

其它口服的活性类大麻酚-庚苯吡酮 (Nabilone) 也已经FDA批准作为恶心和呕吐的治疗药。然而药物管制管理局没有把此产品列入表中, 故尚未供应。

◆◆◆◆◆
◆青光眼用药◆
◆◆◆◆◆

▲盐酸左旋丁萘酮心安 (Levobunolol hydrochloride, 商品名: Betagan, 药厂: Allergan) 是一种眼科应用的非心脏选择性 β -肾上腺素能阻滞剂。它能降低眼内压, 适用于慢性开角青光眼或眼内压过高的病人。其 β -阻断活性左旋异构体的效力大约为右旋异构体的60倍, 而两种异构体直接抑制心肌的可能作用是相等的。因而左旋异构体用于目前的制剂中。

左旋丁萘酮心安是一种以治疗类似青光眼症状的眼科用第三代 β -阻滞剂。本品与噻吗心安和环丙甲氧心安具有同等疗效。然而左旋丁萘酮心安和噻吗心安为非心脏选择性 β -阻滞剂, 而环丙甲氧心安却为心脏选择性 β -阻滞剂, 因此本品很少可能引起气喘病人支气管痉挛的全身效应。

本品眼科用药并发的局部不良反应有暂时性眼睛发热和刺痛(25%)和眼脸结膜炎(5%)。某些病人可出现如心率减慢和血压降低的全身反应。

由于本品和其它局部应用的 β 阻滞剂可能被全身性吸收, 故能导致严重的心脏和呼吸反应。这些药物禁用于支气管哮喘或严重慢性阻塞性肺病、窦性心动过缓、II和III度房室性传导阻滞、明显的心力衰竭或心源性休克的病人。如同其它 β 阻滞剂, 本品对肺功能不全, 甲状腺失调和糖尿病的患者应慎用(因为急性低血糖的症状可能被掩盖)。

正在口服其它 β 阻滞剂治疗其它病症的病人对本品必须慎用, 因可致全身性 β -阻断的相加作用。接受儿茶酚胺耗竭的药物如利血平的患者, 治疗也应严密监护, 因可能产

生相加作用和低血压或明显的心动徐缓。

本品配成0.5%浓度的眼用溶液供应。本品及其活性代谢物——二氢左旋丁萘酮心安均为长效的, 常用剂量为每次向患眼用1滴, 每天一或二次。噻吗心安和环丙甲氧心安均为每天用药2次, 而本品可减少给药次数, 为某些病人提供了方便。

喻庆华译 苏开仲校 张紫洞审

◆◆◆◆◆
◆外用皮质类固醇类药◆
◆◆◆◆◆

▲二丙酸别氯地米松 (Alclometasone dipropionate, 商品名: Aclovate, Glaxo公司) 和丙酸氯氟美松 (Clobetasol Propionate, 商品名: Temovate, Glaxo公司) 是最近增加的一类外用皮质类固醇药物。虽然两者在效力上有相当的差别, 但都具有这类药物特点的抗炎、止痒和血管收缩作用。别氯地米松是一种低效类固醇, 而氯氟美松却是高效的, 在治疗严重皮肤病中比大多数其它类固醇更有效。二者都适用于对皮质类固醇敏感的皮肤病的消炎和止痒。氯氟美松由于它的高效, 引起全身性副作用也更有可能, 主要用于中度、严重皮肤疾病的短期治疗。

别氯地米松和氯氟美松在用药部位不大出现一些不良反应如烧灼、刺激、发痒等, 患者通常能很好地耐受。别氯地米松不可能出现全身性副作用, 但本品的高效却增加了全身性副作用的可能, 例如出现高血糖、糖尿、柯金氏综合症和下丘脑—垂体—肾上腺(H-PA)轴的抑制。外用类固醇的经皮肤吸收程度受许多因素的影响, 包括基质、表皮屏障的完整性、涂药面积、治疗持续的时间和封闭敷料的使用。如果其中的一个或更多的因素有可能增加全身吸收, 那末患者应当定期接受下丘脑—垂体—肾上腺轴抑制情况的检查。

对于儿童来说, 由于皮肤表面积对体重

之比较大,对局部用类固醇吸收的量按比例就大于成人,因此他们更易遭受全身性毒性。12岁以下的儿童一般不推荐用氯氟米松,别氯地米松用于儿科患者也应当限于在能获得要求的治疗效果的最小剂量。

虽然二丙酸别氯地米松直到1986年才投入市场,但实际上1982年美国食品药品监督管理局已经批准。本品是一种非氟化、低效的外用甾体激素,用于治疗湿疹、特异性皮炎和牛皮癣是有效的。与氢化可的松以及丙缩羟强龙(desonide)的比较研究表明,本品可获得相同的疗效。

在一些比较研究中,已报道别氯地米松副作用的发生率低于氢化可的松。但二者都耐受良好,不良反应不常见,通常无大临床意义。这些低效甾体激素特别适合于长期用药、大面积用药或封闭敷料。虽然它们不可能引起全身性副作用,但用这些药物治疗时仍要适当监护。

市售二丙酸别氯地米松为乳膏或软膏剂,含量为0.05% (每管15g或45g)。在患处涂敷薄层,每日2~3次。对于难治的牛皮癣和其它深部皮肤病,如局限性神经性皮炎可以采用封闭性敷料。

丙酸氯氟米松是强的松龙的类似物,用于中度及严重皮肤病如牛皮癣的短期治疗,属高效甾体激素,它是一种效力高甚至比其它局部用甾体激素更有效。局部甾体激素处方设计的相对效力取决于多种因素,包括药物的性质和浓度以及所用的基质。在一些分类法中,丙酸氯氟米松被认为是最有效的外用甾体激素,而另外却认为它的效力与以丙二醇为基质的二丙酸倍他米松(Diprolene)不差上下。

效力稍低的外用甾体激素如氢化可的松对症状(即瘙痒和发炎)相当轻的皮肤病常常是有效的。含有0.25%和0.5%的氢化可的松制剂不用医生处方就可购到,应用很广。但是对于多数活动性强、急性的皮肤病和顽

固性的慢性皮肤病,这些制剂常常无效,这就需要浓度更高氢化可的松制剂或用效力更高的甾体激素制剂。由于高效甾体激素的全身性副作用更大,所以氯氟米松一般应保留给对低效制剂不能获得满意疗效的重症皮肤病使用。

丙酸氯氟米松常用的是乳膏和软膏剂,含量0.05% (每管15g或30g)。在患处涂敷一薄层,每日二次,早晚各一次。由于它的高效作用,治疗时间不得超过14天,乳膏剂或软膏剂的用量每周不超过50g。本品已有报道低至每天2g的剂量就会出现下丘脑—垂体—肾上腺轴的抑制作用,故上述推荐的剂量不可超过。另外氯氟米松用于连接部位治疗时建议不要使用封闭性敷料。

▲苯壬四烯酯(Etretinate,商品名:Tegison,药厂:Roche)是一种与维生素A、全反维生素A酸及异维生素A酸有关的类视黄酸化合物,用于治疗顽固性的严重牛皮癣,包括红皮型(整个皮肤表面呈红色和鳞片状)和广泛性的小脓疱型特点是皮肤上有小脓疱)。由于副作用严重,本品应在患者对外用焦油加B型紫外光照射、补骨脂素加A型紫外光照射、全身性皮质激素和氨甲喋呤等标准疗法没有效果或不能耐受时才考虑使用。

多数应用本品治疗的患者临床症状都有改善。因此它是在治疗重症牛皮癣为数不多的药物中增加了一种有效而重要的新药。在临床试验中,约13%的患者用药4到9个月后牛皮癣完全消失。但是本品对牛皮癣不能根治,多数患者在停止治疗后2个月内出现某种程度的复发。在这种情况下如果需要并能耐受,可以继续治疗。

本品也曾研究用于其它皮肤病,例如鱼鳞癣和其它皮肤角化疾病,但目前这些尚未标示为适应症。

本品可以引起严重的胎儿缺陷。孕妇、欲怀孕妇女或在治疗过程中不能使用可靠避

孕措施的妇女禁用。建议具生育能力的妇女最好在开始治疗前两周进行妊娠试验。在本品治疗前至少一个月应当采取有效的避孕措施,接着中断治疗一个不定时期。有些患者在行止治疗后大约3年尚能在血清中检测到该药。由于该药的半衰期特别长,故停药后经过多长时间怀孕才是安全的问题尚不能确定。由于类型及持续时间两种危险的存在,本品应避免用于育龄期女病人,除非明确地预期用药利益大于产生的危害程度。

苯壬四烯酯的临床研究中已观察到几种严重的不良反应,包括假瘤脑(良性颅内高血压)、肝炎、角膜混浊、糜烂和磨损及骨肥厚(最常见的是在踝骨、骨盆及膝关节)。只要患者出现上述不良反应中的任一种症状,应停止用药,直到能正确评价和处理。骨肥厚并非都有症状,但X光拍片检查证明这种不良反应是常见的。由于儿童处在发育阶段,牵涉到骨的问题尤令人关心。因此苯壬四烯酯只有在所有的其它代替疗法都无能为力时才可应用。

本品已报道的多数副作用类似于维生素A过多综合症—主要涉及粘膜皮肤、皮肤病学、肌肉骨骼和中枢神经系统的一种广泛范围的征兆和症状。这些副作用常出现在75%以上的患者,发生手掌、足底或指尖的脱皮,裂唇、鼻干、脱发等一种或数种。有50~75%的患者出现极度口渴、嘴痛、皮肤干燥、瘙痒、红疹、红鳞状脸、皮肤发脆、骨或关节痛、疲劳或发炎。25~50%的患者出现流鼻血、皮肤青肿、晒斑、肌肉痉挛、头痛、眼球痛、眼睑异常、腹痛或食欲改变。同时10~15%的患者出现唇炎、舌痛、指甲病、脱皮、发烧、结合膜、角膜、水晶体或视网膜的异常、结膜炎、视力下降、重视和恶心。

尽管使用本品所出现的副作用是可以预料的,但该药对牛皮癣的改善是那样受患者的欢迎,以致大多数患者愿意忍受这些副作

用所带来的不舒适。

由于本品和维生素A之间的联系,维生素A会增加本品的毒性,患者应避免补充。同时也应告知患者在治疗期间和治疗后,他仍对接触透镜的耐受力会下降。

本品可引起血浆甘油三酸酯的升高,增加胆固醇浓度和降低高密度脂蛋白。在开始治疗前应测定血脂,以后每隔1或2周测定一次,直到对苯壬四烯酯的脂反应被确定(通常在4到8周内)。血脂测定应在禁食情况下,如果饮过酒,至少要过36小时才能进行测定。

用本品治疗过程中,肝酶水平也出现升高,这些评价也应在开始治疗前进行,在治疗过程中也应定期地测定。

本品口服后广泛地被代谢,经受首过效应。代谢成为酸型(也具有药理活性)。本品及其代谢物都有很高的血浆蛋白结合力。约为120天这样长而明显的末端半衰期似乎是苯壬四烯酯贮存在脂肪组织的结果。

为了既能获得最佳治疗效果又能耐受副作用,本品的剂量必须因人而异。尽管红皮型牛皮癣常常用较低的初始剂量就能奏效,但初始剂量通常是0.75到1 mg/kg/天,分剂量使用。最大剂量不得超过1.5 mg/kg/天。

在初始治疗过程中,患者在获得显著改善前通常会出现短暂的症状加剧。在初步改善后(一般在治疗8~16周后)可以改用0.5~0.75 mg/kg/天的维持剂量。鉴于在停止治疗后常出现复发,一些研究者发现例如“4个月用药、2个月停药”等疗法是有效的。

本品应当同食物一起服用、曾报道伴同牛奶或高脂饮食一起服用,可增加药物的吸收,尽管这样措施对于获得理想的治疗效果并不是必需的。

本品以胶囊剂供应,每胶囊含10和25 mg。

范尚坦译 苏开仲校 张紫洞审