

未复发此症状。

现有资料提示,应用依那普利引起中性白细胞减少或粒细胞缺乏症的危险很小,但应告诫病人及时报告任何感染症状(如咽痛、发热),这些可能是中性白细胞减少的征兆。

本品具长效,通常可每日一次给药,而巯甲丙脯酸一般每日2~3次。因为同服利尿剂可能发生症状性低血压,如有可能在依那普利治疗开始前,提前2~3天应停用利尿剂治疗。如果单独使用本品不能有效地控制血压,可再重新应用利尿剂。

胃肠道中存在食物可降低巯甲丙脯酸吸收30~34%,因而它宜在饭前1小时服用。虽然本品吸收不完全(剂量约60%被吸收),但吸收不受食物存在的影响,因此就餐时服用药物不影响其疗效。

对未服利尿剂的病人,建议初始剂量每日一次5mg,必要时剂量逐渐增加,维持治疗量通常每日10~40mg,一次或分二次服用。如每日服药一次,治疗间歇后期降压效应趋向降低,应考虑增加剂量或每日二次给药。

市售马来酸依那普利片,每片含量为5、10、和20mg。另有与双氢克尿塞的复方制剂供应。

### ◆◆◆◆◆ 抗心律失常药 ◆◆◆◆◆

随着五种新药上市,使得治疗品种相当少的抗心律失常药三年来有了明显的发展。室安卡因(Tocainide)1984年上市,哌氟酰胺(flecainide)和醋丁酰心安(acebutolol)1985年上市,慢心利(mexiletine)和胺碘酮(amiodarone)在最近的1986年上市。此外,哌苄苯胺(encainide)和艾斯莫尔(esmolol)已于1986年12月获FDA批准,将于1987年上市。抗心律失常药常根据其电生理特性分类(表6),慢心利与利多

卡因相似属IB类,而胺碘酮属III类。

表6 抗心律失常药的分类

<b>I类 钠通道阻滞剂</b>	
IA	0—相明显压低,传导效应中等,延长复极化。 双异丙吡胺(Disopyramide)、普鲁卡因酰胺、奎尼丁
IB	0—相压低最小,传导效应轻度,缩短复极化。 利多卡因、慢心利、室安卡因
IC	0—相压低明显,传导效应明显,缩短复极化。 哌氟酰胺、哌苄苯胺*
<b>II类 β—肾上腺素能阻滞剂</b>	
心得安、醋丁酰心安、艾斯莫尔*	
<b>III类 延迟复极化、传导效应轻度</b>	
胺碘酮、溴苄胺	
<b>IV类 钙通道阻滞剂</b>	
戊脉安	

\*1987年上市

▲盐酸慢心利(Mexiletine hydrochloridum)结构与利多卡因相似,也有局麻和抗心律失常作用。本品口服吸收良好(约90%)。与利多卡因不同的是它不经过首过代谢。本品适用于抑制症状性室性心律失常,包括频发性早搏(单一性或多源性)、二联律和室性心动过速。临床研究标明其功效与奎尼丁、普鲁卡因酰胺和双异丙吡胺相似。不过在临床研究中有些病人用这种药有效,而对其他药则不一定有效,某些用其它药物无满意效果的室性心律失常病人,慢心利也许有效。本品已与其它抗心律失常药(如奎尼丁、心得安)联合用于某些顽固性心律失常。此种联合用药对许多病人有效,并且由于单个药物用量较低,不良反应发生率也较低。

慢心利的电生理特性和适应症与另一种可口服的利多卡因同系物室安卡因相似。本品与室安卡因效应差不多,尽管某些病人对

一种药物无反应而对另一种却有效。然而两药的不良反应类型与发生率可能不同。例如,一些接受室安卡因的病人曾发生肺合并症,而接受慢心利的病人至今未发现此类不良反应。慢心利禁用于心源性休克或已存在二度或三度房室传导阻滞的患者(除非已装了起搏器)。慢心利象其他抗心律失常药一样可能引起原有心律失常的恶化。虽然此种反应在不严重的心律失常病人中(如频发性早搏或非持续性室性心动过速)不常发生,但对危重病人(如持续性室性心动过速)此种严重合并症危险较大。

许多用慢心律治疗的病人均曾发生不良反应。这些不良反应通常不严重并和剂量相关,并能通过减量或与食物或抗酸药同服而逆转这些反应,但在对照试验中约有40%的病人导致停药。最常发生的反应是上胃肠道不适(41%)、头晕(10.5%)、震颤(12.6%)一轻微的手震颤常是慢心利神经毒性反应的最初表现)和共济失调(10.2%)。慢心利的这些反应比奎尼丁、普鲁卡因酰胺和双异丙吡胺更常见,而下述常见反应的发生率在提及的药物为最高:腹泻(奎尼丁,33.2%)、便秘(双异丙吡胺,11.6%)、药疹(普鲁卡因酰胺10.3%)以及口干(双异丙吡胺,14.5%)。本品(也包括其它药物)已报导的其它反应有腹泻、睡眠有慢改变、头痛、视野模糊或视觉障碍、心悸和肝酶升高等。

慢心利经肝代谢。苯妥英、苯巴比妥、利福平等药物及吸烟均会增加肝酶活性,它们能降低这一抗心律失常药的血浆水平。若同时应用,应监测慢心利的血药浓度以减少治疗无效的可能性。西米替丁能抑制慢心利的肝内代谢,以致产生相反的作用,使血浆中药物浓度增高。联合用药研究未发现慢心利与地高辛、利尿剂、心得安、华法令和苯二氮草类(如安定)有任何相互作用。

慢心利虽然主要在肝脏代谢,但仍约有10%以原形药自肾排泄。在多数病人,尿液

pH变化对药物排泄几乎无影响。但尿液pH变化显著时,能改变排泄的速率:酸化加速排泄而碱化减少排泄并可增高其血浆浓度。能显著改变尿液pH的合并用药或饮食疗法,在慢心利治疗期间应予避免;正常饮食引起尿液pH的轻微变化不影响药物的排泄。

如果不要求快速控制心律失常,慢心利的推荐起始剂量为每8小时200mg。本品应与食物或抗酸药同服,以减轻胃肠道刺激。抗酸剂虽然能延缓慢心利的吸收,但总的生物利用度不受影响。根据病人的反应与耐受性,剂量可适当调整,在至少2~3天过程中,增加50~100mg;多数病人维持剂量为200~300mg,每8小时1次。若此剂量未获满意效应且病人耐受良好,可试用每8小时400mg的剂量。大剂量的不良反应危险较大,建议每天总量不超过1200mg。

如果需要快速控制室性心律失常,初始负荷剂量可用至400mg,随后每8小时200mg。

某些病人对300mg的一次剂量或小于每8小时给药反应良好,可改为每12小时给药一次,则更方便并改进遵从性按时服药。这样,虽然总的日剂量不变,但给药次数减少而每次剂量加大,为获得理想疗效的耐受性,治疗应严密监护。

盐酸慢心利胶囊,规格有每粒150、200、250mg。某些国家有注射剂型出售,但在美国现无供应。

▲盐酸胺碘酮(Amiodarone hydrochloride)是第一个口服有效并具有突出Ⅲ类效应的药物。不幸的是它可引起很严重的不良反应,同时它的吸收不稳定、起效慢、作用持久,以致难以随意控制治疗。为此其适应症限于规定的、有生命危险的、用其它抗心律失常药无效或不能耐受的室性纤颤和复发性血液动力学不稳定性心动过速。据报道胺碘酮对60%患致命性室性心律失常而其它药

物无效的病例有效；对其余多数病人则部份有效（通常加用其它药物）。因此这一新药是抗心律失常药中一个重要的成员，尽管其应用将保留于选择性病例，且在使用时须严密监测。某些研究认为胺碘酮对房性心律失常治疗也有效，但在美国尚未标示该适应症。

胺碘酮最主要的不良反应是肺毒性（间质性肺炎/肺肺炎），多数报道其发生率为2~7%，但在平均用药一年以上的病例中发生率较高（11~15%），增加每次剂量和/或每日剂量或累积剂量，发生率随之增高。当停药后肺反应通常可逆，但也有10%的病例死亡。应告诫病人及时报告可能显示肺毒性的任何新呼吸症状（如咳嗽、呼吸困难）。象其它抗心律失常药一样，本品能使心律失常恶化。有2~5%的病人经受过发生这样不整脉的反应，这些病人通常伴有严重心脏病。此种反应发生的可能性虽然不大于多数其它抗心律失常药，但由于胺碘酮作用持久，其诱发的反应可能更长并更难处理。

临床研究中约有5~40%病人出现肝功能障碍（通常表现为肝酶升高）。虽然出现症状的病人不多，同时很少需要中断治疗，但致命性肝损害已发生。

服用胺碘酮的病人约3/4发生不良反应。除上述外，还有胃肠不适（25%—例如恶心、呕吐、便秘、厌食）、神经症状（20~40%—例如身体不适、疲乏、震颤、不自主运动、共济失调、步态不稳、周围神经疾患）、眼症状（10%—例如视野昏暗、视觉模糊、眼干）、皮肤反应（15%—例如对光敏感）、甲状腺异常（甲状腺机能减退2~4%，甲状腺机能亢进1~3%）及心血管反应（例如充血性心力衰竭、心搏徐缓）。

光敏反应发生率约10%，应告诉病人这种潜在可能性。使用防晒霜和防护衣可得到一些保护，因而一般不需要停药。长期用药有时引起暴露皮肤（如面部）变成蓝灰色，

停药后可缓慢地（有时是不完全地）恢复。

眼科反应是因为在角膜上有微小沉淀，这是用药六个月以上的成人实际都有的。甲状腺异常部份是由于本品为一碘代苯并呋喃衍生物，能释放无机碘并能抑制周围甲状腺素转变为三碘甲状腺氨酸。

胺碘酮可与许多药物发生相互作用，因此联合用药必须严密监护。它能增高地高辛血清浓度，因而增加地高辛毒性的危险性。应重新考虑地高辛治疗是否需要，若决定继续治疗，地高辛剂量应减少约50%。应严密监测地高辛血清浓度并观察病人的临床毒性表现。

胺碘酮也增强香豆素抗凝剂（如华法令）的作用，因而增加出血反应的危险性。建议将抗凝药剂量降低1/3至1/2，并严密监测凝血酶原时间。

胺碘酮能增高其它抗心律失常药的血药浓度，如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、哌氟酰胺和苯妥英等。在单独使用无效时才可将胺碘酮与其它抗心律失常药合用。若必须合并治疗，其它药物的剂量应降低1/3~1/2。也有报道胺碘酮增加硫氮草酮的活性。对接受钙拮抗剂和β阻滞剂的病人应保持谨慎，因为合用时有可能引起心搏徐缓、窦性停搏和房室传导阻滞的可能。

口服胺碘酮后吸收缓慢而不稳定。其生物利用度约为50%，但变化相当大（从35到65%）。起效时间可能在2~3天内，但更普遍的是1~3周，即使用负荷剂量。药物大量累积于脂肪组织和血流量大的器官如肝、肺和脾。主要经肝脏提取到胆汁而消除，但半衰期很长（40~45天），因此在停药后疗效与不良反应可持续数周。

由于本品的药动学特性，并且存在变异，确定其最佳剂量和监测其功效与安全性相当困难。开始治疗时病人应住院；负荷剂量每日800~1600mg，在开始出现疗效前通常需1~3周。若一日总量达1000mg以上或胃

肠道不能耐受出现时,胺碘酮最好分次剂量与食物同服。开始胺碘酮治疗时有可能应用其它抗心律失常药。

当心律失常充分控制或副作用突出时,胺碘酮剂量应减至600~800mg/日。本品可每日一次给药;若将每日剂量分为1/2剂量,一日二次给药,对胃肠不耐受的病人更有利。

盐酸胺碘酮片,每片含量200mg。

石振武译 魏文树 苏开仲校 张紫洞审

### ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ ◆解热镇痛抗炎药◆ ◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆

▲优洛芳(ketoprofen,商品名:Orudis、药厂:Wyeth)和噻丙吩(Suprofen,商品名:Suprol,药厂:McNeil/Ortho)是1986年上市两种新的非甾体抗炎药(NSAID),但它们所标示的适应症却不同,前者用于治疗类风湿性关节炎和骨关节炎,而后者则用于解除轻、中度疼痛和治疗原发性痛经。不过噻丙吩应用时可能发生胁腹痛,有时尚伴有肾功能异常,因此不宜作为初治药物。这两种药物的化学结构与苯丙酸衍生物布洛芬、萘普生和苯氧苯丙酸很为接近。

对阿司匹林或其他NSAID引起的哮喘、鼻炎、荨麻疹或其他变态反应的病人,优洛芬和噻丙吩均不应使用,因为可能发生严重的过敏反应。和其他NSAID相似,这两种新药应用时常常出现恶心、呕吐、消化不良、腹痛、腹泻、便秘和胀气等胃肠道不良反应。因为已有报道这类药物引起的消化性溃疡和/或胃肠道出血的发生率约为1%,所以有胃肠道病史的病人最好避免应用这些药物。

优洛芬治疗的病人中有3%以上出现其他不良反应包括头痛、中枢神经系统抑制(如不适、抑郁)或兴奋(如失眠、不安)和肾功能损害(水肿、血尿素氮水平升高);而噻丙吩

则有头痛、头晕、镇静、情绪改变、睡眠障碍、疼痛、皮炎、皮疹和肌肉抽动等。在长期治疗的病人中服用噻丙吩有5%可见外周性水肿,而服用优洛芬约为2%。因此,对于体液潴留,高血压或心力衰竭病人,这两种新药同其他NSAID一样应慎用。

NSAID引起肾脏反应如急性肾炎和肾病综合征虽属少见(估计发生率低于1%),但仍有发生。接受噻丙吩治疗的病人发生急性胁腹痛伴肾功能下降也已见报道,对于这一反应已引起极大的关注,后面将要详加讨论。

在病人应用NSAID导致肾血流量或血容量降低的情况下还可见到其他肾脏反应。NSAID能减少前列腺素合成和肾血流量的作用可加重成明显的肾脏衰竭,尤其是患有肾功减损、心衰或肝功障碍、正在应用利尿药者和老年的病人更易发生。优洛芬和噻丙吩及其代谢物主要由肾脏消除,肾功损伤者用药时应密切监护并应预先减少剂量。

接受NSAID治疗的病人肝功能试验出现临界升高可高达15%。丙氨酸氨基转移酶(ALT或SGPT)或门冬氨酸氨基转移酶(AST或SGOT)测定值明显升高(达正常值上限的3倍)。在服用噻丙吩中约为1%,服用优洛芬则低于1%。应用这两种新药和其他NSAID发生严重的肝脏反应,包括黄疸的报告极少。但如果肝功异常持续或恶化、或临床症状和体征符合肝病表现时,应当停药。

患有为类风湿性关节炎的病人发生贫血更为普通,某些病人由NSAID所引起的体液潴留或胃肠道失血有时会加重这种贫血状态。病人开始治疗时的血红蛋白值在10g/dl以下时,长期治疗期间应定期检查Hb。

优洛芬和噻丙吩与其他治疗药物之间可能发生的相互作用,同其他大多数NSAID相同。有些研究表明,虽然这两种新药的血浆蛋白结合率很高,但不大可能将华法林类