

透皮吸收硝酸甘油贴膏

Curry S.H. (美国, 佛罗里达大学药学院临床药物动力学教研室)

透皮吸收的硝酸甘油贴膏出现在美国市场约有五年, 尽管许多医生和病人乐意接受这种具有“高技术工艺”的药物释放剂型, 但这种药物治疗心绞痛的效果尚有很多问题。现列举几点如下:

1. 硝酸甘油的释放速率是否足以缓解心绞痛? 贴膏的临床效果如何?
2. 贴膏的释放速率与其他剂型相比较如何?
3. 透皮给予硝酸甘油是否会产生耐受性?
4. 心绞痛是否需要24小时治疗?
5. 为何医生和病人如此乐意接受这种贴膏?

我们试对这些问题作出有用的解释。

通过实际测定释放速率及血清药物浓度来评价释放度和药物疗效, 并将结果与人体效果研究相比较。近年来对释放率的研究, 确定了10mg/日贴膏能释放10mg/日的要求即足够。因此, 有关产品均按此要求制造; 这些无疑是生产的进步。单剂量硝酸甘油给药在24小时内血浆浓度相当稳定, 再次确定了生产厂家的要求。然而, 个别人的血浆浓度波动范围很大。原因至今不明。可能是由于每天处置动力学变化的结果, 与硝酸甘油从贴膏中不规则的释放无关, 这种波动性与临床关系不大。

硝酸甘油软膏释放硝酸甘油的总量是10mg/日贴膏释放量的2~4倍(按说明书应用), 因此, 获得的平均血浆甘油浓度也是每日10mg贴膏所提供的血浆浓度的2~4倍。为了配合软膏的释放率, 2~4倍10mg/日的贴膏是需要的。无疑, 软膏与贴膏的临床效果是相等的, 不过只是贴膏

与软膏的相对价格比约为10:1。

硝酸甘油软膏的临床疗效约在十年以前就已确定了, 相比之下, 贴膏的疗效却值得怀疑。在过去的两年中, 有关这个专题论文发表约15篇。少数研究支持疗效的要求。有一种见解认为在研究中应用高剂量时(>75mg/日)疗效更可能出现, 这就补充了药物释放率的研究。可是, 另外一种重要倾向认为即使药物24小时内血液尚可检出, 也不能在24小时内持续有效。这就引起了耐受性的问题。

耐受性可以认为是持续用药时出现的疗效下降或消失。耐受性可分两种类型, 生理学的和药物动力学的。药物动力学的耐受性是指持续服用药物时药物浓度的减少; 它是药物消除速率随时间增加的结果。但硝酸甘油尚未证明出现这种现象。生理学的耐受性是一个适应的过程, 即使药物浓度保持, 但组织的反应性也丧失。

硝酸甘油会出现生理性的耐受性是有证据的。当24小时周期内透皮吸收硝酸甘油时, 最初由于硝酸甘油所获得的收缩压下降10点就会消失。这证明耐受性可以出现。因此, 当持续使用透皮吸收的贴膏, 耐受性的发展就成了有待解决的问题(与舌下或透皮吸收给药相比)。许多事例证明这个问题的回答是肯定的。

如果耐受性被认为是一个问题, 那么它将成为影响硝酸甘油贴膏使用的主要因素。应用软膏将很少或没有这种影响, 因为这种产品每隔24小时的间歇治疗常出现三个较宽的峰。然而由于存在药物的耐受性, 所以持续24小时的贴膏治疗证明是不恰当的。

事实上, 24小时持续治疗通常不大需

要。运动能引起心绞痛，夜间休息时心绞痛也会发生。对任何病人两种情况都可能发生。但如果某一病人单纯因运动才会引起心绞痛，那么在夜间就无需治疗。如果一个病人仅在夜间发病，那他白天就不需治疗。因此在每24小时期间内大多数病人实际仅需8~16小时的治疗。在8~16小时的必需治疗之后拿掉贴膏，这些病人的耐受性就不会发生。这个有趣的可能性值得重视。

最后一个是医生和病人广泛的接受贴膏而不顾学术上的相反意见。这个问题的根源似乎在于该药物的性质及能否治病。有些临床医生曾谈论过，除非硝酸甘油治疗的病人宁愿忍受硝酸甘油引起的头痛而不顾心绞痛的痛觉，否则他们不会把心绞痛放在首位。这一说明即承认了安慰剂的效应。假定安慰剂反应者对贴膏有效；他们甚至对贴膏的美观和化妆性表现特殊的兴趣，那么贴膏

的费用相当高也许就是由于这个缘故。此外，无疑有些心绞痛患者仅需低剂量的硝酸甘油就有效。

不过这就使得多数重要的病人似乎需要超过15mg/日，如果不应用多次剂量的贴膏就不能满足他们对硝酸甘油的需要量。这类病人明显需要较便宜而具有较大面积和较快释药速率的贴膏。

目前得到的数据提出了一个有关治疗心绞痛的透皮硝酸甘油贴膏有效性的严重问题。医生、研究者、生产者及食品药物管理局正在寻找对这些问题的答案，同时对这些雅致而昂贵的剂型做不适当的应用提出疑问。

[Clinical Pharmacy 《临床药理学》，
4 (4) : 453, 1985 (英文)]

张丹杰译 陈刚校 张紫洞审

第三代头孢菌素概述

Gould, I. M. 等

第三代头孢菌素对 β -内酰胺酶尤其是大肠杆菌产生的 β -内酰胺酶具有很高的稳定性，从而对大部分大肠杆菌具有显著疗效，对绿脓杆菌有中等到良好的疗效。遗憾的是数量众多而正在增长的新头孢菌素的功过评价，主要是根据大量体外试验和积累的药理学资料，缺乏临床试验的比较。据认为是由于这些试验需要大量患者，且这类抗生素具有相似性质而难以分析之故。

作为一类抗生素在治疗和预防严重败血症时，如何确定它们的地位呢？大量使用氨基噻肟头孢菌素（Cefotaxime）、噻甲羟肟头孢菌素（Ceftazidime）和羧氧酰胺头孢菌素（Latamoxef）的临床经验表明：它们都是作为广谱抗生素而推入市场取代氨基甙类抗生素，其它头孢菌素如去甲噻

肟头孢菌素（Ceftizoxime）已用了将近一年，而氨基三嗪头孢菌素（Ceftriaxone）和硫唑甲氧头孢菌素（Cefotetan）亦会很快被采用。

第三代头孢菌素系超广谱抗生素，但也有一些重要缺点，它们对常见的革兰氏阴性菌的作用增强，而对医院较少发现的感染如不动大肠杆菌和一些不常见的假单胞菌属感染作用较差。所有第三代头孢菌素对革兰氏阳性菌的活性较低，对肠球菌和李士德菌属无效。此外它们对葡萄球菌与肺炎球菌仅有中度活性如羧氧酰胺头孢菌素。对厌氧菌的作用与早期头孢菌素比较仅有中度增强，而且没有一个优于噻吩甲氧头孢菌素（Cefoxitin）。它们对许多厌氧性球菌类杆菌以及某些梭状芽孢杆菌是相对耐药。