迄今临床实践提出其优点，特别是本品在尿道达到的浓度高于萘啶酸，故可减少用药次数，这就有利于病人接受。此外，本品不良反应发生率较低，据报道应用后有肠道反应（恶心3%，厌食、呕吐、腹部绞痛和腹泻各占1%）；过敏反应（皮疹、荨麻疹、瘙痒和水肿占3%）；以及中枢神经系统反应（头痛和头晕占1%）。中枢神经系统不良反应发生率低具有特别重要的意义，因为这些反应已成为萘啶酸应用的难题。

如萘啶酸一样，据报道本品可造成各种未成熟动物负重关节软骨的腐蚀和关节病的其他症状。据此，本品不宜用于青春期前的儿童和孕妇。

细菌对萘啶酸抗药性的频繁出现，已引起人们的关注；但据报道，用推荐剂量治疗的病人中，细菌对本品产生抗药性者少于4%。

本品和萘啶酸均优于其他许多抗菌剂，原因在于抗药性并非通过染色体外的质粒转移的。抗菌药使用后细菌质粒携带R因子（R=抗菌性）是肠中多种耐药菌的一种常见原因。据信有此情况的病人使用是有效的。

成人常用每日剂量为1g。胶囊剂分250或500mg二种。虽然可一天分四次给药，但一天两次的给药方案更好些。这点就比萘啶酸优越，需持续治疗1~4天。当与食物一起服用时，其血清峰浓度会降低；不过总的吸收量不受影响，因而本品可在进餐时服用。本品主要经肾脏排除；肾功能衰减者应采用较低剂量。（未完待续）

[American Pharmacy《美国药学》，Ns 22(3):29~37, 1982(英文)]

张 钧译 张紫洞校