

· 药物评价 ·

奥曲肽的药效学药动学和治疗学研究

Battershill PE, ClissoLd SP (新西兰ADIS药物情报服务中心)

衣淑珍译 张紫洞校

一、提 要

奥曲肽(Octreotide)为一生长抑素类似物。与内源性生长抑素一样,它对垂体前叶生长激素、促甲状腺激素和胃肠胰腺等内分泌系统肽类的释放都有强力的抑制作用,但与其它外源性生长抑素不同,它没有作用时间短,必需静脉给药及输注后激素反射性分泌增多等缺点。

临床研究表明奥曲肽可有效地治疗肢端肥大症和促甲状腺激素瘤。对比试验表明本品对肢端肥大症的疗效显著优于溴隐亭,对类癌综合症的疗效也显著优于现有疗法,并很可能逆转危及生命的类癌危象。对能分泌血管活性肠肽的肿瘤患者,其肿瘤常已转移,并对现有的解除症状的治疗无效,试验表明本品可作为有效的首选药。对为数不多的高分泌性腹泻,包括与艾滋病有关的隐孢子虫(Cryptosporidium)性的腹泻以及有小肠瘘患者的治疗表明,本品可有效地减少粪便及瘘的排泄。但其长期效果还需设计更周密的临床试验来确证。同样本品用于其它疾病如由于胰岛细胞增殖所致的新生儿低血糖、活动性胰腺炎、胰岛素依赖性糖尿病、饭后低血压以及胃切除后综合症等已得到了令人鼓舞的初步结果,但仍需更多试验来确定本品对上述疾病的治疗作用。

总之本品耐受性良好,最常见的反应为注射部位疼痛和胃肠道症状如腹部痉挛、恶心、肿胀、气胀、腹泻和脂肪痢,一般随时间延长而减轻。另外本品与内源性生长抑素

一样,还可能导致胆石病,这可能是改变脂肪吸收或是由于降低胆囊的运动性的缘故。

因此本品在治疗与肽过度产生和分泌有关的各种病理生理病状方面成为一类与传统疗法不同的新药物。本品在治疗肢端肥大症、促甲状腺瘤、类癌综合症、产生具血管活性肠肽的肿瘤以及对传统治疗无效或疗效不佳的严重分泌性腹泻等疾病比现有疗法有显著优点。

二、药效学特性

奥曲肽是天然生长抑素的长效合成肽类似物。可抑制脑垂体前叶生长激素和促甲状腺激素的分泌,还抑制由胃肠胰腺内分泌系统释放的各种肽类激素。胰高血糖素、肠抑胃肽、胰多肽和胃动素对奥曲肽的抑制作用最敏感,而对促胃液素则影响最小。

许多动物模型证实本品对酶的降解作用高度耐受,并对生长激素分泌的抑制比对胰岛素分泌的抑制更具有较强的选择性。本品对健康受试者可暂时升高饭后血糖,作用温和,可能与饭后抑制胰岛素释放有关。这种抑制作用似乎压倒其它作用(即抑制胰高血糖素及延迟营养吸收等)可能改善葡萄糖的耐受性。

对肢端肥大症患者的研究证明,本品对生长激素的分泌可产生较强而持久的抑制作用,与对正常健康人的作用相似。虽然有证据表明较大剂量(100 μ g)可使抑制作用延长,但似乎50 μ g的本品即可产生最大的作用。另外当本品抑制作用消失后,未观察到

生长激素分泌的反射性增加。对肢端肥大症单剂量研究明确表明本品对生长激素的抑制作用显著大于溴隐亭。而且对单独使用本品和溴隐亭无效的患者,二者合用可显著抑制生长激素的释放。

对类癌瘤患者,本品可显著改善其面部潮红和腹泻症状,同时5-羟色胺水平也显著下降。此类病人尿中5-羟基吲哚乙酸的减少与本品呈剂量相关性。本品显著抑制饭后胰多肽、肠抑胃肽及胰岛素的释放,与已报告健康志愿者的早期发现一致。

产生血管活性肠肽肿瘤的患者服用本品后,分泌性腹泻立即得到控制,并且使平均血浆血管活性肠肽浓度显著降低,但仍明显高于正常上限值。这种症状缓解与激素释放之间仍然存在的非一致现象,可能是因为用奥曲肽治疗期间血液中有较多量的生物活性较少的血管活性肠肽。

肠灌注研究结果表明,本品可诱导性在体液中增加及从空肠和回肠吸收的电解质,可能是由于本品对肠液、胰液和电解质转运的直接作用,或可能是由于减少肿瘤组织释放血管活性肠肽和其它肽类的辅助作用。对胰高血糖素瘤患者的短期研究证明,本品可显著降低已升高的高血糖素浓度并迅速改善与肿瘤有关的坏死性迁徙红斑。同样,胃瘤患者服用本品后,血浆促胃液素水平和基础产酸量迅速受到抑制,通常能回到正常范围内。有胰岛素瘤的低血糖患者服用单剂量后,症状持续改善,血浆葡萄糖水平显著升高,但血中胰岛素浓度的变化却高低不一。

三、药物动力学

目前仍需要设计更精密、包括更多志愿者和患者的研究来更好地理解本品的药物动力学特征,已发表的文献表明本品皮下注射后,可快速完全地被吸收,达峰浓度在30 min和1h之间。峰血浆浓度和血液时间曲线下面积与本品静脉和皮下用药剂量的增加呈

正比例。

静脉注射后,用二室模型计算健康志愿者本品的表观分布容积为18.1至30.4 L。

初步报告认为本品广泛在肝脏代谢的,健康受试者肝摄取率为30~40%。从尿中可回收的原型药物有11%,粪便中2.0%以下。大多数研究表明本品血浆消除半衰期为72至113min,全身清除率约为11.4L/h。由于没有肝脏病患者的药物动力学数据,而此类病人的重要消除途径是肝脏代谢,故本品应谨慎使用。

四、治疗试验

由于垂体瘤和肠神经内分泌瘤少见,因此已发表的文献大部分都只涉及具有各种综合症的少数病人的病例报告,所以对其研究结果的阐明就应该谨慎,因为从这些病例中得出结论的方法学是有困难的。

用安慰剂对照的短期研究,皮下注射本品50~100 μ g,每天3次,5名肢端肥大症患者中有效地降低4人的血浆生长激素水平,但只有基础生长激素水平最低的患者作用持续长。的确,长期用药对基础血浆生长激素水平相当低(15 μ g/L)的患者更有效。许多长期非对比性研究表明,本品1500 μ g/d给药27日以上,对肢端肥大症有效,可改善其临床指征和症状,抑制循环中的somatomedin C和24h平均生长激素水平,并且约有30~50%的患者观察到垂体瘤大小稍有减少(20至30%)。短期对比试验证明,本品降低生长激素的水平比溴隐亭更快更强,二者合用可有效地控制两者单独使用无效的患者血浆生长激素水平。这些发现在长期(12个月)的对比性研究中也得到了确证。

对甲状腺瘤病人非对比性研究表明,本品100~1500 μ g/d用药可有效地控制促甲状腺激素诱导的甲亢达16个月之久(由血清促甲状腺激素和 α -亚单位分泌减少评价的)。

类癌综合症患者用本品100~600 μ g/d,持续18个月,症状如面部潮红和/或腹泻明

确改善, 24h尿的5-羟基吲哚乙酸排泄也减少(判断疾病活性程度的客观标准)。另外, 数例病例报告也证明静脉或动脉内给药可及时逆转潜在致命性的类癌象。

许多非对比性研究报道, 患有分泌血管活性肠肽的肿瘤患者用本品50~1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗38个月, 腹泻症状显著并立即减轻。大多数患者在症状迅速改善的同时, 血浆的血管活性肠肽浓度也显著降低, 不过这些效果是暂时的, 尽管剂量增加到1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。此外本品还可改善此类患者的电解质和水的平衡, 常常不需口服或静脉补充液体和电解质。重要的是由于解除了大量不可控制腹泻的社会干扰, 本品大大地改善了此类患者的生活质量。

许多有关迁移性生长激素释放激素分泌瘤患者的病例报告表明, 本品100~500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 用药12个月可有效地降低血浆生长激素释放激素和生长激素水平, 同时症状(如多汗、疲劳和感觉异常)也明显改善。胰高血糖素瘤患者用本品50~450 $\mu\text{g}/\text{d}$ 治疗30个月, 通常皮疹迅速消失, 升高的血浆胰高血糖素也降低, 继续使用本品皮疹可随剂量的增加而复发。同样绝大多数促胃液素瘤患者用本品剂量达1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 可使基本症状得到改善, 而血浆促胃液素和胃酸分泌均受到抑制。有一项研究使两名患者的雷尼替丁剂量减少25~50%。但当停用本品治疗后, 许多研究者都观察到严重的反跳性高促胃液素血症。

对症治疗胰岛素瘤患者疗效评价研究的数据表明, 本品100~1500 $\mu\text{g}/\text{d}$ 用药15个月可使大多数血浆胰岛素水平中度升高(<50 mu/L)的患者的血浆葡萄糖浓度增加。某些患者虽然胰岛素浓度仍很高, 但症状常得到持续改善。然而胰岛素浓度高度增加(>100 mu/L)的患者, 结果则不理想, 低血糖现象没有改善, 或是加重。

一随机双盲交叉研究表明, 术后小肠癌

患者本品225~300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 较安慰剂显著减少粪排出量, 而其它比较研究表明皮下给予本品400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 至少与静脉生长抑素治疗外部胰腺癌患者同样有效。严重顽固性分泌性腹泻病例报告证明本品600 $\mu\text{g}/\text{d}$ 用药1~9个月较基础值显著减少粪便及回肠造口术的排出量, 有些情况还可停止静脉营养。此外有少数病例报告表明, 本品(通常600~900 $\mu\text{g}/\text{d}$)用药8个月, 大大减少与艾滋病有关的隐孢子虫性腹泻患者粪便量及频度。

虽然上述结果令人鼓舞, 但是对本品治疗其它疾病如上部胃肠道出血、由胰岛细胞增殖症引起的新生儿低血糖、活动性胰腺炎、胰岛素依赖性糖尿病、饭后低血压和胃切除后综合症的临床评价都还属于初步性质。关于本品对上述疾病治疗的有效性尚要进一步研究以得出肯定结论。

五、不良反应

总之至今为止, 所有研究中本品都是耐受性良好, 虽然病人数目相当少。最常见不良反应有注射部位疼痛及胃肠道症状如腹部痛性痉挛、恶心、肿胀、气胀、腹泻和脂肪痢。此类症状随时间延长而减轻, 本品避免在餐时服用可缓解胃肠道症状。

本品可抑制胰岛素和胰高血糖素的释放, 这有可能显著影响糖血症的代谢控制。有2例长期使用本品治疗的患者由于发现II型糖尿病, 则必需加用口服降血糖药物。而且, 对于正服用控制低血糖发作的药物的患者, 使用本品一定要谨慎, 胰岛素瘤患者使用本品偶尔会使低血糖加剧, 因此对此类患者应严密监测。

六、剂量与用法

本品剂量需视个体情况调整以满足特殊需要。通常治疗开始是每天两次, 50 $\mu\text{g}/\text{次}$, 在两餐之间皮下给药, 然后逐渐增加剂量, 直到获得最佳效果。与肢端肥大症和胃肠胰腺系统的内分泌肿瘤有关的临床指征和症状, 往往皮下给予本品100~480 $\mu\text{g}/\text{d}$ 分为

2或3次,即能生效,虽然某些患者需增大剂量至1500 μ g/d。若患者对本品敏感性逐渐减弱,则应根据患者症状谨慎地逐渐增加本品剂量,而不是根据奥曲肽对肿瘤激素分泌

的抑制作用调整。

[Drugs《药物》,38(5):558-702,1989
(英文)]

抗真菌治疗中的咪唑和三唑类化合物

鞠佃文 李永福译 周廷森 张钧校

摘要:真菌感染包括从皮肤、粘膜的体表真菌病到可以致死的严重的机会感染。用于抗真菌感染的化学药物包括很多局部的或全身的咪唑和三唑类化合物可供选择。本文比较对照了这些药物的药理和治疗用途。并重点讨论了这些药物的作用机制,药物动力学、临床研究和不良反应。

表1例举了很多局部的或全身的具有抗真菌治疗效果的咪唑和三唑类(康唑类)。我们的目的是比较和对照在真菌感染中这些康唑类药物药理学和治疗用途。

表1 美国上市的咪唑和三唑类抗真菌药

药 物	给 药 途 径	剂 型
N-取代咪唑类		
克霉唑	局部	霜剂,洗剂,溶液,粉剂,阴道霜剂和片剂,口服锭剂
咪康唑	静注,局部	霜剂,洗剂,粉剂,气雾剂,阴道霜剂和栓剂,注射液
益康唑	局部	霜剂
酮康唑	口服,局部	霜剂,口服片剂,混悬剂
肟康唑	局部	霜剂
布康唑	局部	阴道霜剂
噻康唑	局部	阴道油膏剂
氨基三唑类		
奈康唑	局部	阴道霜剂和栓剂
伊康唑	口服	研究中
氟康唑	口服,静注	研究中

一、真菌学

能感染人体的致病真菌是指以丝状霉菌或单细胞酵母形式存在的一类真核生物。二性真菌(即荚膜组织胞浆菌和皮肤芽生菌)在自然界作为霉菌生长,但使宿主感染后变成酵母。真菌感染最好按身体感染部位分类(表2)。机会感染主要发生于免疫受抑制的宿主身上,因而需要更强的治疗方法。非机会真菌(主要病原体可以在免疫功能正常的宿主身上引起疾病。但有些真菌感染,发生于受损害的宿主身上时,如获得性免疫缺乏综合症(AIDS)患者的组织胞浆菌病,这些患者会有独特的临床综合症。抗真菌的敏感性试验尚未标准化,因此在临床实践中体外敏感性或耐受性的测定使应用受到限制。关于分类、发病机理和真菌感染免疫学方面的进一步讨论,读者可参阅Kobayashi和Medoff 1989年的综述。

表2 真菌病的临床分类

感 染 部 位	举 例
体表	最外层的皮肤和毛发 马拉色霉菌病
皮肤	较深表皮和指甲 皮肤真菌病
皮下	真皮和皮下组织 孢子丝菌病
全身性	四肢至内脏器官
机会性	念珠菌病,囊球菌病,曲菌病,毛霉菌病
非机会性	组织胞浆菌病,酵母菌病,球孢子菌病