

1. 口服后 SB(1.5gtid), 5 名受试者的尿 pH 值的平均值从 6 上升到 6.9, 有显著差异。因此, 常用量的 SB 口服后即能显著改变尿液 pH 值, 从而影响 GTM 的血药浓度。若要合用, 可减少 GTM 的剂量。

2. SB 与 GTM 合用后, GTM 的血浓峰值 C_{max} 明显升高, 可以提高疗效。但 SB 使常用量的 GTM 血液超过中毒浓度。因此合用后将增加毒性, 故临床用药应予注意, 若要合用, 必须调整 GTM 的剂量, 使既能提高疗效又不致引起中毒。

3. SB 与 GTM 合用后, GTM 的消除半衰期 $t_{1/2}$ 明显延长, 说明体内消除变慢, 对肾功能损害者和老年病人的用药要特别谨慎, 最好不合用。

4. SB 与 GTM 合用后, 药动学模型的

重要参数 AUC 增加一倍, V_d 值明显减小, 提示 GTM 在体内的药量增加, 在组织中分布可能减少, 引起血药浓度明显升高^{[4][5]}, 估计会有利于败血症的治疗。

致谢: 承上海医工院谢星辉研究员, 上海医科大学江文德教授审阅。

参考文献

- [1] 戴自英. 实用抗菌素学. 上海人民出版社: 1977: 202
- [2] 钱 漪主编. 儿科临床药物手册. 湖南科技出版社: 1986, 321
- [3] 朱亚峰. 医院药学期刊. 1982: 671
- [4] 吴莱文主编. 治疗药物监测. 人民卫生出版社: 1989 37
- [5] 陈 刚. 治疗药物监测理论与实践. 人民军医出版社: 1988, 61

顽固性呃逆的药物治疗现状

解放军第 117 医院(杭州 310013) 陈士景

呃逆(Hiccup)系膈肌痉挛现象, 是一种非特异症状。可见于正常人受精神或寒冷刺激后及进食太快时, 此时呃逆多为暂时性的, 非药物疗法常可迅速控制。此外也多见于多种疾病, 某些重症患者可出现顽固性呃逆, 其频率可高达每分钟数十甚至几百次, 时间可持续数小时至数月, 不但影响病人休息和饮食, 而且可加剧原发病影响预后, 非药物疗法往往难以奏效, 常需试用多种药物治疗方能制止呃逆。本文试就近年国内有关顽固性呃逆的药物治疗经验作一简介。

一、氯丙嗪

较多文献认为氯丙嗪是使用较多且较有效的治疗顽固性呃逆药物。张安译等将 43 例患者随机分成两组^[1]: 甲组, 20 例, 每次口服氯丙嗪 25mg, 3/d, 1d 后改为 2/d; 乙组, 23 例, 氯丙嗪(给药方案同甲组)加 654—2 肌注(10

mg/次, 2/d); 均 5d 一疗程, 并伴原发病的常规治疗。结果: 甲组服药 1d 呃逆消失 13 例, 服药 2~3d 呃逆消失 5 例, 一疗程症状明显减轻 2 例, 治愈率 90%; 乙组则相应为 14 例、6 例、2 例及 87%。组间疗效无显著差异, 随访 38 例 4 个月以上无复发, 其中 15 例恶性肿瘤患者至死未复发呃逆。他们认为氯丙嗪可能通过阻断网状结构上行激活系统而使功能紊乱, 兴奋性增强的膈神经得到抑制和调整, 从而终止呃逆。

二、氟哌啶醇

为目前治疗兴奋躁动症的首选药, 也可用于脑干下部病变、尿毒症或广泛烧伤等引起的顽固性呃逆。崔月河用其治疗 11 例(除首次发生呃逆的 4 例外均经其他多种疗法治疗效果不佳), 结果完全缓解 9 例, 用药后缓解停药后复发 1 例, 无效 1 例^[2]。其方法是:

口服, 5mg/次, 3/d, 呃逆消退后再服 2~3d, 一般 2~3d 见效。仅 1 例出现肌紧张副作用且停药后缓解。他认为氟呱啶醇对脑血管病、精神因素等所致呃逆的疗效较满意。

三、多虑平

具有抗忧郁、镇静和抗胆碱等作用, 可能通过其周围抗胆碱作用解除膈肌痉挛, 或者通过其中枢抗胆碱或中枢镇静作用抑制呃逆中枢而止呃。王卫邦报告治疗 13 例:^[3] 每日发作频繁者每次口服多虑平 25 mg, 3/d; 发作有时间性者则于发作前半小时服 25mg。结果显效(服药 3 d 内呃逆消失)8 例, 有效(服药 7 d 内明显减轻)5 例。该报道指出: 初次服药多感头昏、嗜睡、乏力, 但数天后可减轻, 每当呃逆减轻后改为睡前服 1 次, 副作用更轻, 但对癔症者为巩固疗效可适当延长服药天数。另吴正礼等用多虑平治疗老年人顽固性呃逆 10 例:^[4] 25 mg/次, 3/d, 疗效不佳时加至 50 mg/次, 3/d。结果: 服药 3~5d 后, 痊愈(呃逆停止)8 例, 显效和好转(次数减少或持续时间缩短 70% 和 50% 以上)各 1 例。此 10 例中有 4 例曾用其他综合性抗呃逆治疗无效后改服多虑平有效。

四、盐酸丙咪嗪

刘忠报告用其治疗 4 例神经性呃逆有效。^[5] 初始剂量 25mg/次, 3/d 口服, 量增至 150 mg/d 时症状明显缓解; 量增至 225mg/d 时, 不自主打呃、腹胀、消瘦等症状消失。其中 2 例各经 27d 和 45d 治疗, 渐减量停药, 随访 2 年未见复发。可能通过其外周抗胆碱作用而中止呃逆。

五、丙戊酸钠

蒋德胜用其治疗 29 例:^[6] 0.2g/次, 4/d, 其中 2 例 0.4g/次, 3/d, 呃逆停止 2 d 后停药; 5 例同服安定 2.5 mg, 3/d。结果治愈 24 例(82.7%), 其中服药 1~2d 呃逆消失 17 例, 服药 3~5d 呃逆消失 7 例, 此外显效 5 例。除 2 例伴用安定者稍有嗜睡外, 余均无明显不适。丙戊酸钠能增加中枢抑制性递质 GABA 浓度和降低小脑 cGMP 水平, 并能增

强神经细胞和膈肌细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 因而抑制了肌细胞除极化和阻止了肌收缩波的传播, 从而中止了膈肌和呼吸肌的阵挛, 使呃逆消失。

六、尼可刹米

邓世周等以尼可刹米(0.375 g, 肌注)治疗 32 例,^[7] 显效(症状消失无复发)18 例, 有效(症状缓解, 2~4h 再次复发, 重复注射仍有效)11 例, 总有效率 90.6%, 而对照组(胃复安 0.01g, 肌注)总有效率为 63.6%, 尼可刹米组较优($P < 0.01$)。邓氏认为尼可刹米治疗呃逆的可能机制是由于兴奋呼吸中枢, 使呼吸加深加快。膈肌活动度增大, 而达到缓解膈肌痉挛终止呃逆的作用。

七、利他林

郝日升对 74 例由各种危重病引起, 经镇静剂、解痉剂和中医治疗无效的顽固性呃逆改为利他林治疗。^[8] 结果, 显效(用药 1~3 次呃逆消失)42 例, 有效(呃逆减轻或重复用药仍有效)24 例, 无效(用药 3 次以上呃逆不消失)8 例, 总有效率 89%。给药方法为每次肌注 20 mg, 2h 后可重复注射, 反复发作可重复应用。他认为利他林止呃机理可能是: 使膈神经过度兴奋而达到抑制状态, 或者通过其中枢—内脏神经的调节作用。

八、654—2

一例脑萎缩并高血压 II 期顽固性呃逆, 曾经耳(体、头、电)针及沉香、白豆蔻等中药治疗 6 d 无效, 第 7 d 改用 654—2, 30mg 加入 5% 葡萄糖注射液 250 ml 内静脉滴注后, 呃逆即明显缓解, 当夜即可入睡, 次日再次静滴后呃逆停止, 终未发作。^[9] 王鹏等认为 654—2 能阻断 M 受体, 使心率加快, 心肌收缩力增强, 心输出量增加, 因而使脑循环血量增加, 脑组织缺血缺氧状态改善, 利于改善神经系统(特别各级中枢神经)对机体的调节, 从而解除顽固性呃逆。

王超等以 654—2 加利他林治疗顽固性呃逆 56 例效果满意。^[10] 其方法是: 654—2 10 mg, 利他林 20 mg, 每 12h 肌注一次, 呃

逆控制后巩固治疗 2d。654—2 能解除膈肌痉挛和抑制大脑皮质而镇静, 利他林则能通过对中枢—内脏神经(膈神经)的调节作用使膈神经达到抑制而止呃, 两药合用可相得益彰。

九、阿托品

秦照林用小剂量阿托品穴位注射治疗 10 例获良效:^[11]呃逆停止 8 例, 明显减轻 1 例, 均一次用药奏效, 其中 1 min 内起效 8 例, 5 min 内起效 1 例, 无效的 1 例原发病为心源性休克。其方法是: 双侧足三里穴皮肤常规消毒后, 穴位直刺 1.5~2 cm 深, 用强刺激法使患者感酸胀后缓缓注入阿托品, 每穴 0.25 mg。

李崇亮以内关穴位注射阿托品 0.2 mg 与爱茂尔 0.5 ml 的混合液治疗 13 例, 1~2 次奏效。^[12]方法是: 用较细的针头刺入一侧内关穴, 并轻轻旋转针头, 当患者有针感后即可慢慢注入药液, 若效果差, 6 h 后在另一侧内关穴重复注射。针刺内关穴可宁心安神、宽胸和胃, 祖国医学早已用作呃逆治疗, 而阿托品可抑制迷走神经解除平滑肌痉挛, 加入爱茂尔封闭治疗效更佳。

十、东莨菪碱

刘景阳等用该药治愈 6 例脑血管病呃逆。^[13]方法是: 0.3~0.6 mg, 每 6~12 h 肌注一次。该 6 例平均 4 d (3~7 d) 治愈, 无明显副作用。

十一、利多卡因

许凤祥以利多卡因静滴治疗 24 例, 总有效率 95.8%, 治愈(呃逆停止, 观察 48 h 不复发) 19 例好转(暂时缓解, 停药后仍有间断发作) 4 例。^[14]方法是: 首次可将利多卡因 100 mg 加入莫非氏滴管, 然后以 1:1 液体 (10% 葡萄糖注射液 500 ml 加利多卡因 500mg) 静滴, 30~40 滴/min, 半小时后呃逆未控制者, 可再次 100mg 加入莫非氏滴管, 必要时可重复 3 次, 呃逆控制后可维持用药 1~2d。他认为利多卡因的抗呃机理可能与其外周和中枢神经传导阻滞有关, 并指出肝功能减退者应慎

用。

于力夫以利多卡因肌注或静注治疗 12 例:^[15]50~100mg 肌注治疗 6 例, 注药后 10 min 左右呃逆明显减少, 20 min 左右呃逆消失; 另 6 例将利多卡因 50~100mg 加入 50% 葡萄糖注射液 40~100ml 静注治疗, 注药后 5min 呃逆减少, 10 min 可消失。两疗法疗效相似, 为巩固疗效可重复用药, 上述剂量用 2~3d。未见明显不良反应。于氏认为利多卡因可能通过调节植物神经功能反馈性影响中枢神经系统, 使膈神经由兴奋转为抑制, 或者直接抑制膈神经而缓解膈肌痉挛, 并指出心源性休克, 心率低于 50 次/min 和 II 度房室传导阻滞者忌用。

十二、磷酸可待因

张苍元报告治疗首次发作并经多种其他治疗无效的顽固性呃逆 12 例, 服药一次呃逆消失 3 例, 服药 2~4 次呃逆控制 7 例。^[16]方法是口服 0.03 g, 半小时后呃逆不消失者可再服 0.03g; 观察 6h, 若呃逆消失或偶发可不再服, 若仅减轻可再服 0.03 g, 3/d, 维持 2~3d。

十三、华蟾素

陈次和报告的 25 例患者, 曾经针刺, 压迫神经、东莨菪碱, 哌醋甲酯(利他林)及中药等治疗无效, 改用华蟾素治疗后, 多数病人用药 1~2 次呃逆即有所减轻, 用药 2d 和 3d 呃逆消失各 16 例和 6 例, 另 3 例用药 4d 症状显著减轻, 且未见不良反应发生。^[17]用法是: 肌注, 2~4ml/次, 2~3 次/d。除癌肿病人用药 1~4 个月外, 其他见效后 3d 停药。陈氏经验, 对特别顽固性呃逆以 4ml 每日三次肌注效果更好。

十四、硝苯吡

为钙通道阻滞剂, 可能通过阻滞 Ca^{2+} 细胞内流而解除膈肌痉挛终止呃逆。黄建平等用本药治疗 24 例;^[18]首次 10~20 mg, 咬碎后舌下含化或吞服, 效不佳或无效时, 每 2~3 h 服一次, 每日总量不超过 60 mg。结果, 显效(服药 1~3 次呃逆消失) 17 例, 有效 5 例, 总

有效率 91.6%。有的已经其他治疗仍呃逆不止,改用硝苯啶后有效。

杨国民以舌下含服硝苯啶(10 mg, 3/d)治疗 2 例^[19]均用药 1 次呃逆次数减少,用药 1d 呃逆停止,3d 后停药,1 例停药后未再复发;另一例停药 2d 后复发,重新用药 1d 呃逆又消失,维持用药 5d 后停用未再复发。

王文兴用其治疗流行性出血热顽固性呃逆 102 例,^[20]其中 50 例曾用阿托品 654—2 和氯丙嗪等治疗无效。用法是:纠正酸碱平衡失调和低血钙等电解质紊乱后,首次舌下含服 0.4g,然后改口服,0.2g/次,2/d。连用 1~2d。结果,痊愈 94 例,有效 3 例。该 102 例中 27 例有低钙血症,王氏认为低钙血症能加重呃逆,并因此认为硝苯啶因阻滞 Ca^{2+} 细胞内流不但能使痉挛膈肌舒张,而且能使细胞外 Ca^{2+} 浓度增加,呃逆减轻。他指出硝苯啶具有很强的降压作用,因此在使用时应卧床,并严密观察血压,血压下降即应减量或停药。但本组病例仅 3 例血压下降,且停药后很快回升。但新近有服用硝苯啶致顽固性呃逆的报道。^[21]

十五、乙酰唑胺

李裕文用本药治疗神经精神性顽固性呃逆 3 例,口服 0.25~0.5g,服后 5~30min 显效,呃逆完全终止;并发现此药有吸收显效快,服药次数增加而疗效持续时间缩短的特点。^[22]

郭景东等用其治疗 25 例。^[23] 0.25~0.5g/次,3/d,症状消失后停药。结果服药 1 次和 2 次呃逆停止各 6 例和 13 例,余 6 例均在服药 3d 内中止呃逆;1 例停药后第 5d 复发,再服药症状消失。仅 3 例服药后出现头晕、困倦,停药后消失,不影响治疗。他们推断其抗呃机理可能与其抑制神经系的碳酸酐酶有关。

十六、盐酸麻黄素^[12]

一次口服 10~30mg,重复服应间隔 6~8h 以上,每次用药应严密观察 2h 左右,尤适用于腹部手术后的顽固性呃逆,有禁忌症者

不宜用。孙氏报告治愈 5 例。

十七、维生素 B₁、B₆ 和 B₁₂ 穴位注射

杨淑坤以 V_{B₁}(10.0 mg, 2 ml)和 V_{B₆}(50 mg, 2ml)的混合液注入内关穴治疗 48 例。^[24]方法是垂直进针有酸胀感后回抽无血再快速推注,每穴 2ml。结果,痊愈(穴注一次症状消失,一年未复发)30 例,显效(穴注一次症状减轻,重复穴注症状消失,一年未复发)10 例,好转(穴注一次症状减轻,重复多次穴注痊愈,但偶有复发)6 例,总有效率 95.8%,对神经性顽固性呃逆 100% 治愈,对胃肠肿瘤合并幽门梗阻所致者效果较差。

张孟雄以膈俞穴注射 V_{B₁}100mg 和 V_{B₁₂}100μg 治疗 2 例,^[25]均一次治愈,且都已经中西医多种疗法治疗无效。方法是垂直进针约 2 cm,有针感后快速注入药液,每侧膈俞穴 1.5ml。

治疗顽固性呃逆的药物尚有胃复安、阿米替林、卡马西平、苯妥英钠、苯丙胺,邻甲苯海明,硫酸镁、腾喜龙、阿朴吗啡、镇痛新、奎尼丁等,品种较多,但大多为试探性的,缺乏有效专一药物。鉴于顽固性呃逆病因迥异,病情急,治疗时切不可拘泥于某一药物以免延误病情。而且一般认为应先试用非药物治疗,无效或效不佳时再改用药物治疗。

参考文献

- [1] 张安泽等. 实用内科杂志, 1989, 9(7):340
- [2] 崔月河. 实用内科杂志, 1987, 7(10):554
- [3] 王卫邦. 实用内科杂志, 1989, 9(7):340
- [4] 吴正礼等. 中华老年医学杂志, 1990, 9(1):42
- [5] 刘忠. 四川医学, 1985, 6(5):305
- [6] 蒋德胜. 中华消化杂志, 1991, 11(6):349
- [7] 邓世周等. 中华内科杂志, 1991, 30(8):523
- [8] 鄯日升. 实用内科杂志, 1987, 7(3):148
- [9] 王鹏等. 临床荟萃, 1991, 6(2):78
- [10] 王超等. 临床荟萃, 1991, 6(2):78
- [11] 秦照林. 中西医结合杂志, 1987, 7(11):697
- [12] 李崇亮. 临床荟萃, 1989, 4(3):134
- [13] 刘景阳等. 中国精神神经疾病杂志, 1987, 13(2):118
- [14] 许凤祥. 河北医药, 1988, 10(6):48
- [15] 于力夫. 实用内科杂志, 1989, 9(7):341

- [16] 张元. 实用内科杂志, 1989, 9(7):341
 [17] 陈次和等. 中华内科杂志, 1987, 26(2):103
 [18] 黄建平. 临床医学杂志, 1989, 5(2):106
 [19] 杨国民. 新药与临床, 1991, 10(4):234
 [20] 王文兴. 实用内科杂志, 1992, 12(2):88
 [21] 佟成文等. 中华心血管病杂志, 1991, 19(2):113
 [22] 李裕文. 新医学, 1985, 16(1):668
 [23] 郭景东等. 新医学, 1989, 20(12):6
 [24] 杨淑坤. 中西医结合杂志, 1988, 8(2):111
 [25] 张孟雄. 贵州医药 1988, 12(3):186

新生儿使用庆大霉素的给药方案

解放军 23 医院(乌鲁木齐 830006) 耿东升

鉴于庆大霉素(GM)适宜的抗菌谱和对第八对颅神经的毒害小于链霉素的优点,临床上较常用于小儿呼吸及消化道等感染性疾病的治疗。但庆大霉素的肾毒性严重影响其使用,特别对肾功发育尚未成熟的新生儿更是如此。那么,临床上如何正确使用 GM 剂量,调整血药浓度在最适范围(峰浓度 5—12 $\mu\text{g/ml}$,谷浓度 $<2\mu\text{g/ml}$)^[1],既保证疗效,降低毒性,本文就此情况作一简介。

一、GM 标准剂量与药动学因素

GM 标准剂量是指 2.5 mg/kg q 8—12 h。近来多篇报道:强调使用 GM 标准方案可使 91% 的孕周 <35 周的新生儿产生 $>2\mu\text{g/ml}$ 的稳态谷血清浓度。Bloome 等认为这是新生儿体内药代动力学(药动学)的差异所致。他们的研究表明:GM 体内排泄速率常数和患儿的年龄、体重明显相关;药一时曲线下面积和药物半衰期在体重 $<1500\text{g}$ 和 $>1500\text{g}$ 的未足月新生儿间明显不同,反映出前者肾功的成熟性较低^[2]。Keller^[3]从 183 名肥胖、正常和患病新生儿的 GM 体内分布容积(V)和体重(W)的关系研究中发现:这种关系是非线性的,用幂函数 $V = 0.57 W^{0.79}$ 表达更能反映 GM 血浓度对体重的依赖关系。Faura 等^[4]亦证实新生儿的体重、年龄、孕期和血期肌酐是 GM 血浓度改变的主要因素。

二、GM 负荷剂量

Watterberg 等^[5]用比较法,首先给 100 名新生儿静注 2.5mg/kg 的 GM,有 45% 的患儿 GM 血峰浓度 $\leq 5\mu\text{g/ml}$,当给一次负荷剂量 4mg/kg 时,92% 的患儿 GM 血峰浓度 $\geq 5\mu\text{g/ml}$ 。他们将这一负荷剂量作为 GM 治疗时的首次剂量用于临床,又比较了 50 名接受和 40 名未接受一次负荷剂量的新生儿的稳态血药浓度,在 ≥ 3 个剂量后,峰、谷浓度没有明显不同,证明 GM 一次负荷剂量不影响其稳态血浓度,认为 GM 毒性与其在体内蓄积有关,早期获得治疗的峰血浓度可望疗效增强。Gal 等^[1]用类似方法研究发现采用 5 mg/kg 的负荷剂量,可使 94% 新生儿的 GM 峰浓度在最适范围。

三、GM 分组给药

Faura 等^[3]将新生儿按孕周小于或大于 37 周和年龄小于或大于 7d 分成 4 组,均按标准剂量方案治疗,结果发现各组的 GM 血液浓度和药动学参数有很大差异,认为新生儿应分组给药以提高疗效,降低潜在毒性。Nakae 等^[6]的研究是 $<1500\text{g}$ 组(20 名) 2.0 mg/kg iv q 24 h; $\geq 1500\text{g}$ 组(21 名) 2.0 mg/kg iv q 12 h,结果治疗第 4 天达到了较满意的峰(4.8 $\mu\text{g/ml}$, 87.8%)、谷($\leq 3\mu\text{g/ml}$, 97.5%)浓度。Bloome 等^[2]进一步提出了按孕后龄(postconceptional age PCA)的新给药方案:PCA >34 周 2.5 mg, iv, q 12h; PCA 28—34 周 2.5mg/kg, iv, q 16h; PCA