

## ·药物与临床·

## 喹诺酮类药物的临床应用注意事项

衣淑珍 鲍燕燕 张永林

(海军总医院 北京 100037)

自 1962 年发现萘啶酸以来,喹诺酮类药物已发展到几十种,一批新喹诺酮类正在开发之中。作为仅次于头孢菌素类抗生素的抗菌药物,其发展速度远远超过了抗生素类药物。

喹诺酮类之所以发展如此迅速,是因为其抗菌谱日益扩大,抗菌活性也更增强。其抗革兰阴性杆菌的作用很强,与缺少抗革兰阴性菌的抗生素形成互补。在抗生素中虽然氨基糖甙类对许多革兰阴性菌有很强的抗菌作用,但其耳毒性和肾毒性却使临床应用不得不持谨慎态度。而喹诺酮类却没有此类严重不良反应。而且在陆续开发的喹诺酮类中又有一些对革兰阳性菌活性很强的品种,如司帕沙星、克林沙星等,它们不仅对革兰阴性菌而且对革兰阳性菌甚至包括 MRSA 也有很强的抗菌活性,其中司帕沙星还对支原体、衣原体和结核杆菌有很强的抗菌作用<sup>[1,2]</sup>。

喹诺酮类发展迅速的另一个原因是此类药物有优秀的药代动力学特性,口服吸收好,生物利用度高,一般口服后 1~2h 血浓度达峰值。其血清蛋白结合率低(10~40%),因此与其它药物相互影响少。体内分布广,可进入各种体液、组织和器官,特别是肾、肝、肺及皮肤组织中。血浓半衰期较长,用药方便。

由于喹诺酮类有上述诸多优点,因此其临床应用日趋广泛,但在长期的临床应用中也发现了一些问题,应引起注意。

### 一、注意根据抗菌谱和抗菌活性用药

喹诺酮类为杀菌剂,其杀菌作用不受细菌生长期的影响,即对静止期和生长期细菌均有作用。对大多数细菌的最低杀菌浓度大

于等于 2 倍最低抑菌浓度,在酸性环境或有金属阳离子存在时,抗菌作用会下降,对革兰阳性和阴性菌均有作用,其中对革兰阴性菌的效果更佳,而对粪肠球菌、链球菌和厌氧菌作用一般较差,不应作为首选<sup>[2,3]</sup>。

### 二、注意药物不良相互作用,提高用药效果

喹诺酮类与其它药物的不良相互作用值得注意,尤其是与制酸剂、非甾类消炎药(NSAID)、茶碱等黄嘌呤类药物的相互作用。

(一)铝、镁、钙等金属离子可在肠道中与喹诺酮螯合,形成难溶、难吸收的物质。其中诺氟沙星、环丙沙星、依诺沙星、洛美沙星的吸收受制酸剂影响最严重,与制酸剂同服时,相同剂量的药物其最大血药浓度只有单独用药时的 1/5~1/6。氧氟沙星和托氟沙星所受影响稍小,而氟罗沙星则几乎不受影响<sup>[2,4]</sup>。受制酸剂影响严重的喹诺酮用药前 6h 和用药后 2h,应禁用制酸剂。

(二) $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)为抑制性中枢神经介质,喹诺酮因阻断其与受体结合,而使中枢神经系统兴奋,甚至出现惊厥,同时使用 NSAID 可加剧此种作用<sup>[5,6]</sup>。

芬布芬低剂量就可使依诺沙星、诺氟沙星、环丙沙星与洛美沙星诱发惊厥,氧氟沙星则需较高剂量,而新上市的托舒沙星与斯帕沙星要在很高剂量下才引起惊厥。

但并不是所有的 NSAID 都有这种作用。惊厥诱发率最高的是芬布芬、氟布芬、萘普生,其次是吲哚美辛,吡罗昔康基本不诱发。

(三)茶碱、咖啡因、可可碱等嘌呤类生物碱主要通过细胞色素 P450 代谢,喹诺酮可抑

制肝脏线粒体中细胞色素 P450 同工酶,从而减少嘌呤类的代谢,其中以对茶碱的影响最受关注<sup>[2,6]</sup>。根据对茶碱代谢的影响大小,喹诺酮可分为下列三类:

1. 使茶碱的  $C_{max}$  和 AUC 上升 40% 以上的喹诺酮,原则上应避免并用,如吡哌酸和依诺沙星等。

2. 使茶碱的  $C_{max}$  和 AUC 上升 15 ~ 39% 的喹诺酮,并用时需慎重,如环丙沙星与托氟沙星。

3. 对茶碱血浓度基本无影响的喹诺酮,如诺氟沙星、氧氟沙星、洛美沙星和氟罗沙星等。

现认为喹诺酮类影响茶碱代谢的强弱程度与它们在体内代谢消除的程度有关,代谢程度高的依诺沙星对茶碱代谢的影响最大,代谢程度中等的环丙沙星对茶碱代谢影响中等,而代谢程度很低的诺氟沙星和氧氟沙星则对茶碱代谢影响很小<sup>[7]</sup>。

### 三、注意用药剂量,减少不良反应

喹诺酮类的不良反应常见于消化系统、中枢神经系统、皮肤、关节等,而肝损害和肾损害以及低血糖反应则相对较少。其不良反应的发生率往往与剂量有关,如:

氟罗沙星常规剂量每天 200mg ~ 400mg 时,胃肠道反应为 20%,若剂量增加到每天 600mg 和 800mg 时,其胃肠道反应则显著增加,分别为 44% 和 76%<sup>[8]</sup>。

因严重不良反应厂家自动停止销售的替马沙星在应用允许使用的最大日剂量时,不良反应尤其是严重的少见不良反应如低血糖、溶血、肾衰等也增加。美国所用剂量为最大允许剂量 1200mg/d,而其它国家剂量多为 600mg/d,因此替马沙星的严重不良反应多发生在美国<sup>[9]</sup>。

诺氟沙星剂量为 1200 ~ 1600mg/d 时,可产生结晶尿。

故临床应用中,选择合适的治疗剂量对减少喹诺酮类的不良反应是很重要的。

### 四、关于儿童用药

虽然对绿脓杆菌、多重耐药菌引起的严重感染及对免疫缺损的青少年患者有威胁生命的感染,如志贺氏菌或沙门氏菌感染,喹诺酮类有令人满意的治疗效果,用于儿童已有 20 多年,但潜在的关节损伤作用阻碍了喹诺酮类在儿科的应用。阻碍喹诺酮类在儿科应用的另一个因素是在几种儿科感染常见的致病菌是肺炎链球菌,而一般认为除了司帕沙星外,不选择喹诺酮类治疗链球菌感染<sup>[10]</sup>。

中华儿科杂志编委会专门就喹诺酮类在儿科的应用进行了讨论,他们认为关于儿童禁用喹诺酮类的主要根据是动物实验证明喹诺酮类可引起幼年动物关节损伤,但早年的动物试验剂量均高于儿童常规用量,达 100mg/kg,而近年动物试验证实动物发生关节损伤与药物剂量有关,剂量越大,发生率越高。喹诺酮类实际在儿童中应用已较广,至今尚未有常规剂量引起关节病的报道。因此编委会认为,对儿童不应禁用喹诺酮类,但必需严格掌握适应症和用药剂量,剂量不应超过 10 ~ 15mg/kg/d,疗程一般不超过 7 天,并注意观察药物的不良反应<sup>[11]</sup>。

但如果在有替代疗法或无威胁生命的情况下,不应考虑将喹诺酮类用于儿童。日本虽有诺氟沙星的小儿剂型,但却禁用于 5 岁以下儿童<sup>[6]</sup>。因此喹诺酮类的潜在毒性仍需进一步研究。

### 参考文献

- [1] 袁富山编译. 喹诺酮药物研究进展. 国外医学抗生素分册, 1996; 17: 86
- [2] 戴自英, 刘裕昆, 汪复, 等. 实用抗菌药理学. 上海科学技术出版社, 1992; 268
- [3] 刘又宁. 正确评价与合理应用喹诺酮类抗菌药物. 中华医学杂志, 1996; 76: 5
- [4] 戚建军编译. 氟喹诺酮类的副作用. 国外医学抗生素分册, 1995; 16(2): 120
- [5] 非甾体抗炎药与喹诺酮类间有相互作用吗? 国外药讯, 1991; (7): 39
- [6] 袁富山编译. 选择应用喹诺酮抗菌药的方法. 国外医学抗生素分册, 1996; 17: 124

- [7]莫风. 喹诺酮类药物对肝药物代谢酶的抑制. 国外医学抗生素分册,1995;16:297
- [8]焦红梅,刘裕昆. 氟喹诺酮类抗菌药物氟罗沙星. 国外医学抗生素分册,1996;17(20):118
- [9]许嘉齐. 替马沙星停止销售带给我们的思考. 国外医学抗生素分册,1995;16:301
- [10]Schaad U B. Use of the quinolones in pediatrics. Drugs, 1993; (Suppl 3): 37
- [11]中华儿科杂志编委会. 关于喹诺酮类在儿科的应用. 中华儿科杂志,1996;34(5):358

## 骨伤灵搽剂的研制与临床应用

李 伟 徐国洲 张旭波 梁超杨 王顺年 黄海帆\* 王敦泽\*\*

(广州军区广州总医院 广州 510010)

**摘要** 骨伤灵搽剂系由生南星、生草乌、生川乌等 14 种中药组成的纯中药制剂。本文报道了该制剂的制备方法,对川乌和草乌所含的乌头总碱进行了鉴别和含量测定,平均回收率为 95.67%,RSD 为 4.5%。治疗各类软组织损伤、关节扭伤和增生性关节炎共 233 例,总有效率达 88%,是治疗软组织损伤或炎症的有效外用药物,治疗中未发现皮肤过敏等不良反应。

**关键词** 骨伤灵搽剂;生草乌;生川乌;软组织损伤

骨伤灵搽剂是在名家验方的基础上,依据中医理论的经验,组方制成的纯中药制剂。具有温通经络、活血化瘀、松肌舒筋、消肿止痛作用。从 1996 年 1 月以来,临床治疗急性软组织损伤、炎症以及老年人运动系统退行性病变引起的疼痛等疾病 233 例,取得较满意效果,现报告如下。

### 一、方剂组成

#### (一)处方

生南星 60g,生草乌 60g,生川乌 60g,川芎 30g,当归 30g,威灵仙 60g,细辛 30g,透骨草 60g,伸筋草 60g,八角枫 60g,小茴香 30g,川椒 30g,薄荷 60g,冰片 60g 组成。

#### (二)处方依据

生南星燥湿化痰、祛风定惊、消肿散结、镇静止痛;生草乌、生川乌大辛大热、搜风胜湿、祛经络沉;川芎、当归活血行瘀、除湿痹痛、通经散肿。以上 5 种合而为君。威灵仙、细辛祛风通络、散寒止痛,并有软化骨刺的作

用,合而为臣。透骨草、伸筋草等有增加渗透性、松弛肌肉痉挛的作用,故为佐。诸药合用,互为配伍,达到有效治疗目的。

### 二、制备工艺

称取上述各味中药(饮片),置于容器内,加入 90% 乙醇 2000ml 浸渍 120h,滤出上清液;药渣再用 90% 乙醇 2000ml 浸渍 120h,滤出上清液;药渣最后用 50% 乙醇 2000ml 浸渍 120h,滤出上清液。合并提取滤液共 6000ml,含醇量达 75% 以上。最后加冰片、促透皮吸收剂氮酮 60ml,搅拌使全溶,分装于容器内,密封备用。本品每 100ml 提取液相当生药 10g,为棕褐色含醇溶液。

### 三、质量控制

该处方中川乌、草乌既是君药,又是毒性中药。故对骨伤灵搽剂中的川乌和草乌所含乌头总碱进行鉴别和含量测定<sup>[1]</sup>。

#### (一)鉴别

取本品 10ml,回收乙醇,置分液漏斗中,加 10% 氨水碱化,放置 30min,用氯仿萃取 3 次(10、5、5ml)。合并萃取液,于水浴上蒸干,

\* 东莞人民医院外科

\*\* 解放军海军 38204 部队卫生队