

能与APZ对BDZ—R(苯氮罩受体)的亲合力比传统BDZs强有关。

2. APZ通过与抗抑郁剂相似的机制(如促进血清素能神经元的传递。这种可能性为APZ较传统BDZs有抗抑郁作用所支持。

3. APZ既非通过其它抗焦虑剂,亦非通过抗抑郁剂的机制而产生抗惊恐性焦虑的作用,而是通过干扰 α_2 -肾上腺素机制而产生强大的抗焦虑效应。

4. APZ对 β -受体的逆转效应可能与其抗抑郁作用有关。

5. 通过强大的抗焦虑作用而产生继发性抗抑郁作用。

六、评 语

笔者认为APZ确有抗抑郁作用,但仅凭现有的临床报道资料尚难令人信服。APZ的抗抑作用与TCAs相当,特别是对内因性重症抑郁更是如此,但考虑到APZ有一定的抗抑郁作用,且副作用比TCAs轻,而TCAs对心脏的影响以及体位性低血压、超量服用抢救困难、致死危险性大等,相比之下APZ在精神科的临床地位又勿须置疑。APZ起效快对减轻焦虑—抑郁症状,能更快地缓解病人痛苦是TCAs不具有的,以较小剂量的APZ合并TCAs治疗各种抑郁症不仅可降低TCAs的剂量、减少毒副作用,而且在TCAs达有效血浓度之前,减轻痛苦,改善睡眠具有临床意义。由于APZ属快作用药物,口服后能很快减轻焦虑—抑郁症状,故容易产生赖药性,甚至产生快速赖药性。Ehud等(1986)报道2例惊恐症及1

例惊恐症伴有广场恐怖及间发性抑郁,用APZ治疗很快获效。但该3例患者均于短期内产生快速赖药性,即使在几天内APZ剂量增至5~9 mg/d,仍表现赖药迹象。当停给APZ时患者表现严重焦虑、睡眠障碍,烦躁不安,重给APZ(5~9 mg/d)上述症状减轻。经给予卡马西平逐渐增加剂量至600~900mg/d,APZ剂量渐减,2周后完全停药⁽⁴⁾病情才得以控制。此点应引起注意。耐药性的产生显然与滥用及长期使用APZ或其它BDZs有关。

参 考 文 献

1. Strahaan A et al; *Am J Psychiatry* 1985; 142(7): 859~61
2. Norman W; *Brit. J Psychiatry* 1985; 146(5): 515~19
3. Dawson GW et al; *Drugs* 1984; 27: 132~44
4. Won voigtlander PF et al; *Drug Dve. Res* 1985; 6: 1~12
5. 乐飞等; *中国药理学杂志* 1986; 2(2): 107~13
6. Feighner JP et al; *Acta Psychiatry Scand.* 1983; 68(10): 223~33
7. Rickels K et al; *Arch. Gen Psychiatry* 1985; 42(2): 134~41
8. 曹会龙等; *新药与临床* 1987; 6(4): 217~20
9. Klein E; *Am. J Psychiatry* 1986; 143(2): 235~37
10. Owen MW et al; *Am J Psychiatry* 1986; 143(1): 85~7
11. Eriksson E. *Acta Psychiatry Scand.* 1987; 76 (supp1335): 31~7

苯妥英钠药物动力学的国外研究

南京军区福州总院药械科 李金兰

苯妥英钠于1903年由Bitz合成。1938年Merritt发现本品具有抗惊厥作用,并用于治疗癫痫病;1950年Charles等发现本品

具有“膜稳定”特性,用于抗心律失常⁽¹⁾。近年来国外对本品药动学作了大量研究,现综述如下。

一、吸收 本品碱性较强,肌注时刺激性大,故临床上常用口服制剂。苯妥英钠吸收缓慢且不规则,主要吸收部位在小肠近端。口服给药(300mg)达峰时间需2.9~8.9小时⁽³⁾。剂型不同,其吸收速率常数有所差异,有人比较了口服胶囊剂、片剂和糖衣片后血浆药动学改变状况,发现胶囊剂的吸收较快而完全,峰浓度出现时间为5.25小时,峰值为4.72 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。而片剂及糖衣片的吸收比胶囊剂稍缓,峰值也较低,但消除速率常数较小, $t_{1/2\beta}$ 略长。有人报道⁽²⁾,三种剂型的药一时曲线下面积几乎相似,故认为可互换使用。本品的有效治疗浓度为10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$,当血浆浓度大于20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时往往可产生毒性反应。

本品小剂量应用时表现出一级动力学过程,即略增加剂量,稳态血药浓度也成比例升高。然而当剂量达到治疗水平血浆浓度时,因酶的消除过程逐渐达到饱和现象,于是消除过程变为恒速;此时本品即从一级动力学转变为零级动力学过程。这种非线性动力学的特征具有治疗学的重要意义,尤其是本品从一级动力学变为零级动力学后,往往再增加一个中等剂量即可能使血浆药物浓度上升至毒性范围而导致中毒。因此应用本品时须监测血药浓度,并依据血药浓度来调整剂量⁽²⁻³⁾。

本品生物利用度受多方面因素的影响,其变化范围较大;Richells报道,本品口服时的相对生物利用度为60~80%⁽²⁾,Gugler研究表明其生物利用度为70.6~87.9%⁽⁴⁾,Jusk等研究其平均生物利用度却为87~98%⁽²⁾。从上可知,本品的平均生物利用度大致在73~90%左右;但可因个体差异、给药剂量的大小、给药途径的不同、剂型和赋形剂等的改变而获致不同的生物利用度^(4,5)。

二、分布 本品吸收后广泛分布于全身;并能透过血脑屏障和胎盘。静注13mg/

kg后50分钟,脑内血药浓度可达11 $\mu\text{g}/\text{ml}$,胎盘中浓度几乎接近母体的血浆浓度。此外,有少量分布至乳汁中(约占母体血浆总浓度的7%)和唾液(占非蛋白结合部份的10%⁽⁶⁻⁸⁾)。本品的表观分布容积为0.27~1.00L/kg⁽²⁾。

本品血清白蛋白结合率较高(90~93%),且可随血浆pH值的升高而增加;但在癫痫患者中存在个体差异。据报道⁽⁹⁾,健康男性的非蛋白结合率约占10.6%、健康女性为11%、儿童为10.6%、孕妇为11%、口服避孕药者为9.9%、肝病者为15.9%、肾病及肝肾综合征者为15.6%⁽⁹⁾。显然本品在肝、肾疾病者中的蛋白结合率下降;肝病者因血清白蛋白和胆红素的浓度改变,其蛋白结合率受影响。肾病患者往往伴有低蛋白血症或其蛋白分子本身的结合能力减弱,也可使其蛋白结合率下降。此外,某些药物如磺胺类、阿司匹林、保泰松、口服降血糖药、三环类抗抑郁剂等可竞争本品的血浆蛋白结合部位而致毒性反应,应当引起注意⁽²⁾。

三、代谢与排泄 本品主要经肝微粒体酶代谢成无活性的羟基化合物。主要代谢物为5-(对位-羟基)-5-苯乙内酰脲(约占81~84%);其次为5-(3,4-二羟基-1,5-环己烯-1-基)-5-苯乙内酰脲等⁽¹⁰⁾。本品为肝酶诱导剂,故可影响其他药物的代谢;相反某些药物如苯巴比妥、硫嘌呤、强力霉素、乙琥胺等可竞争性地抑制本品的羟化作用,使其代谢过程受影响。本品可抑制代谢通道,使药酶代谢达饱和极限;代谢速率、羟化程度均可因人而异⁽¹⁰⁻¹²⁾。

本品的半衰期可因个体和种族差异、给药途径和剂量大小不同而异;通常其平均半衰期约为22小时,但变化范围较大,最长者可达100小时以上。Andoh报道⁽¹³⁾,黑种人的血浆半衰期为26.5小时,而苏联高加索白种人却只有18.5小时。由于本品具有非线性

性动力学的特性,当小剂量应用达到亚治疗水平的血浆浓度时其半衰期约为10~15小时;而较高剂量达治疗水平时,因酶的消除过程达饱和现象,其半衰期可大为延长,且可因人而异。本品的血浆清除率约为20ml/小时。

本品经肝脏羟化后的代谢物约75%以上以5-(对位-羟基苯)-5-苯乙内酰胺或其与葡萄糖醛酸结合的形式经尿中排泄;极少部分(约2%)以原形排泄。

四、药物动力学的临床意义 综观上述,苯妥英钠药物动力学知识对投药成功与否具有十分重要的临床意义:

1. 尽管本品口服吸收完全,但还存在生物利用度的问题;其生物利用度不仅因人而异,且可受不同剂型和不同赋形剂等的影

响。
2. 本品为一种很强的肝药酶诱导剂,对其本身或对其他某些药物均存在相互影响的问题;尤其是本品与华法令、类固醇、抗风湿剂、强力霉素及三环类抗抑郁剂等并用时均有代谢相互影响,可能的后果是影响药物的稳态浓度或改变治疗效应。

3. 本品的血浆蛋白结合率高,若稍改变其结合程度(结合率降至80%以下)将产生很大的影响;即在血浆总浓度不变时,由于药物游离型和结合型的相对平衡发生改变,病人即可出现中毒症状。

4. 本品到达治疗剂量时,在肝脏中被羟化的程度即达饱和极限;因而在小剂量应

用时表现出一级动力学过程,而达到治疗水平以上时却转变为零级动力学过程。根据这一特征,为使血药浓度按同一比例升高,就应延长给药间隔时间和相应减少给药剂量。有必要根据血药浓度,调整最佳的给药方案。

主要参考文献

1. Charles R. et al; Modern Pharmacology, 1982; P 246
2. Aust. J. Pharm, 1984; 65 (773): 623
3. Mertindale; The Extra Pharmacopeia, 28th Edition, 1982; p1241
4. Gugler R. et al; Clin pharm Ther, 1976; (19): 134
5. Tyrer J. et al; Brit Med J, 1969; (4): 271
6. Jung D. et al; Clin pharm Ther, 1980; (28): 478
7. Kaneko S. et al; Brit J Clin phart, 1979; (7): 624
8. Knott C. et al; Brit Med J, 1982; (284): 13
9. Heoper W. D. et al; Clin Pharm Ther, 1974; (15): 276
10. Conarb G. J. et al; J Pharm Sci, 1971; (60): 1641
11. Arnold K. et al; Clin Pharm Ther, 1970; (11): 121
12. Allen J. P. et al; Clin Pharm Ther, 1978; (24): 46
13. Andoh B. et al; Brit J Clin Pharm, 1980; (9): 282

头孢菌素类抗生素在外科预防中的作用

Tohn E. Connors等(美国,肯塔基大学药学院)

边友珍译 张紫洞校

提要:在许多外科手术中预防术后的伤口感染,头孢菌素类抗生素已成为首选的药物。目前在美国已销售有十八种不同的头孢菌素类抗生素,还有数种正在进行研制。其中十种最近已为美国食物药品管理局批准,可作为注射用的外科预防药(表1)。许多新的第二代、