

氟罗沙星与其它药物的相互作用

蒋勤(解放军第102医院,江苏 常州 213003)

摘要:目的 综述有关氟罗沙星的药物相互作用研究进展。方法 根据有关资料,总结氟罗沙星与一些药物的相互作用及机制。结果 氟罗沙星与一些药物有协同或拮抗作用。结论 为安全使用并发挥药物的最大疗效,临床上联合用药时应注意药物的相互作用。

关键词:氟罗沙星;抗菌剂;相互作用

The interactions of fleroxacin with other drugs

JIANG Qing(PLA 102 Hospital, Changzhou 213003, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To introduce the interactions of fleroxacin with other drugs. **METHOD** According to reference, the effects of fleroxacin with other drugs and its mechanisms are concluded. **RESULTS** The combinations of fleroxacin with other drugs were shown to be indifferent, studies suggest that the combination may show synergy or antagonism. **CONCLUSION** For the drug efficacy could be maximally and safety used, the interaction of fleroxacin with other drugs should be considered.

KEY WORDS:

氟罗沙星(Fleroxacin, RO23-6240, Am833, FLE)是日本杏林公司研究开发的在喹啉环骨架上1,6,8位引入三个氟原子而成为目前含氟最多的氟喹诺酮类抗菌素,具有抗菌力强、抗菌谱广、体内半衰期长等特点。1992年罗氏公司推出片剂,并于同年在瑞士上市。1995年我国批准片剂进口,其商品名为麦加乐杏(Megalocin)^[1],目前FLE的制剂有片剂、胶囊、注射剂等,已用于治疗对FLE敏感菌引起急、慢性感染包括咽喉炎、支气管炎、肺炎、尿道炎、前列腺炎、术后感染等^[2]。本实验仅介绍其药物的相互作用,以供临床参考。

1 抗生素

FLE为强效杀菌剂,对G⁺、G⁻、衣原体及支原体的标准及临床分离株均显示出较强的抗菌活性,抗菌谱与环丙沙星、氧氟沙星一致,MIC₉₀为0.05~3.1mg/L,1MIC以上浓度即呈杀菌作用,对大多数肠杆菌属的MIC₉₀小于1mg/L,对斯氏普罗菲登斯菌、黏质沙雷氏菌的作用比环丙沙星、氧氟沙星强一倍,对庆大霉素、羧苄青霉素等耐药菌株,FLE仍有良好的作用^[3,4]。但FLE对葡萄球菌属、阴沟杆菌属及部分厌氧菌属作用较弱,临床治疗某些复合型感染需联用其它抗生素以提高FLE对不敏感菌的疗效。体外试验表明:FLE+磷霉素在抑制绿脓杆菌时有协同作用和增强作用^[5]。治疗腹部感染时,氯林可霉素或甲硝唑可以明显提高FLE治疗脆弱拟杆菌、消化链球菌及多形拟杆菌感染的疗效。治疗除脆弱拟杆菌之外的厌氧菌感染时,FLE+甲硝唑的协同作用比FLE+氯林可霉素明显,在治疗耐甲氧苄青霉素的金黄色葡萄球菌感染时,两者亦有协同作用。由于利福平是肝微

粒体酶诱导剂,能加速FLE的肝代谢,故使FLE的抗菌作用减弱,但LFE可以减少耐利福平株的产生^[6]。另据报道:高浓度FLE(100mg/L)与抗真菌药酮康唑联用时有协同作用,与氟康唑联用时无协同作用,但与氟胞嘧啶有拮抗作用^[7]。除上述联用之外,未发现FLE与其它抗生素联用时有协同或拮抗作用。一般情况下,临床需合并用药时,可以将FLE与青霉素、氨基糖苷类等抗菌剂联用,以扩大FLE的抗菌谱。

2 甲基黄嘌呤类

由于FLE对呼吸道感染病原菌作用强,能很好地透入肺组织,呼吸道分泌液中浓度较高,故有时与氨茶碱合用治疗呼吸道感染。但氟喹诺酮类药物通过影响肝微粒体酶的活性而抑制甲基黄嘌呤类药物的肝代谢,从而使氨茶碱等的毒性增加^[8]。与其它喹诺酮类药物不同的是:FLE与氨茶碱合用时,在年青、年老患者及健康志愿者中,氨茶碱的药代动力学参数几未变化^[9],与咖啡因合用时,咖啡因的动力学参数略有变化^[10],提示:FLE可以与氨茶碱合用,必要时应适当减少氨茶碱的用量,以免发生氨茶碱中毒。

3 H₂-受体拮抗剂

H₂受体拮抗剂抑制肝微粒体P₄₅₀的活性,从而抑制氟喹诺酮类药物的代谢。除此之外,H₂受体拮抗剂还通过改变胃液的pH而影响氟喹诺酮类药物的吸收。当静注FLE 400mg,同时给予西米替丁400mg,每日二次,则FLE的全身清除率下降,AUC及t_{1/2}增加^[11]。雷尼替丁对肝微粒体酶的影响较少,对FLE的吸收和代谢影响也较少^[12],两者合用

可充分杀灭幽门螺杆菌,加速溃疡的愈合。

4 丙磺舒

FLE 主要由肾清除,丙磺舒为利尿酸药,能抑制肾小管分泌,因此能抑制 FLE 的肾清除。当口服 FLE 400mg 及丙磺舒 1g 时,FLE 的肾清除率下降,同时 $t_{1/2}$ 及 AUC 均增加。另据报道,FLE 在尿中的抗菌作用减弱,在 pH 为 5 的尿中,其抗菌力下降 64 倍^[13]。

5 制酸药

由于含铝、镁、钙等金属阳离子的制酸药能与氟喹诺酮药物发生络合反应形成螯合物,从而减少了药物的吸收及生物利用度,使氟喹诺酮药物的抗菌活性下降。但由于 FLE 在侧链位引入了氟原子,不易发生络合反应,因此相比较而言,制酸药对 FLE 的影响较其它氟喹诺酮药物少,含钙的制酸药不影响 FLE 的吸收,含镁的制酸药使 FLE 的 AUC 及 C_{max} 下降 50~80%,当 1g 的硫糖铝与 400mg 的 FLE 合用时,FLE 的 C_{max} 及 AUC 下降 76%^[14]。因此临床上应尽量避免 FLE 与硫糖铝合用,如非用不可则应分开给药。

6 非甾体类抗炎药

喹诺酮类药物的不良反应之一是中枢神经系统毒性,其机制是此类药物抑制 γ -氨基丁酸(GABA)与受体的结合,有时可致癫痫,而某些非甾体抗炎药如联苯丁酮酸则能加强这种抑制作用,有时可致惊厥。体外试验表明:FLE 及其代谢产物甲基化和 N-氧化 FLE 均有这种抑制作用,并似有弱的量效关系,联苯丁酮酸的代谢产物能稍增强这种作用^[15]。FLE 与布洛芬共用有致痉孪的报告。因此对癫痫患者及急性脑血管病患者应慎用 FLE,更应避免与布洛芬等非甾体抗炎药合用。

7 其它

体外试验表明:培养基的 pH 对 FLE 的抗菌活性有较大影响,当培养基的 pH 由近中性(7.0~7.5)调至弱酸性(5.0~5.5)时,FLE 的 MIC 值增加 2~8 倍,这一增加值依所测的细菌不同而不同,在 pH 为 5.8~8.8 的范围内,FLE 对 G^+ 的 MIC 值变化不大^[16]。另据报道:抗凝血药与氟喹诺酮类药物有药代动力学上的相互作用,有时可致出血,尽管没有关于 FLE 与华法林等合用所致出血的报道,但临床上两者合用时仍应注意观察。

参考文献

- [1] 廖名龙. 麦加乐杏片. 中国新药杂志,1996,5(1):27.
- [2] 吴荣才,张成栓,查仲玲. 长效喹诺酮类药物-氟罗沙星. 中国医院药学杂志,1996,16(6):285.
- [3] Markowitz SM, Williams DS, Hanna CB, et al. A multicenter comparative study of the *in vitro* activity of fleroxacin and

other antimicrobial agents. *Chemotherapy*, 1995, 41(6): 477.

- [4] Sobottka I, Neumann S, Laufs R. Comparative *in vitro* activity of fleroxacin, two other quinolones and three broad-spectrum beta-lactams using the T-test. *Chemotherapy* 1994, 40(5): 293.
- [5] Neu HC, Chin N. In vitro activity of fleroxacin in combination with other antimicrobial agents. *Am J Med* 1993, 94(suppl 3A): 9.
- [6] Pefanis A, Thauvin EC, Holden J, et al. Activity of fleroxacin alone and in combination with clindamycin or metronidazole in experimental intra-abdominal abscesses. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(2): 252.
- [7] Polak A. In vitro and in vivo activity of antifungal agents in combination with fleroxacin, a new quinolone. *Mycoses*, 1990, 33(1): 273.
- [8] Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrass inhibitors, part 2: renal and hepatic elimination pathways and drugs interactions. *Am J Med*, 1996, 94(suppl 3A): 56.
- [9] Parent M, St-Laurent M, Lebel M. safety of fleroxacin coadministered with theophylline to young and elderly volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990, 34(6): 1249.
- [10] Nicolau DP, Nightingals Ch, Tessier PD, et al. The effect of fleroxacin on the pharmacokinetics of multiple dose caffeine. *Drugs*, 1995, 49(suppl 2): 357.
- [11] Portmann R. Influence of cimetidine on fleroxacin pharmacokinetics. *Drugs*, 1993, 45(Suppl 3): 471.
- [12] Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrase inhibitors, part 1: basic chemistry and gastrointestinal disposition. *Am J Med*, 1993, 94(suppl 3): 44.
- [13] Shibi K, Saito A, Shimada J, et al. Interactions of fleroxacin with dried aluminum hydroxides gel and probenecid. *Rev Infect Dis*, 1989, 11(Suppl 5): 1097.
- [14] Hohl P, von Graevenitz A, Zollinger-Iten J. fleroxacin (RO 23-6240): activity *in vitro* against 355 enteropathogenic and non-fermentative bacilli and *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother*, 1987, 20(2): 373.
- [15] Hori S, Shimada J, Saito A, et al. Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on γ -aminobutyric acid receptor binding in the presence of anti-inflammatory drugs. *Rev Infect Dis*, 1989, 11(Suppl 5): 1397.
- [16] Digranes A, Benonisen E, Salvesson A, et al. In vitro studies of fleroxacin (Ro 23-6240), a new triflurinated quinolone derivative. *Chemotherapy (Basle)*, 1988, 34(2): 401.

收稿日期:2003-05-30