

今年新药(1980年)

Daniel A. Hussar (美国, 费城药学和科学学院药学教授、系主任)

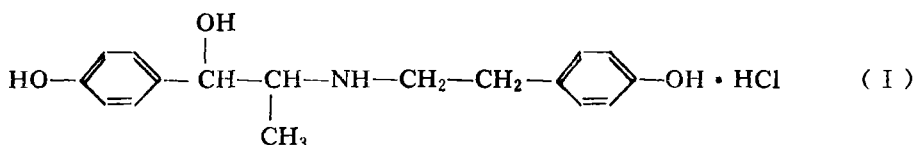
1980年上市的10种新药代表着各种各样的药物, 适用于临床疾病的范围较广。除了这些新的分子实体之外, 对前体药物(dipiveferin)也作了评论。虽然这是一个新的化学化合物, 但是服用后可转变成肾上腺素。

食品药物管理局所使用的新药划分系统, 规定数字标记“1”为任何新的分子实体, 其后的字母标记A、B或C代表一种可能的疗效等级。对某些评定为有重要治疗效果的药物规定为“A级”, 具有中等疗效的规定为“B”级, 而疗效差或无疗效的规定为“C”级。

1980年间上市的10种新药中, 有两种评定为“A”级, 三种为“B”级。这些药物能有效地用于特定的适应症, 并可作为先前已采用药物的重要代用品。虽然其它新药性质都基本类似于已经上市药物性质, 但在有选择的病情中, 某几种表现了一些优点。

本文将讨论这些新药的最重要性质, 可能时与其它已采用而活性极为相似的药物加以比较。对这些新药的讨论不准备包罗万象, 若需用更多的情报时, 应当查阅更详细的参考文献和产品资料。1980年批准的以前上市药物的新用途及新方剂亦将讨论。

1类—A药



防止早产药物盐酸羟苄羟麻黄碱(I)(Ritodrine Hydrochloride)(商品名: Yutopar, 药厂: Merrell)是获准用于处理早产的 β -拟交感神经药。早产可定义为妊娠20—36周的孕妇相隔不到10分钟发作有规则的、激烈的子宫收缩。作为 β -受体激动剂, 本品首先作用于 β_2 肾上腺素能受体, 如子宫平滑肌中的 β_2 受体。刺激这些受体可抑制子宫平滑肌的收缩, 因此服用本品的多数病人可减少子宫活动性并延长妊娠期。

在美国早产的发生率约为8%; 然而, 产期死亡的高达75%; 而全部神经性障碍婴儿中的1/2曾与早产有联系。虽然别的几种药物一直在使用, 但在美国盐酸羟苄羟麻黄碱是第一个特别批准用于治疗早产的药物, 在解决这个疑难问题方面是一个重大的进展。乙醇静脉给药已经广泛用于阻止早产; 可是比较研究中, 发现本品在延长妊娠程度上具有优越性, 而且可导致婴儿呼吸道窘迫综合症发生率的降低。

其它几种 β -肾上腺素能激动剂(苯氧丙酰胺和间羟舒喘宁)也已用来治疗某些病人的早产,尽管美国对这两个药物的这一用途未获批准;不过,应用中副作用发生率较高。因此,羟苯羟麻黄碱显然是理想的,尽管它的使用不是没有危险的。

本品禁用于妊娠不足20周的孕妇,因为这时以前药物的安全性尚未确定。同样,在分娩进行期(当子宫颈扩展大于4厘米或开全80%以上)其安全性和有效性还没有确定。一旦早产确诊和排除禁忌,就要考虑初期治疗的重要性,因为阻止分娩的成功很可能有赖于早期处理。本品静脉给药以控制急性发作,此后改用口服以防复发。

虽然本品优先兴奋 β_2 -受体,但也作用于其它 β -受体,特别是心脏,在使用中曾出现的许多不良反应就是这个原因。静脉输注几乎总是引起产妇和胎儿心率以及产妇血压与剂量有关的改变。较严重反应通常可通过减少剂量来处理,但患持续心动过速或舒张压已降低的某些病人必须中断治疗。接受本品静脉给药的病人,约有1/3的人可发生心悸,发生胸疼或胸闷和心律不齐等症则有1—2%。对先前有严重心血管疾患的病人禁用本品;如果使用时,对所有病人的心血管参数必须进行监测,即使不存在易使病人发病的病史也应检查。

长期输注应进行适当的实验室检验,因为几乎所有接受该药静脉输注的病人,其血糖和胰岛素均可暂时升高以及血钾降低。糖尿病患者和接受排钾利尿剂的病人必须密切监护。尽管不多见,但在新生儿存在着发生低血糖的可能性。

与静脉注射用途有关的其它不良反应包括:10—15%的病人有震颤、恶心、呕吐、头痛和红斑;此外,神经过敏、心烦意乱、焦虑、不适的发生率约有5%。本品口服的不良反应较少见,且不严重,这包括孕妇的心率稍有增加(发生率50%)、心悸和震颤(10—15%)、恶心和颤抖(5—8%)、皮疹(3—4%)和心律不齐(1%)。当本品与某些其它药物同时使用时也必须慎重。同皮质类甾醇联合使用出现肺水肿,并报导有一例死亡。如果发生肺水肿应停药。

若与其它拟交感神经药合并使用就可能产生过度的反应,因此给予其它拟交感神经药以前,应间隔足够的时间。还应避免同时使用 β -肾上腺素能阻断剂,因为它将对抗本品的作用。

妊娠期间任何药物的使用,首要的考虑是药物对胎儿的影响。本品经动物试验未发现对胎儿有任何损害;同时对妊娠20周的孕妇所做的研究来看,未发现增加胎儿异常的危险。如前所述,如低血糖和胎儿心率改变这样的药理反应可能出现,故应适当地监护。

盐酸羟苯羟麻黄碱安瓿(5ml)含本品50mg和片剂含本品10mg,开始静脉注射治疗,取本品150mg用500ml适当的静脉溶液稀释,制得的最后浓度为0.3mg/ml。溶液制成后应立即使用,决不可超过48小时。如果溶液变色或含有任何沉淀或微粒物质不得使用。

输注时病人应该保持左侧姿势,以减少低血压的危险,并建议采用一种控制输注装置调节每分钟液滴流速。通常开始剂量为0.1mg/分,逐渐增到有效剂量,通常在0.15~0.35mg/分之间,待子宫收缩停止后,一般持续输注至少12小时。

静脉输注治疗结束前约30分钟,可以开始维持治疗,口服10mg(1片)。头24小时通常口服剂量为每2小时10mg,此后每4—6小时10—20mg,每日总剂量不超过120mg。为了

延长妊娠的需要可继续这种治疗时间。

抗血吸虫病药

氧氨奎 Oxamniquine (商品名: Vansil, 药厂: Pfizer) 的采用, 标志着血吸虫病治疗上的一个重大进展, 在美国蠕虫感染并不常见。在大陆美国不可能得血吸虫病, 因为引起感染的血吸虫的生活周期所涉及的中间宿主 (钉螺), 在这里没有发现。然而此病可从地方病流行区 (例如波多黎加、拉丁美洲和非洲) 来的旅游者和移民者中发现, 在那些地区通过接触含有未成熟血吸虫的污染水而发病。

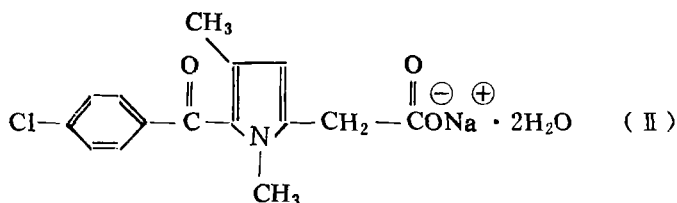
本品批准用于曼氏血吸虫病感染的各期, 包括累及肝脾的急性期和慢性期病人, 并可作为首选治疗药物。成年病人口服单剂量本品后对西半球地区寄生虫常常是有效的; 儿童应分二次给药。

虽然大多数病人对本品有较好的耐受性, 但建议饭后服用以减少副作用的发生。大约 1/3 的病人会有暂时性头晕和/或困睡, 还应提防个别病人可能参与危害性活动。极少数病例因使用本品而伴随产生癫痫样的惊厥, 因而对患有惊厥病人必须特别注意。其它不良反应包括头疼、恶心、呕吐、腹部疼痛、厌食和荨麻疹。

成人常用单剂量按每公斤体重为 12—15mg 计; 对体重 30kg 以下的儿童建议按每公斤 20mg 计算, 分成等分两次给药, 每次剂量间隔时间为 2~8 小时。本品每个胶囊含 250mg。

1类—B药

镇痛药



Zomepirac Sodium (II) (商品名: Zomax, 药厂 McNeil) 是一种需要开处方的抗炎药, 其化学结构类似甲苯酰吡咯乙酸。由于甲苯酰吡咯乙酸已经用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎, 本品作为镇痛药使用已作了评价并批准用于缓解轻微至中等严重疼痛。本品也有解热药的性质。

与先前使用的口服镇痛药相比较, 本品在镇痛强度和无成瘾性这两方面都特别明显。

本品对剧痛和慢性疼痛二种情况都有效; 临床研究指出, 本品 100mg 剂量的疗效要大于阿司匹林 650mg 或大于萘磺酸丙氧酚 100mg 与扑热息痛 650mg, 其效果相等。2 片各含 30mg 磷酸可待因的 APC。研究表明, 象手术后剧痛一类情况, 本品同注射用吗啡一样有效, 在其它需要使用麻醉性镇痛药的情况下, 本品有希望作为它的新代用品, 因此减少了诸如耐受性和成瘾性等问题的危险。对本品长期临床研究来看, 未曾观察到发生耐受性和出现戒断症状。

象别的非甾体抗炎药一样，本品可能抑制前列腺素合成而发挥作用。本品使用中所见到的某些不良反应与其它抗炎剂相类似，肠道反应报道最多。约有12%的病人出现恶心（接受短期治疗的占6%）和诸如胃肠道不适、腹泻、腹痛、消化不良、便秘、胃肠胀气和呕吐等症发生率为3~9%。消化道溃疡和胃肠道出血也有报导，特别是长期接受该药治疗的病人。如果本品用于胃肠道上端有病史的病人，治疗时必须密切监护。

据临床观察，使用本品超过6个月，发生尿道体症以及排尿困难、膀胱炎、尿频、血尿、脓尿和尿道感染等症状的大约占7%。联系对动物肾脏影响的观察以及联系临床研究血液尿素氮(BUN)和血清肌酐浓度的升高，对正在长期治疗的病人做定期肾功能检验是可取的。本品主要由肾脏排出，因此肾功能损伤的病人应该使用小剂量。

由于投予本品的病人有3—9%出现水肿和血压升高，所以凡有体液滞留、高血压或心力衰竭者必须加以注意。其它不良反应包括头晕、失眠、皮疹、荨麻疹。凡阿司匹林和其它非甾体抗炎药能引起支气管痉挛、鼻炎、荨麻疹或其它过敏性反应者禁用本品。

本品可抑制血小板功能而延长出血时间，因此确需用于患血液凝固障碍病人时必须谨慎。本品与华法令合并使用的研究证明，后者的作用未见任何改变。

据有关阿司匹林与本品联合使用的有限资料，还不足以作出这些药物合用是否优劣的结论。在这类资料未取得之前，联合治疗是不适宜的。

虽然轻微疼痛50mg就足够，但成人（本品目前尚不宜用于儿童）的常用剂量为100mg，按需要每4—6小时1次。100mg以上的单剂量不见得比100mg更有效。本品不应该随食物一起服用，因为药物的吸收速率和程度将会降低。如果使用本品出现胃肠道症状，可同时给予抗酸药（碳酸氢钠除外），因为抗酸药并不妨碍本镇痛药的生物利用度。

本品服用后30分钟内就产生显著的镇痛作用，1—2小时内达到最大镇痛效能。使用持续时间为4—6小时，对某些病人的作用也许会更长些。建议每天剂量不要超过600mg，当治疗时间超过3个月时，劝告病人每天不宜超过400mg剂量水平，因为大剂量长时间使用的安全性尚无充分的研究。本品片剂含120mg Zomepirac Sodium 二水化物，相当于100mg 游离酸(Zomepirac)。

抗病毒药

三氟胸苷 Trifuridin(商品名：Viroptic，药厂：Burroughs Wellcome)是美国即将上市而加入疱疹净和阿糖腺甙的行列的第三个抗病毒药物，局部治疗由于单纯疱疹所引起的上皮角膜炎。也就是已知的三氟胸甙和 F₃TdR，它对某些肿瘤疾患的应用也作过研究；不过对它的抗病毒活性却作过更广泛的评价，为此目的它已开始获准使用。

本品经临床试用，90%以上的患者都是有效的，特别适用于治疗原发性角膜结膜炎和由于单纯疱疹（I型和II型）所致的再发性上皮角膜炎。对于使用疱疹净未能控制感染或产生眼睛毒性或过敏的许多病人，证明使用本品是有效的，这一结果具有特别意义。本品还适用于对阿糖腺甙有抗药性的少数病人。因此，这三种药物中本品看来是最有效的并有较好的耐受性，至少与疱疹净比较是这样。

本品治疗中产生最常见的不良反应是滴眼时结膜和角膜有烧灼感和刺痛（占病人的4.6%）和眼睑浮肿（占病人的2.8%）。局部刺激通常是暂时的，极少需要停止治疗。

本品采用1%眼药水，醒时滴1滴于受感染眼角膜，每2小时1次，每天最大剂量为9滴。这个剂量给药应当持续到角膜溃疡的上皮完全形成为止（通常为7—14天）；再继续治疗7天，同时改为白天每4小时1滴，每天最小剂量为5滴。为避免增加眼睛毒性的危险，继续用药不应超过21天。

与疱疹净眼药水剂量用法相比较，本品应用次数减少（每2小时而不是每小时1次），并且夜间不需用药。疱疹净和阿糖腺甙均需采用眼膏剂，而本品则不需要。采用阿糖腺甙和疱疹净眼膏剂所减少的用药次数的优点，至少由于有些病人产生视力模糊的缺点而部分抵销。

有关本品在其它病毒感染和肿瘤疾患方面的临床研究正在继续进行，可以预料，当取得较多的经验时，其它新的适应症将会批准。

抗肿瘤药物

盐酸正定霉素 Daunorubicin Hydrochloride（商品名：Cerubidine，药厂Ives）是与阿霉素密切有关的一个抗肿瘤抗菌素。它已经被批准作为成人非淋巴白血病的缓解诱导剂，包括髓细胞性、单核细胞性和红细胞增多白血病。当它被单独使用时，40—50%的病人可完全缓解，因此对治疗上述病情，它成了唯一最有活性的药物。不过，它常常与阿糖胞甙联合使用，经临床研究这种合并用药完全缓解率可达53—65%。这种合并用药用法（有时还加上6-巯基鸟嘌呤）被许多学者认为是处理急性髓细胞性白血病的最好治疗方法。还发现在慢性髓细胞性白血病急性期采用包括正定霉素的更综合的方案是有价值的。一旦达到缓解，应当实行合适的维持方案。

同其它抗肿瘤药物一样，本品可引起严重的不良反应。为了根除白血病肿瘤细胞和导致完全缓解，通常需要对骨髓加以深度抑制。由于骨髓抑制所产生的危险性，凡先前有过药物诱导骨髓抑制的病人，不应该使用正定霉素，除非优点大于危险。

心肌毒性（包括充血性心力衰竭）是正定霉素治疗中又一个重要的并发症，而累积的剂量超过 $550\text{mg}/\text{m}^2$ 最可能发生。这种并发症可发生于治疗期间甚至在终止治疗数月后出现，可用洋地黄、利尿剂、限制钠量和卧床休息等方法处理。考虑这些反应的危害，本品给予的总剂量应把以往的或其它可导致心脏中毒的药物或有关化合物（例如阿霉素）的合并治疗考虑进去。围绕心脏接受过放射性治疗的病人也存在着较大的危险性，这些病人可能出现心脏中毒的剂量限度是比较低的，也就是 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 。虽然没有可靠的办法来预测病人是否会发急性充血性心力衰竭，不过在建议正定霉素每个疗程开始之前作心电图或/和收缩期射血量的测定还是可行的，因为这些参数的某些变化有助于识别那些处于较大危险的患者。

使用本品产生的其它不良反应包括：多数病人发生可逆性脱发，出现轻度的恶心和呕吐，有时可用止吐治疗控制，腹泻和口炎通常发生在用药后的第5—7天。口炎症状的治疗可用1%双氧水溶液与等分嗽口剂（经临床研究十六烷基吡啶对此是有效的）和水混合来漱口；还可给予一茶匙粘稠的利多卡因缓解疼痛。本品还可引起继发于白血病细胞迅速溶解的高尿酸血

症；如果出现高尿酸血症，应当监测血液尿酸浓度和实施适当的治疗。如果妊娠期间使用，本品还有致畸胎的可能并危害胎儿。

本品服用后暂时可使尿液变红，此点应预先告知病人。本品静脉给药，并且必须迅速滴注。如给药时药液漏出血管将会引起局部组织的严重坏死，因此本品不能采用肌肉或皮下途径给药。

单独使用，本品的常用剂量为 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ，每隔3—4周连用1、2、3天。如与阿糖胞甙合用时，第一疗程连用1、2天，按 $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 的剂量给药，随后疗程则连用1及2天；阿糖胞甙剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ，静脉给药，第一疗程为7天，随后疗程为5天。取得完全的缓解则需要3个疗程的诱导疗法。

本品大部分被代谢为正定霉素醇(Daunorubicinol)和其它代谢物。一个剂量约有25%以活性的形式从尿道排泄，估计40%由胆道排泄，因此肝、肾功能不全的病人应该减少剂量。

本品为小瓶装，含活性碱20mg，瓶中内容物应用4ml注射用水溶解，并缓慢振荡直至完全溶解。需要的剂量抽入含10—15ml生理盐水的注射器中，然后注入装有迅速流动的5%葡萄糖输液或生理盐水的输液管或侧管中。它不应当与其它药物合并使用。

配成的正定霉素溶液在室温下保存24小时、冰箱中保存48小时是稳定的，应避免光保存。

I 类 C 药

抗忧郁药

氯哌氧草 Amoxapine(商品名：Asendin，药厂：Lederle)是美国上市的第八个三环类抗忧郁药。化学结构归类为dibenzoxazepine衍生物，它不同于以往的三环类抗忧郁药，在它的三环核中含一个氮原子和一个氧原子，而它的侧链是含有一个哌嗪环而不是由直链组成。

本品不但适用于内源性和精神性的忧郁症，也适用于神经性或反应性忧郁症病人。它具有抗忧郁作用之外，还呈现镇静作用，可适用于由焦虑或激动所产生的忧郁症。到目前所进行的研究指出，本品发挥作用要比阿米替林和丙咪嗪快，用本品治疗4—7天就开始出现临床效果，而80%以上的病人要在二周内才见效。如果有更多的经验确证本品发挥作用较快，那么本品的优点可能超过以往使用的药物；不过，即使用此新药，在治疗效果达到以前，一个相当长的时间已过去了。因此，能迅速缓解忧郁症状的药物研究将继续成为一个重要研究目标。

本品的镇静作用对治疗某些忧郁症是会有益的，然而在另一些病人中这可能是不良作用；确实，倦睡已确认为最常见的不良反应之一，并有14%的病人出现倦睡。病人参加有潜在危险性的工作应加小心，同时应告知病人与酒精或其它中枢神经抑制药同时使用会增强抑制作用。

抗胆碱能作用——口干(14%)、便秘(12%)、视力模糊(7%)也是经常出现。尿潴留、闭角型青光眼和眼内压升高的患者必须慎用。与抗胆碱能药同时使用会导致麻痹性肠梗阻的发生。

某些病人对本品治疗出现神经肌肉的和中枢神经的效应，包括烦躁、共济失调和震颤。对有惊厥病史的患者必须特别小心。心血管反应的报导虽不多，但使用其它三环类抗抑郁药所出现的严重并发症而要求使用本品时，也要遵守适当的预防措施，特别用于心血管患者为然。

同其它三环类抗抑郁药一样，核准的氯哌氧葑的标示应注明不能与单胺氧化酶抑制剂合用，因为有多热危象和惊厥的危险。虽然在多数的情况下遵守这种禁忌是重要的，但对常规治疗方法无效的特定病人，在严密的监护下，这种合并用药可以有效地使用。

本品常用剂量为每日 200—300mg。如果需要，非卧床病人剂量可增至每日 400mg，或无惊厥病史的住院病人可增至每日 600mg。对老年病人低剂量通常是适合的。

建议单次日剂量不超过 300mg，最好临睡前服用。如果每日总剂量超过 300mg，应分次给药。本品分为 50、100、150mg 的片剂。

抗生素

去水羟基金霉素磺基水杨酸盐 Meclocycline Sulfosalicylate (商品名：Meclan, 药厂：Lan-Ortho) 是新型四环素类似物，已采用乳脂配方用于寻常痤疮的治疗。许多研究证明本品能有效地改善和消除痤疮的炎症损伤，但它与以往局部用于治疗痤疮的抗生素（即四环素、红霉素和氯洁霉素）之间的有效性还缺乏对比资料。

口服四环素曾广泛用于痤疮患者，一般认为口服四环素比局部使用更有效。据此，尽管从现有资料还不能得出确切的结论，但可以预计去水羟基金霉素局部使用比口服四环素的疗效可能要差。

抗生素局部给药的一个优点，是大大减少全身不良反应的危险。全身反应是罕见的，局部反应也很少报道。虽然皮肤刺激已有个别报道，但药物和乳脂赋形剂两者都有很好的耐受性，与某些抗生素洗剂配方比较，本品乳脂很少会引起皮肤刺痛和灼烧感。

大约 5% 的病人可出现暂时性滤泡染色，特别由于超量使用。乳脂与织物接触也可能染色。告诉病人，皮肤敷药部位当暴露于暗淡的灯光下（如某些夜总会那种灯光），可以出现荧光。为了尽量减少这种可能性，敷药可以放在晚间晚些时候或通过洗涤从皮肤上除去。

本品配成含药浓度为 1% 的乳脂出售。通常涂敷患处，每日（早、晚）2 次。许多病人在治疗的头 2 周内就开始见效。虽然每天给药 1 次也有效，但不能如此快地达到治疗效果。

抗炎药

甲氯灭酸钠 Meclofenamate Sodium (商品名：Meclomen, 药厂：Parke Davis) 是最近增加的非甾体类抗炎药物，已批准用于治疗关节炎疾患。特别适用于急性和慢性风湿性关节炎、骨关节炎，本品在缓解上述疾病的症状方面看来同阿司匹林一样有效。然而本品宜用于开始治疗，因为使用中可出现较高的胃肠道副作用发生率。

研制新抗炎药的目标之一，是找出至少和阿司匹林疗效相同并有较好耐受性的化合物。本品与阿司匹林比较，不大可能引起特种感觉的反应，尤其是耳鸣。不过，与其它多数抗炎药相比较，它的缺点是常引起胃肠道反应，特别是腹泻。据临床观察，10—33% 的病人可出现腹泻，而且约有 4% 的病人严重得需要中断治疗。恶心（伴随呕吐或不呕吐）的发生率约

占11%，10%的病人中可出现其它的胃肠道反应。发生消化道溃疡也有报道，常见于有溃疡病史的病人或曾经同时接受其它抗炎药治疗的病人。

本品所见其它不良反应包括头痛、头晕、耳鸣、皮疹、荨麻疹和水肿。对服用阿司匹林或其它非甾体抗炎药可引起的支气管痉挛、变应性鼻炎或荨麻疹的患者，建议不采用本品治疗，因为这些化合物之间可能发生交叉过敏性。

大约17%的病人在血色素和/或红细胞压积方面有所降低。虽然这在临床上通常无重要意义，但如果怀疑有贫血，那么这些检验数值和临床症状应当严密监测。研究表明，大约4%病人血清转氨酶和硷性磷酸酯酶有升高。

本品和其它有选择的药物合用问题已经进行了研究。以便弄清哪些治疗方案有利于治疗风湿性关节炎，或可能的不良药物相互作用。本品与金盐或甾体抗炎药合用，有利于风湿性关节炎的治疗。与阿司匹林同时使用，尚未观察到类似的有利作用。实际上，阿司匹林可降低本品的血浆浓度，因此最好避免这两药物的联合使用。本品能增强华法令的作用，因此这些药物必须合用时，应当减少华法令的剂量。

本品常用剂量每日为200—400mg，分成三或四等分服用。当出现胃肠道症状时，同饭或牛奶一起服用，可以减少这些症状，抗酸药不会影响本品的吸收。

一些病人在治疗初期的几天内就见效，而另一些病人用药数周也未达到圆满的治疗效果。即使不能及时发生疗效，由于不良反应的危险性较高，最好不超过每日400mg的最大推荐量。

本品胶囊含量相当于甲氯灭酸50或100mg。

维生素D类似物

骨化二醇 Calcifediol(商品名: Calderol, 药厂: Upjohn)为25-羟基胆骨化醇结晶性一水化合物，亦即熟知的25-羟基维生素D₃，25-HCC、25-OHCC和25-OHD₃。

为了取得与维生素D使用有关的临床疗效，胆骨化醇(维生素D₃)必须首先转变成25-羟基胆骨化醇(骨化二醇)，它是维生素D₃的主要转运形式，而且很容易从血清中监测到。骨化二醇本身具有维生素D的内在活性，但它还要转变成1,25-二羟基胆骨化醇，后者是一个有力的活性代谢物，能促进来自骨中钙的吸收和增强肠道钙的吸收。

骨化二醇适用于治疗正在进行肾透析的患者与慢性肾衰竭有关的代谢性骨病。本品作用持续时间比1,25-羟基胆骨化醇较长，因此认为它的这个性质结合其药效较弱的特点，比使用1,25-二羟基胆骨化醇更能稳定控制血钙。另外，许多研究认为，骨化二醇在维持正常骨的内环境稳定起着重要作用。同1,25-二羟基胆骨化醇相比缺点是，如果肾脏不能以通常的速度把骨化二醇转变成1,25-二羟基胆骨化醇，那么就不能获得充分的治疗效果。

除了用骨化二醇或1,25-二羟基胆骨化醇以外，进行透析的病人还应该接受碳酸铝凝胶或氢氧化铝凝胶的治疗，以控制血磷浓度。

本品使用中产生的不良反应同摄入过量的维生素D所见到的不良反应是类似的，主要与高血钙症的发生有关。早期症状包括虚弱、头痛、恶心、肌肉疼痛和骨疼痛；接着出现多尿、厌食、应激性、体重下降、瘙痒、血胆甾醇过高、高血压及心律不齐等症状。应该定期测定

血钙、磷和碱性磷酸酯酶以及24小时小便中的钙和磷。在调整剂量的初期应该至少每周测定一次血钙，而血钙和血磷的乘积（Ca×P）不应超过70。

因有过度的反应的危險，在用本品治疗期间不应给予维生素D和其它衍生物，应该告誡病人不要使用可能影响药物疗效的非处方药物（例如含维生素D的多种维生素制剂或钙的补充品），还应劝告病人遵守有关饮食、钙的补充和磷酸盐结合剂使用等医嘱的重要性。

对使用洋地黄的病人给予本品必须慎重，因为高血钙症的发展可突然发生心律不齐。同消胆胺或降脂2号树脂合用也应该严密监测，因为这些药物可以降低脂溶性维生素的吸收。初步证实使用抗惊厥药可影响某些病人对本品的需要。

本品治疗要取得成功，病人每天从食物来源或从额外补充的钙中摄入充分的钙量是主要的。

本品的推荐开始剂量为每周300—350μg，按每日1次或隔日1次的规定给药。如果需要可间隔四周再增加剂量。多数病人每日剂量50—100μg或隔日100—200μg即见效。血钙浓度正常的病人隔日给予20μg就可见效。本品为20—50μg胶囊包装。

局部用甾体化合物

特戊酸氯氟吐龙 Clacortolone Pivalate(商品名：Cloderm, 药厂：Ortho)是新近增加的局部用甾体化合物，除了末端为特戊酸盐基团外，结构中含氟和氯两个取代基，证明它具有与以往使用的药物类似的抗炎、止痒和血管收缩作用的特性。

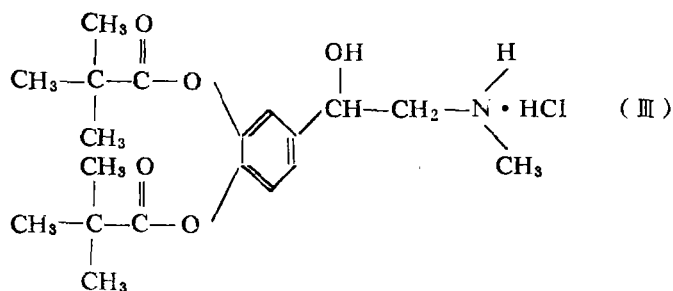
本品适用于缓解皮质酮反应的皮肤病的炎症，如特应性皮炎、接触性皮炎、皮脂溢性皮炎。比较研究表明，本品同醋酸肤轻松与丙酮缩去炎的疗效相同，本品并不见得更有效。

如别的局部用甾体化合物一样，本品通常有很好的耐受性，虽然某些病人可出现灼烧、搔痒、刺痛、干燥、痤疮样疹、浅色素沉着等症状。采用封闭敷裹时最可能出现不良反应。

治疗牛皮癣，本品可用于维持治疗，它可归类为中效甾体化合物，对牛皮癣的初期治疗最好使用高效药剂。

本品现用乳脂配方，含药浓度为0.1%，使用专门的水溶性润滑基质制成。每日3次，少量涂于患部。大多数病人于2周内见效，而许多病人在4—7天见效。

前体药物（青光眼用药）



Dipiveferin hydrochloride III(商品名：Popine, 药厂：Allergan)称为前体药物，是由肾上腺素和特戊酸所形成的双酯化合物。本文虽将本品看成是一个新药，但对眼睛给药以后所

转变成的药物（肾上腺素）多年来一直用于青光眼的治疗。本品比肾上腺素更具有亲脂性，因而能更好地渗入前房。在眼内它被酶水解成肾上腺素。这个前体药物释放系统发生的原理，给肾上腺素的疗效提供了一个更有效的途径，同时由于前体药物提高了吸收作用，只需要少量药物就可取得疗效，因此副作用发生率就比通常的肾上腺素疗法要低。

控制慢性开角型青光眼的眼内压是本品的主要适应症。它也为初期应用别的药物而未能取得一定疗效的青光眼患者增加了治疗方法。

0.1% 本品眼药水一日 2 次滴眼，其疗效略差于 2% 肾上腺素眼药水一日 2 次，而与 2% 毛果芸香硷一日 4 次相当。

本品最常见的副作用为灼烧/刺痛（6% 发生率），据报道约有 2% 的病人由于畏光、眩目和对光敏感而感不适。本品刺激性比 1% 盐酸或酒石酸肾上腺素眼药水要小。研究有肾上腺素不耐性病史的患者，发现其中 3% 的病人对本品表现出不耐性，而 55% 则对肾上腺素再次出现不耐性。

如肾上腺素一样，本品禁用于闭角型青光眼，并应考虑有可能出现类似肾上腺素所引起的其它作用。

本品为 0.1% 的眼溶液，用法为每 12 小时 1 滴，滴眼后 30 分钟内发生作用，大约 1 小时产生最大作用。

新适应症和新配方

除前面介绍的新治疗药物外，某些以往使用的药物增加了新适应症和/或以新配方形式上市也获批准。现将其中最有价值的简述如下：

甲氧苄胺嘧啶 (TMP) 在美国已使用多年，但它只是与磺胺甲基异恶唑 (SMZ) 配伍使用。现在，它已介绍作为一个单独的药物（商品名：Proloprim，药厂：Burroughs-Wellcom；商品名：Trimplex，药厂：Roche）用于治疗非并发尿路感染的初期发作，这种感染是由大肠杆菌、奇异变形菌、肺炎杆菌的易感菌株和肠细菌菌株所引起。本品为 100mg 片剂。

头孢唑啉钠 Cefazolin Sodium（商品名：Ancef，药厂：SK&F）批准的适应症种数有很大的扩大。这是由于它准用于正进行手术的病人术前预防，因其手术部位被污染或可能被污染（例如阴道子宫切除术的高危险性病人），以及用于手术部位感染而存在严重危险的外科病人（例如心脏手术）的术前预防。

硫酸庆大霉素最近已经以鞘内注射的剂型上市，直接给药进入中枢神经系统脑脊髓液腔，治疗由于易感染的假单胞菌属细菌所引起的严重中枢神经系统的感染，这个新配方可用来作为对肌注和静注庆大霉素的辅助治疗。本品为 2ml 安瓿，每 ml 含 2mg。

1980 年下半年，食品药品监督管理局批准盐酸甲硝哒唑 Metronidazole Hydrochloride（商品名：Flagyl-IV，药厂：Searle）注射剂上市，用于治疗厌氧菌感染。本品作为口服给药治疗滴虫性阴道炎和阿米巴病的首选药物已经用了多年。现在本品给抗厌氧菌感染这一有限的抗生素增添了一个有效的药物。对其它药物有点抗药性的某些细菌（例如脆弱拟杆菌）也是有效的。本品采用静脉滴注给药。

除了新药——氯甲烯土霉素已经讨论外, 先前采用的两个抗生素现在以局部用剂型上市, 用于治疗普通痤疮。红霉素局部用溶液已用商品名 Staticin (药厂: Westwood) 出售, 含抗生素浓度为1.5%, 以55%乙醇、丙二醇、Laureth-4和香料作赋形剂。氯洁霉素磷酸盐(商品名: Cleo-cin T, 药厂: Upjohn) 也采用了局部用溶液(含1%相当量氯洁霉素), 药物溶解于异丙醇(50%)、丙二醇和水的溶剂中。虽然氯洁霉素磷酸盐是无活性的, 但皮肤上的磷酸酯酶能把此酯分解成氯洁霉素碱基。

洗必太葡萄糖酸盐 Chlorhexidine Gluconate 杀菌洗手液(商品名: Hibistat, 药厂: Stuart) 是含0.5%活性成分无色液体。此溶液适合医务人员在下列情况下使用: 手是清洁的但需要消毒, 或当常规洗手不方便或不合乎需要。其它上市的洗必太配方有抗菌皮肤清洁剂(Hibiclens)和术前用皮肤酊(Hibitane)。

抗炎剂甲氧萘丙酸 Naproxen (商品名: Naprosyn, 药厂: Syntex) 现已批准用于治疗骨关节炎和风湿性关节炎。本品也准用于缓解轻微至中等程度的疼痛和原发性痛经。Syntex 已采用另一新的配方(Anaprox), 此包薄膜片剂含甲氧萘丙酸钠275mg (相当于250mg 甲氧萘甲酸), 它对这些新的适应症正起着改善作用。

苯氧苯丙酸钙 Fenopfen Calcium (商品名: Nalfon, 药厂: Dista) 也是目前用于缓解轻微至中等程度疼痛的另一个抗炎剂。其200-mg 处方(Nalfon-200 胶囊)的采用, 是随同药物的新适应症一起批准的。

甲腈咪胺 Cimetidine (商品名: Tagamet, 药厂: SK&F) 用于预防十二指肠溃疡的复发, 因此用途进一步扩大。经研究证明, 十二指肠溃疡的复发率从50%以上降至约15%, 现在甲腈咪胺特别适用于可能需要外科手术治疗的十二指肠溃疡病人以及外科手术可能造成比平常危险更大而患者并发症的病人。200mg 片剂已采用于维持治疗(就寝时服2片)。盐酸甲腈咪胺液体剂型每5ml 含相当于300mg 甲腈咪胺, 也已经上市发售。

两种抗精神病药的新剂型, 可使这些药物在应用中具有更大的灵活性。盐酸克塞平除了口服(胶囊及口服浓缩物), 现在还采用了肌肉注射剂(50mg 克塞平碱基/ml)。盐酸吗啡酮(商品名: Moban, 药厂: Endo) 已采用口服浓缩物配方, 每ml 含20mg。

炔羟雄烯异恶唑 Danazol (商品名: Danocrine, 药厂: Winthrop) 自1976年以来一直用来治疗子宫内膜异位症, 现在批准了一个新的重要适应症, 用来治疗纤维囊性乳房瘤, 它是治疗这种病的第一个专用药物。乳房良性瘤最常见, 至少要占30~50岁全部妇女的15—20%。

溴麦角环肽 Bromocriptine (商品名: Parlodel, 药厂: Sandoz) 于1978年开始采用, 用于治疗因催乳激素升高而发生的闭经/溢乳。现已批准用来预防产后泌乳。其作用是抑制催乳激素的释放(后者是刺激和维持母乳产生的主要因素)。

上述讨论的新药, 包括了一些具有独特用处的药物, 可用于常难处理的病情。不过, 要想获得最佳的有效性和安全性, 尚须透彻熟悉它们的局限性、不良反应和它们的适应症。此外, 必须十分注意, 采用最适当的剂量, 并随后在全部治疗中对反应加以监护。

预防疟疾新方案

F. W. H. M. Merkus (荷兰, 阿姆斯特丹大学生物药剂学教授)

当去地方病流行地区旅游的时候, 对于预防疟疾采用何种最佳治疗的问题, 各专家之间存在着不同的意见。有关疟疾预防药物应用的争论资料的一个典型例子, 可以在近期的《英国医学杂志》上查阅到。

自从我们发表了关于“疟疾预防”评论以后, 又有了新的更好的资料, 因此可使我们对疟疾的化学预防提出最新建议。

在列出附有药物的国家名单之前, 提出几点总的说明会有好处的。

(一) 采用氯胍和氯喹预防疟疾应该从动身那天开始用药。凡西达(乙胺嘧啶 25mg 和周效磺胺 500mg—译者注)可在动身前1—2周就开始用药, 以检测有何不良副作用。不论采取何种防治方法, 在离开疟疾流行地区之后还应继续用药 4 周。

(二) 制剂和剂量。成人剂量如下:

氯胍(百乐君), 每天100mg;

氯喹(按碱基算), 每周300mg;

乙胺嘧啶 25mg 和周效磺胺 500mg (凡西达), 每周 1 片。

对于磺胺过敏的病人, 马罗匹林[Maloprim; 乙胺嘧啶12.5mg 和氨苯砒100mg]可作为代替品, 每周 1 片。

1岁以下儿童— $\frac{1}{4}$ 剂量; 1—5岁儿童— $\frac{1}{2}$ 剂量; 6—12岁儿童— $\frac{3}{4}$ 剂量。

(三) 妊娠和化学预防法

许多专家认为应用抗疟药比妊娠期间患疟疾安全些。包装说明书通常载有警告一项内容(例如凡西达就有)。Woodruff 等人曾推荐马罗匹林取代凡西达用于妊娠期和对磺胺有过敏的患者, 但根据《医学通讯》(Medical Letter)的建议, 孕妇不应该服用乙胺嘧啶, 因此马罗匹林不可能是一个真正的代替品。

唯一的“代替品”却是在马罗匹林中的长效磺胺已经由氨苯砒所代替。虽然妊娠期中磺胺药的安全使用尚未确定, 但乙胺嘧啶如同其它的叶酸拮抗剂一样, 都是不安全的。就我们所知, 妊娠期间服用氨苯砒是否安全仍然有待解决。

表 1 列了许多疟疾危险地区, 并附有化学预防方法的荐推意见, 这是根据荷兰中央卫生监督署(传染病处)和 Woodruff 等人的建议编制。