

从3年到22年，并均按治疗剂量服药。10名病人是女性，虽然10人有吸烟史，但无一人饮酒超过社交量，其中无一人有依赖其他药物的历史。多数人都试图靠自己的意志来减少苯并二氮草类的剂量。

作者在讨论结束时指出：“这些发现十分清楚地表明，苯并二氮草的撤药症状是一种严重的病症。病人一般很害怕，常有剧烈疼痛，真正的疲惫感。病情的严重性及持续性常被医生或护士低估，认为是一种神经质。事实上，他们虽无责任，但病人却遭受相当的身体和精神方面的痛苦”。

该报告提出了一个问题，对苯并二氮草类药物应当怎么办？《英国医学杂志》的评论对此经过多方面的考虑后提出：“就公共政策而论，苯并二氮草类可引起药物依赖性，是否应对它们严加控制或禁止使用呢？我们必须记住，这些药物对焦虑及失眠的短期治疗是很重要的，但对麻醉及癫痫无价值。关键在于处方时应谨慎并对其危险性给予应有的警惕。”

应当指出，仅应用数周不可能引起依赖性，虽然“安全期”尚不了解。苯并二氮草类之间有交叉耐受性，用一种药物改为另一种药物好处不大。苯并二氮草类药物应用的代谢型式是多数可产生具有共同药理活性的代谢物。尤其是新近引进的那些相当短效类药物是其他苯并二氮草类的代谢物或其紧密

相关的化学代谢物。但是目前对长效品或短效品何者更易引起依赖性尚有争论。事实上，很多证据表明短效品有更易引起依赖的危险性。

综上所述作者指出：“许多病人能停止常规服用的苯并二氮草类药物，但需偶尔给药以应付困难。对该药的禁用不能解决依赖性问题的。答案应是定期的随访和反复评价，而不是禁用。”

毫无疑问，短期使用苯并二氮草类药物比巴比妥类更安全、更有效，但它们显然不是原先想像的那种灵丹妙药。可是在新一代抗焦虑药物出现之前，我们仍会抱有希望而明智地使用它们。我们所受到的多数焦虑可能真是由当今生活方式所带来的，但是即使带着对世上最美好的愿望，多数人对于生活方式改变而引起的失眠及焦虑症很难对付，二者都能使人衰弱，非药物方式的处理仍很重要。

很明显，失眠及焦虑并非全是由于单纯的现代生活方式问题所引起，几个世纪以来曾用植物制品来控制这些问题，但一百多年前人们制造的第一个合成药物——水合氯醛即是一种镇静/催眠药，也许不是偶然的事。

〔AJP《澳大利亚药理学杂志》，66（5）：335，1985（英文）〕

董玲珠译 张志林校 张紫洞审

心痛定治疗原发性高血压的临床研究

H. Gavras等（美国，波斯顿大学医学系教授）

钙通道阻滞剂目前广泛地应用于心律失常和心绞痛的治疗。在治疗过程中，许多人已观察到通常会降低血压的副作用。由于此类药可减弱平滑肌收缩力，预想可通过其外周血管扩张机制而用作抗高血压药的。

确，许多急慢性试验已指出该药在治疗高血压方面的效果。作者对仅用利尿药不能使血压降至正常的中度高血压病人，采用双盲安慰剂对照试验的方法，观察心痛定作为第二阶段治疗药物的结果。

双盲试验方法

28名高血压病人参加本试验，其中多数以前正在使用两药的治疗方案，现要他们继续应用利尿药而停用另一药。少数新确诊的病人开始应用噻嗪类。本试验包括四周单盲阶段，在此期间病人继续服用利尿药，并给予安慰剂片，日服二次，每次一片。四周末，舒张压在95~115mmHg之间的患者进入双盲阶段，即每日给药二次，每次给予一片安慰剂或20mg心痛定片。一周后，舒张压仍在90mmHg以上的患者每日给药两次，每次二个胶囊，并在次周重新检查血压反应及副作用。以后每隔二周检查一次，六周剂量不变。六周末停用实验药物。一周后做最后一次随访。在单盲阶段末（用药前）、双盲阶段末（给药期间）及第二阶段后一周（用药后）做出全面物理检查、心电图、常规细胞计数和化学分析、内分泌分析研究及尿常规分析。

由同一观察者在每周同一天相同时间测量每一患者卧位、立位心率各三次。测定血浆肾素活性（P R A）的血样至少要在行走活动三小时后再抽取；而测定儿茶酚胺的血样要在静卧30分钟后，以血管内导管抽取。用放射免疫测定法测定P R A，同时通过放射性酶促分析评价去甲肾上腺素和肾上腺素。

每一阶段采用单项 Student's t 试验比较了两组研究对象的立位平均血压（即舒张压 + 1/3收缩 - 舒张压）和心率。对每组之间的差异则用双项t试验进行分析，结果用平均值 ± S E M 表示，若 $P < 0.05$ 则为显著性差异。

结 果

最初参加试验的28名病人中，有4名在单盲阶段末中断试验，因为他们的血压仅用利尿药已降至正常。余下的24名中12名接受心痛定（A组）；12名接受安慰剂（B组）。他们年龄相似：A组 52 ± 3 ，B组 50 ± 5 。他

们治疗前、治疗期间、治疗以后的平均血压、心率、P R A、儿茶酚胺水平均加记录。显然心痛定产生了显著的血压下降作用，而且血压下降的程度明显比安慰剂组大。如果把平均血压下降10mmHg考虑为显著的临床有效反应时，12名服药者中有3名失败。相反12名安慰剂者却有4名达到临床反应。服药组12名中3名，每日给予心痛定40mg，血压降至正常，另5名用80mg降至正常，余下的4名并没有达到140/90mmHg以下。

意外的是心痛定对心率没有显著影响，而且两组之间没有差异。心痛定对P R A或儿茶酚胺水平也没有显著影响，这些激素都与血压反应没有关联，也不能用于预测。

两名安慰剂组的病人，由于血压过度升高在二周双盲阶段后，不得不中断试验。另一名由于心悸而中断试验。两名药物组的病人，因为心悸和水肿而中断试验，其中一名病人的症状与变态反应性红斑疹有关。药物组的一名病人从常规胸部X线检查发现从未怀疑的肺癌，在二周双盲阶段后中断。安慰剂组的另一名病人主诉心悸，药物组的一名病人主诉脸红和水肿，但他们的症状并不严重，两名病人都完成了此次试验。

讨 论

本临床研究发现，心痛定用作第二阶段药物治疗中度原发性高血压有效，因为它比安慰剂产生更为明显的血压下降。应用20mg或40mg的剂量给药，日服二次，一般患者耐受良好。在两组中有相当大的个体差异，强调了这类临床治疗试验需要采用双盲安慰剂对照试验。

对于高血压通常用分阶段治疗方案，一般最初用利尿药治疗（虽然近来 β -阻断剂对特定患者作为最初阶段治疗愈来愈普遍）。对于不能产生足够反应的病人，通常在第二阶段加用交感神经阻滞剂。由于多数交感神经阻滞剂都有许多副作用（例如：嗜睡、呆滞、疲劳），故已试用其它药物来代替，并

有不同程度的效果。传统的血管扩张药如肼苯达嗪、长压定，不予先给予β阻断剂，则患者耐受很差，因为可引起反射性心动过速，特别是患有冠心病的病人，因此已被降为第三阶段用药。已有报道指出心痛定比一般常用的钙拮抗剂具有更为显著的血管扩张作用，为此可以预料它能引起反射性心动过速，这在短期血液动力学研究中特别明显。然而本研究目前的资料表明，在治疗数周后，药物组与安慰剂组之间并未出现任何心率差异。从单盲安慰剂过渡到接受心痛定双盲阶段中，心率并没有增加。这一点与某些其它报告一致，后者已指出应用心痛定并不一直都会增加心率，其原因归之于经长期治疗后重新建立起来的主动脉窦压力反射。作者认为某些病人主诉的持续心悸是由于停用了以前长期使用的β阻断剂所致，这就可以解释为什么在安慰剂组和药物组出现心悸的频率相同。

本研究中的病人应用心痛定期间P R A或血浆儿茶酚胺水平始终没有变化。这些与某些报道P R A无变化是一致的，但有不同之处是升高儿茶酚胺的水平。产生这种差异

的原因可能是本研究患者的儿茶酚胺水平先前已经受到利尿药的刺激，因而未再显示出进一步变化。这点也可解释治疗前P R A值不可能预示血压对心痛定的反应。采用静息（未受刺激）P R A水平所进行的其它研究表明这两个参数之间存在一种负相关，即对低肾素的高血压患者，钙通道阻滞剂能产生更有利的血压反应。

尽管同时使用利尿药治疗，但仍有两名病人出现小腿水肿，这是此药最普遍而持久的副作用。只有一个病人出现了变态反应性的红斑痒疹，不得不中断治疗。

总之，本资料表明，通常心痛定作为第二阶段抗高血压药是有效的且耐受良好，可产生明显的降压作用，而心率无显著变化；这一特点不仅使它能适合于用作第二阶段药物，而且也使它能成为一种安全可取的第三阶段代替药物，因为它能与β阻断剂联合使用而不必担心会增加副作用。

(J Clin Pharmacol《临床药理学杂志》，25:429~432, 1985(英文))

唐美娟摘译 孙时和校 芮耀诚审

无 环 鸟 甙

国井乙彦(日本, 帝京大内科教授)

来源 无环鸟甙是由英国与美国威尔康研究所共同开发的具有嘌呤骨架的抗病毒剂，对疱疹病毒显示了较强的抗病毒作用。

由于本品只在病毒感染的细胞内受到磷酸化而激活，因而对正常细胞的毒性极低。临床上对单纯疱疹病毒及水痘、带状疱疹病毒的感染有效。

理化性状 无环鸟甙(aciclovir) 化学名为9-[(2-羟乙氧基)甲基]鸟嘌呤，化学结构如图1所示；

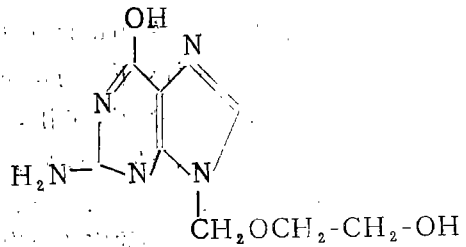


图1 无环鸟甙结构式

分子式: $C_8H_{11}N_5O_3$

分子量: 225.21

本品为白色~微黄白色的结晶性粉末，无臭、味苦，易溶于二甲亚砜，微溶于冰醋