

国外已有许多制品出售,日本现尚无这种出售品。成人高卡输液中微量元素的必需添加量,如表7所示。表中所列的添加值为维持量或预防量。

表7 成人高卡输液中微量元素的必需添加量 (mg/日)

元 素	Dudrick (1971)	shils (1972)	Hull (1974)	Wretlinr (1972)	Jacobson (1977)	Jeejeelhoy (1976)	冈 田 (1977)
Fe	1.4	1.0		3.9	0.5	1.8	2.0
Zn	2.8	2 ~ 4	0.2	1.4	3.0	3.0	3.9
Cu	1.54	1.0	0.11	0.3	0.1	1.6	0.3
Mn	2.8	1 ~ 2	0.2	2.3		2.0	1.1
I		0.07~0.14	0.075	0.13		0.12	0.13
F		1 ~ 2		0.9			
Cr		0.15			0.05	0.02	
Se					0.03	0.12	
Mo					0.02		
Co					.09μg		

(3) 硒缺乏症

由高卡输液引起的硒缺乏症的报告很多,最初报告的是中国的克山病。以前认为这种疾病是一种慢性一氧化碳中毒,但由于发生地食物中硒含量和患者血液中硒量皆低,而且给居民服用硒加以预防后,硒缺乏症的发生即大大减少,因此称它为硒缺乏症。症状为因心肌异常而形成的心力衰竭和心律不齐,心脏肥大等。

再有,癌死亡率同硒摄取量和血清硒量成负相关的报告较多,值得注意。对于大肠癌、乳癌、前列腺癌、直肠癌、白血病等几乎所有的癌,硒低的人易发生。

对动物致癌实验和自然生癌动物的观察,同时给予硒生癌率皆降低,这种期望的硒的药理效果,是今后的研究主题。但对上述硒的中毒危险性也应充分考虑。

〔《药学》, 25(6): 568~573, 1989(日文)〕

血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂 治疗充血性心力衰竭的血液动力学作用

M. S. Nieminen (芬兰赫尔辛基大学心血管实验室)

刘晋华译 张 钧校

目前对充血性心力衰竭 (CHF) 尚缺乏现存的最佳治疗方法, 尽管洋地黄类和利尿剂的标准疗法是有效的, 但其副作用的发生率较高, 且许多患者对这些药物有耐药作用。已有报道, ACE抑制剂治疗CHF是有较好的疗效, 而且这类抑制剂正在迅速与洋地黄类和利尿剂一起成为选择用药。

虽然硫甲丙脯酸是首先商品化的现有可使用的抑制剂, 在治疗CHF方面是有效的药物, 但发现它有许多不良反应, 如药疹、味觉障碍和蛋白尿, 这些副作用主要是由于药物结构中的巯基所致。因此, 为避免这些可能副作用开发了没有巯基的ACE抑制剂, 这一类中新型的ACE抑制剂就是喹那普利

(guinapril)。

许多临床研究证实, 喹那普利对中度至重度高血压患者的降压作用是安全的和有效的, 它的血液动力学作用亦作了研究, 其结果也是很有希望的。例如, Holt及其同事们研究了喹那普利对15例顽固性充血性心力衰竭患者的短期的血液动力学作用, 口服喹那普利5mg后, 平均动脉压(MAP)和全身血管阻力(SVR)明显降低, 同时伴有心脏指数(CI)和心搏容量指数(SVI)的增加。

本文报告讨论了近期进行的两项血液动力学实验, 目的是确定在重度CHF患者治疗中的安全有效的喹那普利口服剂量。

材料与方 法

患者人数

确诊为重度CHF(纽约心脏学会〔NYHA〕Ⅲ或Ⅳ级)18岁以上的住院患者, 性别、种族不限(分娩期妇女除外), 为符合本研究条件的受试者。有下列情况者除外: CHF的急性代偿机能障碍, 临床上显著的肝肾功能不全而致血液动力学状态迅速变化的, 显著的主动脉狭窄或二尖瓣疾病, 受试开始前3个月曾出现过心肌梗塞, 收缩压大于180mmHg或舒张压大于100mmHg, 以及用其它药物易于治疗的CHF者。

参与受试的共为11名住院患者, 白人、男性、平均年龄为44.7岁(32~65岁)。并证明, 全部病人对近期或以往的重度CHF的治疗方法均无明显效果。11名患者中6名按NYHA分类为Ⅲ级, 其余为Ⅳ级, 5名CHF患者的病因为充血性心肌病, 另6名为心肌梗塞(参见表1)。

设计研究

首先在欧洲临床中心对11名男性受试者开创了口服喹那普利单一剂量、逐渐增大剂量的公开标示评价, 用低于预期的口服治疗剂量开始, 逐步增加剂量, 同时在不断的安全监测下, 直至观察到疗效出现为止。然后

表1 患者特征

年龄(岁)	
平均	44.7
范围	32~65
NYHA 分类	
Ⅲ	6
Ⅳ	5
CHF 病因	
充血性心肌病	5
缺血性心脏病	6

* 11人均均为白人

测定治疗作用持续时间和喹那普利的血浆浓度。

在服用喹那普利之前, 应进一步确定每名患者血液动力学测定值的稳定性, 然后给予或2.5mg或5mg的喹那普利, 在此基础上, 以5mg各剂量级递增, 直至观察到血液动力学的改善, 出现不耐药迹象或达到20mg的最大剂量为止。

对突击口服剂量显示血液动力学反应后, 11名全体受试者将在同一临床中心进入16周的多剂量试验(长期治疗阶段)。在此项试验中, 每名病人的剂量方案均可依据病人对单一剂量治疗的反应用量和时间来决定, 喹那普利剂量方案可从5mg/d每日一次到30mg/d, 每日三次, 每次10mg范围内变动。

表2概括了喹那普利二个研究阶段的剂量安排。在整个试验中, 允许采用同时给予洋地黄和利尿剂的固定方案, 被认为必需的或对病人有利的以及不会干扰该研究一些其它药物, 调查者也可与临床监护人磋商酌定给予, 最常用的药物是速尿(有10名患者应用)和地高辛(有9名患者应用)。

疗效评价

喹那普利的治疗效果可以通过测定下列血液动力学的变化来评价: 心脏速率(HR)右房压力(RAP), 心输出量(CO), 肺毛细血管楔压(PCWP), 收缩压(SBP)

表2 每种喹那普利剂量的应用人数

	2.5mg/d	5.0mg/d	10mg/d	15mg/d	20mg/d	30mg/d
突击治疗	5	11	6	0	0	0
长期治疗*	0	1	5	4	0	1

*长期治疗时,最常用剂量为10~15mg/d,分剂量。

和舒张压 (DBP), 这些测量值可以计算出发作作用指数 (SWI), 肺血管阻力 (PVR), 全身血管阻力 (SVR) 和心脏指数 (CI)。平均动脉压、全身血管阻力、心脏输出及肺毛细血管楔压的百分率变化是规定疗效的主要标准。

在长期给药中的长期疗效可通过下列几方面来确定: 血液动力学量值的不断改善、物理检查所评估充血性心力衰竭的改善、以及所增加运动耐受量 (如通过限定症状的自行车试验测定)。

血液动力学测量值

让病人进入心脏护理病室, 并通过内颈静脉采用经皮下插入的导流热稀释法导管行右心导管插入术。这可直接测得肺动脉压 (PAP)、RAP和PCWP, 使用同一导管采用热稀释法操作又可测定Co。通过套状血压计还可直接记录MAP。

在突击给药期间, 在适当位置用插管休息30min后即可测定血液动力学基础值, 该值确定后, 给予喹那普利。然后在服药后6h内, 每间隔1h重复测量一次。

如果血液动力学变化较小或维持时间短暂, 可待全部血液动力学测量值恢复到给药前的水平之后, 再给予更高的剂量。如果血液动力学的改善数值明显和持续时间较长, 可重复测定直至全部变量都恢复到给药前水平。在此期间, 可根据观察到的作用持续时间所提示的服药间隔, 重复给予相同剂量的喹那普利。认为合适可继续进行血液动力学监测, 即可靠的血液动力学数值不能再达到为止。

多种剂量的16周试验结束时评价了各项

血液动力学变量, 并将其结果与那些基础值 (即口服单剂量喹那普利之前) 作了对照。

统计学方法

对基础值和给药后6个观察期的各期 (即间隔1h最多达6h) 中的每一剂量水平的各个血液动力学变量都计算了平均标准差和平均标准误, 由基础值平均变化连同它的标准差和标准误一起与基础值采用双侧配对t检验法比较: $p \leq 0.05$ 认为有显著意义。

多种配对t检验的总体显著性水平未进行对照, 因为显著性水平只显示来自基础值的变化强度而不提供与对照治疗组相关的有效性方面的资料。

结 果

血液动力学的影响

在突击给药后, 临床上HR, MAP, PCWP和SVR显著下降与此同时CO明显增加 (表3)。长期治疗后, 亦有相似的变化 (表4)。在给予2.5、5和10mg突击口服喹那普利后, 1h内大多数的血液动力学变量显示有利的变化, 而突击口服后3h内全部12种变量均显示有利的改变, 通常在突击给药4h后, 出现最大的平均百分数变化。

有利于比较给药前后血液动力学平均值的配对的t检验揭示了有些改变达到 $p \leq 0.05$ 的显著水平, 接受口服单剂量5mg喹那普利的患者尤其明显。然而, 由于少数患者在各个时间点上的数据是被估计的, 故这些发现尚不能算是最后定论。尽管如此, 口服喹那普利5mg单剂量患者出现的平均最大百分比方面的改变, 在这项研究中所观察到的

平均最大百分比变化一般比得上Holt及其同事所作的报道。

所有受试者除一例只能采用限定的PCWP数值的患者外,每个病人在CI增加的同时均伴有PCWP的降低,有一例除外,对该例患者来说,唯一有限的PCWP数据是可以利用的。CI与PCWP之间的正相关关系提示了心肌功能的改善。

使用啞那普利5mg/d~30mg/d,一日1~3次给药,经16周的长期治疗后,除MAP和PAP外,所有血液动力学变量与基础值相比较呈持续有利的变化,12项血液动力学变量中的8项变化均为显著($P \leq 0.05$),而HR, MAP, SWI和PVR变化均不显著。

在16周长期治疗结束时, RAP、PAP、PCWP、SWI、SVR和PVR的平均百分比变化都较单剂量给药后所观察到的最大百分比变化要大,这些发现表明,用啞那普利突击治疗显效的重度充血性心力衰竭的病人再进行长期口服治疗可产生持久的疗效。

运动试验

在16周的长期治疗结束时,对其运动实验数据作了分析。10名可评价的患者的自行车运动的持续时间较原基础值平均增加了1.08min(+10.7%)。在些病人在总的工作负荷方面能承受12.67W(+20.6%), $p \leq 0.05$ 。在最后运动阶段,工作负荷平均增长4.6W(+6.2%)。

表3 啞那普利突击治疗后血液动力学变化一览表

血液动力学变量	2.5mg		5mg		10mg	
	基础值 (n=2~4)	平均最大 百分数变化	基础值 (n=4~10)	平均最大 百分数变化	基础值 (n=4~6)	平均最大 百分数变化
HR (beats/min)	89.00	-7.6%	88.70	-7.4% ^a	87.00	-3.8%
MAP (mmHg)	91.50	-11.7%	84.22	-9.8% ^a	82.00	-9.8%
RAP (mmHg)	12.50	-28.0%	9.25	-14.4%	10.00	+16.7%
PCW (mmHg)	28.67	-29.1%	28.33	-21.7% ^a	28.17	-18.5% ^a
CO (L/min)	4.15	+18.6%	3.53	+29.5%	3.70	+24.3%
CI (L/min/m ²)	1.77	+33.9%	1.78	+33.7% ^a	1.92	+26.0% ^b
SVI (ml/m ² /beat)	19.97	+49.2%	21.06	+36.9%	21.26	+28.7%
SWI (gm/m ²)	24.70	+37.8%	24.62	15.6%	25.67	+14.4% ^b
SVR (dyns/Cm ⁻⁵)	2,241.25	-37.0%	1,882.13	-27.2%	1,761.50	-28.7% ^b
PVR (dyns/cm ⁻⁵)	411.75	-41.8%	328.4	-35.9% ^a	238.50	-58.3% ^b
SBP Pulmonary (mmHg)	65.50	-16.8%	62.10	-11.8% ^a	60.33	-10.9% ^a
DBP Pulmonary (mmHg)	39.00	-34.0%	30.60	-15.6% ^a	28.83	-15.3%

a. 在一个时间点的平均值和平均基础之间差异的个体试验是显著的 ($P \leq 0.05$)。

b. 由于例数太少 ($n \leq 2$), 因此一个时间点的平均值和平均基础值之间差异的个体试验未能进行。

充血性心力衰竭的症状

长期治疗结束时,有关综合症的严重性和持续时间与如呼吸急促、呼吸困难、虚弱、疲劳和水肿都有所减轻。在10名可评价的病人中有8名呼吸急促和呼吸困难者获得了改善;治疗前7名病人中5名主诉有水肿的,

症状减轻或消失;10名可评价的病人中有5名比在治疗开始时疲劳感明显减轻,有5名每日活动量有所增加。

按NYHA标准确定为充血性心力衰竭的10名患者,其中6例症状减轻,而其余4例维持原样。

14

噻那普利长期治疗后血液动力学效应一览表

血液动力学变量	平均基线值	据基础值的平均百分数变化
HR (beat/min)	87.78	-7.0%
MAP (mmHg)	84.78	+11.2%
RAP (mmHg)	10.40	-57.7% ^a
PCMP (mmHg)	30.00	-28.3% ^a
CO (L/min)	3.06	+26.1% ^a
CI (L/min/m ²)	1.56	+29.5% ^a
SVI (ml/m ² /beat)	18.57	+34.2% ^a
SWI (gm/m ²)	21.67	+35.4%
SVR (dyns/cm ⁵)	2,164.88	-17.3% ^a
PVR (dyns/cm ⁵)	389.00	-27.3%
SBP, Pulmonary (mmHg)	62.33	-36.9% ^a
DBP, Pulmonary (mmHg)	23.67	-17.8% ^a

a. 16周时平均值与平均基础值间个体差异为显著 ($p \leq 0.05$)

临床试验值

长期治疗结束后分析其临床试验值, 5名患者的血清肌酸酐水平高于正常值, 而这些增长值中仅有一例可被认为有临床显著性的可能。

另一名患者每日给予噻那普利5mg, 分二次服, 其碱性磷酸酯酶从基础值212IU/l. 上升到316IU/l (正常值为60~275IU/l)。

在试验中, 2名患者的血清谷一草转氨酶 (SGOT) 有所升高。一名患者的SGOT水平在51天时为109IU/l (正常值应低于40IU/l)。但在第122天时又降至32IU/l。另一名患者的SGOT值在第26天时为87IU/l。在第119天也降低到60IU/l。这2名患者所出现的SGOT值上升不认为有何临床重要性。

通常, 充血性心力衰竭的病人可见SGOT和胆红素的水平升高, 这是由于继发性地使肝脏血流和肝脏充盈受到损害所致的。不认为噻那普利对这些患者的肝功能有不良影响。

不良后果

突击治疗期间, 未报告过与噻那普利治疗有关的不良后果, 在这些受试者中亦无咳

嗽症状。而在长期治疗期间, 据11名患者中9名的材料报道, 总共有17种不良反应, 在这些不良反应中, 调查者认为有6种是轻度的, 5种是中度的, 其余被认为是严重的, 但与噻那普利的治疗无关, 其严重性未详细说明。

认为只有4种不良反应与噻那普利的治疗有关, 腹泻 (1例患者) 食欲增加 (1例患者) 失眠 (1例患者)、高血钾 (1名患者)。

患者中断治疗

因突击治疗期间没有一名患者而中断的, 在长期治疗阶段仅有一例因不顺从而中断治疗。

讨 论

11例重度充血性心力衰竭患者在口服单剂量噻那普利(2.5mg、5mg和10mg)后, 血液动力学的各变量达到了有利的变化, 口服该药2.5mg所达到作用与口服5mg的作用相类似, 除一例外所有患者的PCWP和CI均显示令人满意的变化, 提示了左心室功能的改善, 而心率或血压则没有明显的临床改变。

用噻那普利突击治疗阶段达到的血液动力学的正效反应, 以MAP的最小变化持续长

期治疗16周以上。除HR、MAR、SWI和PVR外对所有的这些变量来说,平均变化的各项检验与基础值的差异是显著的($p \leq 0.05$)。

喹那普利奏效迅速,在口服单剂量1h内血液动力学就产生有益的变化。在给药后4h内可观察到主要变量(如MAP、PCWP、CO和SVR)显示最大改善,这些发现提示喹那普利对血液动力学效应较依那普利所报道的起效更快,依那普利在给药后4~6小时才达到其峰值。

长期治疗后出现的血液动力学变化一般相同于或优于突击治疗后的那些变化,说明喹那普利长期口服治疗后可产生持久而有效的血液动力学改变。给药剂量的差异性提示,喹那普利应当被滴定,以便获得最佳给药剂量。11名患者中的9名每日总剂量维持在10~15mg。

在运动耐受力方面亦可见到改善,运动工作负荷显著增加($p \leq 0.05$),在运动最后阶段的工作负荷及运动的持续时间上都有所增加。这些变化带来了充血性心力衰竭症

状(如呼吸急促、疲劳和水肿)的严重程度和发病次数的降低,10名受试者中有6名其NYHA分类得以改变,其余4名仍维持原来水平。

在整个研究中,喹那普利治疗有很好的耐受性。实验中仅有一例患者由于不服从治疗方案而中断治疗。在喹那普利口服单剂量治疗中未见不良反应,而长期治疗中发现有17起不良反应,其中仅有2例认为是严重的,但与喹那普利的治疗无关。

结 论

此项研究结果证明,口服单剂量喹那普利(2.5、5和10mg/d,每日1~3次)可获得有利的血液动力学变量的变化,同时也证明了该药物对充血性心力衰竭治疗的潜在有效性。此外对口服单剂量治疗显效的患者进行长期口服治疗(5~30mg/d,每日1~3次)将会产生持久的良好效果,这些发现与Holt及其同事的报道是一致的。

[J Cardiovasc Pharmacol,《心血管药理学杂志》,15(2):S36~39,1990(英文)]

三种唑类抗真菌药——酮康唑、伊康唑和氟康唑

解放军总医院皮肤科 虞瑞尧

随着医学的发展临床上大量应用广谱抗生素、皮质类固醇激素;恶性肿瘤病人大量应用抗肿瘤药;脏器移植病人、自家免疫性疾病病人大量应用免疫抑制剂以及世界上出现了获得性免疫缺陷综合症—艾滋病使真菌病的发病率显著地增长,由于深部真菌病发病率的剧增,促进了抗深部真菌病药物的研制。1903年用于临床的碘化钾只对孢子丝菌病有效,1957年应用于临床的两性霉素B必须静脉滴注,有许多麻烦的毒副作用,又难于通过血脑屏障,使其应用受到了限制。

1963年应用于临床上的氟胞嘧啶由于抗菌谱窄,只对念珠菌、隐球菌,着色真菌有效,而且极易发生耐药性因之较少应用。为此仍需寻找更新的抗真菌药。理想的抗真菌药应具备以下5个条件:1.广谱抗真菌,既能抗浅部真菌,又能抗深部真菌;2.口服或静滴吸收快,利用率高;3.能分布到各器官和组织中去,有较高的血脑屏障通透性;4.相对低毒或无毒;5.较少发生耐药性,特别不应发生原发性耐药。

唑类(Azoles)抗真菌药的基本结构为