

· 药物评价 ·

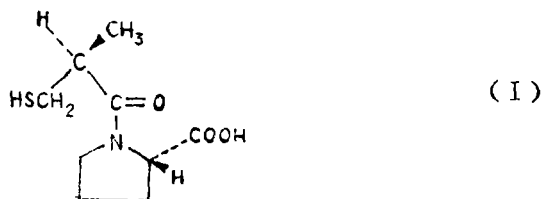
今年新药 (1981) (下)

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

心血管用药

肾素系统抑制剂

甲氧丙脯酸 (I) Captopril (商品名 Capoten, 药厂 Squibb) 的引入是治疗高血压用药的一个重要补充。对多种用药治疗方案未能取得满意疗效或已发生不能忍受的副作用的患者适用; 对采用其他治疗方案不能充分发挥疗效的某些病人已证明有效, 这包括一种利尿剂、一种 β -阻断剂 (如心得安) 和一种血管扩张剂 (如胍苯哒嗪) 联合用药。



本品的作用机理在抗高血压药物中是较独特的, 它抑制肾素—血管紧张素—醛固酮系统。肾素是肾脏合成的一种酶, 可释放进入循环并对底物作用产生活性很小的血管紧张素 I。不过血管紧张素 I 经血管紧张素转化酶 (ACE) 的作用转化成血管紧张素 II, 这也是一种可刺激醛固酮释放的强效内源性血管收缩物质, 因此能引起水、钠潴留。本品能竞争性地抑制 ACE, 因而防止了血管紧张素 I 转变为血管紧张素 II。

虽然本品只批准用于治疗高血压, 但同时也证实对其他心血管疾患的治疗如严重充血性心力衰竭也是有价值的。

由于可能引起严重的不良反应, 故对常规抗高血压药方案不能获得满意治疗的高血压病人, 本品可作为预防药物。据报道, 0.5% 的病人发生蛋白尿, 而肾病综合症约占这些病例的 1/4。肾病史者可能增加蛋白尿, 本品主要由肾脏排泄, 肾脏损害者应减少剂量。治疗前应测定蛋白尿数值, 治疗的头九个月中约每隔一个月、此后定期检查。蛋白尿的多数病例发生于治疗后的第八个月。

经观察约 0.3% 接受本品治疗的病人出现中性白细胞减少症, 而其中半数发展为全身性或口腔感染或其他类型粒细胞缺乏症。这是否与药物有关尚未肯定。但是, 这类反应的严重性 (两例死于败血症) 都必须注意。多数中性白细胞减少的病人已患有严重的高血压和肾脏

损害，大约半数患全身性红斑狼疮（SLE）或其他自动免疫/胶原性疾病，而许多病人正在接受联合用药疗法，包括某些病例的免疫抑制治疗。这些病人处于较大的危险中，在治疗开始前需作白细胞计数和分类计数，治疗的头3个月大约每隔2周、以后定期检查。危险较小的病人只做白血球计数检查，在治疗的头3个月每隔2周进行1次、此后定期进行。

通常在治疗的头4周，大约10%病人发生皮疹（常常伴有瘙痒、有时发烧和嗜曙红细胞增多）。皮疹一般是轻微的，而减少剂量用抗组织胺药短期治疗和/或中断治疗，几天内就可消失；即使治疗继续时，仍可缓解。

据报道，用本品治疗有7%味觉异常（味觉损害）。味觉损害是可逆的，即使连续给药也常常能自我限制的。体重减轻可能与味觉丧失有联系。

心动过速、胸痛和心悸少见，仅占1%以下。2%病人出现低血压，而某些病人服用初次剂量后的头3小时内可出现血压剧烈下降，这类反应对使用利尿剂（特别是对目前正在进行利尿治疗的病人）和对饮食中需严格限制食盐的或施行透析的病人危险性最大。在开始用药前1周停用利尿剂或者增加食盐的摄取均可使低血压的危险减至最小限度。此外，服用首次剂量后至少3小时应进行医疗监护。

使用本品治疗的一些病人会出现血钾升高，这是由药物引起醛固酮产量减少的缘故。仅对确诊为低血钾的病人给予留钾利尿剂和钾的补充物，尽管这样，还必须小心监护，因为有可能血钾过多增加。如果在本品治疗前的任何时候病人已经用过安体舒通几个月则需多次测定血钾浓度，因为这种利尿剂的影响可持续存在。

本品同影响交感神经活性的药物（如肾上腺素能阻断药）合用时也应注意。

初步报告指出，前列腺素抑制药如消炎痛可以降低本品的疗效。尽管这一观察与本品影响前列腺素的产生和释放的某些报道是一致的，但这些资料并非结论性的，还需进一步研究。不过，对正在接受除本品外的这类药物的病人最好更严密地加以监护。

如果可能，在开始本品治疗前1周，病人先前的抗高血压用药方案应当停止。开始剂量为25mg，每天3次，饭前1小时服用，由于在胃肠道有存在食物，药物吸收可降低30~40%。如果用药1~2周后血压不能达到满意的降低，则剂量可增至50mg，每天3次。

单独给予本品虽然有效，但通常应与噻嗪类利尿药合用，因为此两药的降压作用表现为相加的。如果以1天3次，每次50mg的剂量给药1~2周后，血压还不能得到满意的控制，则建议进行这种联合用药。应增加一种适中剂量的噻嗪类利尿药（如氯噻嗪25mg/日），根据需要间隔1~2周加大剂量直到抗高血压最高常用量为止。

如果仍需进一步降低血压，本品剂量可增至100mg，每天3次，必要时增至150mg，每天3次，这是本品可推荐的最大剂量。

某些患者，如加速型高血压病人，停止先前的治疗和开始本品治疗之间不允许拖延时间。在此情况下，当以前的治疗一停止就要在密切的医疗监护下立即开始采用本品；可每隔24小时增加日剂量直到取得满意的疗效为止或者达到极量。采用此方法可以使用更强效的利尿剂（例如速尿）来代替噻嗪类利尿药。本品以片剂上市，含量为25、50和100mg数种。

β--阻断药

氨酰心安 Atenolol （商品名Tenormin，药厂Stuart） 是美国上市的第五个β—

阻断剂，参加了心得安、美多心安、萘羟心安和噻吗心安的行列。本品用于治疗高血压，其降压的效果可与其他阻断剂相比拟，可单独使用或与其他抗高血压药如噻嗪利尿剂合并使用。 β -阻断剂批准的适应症和其他特性概括于下表。

β -肾上腺素能阻断剂

适应症	心得安	美多心安	萘羟心安	氨酰心安	噻吗心安
高血压	×	×	×	×	×
心绞痛	×		×		
心律不齐	×				
嗜铬细胞瘤	×				
肥厚性主动脉瓣下狭窄症	×				
减少再次梗塞的危险 (对正脱离心肌梗塞急性期患者)					×
偏头痛预防	×				
青光眼					×
心脏选择性高血压给药次数		×		×	
每天1次			×	×	
每天2次	×	×			×
每天3次	或 ×				

如美多心安一样，本品主要作用于心脏受体，可归类为心脏选择性 β_1 -阻断剂。与心得安和萘羟心安比较很少可能抑制主要位于支气管的和血管的肌肉系统的 β_2 -肾上腺素受体。因此支气管痉挛（如哮喘）的病人有较好的耐受性。不过，因为本品和美多心安的 β_1 -受体选择性并不是绝对的，而在较大剂量时会出现一些 β_2 -受体抑制作用，故对支气管痉挛病人最好避免使用任何 β -阻断剂。当此类病人无法选用其他高血压方案时本品可以小剂量谨慎使用，如有需要，可以同时加用 β_2 兴奋剂（支气管扩张剂）。

因 β -阻断剂可能掩盖由低血糖引起的心动过速，故糖尿病人应用时也要小心。本品不致加强胰岛素诱导的低血糖，与非选择性 β -阻断剂不同，也不会延迟血液葡萄糖恢复至正常水平。

应用本品的不良反应有心血管作用（心动过缓、体位性低血压、肢体发冷），胃肠道反应（恶心、腹泻），呼吸道反应（呼吸困难）和中枢神经反应（头晕、疲倦、疲

劳、抑郁）。据认为，本品与心得安比较对中枢神经系统的渗透性较差，结果涉及此系统副作用的发生率则较低。

本品的禁忌症为窦性心动过缓、心传导阻滞一度以上、心源性休克及明显心衰，除高血压和/或正在接受可产生心血管影响的药物的病人以外，对心血管疾病病人使用本品应谨慎监护。儿茶酚胺耗竭药（如利血平）与本品合用有相加作用。

象其他 β -阻断剂一样，本品竞争性地抑制 β -受体激动剂（如异丙肾上腺素）的作用，它对心脏的作用可被此类药物的服用而逆转。

本品的药物动力学和代谢活性与萘羟心安类似，此两药由胃肠道吸收迅速而不完全（本品为50%；萘羟心安为30%）。两药只要每天1次剂量，即可维持长久的作用，而且两药的代谢均不明显。被吸收的少量药物主要从肾脏排泄；对肾功能损害的病人必须调整剂量。

本品起始剂量为每日50mg，此方案通常在1~2周内可充分见效。如到时未达到最佳疗效，剂量可增至每日100mg。继续增加剂量不可能增加疗效。在许多情况下可加用利尿药；在已用过的抗高血压给药方案中也包括胍苯哒嗪、哌唑嗪和甲基多巴。

β -阻断剂突然停止治疗可随之产生并发症，如心绞痛的加剧和易感病人甲状腺突发。对同时正在接受可乐宁的病人停止治疗时， β -阻断剂应该在逐渐撤消可乐宁的前数天就停

药。

对病人应强调服从医嘱的重要性，在停药时还应适当注意观察。本品市售片剂，含量为50mg和100mg。

利尿药

盐酸氨氯吡啶 Amiloride Hydrochloride (商品名 Midamor, 药厂 Merck Sharp & Dohme) 是美国上市的第三个留钾利尿剂。虽然在化学上与其他利尿剂无关，但其某些性质和作用类似于安体舒通和氨苯喋啶。

在治疗高血压或充血性心力衰竭方面，本新药可作为噻嗪类和其他排钾利尿剂的辅助治疗，以便：

1、对排钾利尿剂产生低血钾的病人，有助于恢复正常血钾水平。

2、如果发生低血钾（例如洋地黄化病人或有明显心律不齐的病人）对情况特别危险的病人，本品可预防低血钾的发展。

如本品一样，同时默克公司设计了由本品和双氢氯噻嗪（商品名 Moduretic）组成的处方，它与其他留钾利尿剂和双氢氯噻嗪复方相类似。虽然复方产品不适于水肿或高血钾的起始治疗，但对要求各个药的剂量相当于复方中含量的那些病人来说，它的使用可能是有利的。本品很少单独使用，因为与其他药品相比，其利尿与抗高血压的作用较弱而高血钾（血钾浓度大于每升55毫克当量）的危险性却明显地增加了。

高血钾是本品使用中最严重的和常见的不良反应。其症状为感觉异常、肌肉无力、疲劳、四肢弛缓性麻痹、心动过缓、休克以及心电图异常。本品如单独使用高血钾的发生率为10%，当与噻嗪利尿剂合用时为1~2%。但是对肾脏损害或糖尿病患者以及老年病人来讲，发生率更大些。患有上述并发症的病人必须使用本品时，那就应该谨慎地而经常地监测血清电解质、肌酸酐和血液尿素氮浓度。还有，糖尿病人在耐糖试验前三天应停用本品。

本品禁用于：无尿症、急慢性肾功能不全、诊断为糖尿病性肾病的病人（出现血钾升高）以及正在接受其他留钾利尿剂的病人。除了严重的和顽固性的低血钾的病例外，本品不应同时服用补钾药剂和富钾饮食。

实际上可观察到的其他反应一般较少。据报道，诸如头痛、恶心/厌食、腹泻和呕吐等反应占3~8%；其他不常见的症状（1~3%）包括虚弱、疲劳、腹痛、便秘、肌肉痉挛、头晕、咳嗽、呼吸困难和阳萎。

本品治疗时对可能出现呼吸性或代谢性酸中毒的重症病人，必须特别小心监护，因为酸中毒的发生可与血钾浓度迅速升高有关。

如同其他利尿剂一样，对正在接受碳酸锂的病人一般不应给予本品，因为锂的肾清除率可能降低而毒性危险会增加。

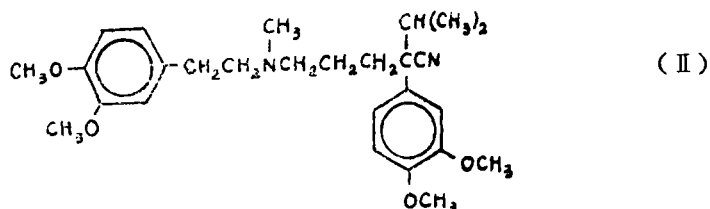
本品不在肝脏代谢而以原形从肾脏排出。尽管肝肾综合症发生时可能出现药物蓄积，但肝功能不良的病人可望不会发生蓄积作用。

本品开始治疗可用每日单次剂量5mg（与食物同服），添加排钾利尿盐的常用抗高血压剂量或利尿剂量。必要时，其剂量可增至每日10mg。对某些病人来说，1天给药1次优于某些病人服用氨苯喋啶，后者需要1天服药2次。

销售的片剂含盐酸氨氯吡啶 5 mg。复方制品除 5 mg 本品外，尚含 50 mg 双氢氯噻嗪。

抗心律失常药

盐酸异搏停 (II) Verapamil Hydrochloride (商品名 Calan, 药厂 Searle, 商品名 Isoptin, 药厂 Knoll) 划入钙拮抗剂这一新类药物中的第一个, 它的引入为更成功地治疗某些心血管疾病取得了主要的进展。本品和有关化合物在心血管系统中可阻止钙离子进入某些细胞, 故称为钙抑制剂、钙通道阻断剂以及慢通道抑制剂。



有人曾认为, 由于阳离子在细胞膜中的二个通道移动的结果, 引起心血管组织的兴奋。钠离子在快通道中产生快速冲击流, 而钙离子在慢通道中产生缓慢流。虽然这两种离子流都涉及到心肌和血管肌肉收缩的起始, 但是窦房结中起搏点细胞和房室结邻近部分主要被慢速钙流所激活。通过房室结减慢传导速率, 业已证实本品治疗室上性心律失常是有效的。

本品静脉给药是有效的, 据认为, 它是阵发性心动过速 (包括预激综合征和罗一岗一雷三氏综合征) 迅速地转化为正常窦性心律的首选药物。根据临床研究, 此类心动过速 60 ~ 80% 的病人可以消失, 通常在 2 ~ 5 分钟就出现转变。虽然转变成正常的窦性心律是难得的, 但本品也适于控制心房扑动或颤动的室性心律过快。对治疗室性心律失常, 看来疗效不如其他抗心律失常药。

除了通过房室结减慢传导外, 由于阻止钙进入收缩的和传导的心肌细胞和血管平滑肌细胞的结果, 本品亦可引起系统的动脉扩张和降低心肌的收缩性。

对异搏停的静脉注射和口服剂型, 以及其他钙拮抗剂 (最著名的是硝苯吡啶和硫氮革酮), 在其他一些心血管疾病中的应用已作了广泛评价, 可以预料将有更多的药物和适应症在不久的将来被食品药物管理局所批准。

根据它们的特殊作用, 各个药物的适应症会有所不同, 但作为一类药物, 治疗下列疾病还是可能有效的: 高血压、心绞痛—包括静息时心绞痛 (变异型心绞痛和不稳定型心绞痛), 对此类心绞痛可能成为首选药物, 还包括劳累性心绞痛 (运动引起心绞痛), 以及可能降低发作的规模和与心肌梗塞有关的心肌损害。

静脉注射异搏停引起的不良反应不大常见, 包括胃肠道反应 (恶心 0.9%)、腹部不适 (0.6%)、中枢神经系统反应 (头晕 1.2%、头痛 1.2%) 和心血管反应 (症状性低血压 1.5%、心动过缓 1.2%、严重心动过速 1.0%)。后者反应可能是很严重的, 对有心血管病的患者使用本品可能引起并发症, 故必须特别注意。

本品对严重低血压或心源性休克、二度或三度房室传导阻滞以及心力衰竭患者是禁忌的。与 β -肾上腺素能阻断剂不同, 本品不可能引起支气管收缩, 可安全地用于哮喘和慢性阻塞性肺病。

虽然有必要进一步研究关于异搏停的药物相互作用的可能性，但是根据至今获得的经验，某些指导准则已经制订。异搏停与洋地黄、普鲁卡因胺或奎尼丁合用能引起不良反应，但尚未发现严重反应。据某一报告指出，合并用药可增高洋地黄的浓度。

本品静脉给予正在接受口服 β -肾上腺素能阻断剂的病人不会引起严重反应。不过，两种药物可能抑制心肌收缩性或房室传导，而两药若静脉给予时，已报道会严重反应。因此，建议这两种药物不应在几小时内彼此静脉给药。在有关合并用药的安全性积累更多情报之前，建议本品给药前48小时内或给药后的24小时内不要给予双异丙吡胺。

可以预料 β -肾上腺素能激动剂（例如异丙肾上腺素）能对抗本品的作用，并初步证实甲基黄嘌呤类药物如咖啡因和茶碱可以产生类似的效应。因本品能与血浆蛋白高度结合，因此对正在接受蛋白结合率高的其他药物（如华法令）的患者必须慎用。

本品成人常用起始剂量为5~10mg，至少在2分钟过程内快速静脉注射完毕。如果开始的效果不佳，30分钟后可重复投予一个剂量（10mg）。当老年患者和儿童用药时，应采用另外的剂量规定。本品包装于2ml安瓿，每ml含盐酸异搏停2.5mg。

中枢神经系统药物

抗焦虑药

两个新的苯二氮䓬衍生物 三唑安定 Alprazolam（商品名 Xanax，药厂 Upjohn）和三氟甲安定 Halazepam（商品名 Paxipam，药厂 Schering）已用于治疗焦虑症。三唑安定是苯二氮䓬的三唑类似物而结构与本类其他药物不同。然而，本品的性质和适应症与先前已用的药物以及三氟甲安定也十分相似，因此可将这两个新药一起探讨。

两药在治疗焦虑疾患或短时间减轻焦虑症状方面，其疗效似可与安定相比，尽管目前尚未批准为适应症，三唑安定也适用于治疗忧郁引起的焦虑，并正在评价作为抗抑郁药的应用情况。

据报道三唑安定和三氟甲安定最常见的不良反应是原来预见的药理作用的扩展，而且主要涉及中枢神经系统。倦睡是最普遍的，因此凡是从事高度警觉职业者必须慎用。应该提醒患者，同时服用其他具有中枢神经系统抑制作用的药物（如精神病治疗药物、抗惊厥药、抗组胺药或含酒精的饮料）可能导致过度的抑制效应。

本品最常遇到的不良反应列于附表中。虽然某些反应的发生率看来有点高，但许多反应是在治疗开始阶段观察到的，并且常常随着继续治疗而消失，因此这些药物一般耐受性良好。应当指出，已报道的许多反应的发生率是相似的，甚至在接受安慰剂中的某些病例反而较高。

三唑安定和三氟甲安定可用于正在接受适当治疗的开角型青光眼患者，但对急性闭角型青光眼的患者则忌用。

苯二氮䓬类药物可能对妊娠期的胎儿引起伤害，在怀孕的头三个月使用这些新药，可增加先天性畸胎的危险。

已知甲氟咪呱可降低安定的清除率，但目前要确定这些新药是否产生类似相互作用还无充分的资料。以往的经验没有对苯二氮䓬的肝酶系统诱导提出证据，而正在同时接受三唑安定和华法令的患者也未发现相互作用，这与上述观察是一致的。然而用大鼠研究发现三氟甲

三唑安定和三氟甲安定的不良反应

	病人 %	
	三唑安定	三氟甲安定
中枢神经系统		
倦 睡	41	29
轻 微 头 痛	21	
抑 郁 症	14	9
头 痛	13	9
精 神 错 乱	10	9
失 眠	9	
神 经 质	4	
晕 厥	3	9
头 晕	2	8
静 坐 恐 怖	2	
淡 漠 (无 情 感)		9
精 神 运 动 性 阻 抑		9
定 向 力 障 碍		9
欣 快		9
构 音 障 碍		9
共 济 失 调		5
疲 劳		4
胃肠道系统		
口 干	15	3
便 秘	10	9
腹 泻	10	
恶 心 呕 吐	10	9
流 涎 增 加	4	9
晕 船 感		9
吞 咽 困 难		9
心血管系统		
心 动 过 速 / 心 悸	8	2
低 血 压	5	2
心 动 过 缓		2
感 觉 方 面		
视 力 模 糊	6	1
皮 肤		
皮 炎 / 过 敏	4	
肌 肉 骨 骼		
强 直	4	
震 颤	4	
其 他		
鼻 塞	7	
体 重 增 加	3	
体 重 减 轻	2	
肝 脏 酶 升 高		4

·表中资料来自三唑安定和三氟甲安定的产品表示。两药的比较研究没有进行,同时本列入资料只提供一个通常的适用范围,这些症状可以预料在某个药物会出现的。多种研究是在不同情况进行的,所以两个药物资料的比较是困难的。

安定对肝酶诱导有作用,这提示人类应用本药有产生相互作用的可能。

如同其他苯二氮草类药物一样,三唑安定和三氟甲安定具有身体和精神依赖性的可能,因此突然停药的同时可能发生戒断症状。两药都属于“管制药品条例”中的第Ⅳ类药品,对确有癖倾向者必须谨慎使用。

两药口服后都能很好吸收。两药消除半衰期约为14小时;不过,三氟甲安定的主要活性代谢物N-去甲安定(N-desmethyldiazepam)消除半衰期为50-100小时。三唑安定占优势的活性代谢物(α-羟基三唑安定)具有母体化合物类似的半衰期,且本品及其活性代谢物的蓄积作用不大可能出现。

三唑安定的起始剂量为0.25~0.5mg,一日3次,按需要,随后分次增到最大日剂量4mg,分次给予,供应的片剂含量为0.25、0.5和1mg。

三氟甲安定片剂含量为20和40mg,常用推荐剂量为20~40mg,每日3~4次。对老年体弱病人,两药均应采用较低剂量;两药目前均不适用于18岁以下儿童。

三唑安定和三氟甲安定连续服用4个月以上,其有效性如何尚不能确定,而重要的是要定期评定病人情况。

催 眠 药

苯二氮草第三个衍生物三羟基安定temazepam, (商品名 Restoril, 药厂 Sandoz) 适用于解除主诉入睡困难,夜间常醒和/或早醒的失眠。本品的药理性质与其他苯二氮草类药物相似;然而,同氟胺安定

一样，特别适用于治疗失眠症，毫无逊色。

本品主要作用是改善睡眠维持时间（例如总的睡眠时间和夜间警醒的次数）。虽然有几次研究指出，本品平均睡眠诱导时间可与氟胺安定相比，但据某些研究报导，氟胺安定的平均睡眠诱导时间比本品要短。

据试验本品可有效地保持睡眠连续达35个夜晚。类似研究证实，氟胺安定的有效程度至少是连续达28个夜晚。而且两者的疗程应尽量短，因为失眠常是短暂的。

同氟胺安定相比较，本品没有一个活性代谢物，且半衰期较短，只10小时。因此蓄积作用极小，而遗留的镇静作用也少。本品的这些药物动力学特点可认为是优于氟胺安定，但是这些性质能在临床上收到多大的效果尚有待于观察。

本品如氟胺安定同样耐受性良好。除对中枢神经系统有抑制作用外，不良反应较罕见。不良反应包括头晕（7%）、精神错乱和欣快（2~3%）以及厌食和腹泻（1~2%）。停药后可出现暂时的睡眠失调，主要在第一夜晚。

同其他苯二氮䓬一样，本品属于管制药物的第Ⅳ类。应该劝告病人，本品若与其他抑制药或含酒精的饮料同用会增加抑制效果。在大剂量长时间服用的情况下，突然停药可出现戒断症状。本品孕妇忌用。

本品推荐的成人常用剂量为30mg，睡前服用。老年和/或体弱者，治疗起始剂量为15mg，以后适当调整。本品市售胶囊含量为15和30mg。本品通常不适用于18岁以下儿童。

抗忧郁药

盐酸麦普替林 Maprotiline Hydrochloride（商品名 Ludiomil，药厂 Ciba）是环状抗忧郁类药中的最新产品。本品结构上不同于以前上市的8个三环类药物，具有横跨中央环的乙撑型桥而成为四环类药物。本品药理性质大致与三环类衍生物相似，但其结构则更具有选择性和专属性的作用，致使某些不良反应率较低。

本品适用治疗忧郁性神经官能症和躁狂型忧郁症。迄今研究指出，本品较阿米替林或丙咪嗪奏效更快。有时3~7天内见效，但大多为2~3周。

本品的镇静作用在治疗某些忧郁症中是有利的；不过，对某些病人则成为不良反应。倦睡（16%）和虚弱（5%）是其中最常见不良反应。从事可能有危险的工作的患者应加以注意，同时使用酒精和其他中枢神经系统抑制剂会增加抑制作用，也应注意。虽然不良反应发生率似乎较三环类抗忧郁药低，但抗胆碱能作用（口干22%、便秘6%和视力模糊4%）也能出现。尿潴留、闭角型青光眼或眼内压增高的患者必须慎用。

某些病人出现神经肌肉和中枢神经系统反应，包括头晕、神经过敏、焦虑、失眠和震颤，而有惊厥病史的患者更要特别注意。心血管反应报道的很少；但鉴于应用某些环状抗忧郁药出现严重的并发症，因此在使用本新药时也应适当注意。另外，对甲亢患者以及服用甲状腺药物病人由于可能增加心血管毒性也应特别注意。本品可以降低胍乙啶的疗效。

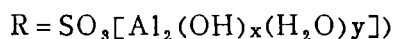
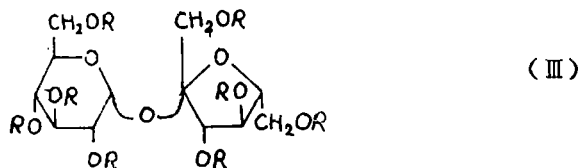
正如其他环状抗忧郁药物一样，本品标签应注明：与单胺氧化酶抑制剂同时使用是禁忌的。重要的是，在多数情况下应遵守此禁忌症；然而，对常规疗法无效的、经过选择的病人，在密切地监护下联合使用三环类抗忧郁药和单胺氧化酶抑制剂曾证明是有效的。

成人常用的维持剂量为每日75~150mg，日服1次，最好临睡前服用。对门诊病人最大

的推荐总日剂量为225mg，住院病人为300mg。市售的片剂含本品25mg或50mg。

抗溃疡药

硫糖铝 (Ⅲ) Sucralfate (商品名 Carafate, 药厂 Marion) 为蔗糖硫酸酯与氢氧化铝的复合物。已批准用于短期 (可达 8 周) 治疗十二指肠溃疡。许多临床研究证明, 本品在促进十二指肠溃疡的愈合方面胜过安慰剂, 有些研究认为, 它可能同甲氰咪胍一样有效。



存在于胃肠道中的保护物质 (粘蛋白) 主要由含高百分比硫酸化糖类的糖蛋白所组成。多年来虽然已知硫酸化多糖类能抑制胃蛋白酶的活性, 但是迄今由于各种因素还阻碍这些临床成功结果的应用。例如, 肝素为一种抗胃蛋白酶活性的硫酸化多糖; 然而它的抗凝血作用则妨碍这一目的使用。本品结构上虽与肝素有关, 却无抗凝血作用。

本品经胃肠道吸收极少 (少于剂量的 5%), 通过局部 (非全身) 作用发挥效果, 其作用机理还不十分清楚。不过, 它看来是在胃肠道形成一种粘性物质, 并在溃疡部位与各种蛋白质渗出物复合。设想这种复合物粘着和复盖在溃疡面上, 因此保护溃疡面不受胃酸、胃蛋白酶和胆汁盐类的进一步侵蚀。据报道, 本品抑制胃液中的胃蛋白酶活性约 30%, 而体外试验资料表明它可吸附胆汁盐类。

虽然氢氧化铝是硫糖铝复合物中一个成份, 但本新药酸中和的能力是微不足道, 故其作用不能归因于胃酸的中和。当然, 抗酸药常常作为缓解疼痛的整个抗溃疡给药方案的一部分。本品服用前或后 30 分钟内不应投予抗酸药。

正如对一个基本不吸收的药物预期的那样, 严重的不良反应是少见的, 报道过的主要属于胃肠道。便秘是最常见的症状 (占 2.2%); 据报道, 其他反应在每 350 个患者中不超过 1 个。正在使用四环素类药物治疗的病人, 由于可与铝络合而降低这类抗生素的吸收。因此, 这两种药物应该至少间隔 1 小时, 分开服用。

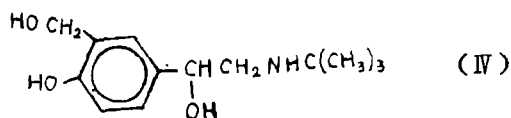
本品可吸附胆酸, 那就有可能妨碍脂溶性维生素 (A.D.E.K) 吸收, 以致引起这些维生素的缺乏, 不过目前所推荐的短期硫糖铝给药方案, 引起维生素缺乏是不大可能的。

推荐的成人剂量为 1g, 每日 4 次, 空腹服用。为了获得最理想的效果, 本剂应在饭前 1 小时或就寝时服用。在治疗的头两周内就可出现溃疡的愈合; 然而, 如果经 X 线或内窥镜检查尚未愈合, 应继续治疗 4~8 周。供应的片剂含本品 1g。

呼 吸 系 统 药 物

支 气 管 扩 张 药

舒喘宁 (Ⅳ) Albuterol (商品名 Proventil, 药厂 Schering; 商品名 Ventolin, 药厂 Glaxo) 是经口吸入的肾上腺素能支气管扩张类药物的最新产品, 亦称为舒喘灵 (Salbutamol), 其活性与间羟异丙肾上腺素极为相似, 对肾上腺素能 β_2 受体具有相当的选择作用。本品适用于缓解可逆性气道阻塞性患者 (哮喘、慢性支气管炎、肺气肿) 的支气管痉挛。除了美国进行临床研究外, 由于其他国家广泛应用的结果, 它的疗效已较好得到确认。



本品对心脏的兴奋作用比异丙肾上腺素要小, 也有人指出, 其不良反应略较间羟异丙肾上腺素少见。同异丙肾上腺素作比较研究, 本品心悸的发生率低于10%, 而异丙肾上腺素低于15%。此两药心动过速的发生率为10%, 而高血压则低于5%。同一研究指出震颤和恶心的发生率 (低于15%), 头晕和胃灼热发生率 (低于5%) 两药都是相同的, 而服用本品患者发生神经过敏的占10%以下, 服用异丙肾上腺素的占15%以下。本品已报道的其他不良反应与先前拟交感神经所产生的反应相类似, 这包括中枢兴奋、眩晕、失眠、头痛、味觉异常、呕吐、口干和口咽刺激。

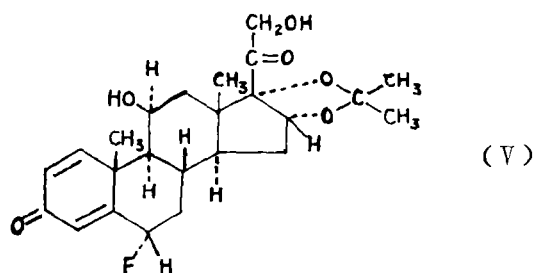
对其他拟交感神经药所提出的注意事项, 服用本品均应遵守; 有心血管疾患的病人, 包括冠状动脉机能不全和高血压、甲亢或糖尿, 投予本品时必须密切监护。其他拟交感神经支气管扩张 (气雾剂) 剂不应与本品同时使用; 对正在接受单胺氧化酶抑制剂或三环类抗忧郁药的患者给予本品时也必须注意, 因为本品对血管系统的作用可能被增强。正如所预料那样, 肾上腺素能 β -阻断剂和本品可相互抑制。

本品常用剂量, 每4~6小时重复气雾吸入2次 (某些病人吸入1次足够)。单剂量作用持续时间通常为4~6小时, 需要给药次数比异丙肾上腺素或间羟异丙肾上腺素均少。

本品可测剂量气雾剂单位是以口用导管供给的, 每次按动可由喷咀释放药物90 μ g。病人应阅读使用说明书, 并应劝告病人不要超过剂量或使用次数。

鼻 炎 用 药

9-去氟肤轻松 (Ⅴ) Flunisolide (商品名 Nasalide, 药厂 Syntex) 结构上与肤轻松类似的一种皮质激素。当应用抗组织胺和/或减轻充血剂常规治疗的效果或耐受性不满意时, 本品局部喷雾于鼻粘膜可减轻季节性或常年性鼻炎的症状。



本品在控制因鼻炎引起的如鼻塞、流鼻涕或喷嚏症状方面是有效的。病人组中可能包括：那些对抗组织胺诱发倦睡有危险的病人、桔草热病人、生长季节较长地区中对花粉引起严重变态反应的病人以及患常年性鼻炎病人（后者的鼻不通常常是存在过敏因素；这是由于一种以上的花粉、尘埃或昆虫所致的过敏）。研究证明，本品在疗效上可与其他两种甾体化合物（地塞米松和二丙酸氯地米松）相比拟，它们拟在鼻内给药的配方中采用。

本品的副作用主要涉及鼻粘膜：常引起鼻灼痛和刺痛（约占病人的45%），不过这些副作用通常是轻微的或暂时的；其他副作用包括鼻充血、喷嚏、鼻粘膜出血、鼻刺激、泪溢、咽喉痛、恶心和/或呕吐、头痛以及味觉和嗅觉丧失等发生率在5%以下。

在局部感染（包括鼻粘膜）未治疗的情况下不得使用本品，因为不能控制炎症，实际上易使感染扩散。由白色念珠菌引起的鼻咽部感染与本品的使用有关，但罕见。

本品应用的临床研究中，甾体化合物的全身性副作用未见报道。不过本品可吸收进入循环，因此超量使用可导致此效应并抑制下丘脑—垂体—肾上腺功能。应劝告病人不要超过推荐剂量或次数。对局部甾体化合物换用全身甾体化合物的病人，也必须注意，因为后者的停用可伴发戒断症状或肾上腺机能不全。

本品成人常用起始剂量为每个鼻孔喷雾2次（50 μ g），每日2次。如果需要，此剂量可增为每日3次，每鼻孔喷雾2次；一日最大总剂量，每个鼻孔喷雾给药不得超过8次。一日2次给药多数病人已足够，而二丙酸氯地米松则常需要一日3~4次给药。

每一25ml的鼻溶液喷雾瓶含本药6.25mg（0.25mg/ml），并供应泵装置及附有防尘罩的鼻导管。该泵将设计好的较大微滴定量喷雾而出，便于使药物沉积于鼻粘膜上而不使其进入咽喉。在发药时应向病人复述本装置用法并附发病人指导说明书。

为了使病人服从医嘱和达到理想的效果，重要的是把有关该药的正确使用法告知病人。使用前应清除鼻道分泌物；如果鼻道阻塞，在给予本品前应用减轻充血剂以保证喷雾剂能充分渗透。应该告诉病人：不象减轻充血剂那样，本品不是即刻发生作用，可以预料，病人不知道这一点，当他们感受不到使用局部减轻充血剂所惯常发生的迅速缓解时，很可能增加喷雾数量和给药次数。要想获得充分的治疗效果需要定时使用，常在几天内就可达到疗效。不过，某些个别病人在获得最佳效果之前，也许需要一个较长的疗程（可达3周）。

新适应症和新剂型

除了已经介绍的新治疗药物之外，有许多先前使用的药物已批准了补充的适应症，或者以新的剂型上市。其中最重要的药物列于下表，现选几个药物详述如下。

肾上腺素 β -阻断剂噻吗心安(商品名 Blocadren, 药厂 Merck Sharp and Doh-me)是几年前开始上市用于治疗青光眼的药物,现已批准用于治疗高血压,以及降低心血管疾患的死亡率和心肌梗塞危急性免于死的患者再梗塞的危险而病人临床表现是稳定的。虽然其他的 β -阻断剂和许多别的药品均可用于治疗高血压,但本品是批准用来长期治疗以减少由于心肌梗塞再发生而引起死亡危险的第一个药物。挪威的研究资料反映了上述这些病人应用本品的重要性,本品降低总死亡率约占心脏病发作患者的40%,他们服药历时33个月。根据这些数字可以设想,在美国本品每年至少可挽救18,000人心肌梗塞受害者的生命。建议在心肌梗塞后的1~4周内就开始治疗。本品片剂以10和20mg两种含量供应市场。本品复方产品(内含氯噻嗪)也用于治疗高血压。

透皮释药系统的开发,对选择给药提供了一种新方法。由FDA批准的第一个透皮吸收膏是一种适于治疗晕动病的含东莨菪碱的制剂(商品名 Transderm V, 药厂 Ciba)。把此小圆片(含胶的粘贴面)贴敷于耳后的完好的皮肤上,东莨菪碱以预定持续速率透过皮肤被吸收,从而可预防晕动病达72小时。

最近,数家公司已把含有硝酸甘油的透皮释药系统的制剂(商品名 Nitrodisc, 药厂 Searle, 商品名 Nitro-Dur, 药厂 Key, 商品名 Transderm-Nitro, 药厂 Ciba)投放市场。贴敷于胸部或上臂内侧表面后,按控制的速率从小圆片内释放硝酸甘油,可持续24小时。透皮释药过程的采用,提供了比口服更恒定的血浓度,可克服软膏剂剂量不准确的毛病,较之其他剂型还可减少投药次数(可每24小时1次)。

透皮系统还可能用于某些药物的释放方面,例如避孕药、高血压药和抗肿瘤药物。其他还可能应用于局部治疗牛皮癣和皮肤癌等。

氨基导眠能的再次引入也是很有趣的。本品从前以商品名 Elipten 上市用于治疗惊厥症,由于担心对肾上腺素的影响,该药曾于1966年从市场撤消。现已批准对选定的库兴氏综合症患者,可作抑制肾上腺功能之用。

先前上市药物的新适应症和新剂型

普通名	商品名	制造厂	新适应症	新剂型
氨基导眠能	Cytadren	Ciba	库兴氏综合症	
硫唑嘌呤	Imuran	Burroughs Wellcome	类风湿性关节炎	
二丙酸氯地米松	Beconas Vancenase	Glaxo Schering-plough	鼻炎	鼻吸入剂
溴麦角环肽	Parlodel	Sandoz	妇女不育症, 帕金森氏病	
氨基苄头孢菌素	Duricet	Mead Johnson		口服混悬剂
氯氮草	Tranzene	Abbott	癫痫发作辅助治疗	
炔羟雄烯异恶唑	Danocrine	Winthrop	遗传性血管性水肿	
氢化麦角硷	Hydergin	Sandoz		口服溶液剂
氯羟安定	Ativan	Wyeth	前驱麻醉用药	注射剂
苯丙氨酸氮芥	Alkeran	Burroughs-	卵巢癌	

间羟异丙肾上 腺素	Alupent	Wellcome Boeringer Igeleheim		吸入溶液剂
甲基多巴	Metaprel	Dorsey		口服混悬剂
灭吐灵	Aldomet	Merck		片剂
	Reglan	Robins	糖尿病性胃轻瘫 伴发症	
甲氧萘丙酸	Naprosyn	Syntex	少年关节炎 关节强硬性脊椎炎 急性痛风	
甲氧萘丙酸钠	Anaprox	Syntex	轻至中等严重、急性 或慢性，骨骼或软 组织炎症	
硝酸甘油	Nitrostat IV Tridil	Parke- Davis	外周手术高血压的 血压控制剂；伴发急 性心肌梗塞的充 血性心衰；治疗 心绞痛；外科手术 期间产生控制性 低血压	注射剂
硝酸甘油	Nitrodisc Nitro-Dur Transderm- Nitro	Searle Key Ciba		透皮给药的胶 粘剂圆片
东莨菪硷	Transderm V	Ciba		透皮给药的胶 粘剂圆片
磺胺甲基异恶唑	Baetrim IV	Roche		注射剂
一甲氧苄胺嘧啶	Septra IV	Burroughs- Wellcome		
噻吗心安	Blocadren	Merck	高血压，降低心血 管疾患死亡率以及 心肌梗塞危急期幸 免于死的患者再梗 塞的危险	片剂
托普霉素	Tobrex	Alcon		眼药水和眼药膏

[American Pharmacy 《美国药学》，NS 22 (3) : 37~47, 1982 (英文)]

张 钧译 张紫洞校

欢迎刊登广告！ 具体办法请向本刊编辑室联系。