

- [14] 向明珠等. 中华内分泌代谢杂志, 1986, 2(4): 222
- [15] 向明珠等. 中华内分泌代谢杂志, 1990, 6(2): 111
- [16] 舒昌达摘. 国外医学(内科学分册), 1976, 3(3): 143
- [17] 施丽民等. 药学报, 1983, 18(6): 16
- [18] 山东省人民医院主编. 实用妇产科学, 第1版. 济南: 山东科学技术出版社, 1979, 381
- [19] HS J LK.G. A. a J Psychiatry, 1984, 14 (10): 1260
- [20] Skinner GRB. Lancet, 1983, (8344): 288
- [21] 渡边贤; 他. 诊疗の新药, 1986, 23(5): 924
- [22] Reinberg A et al. Clin Pharmacok, 19982, 7(5): 401
- [23] 郭建兰等. 药学通报, 1987, 22(9): 230
- [24] 高桥伸忠; 他. 临床精神医学, 1979, 79(7): 855
- [25] Derry PJ et al. Acta Psychiatry Scand, 1984, 69(6): 528.

1991 年美国上市新药(二)

苗 红 泽 张 钧 校

三、治疗慢性肉芽肿的药物

γ -1b 干扰素 (Interferon gamma-1b)

γ -1b 干扰素是将在美国上市的第一个 γ 干扰素, 销售的三种 α 干扰素—— α -2a 干扰素 (Roferon A)、 α -2b 干扰素 (Intron A) 和 α -n3 干扰素 (Alferon N) 用于治疗毛细胞白血病、与爱滋病有关的卡波济氏肉瘤、外生殖器疣及慢性非甲型、非乙型/非丙型肝炎等疾病。虽然 γ -1b 干扰素具有 α 干扰素的某些性质, 但它还表现出不同于其它药物的作用, γ -1b 干扰素与 α 干扰素最重要的区别是 γ -1b 干扰素具有免疫调节作用, 包括较强的激活吞噬细胞作用。

γ -1b 干扰素是重组 DNA 产品, 用于降低慢性肉芽肿引起的严重感染率和感染程度。慢性肉芽肿是以巨噬细胞氧化代谢缺陷为特征的少见的遗传性疾病, 其后果是出现严重且反复感染以及炎症反应, 通常见于婴幼儿, 并可导致儿童死亡。

患慢性肉芽肿的病人, 其巨噬细胞仍正常地吞噬微生物, 然而不能有效地杀死微生物, 因为吞噬细胞产生对微生物细胞具有毒性的超氧化物及其它氧的中间体的能力受到损害。 γ -1b 干扰素可增强巨噬细胞的功能, 包括提高超氧化物水平并增加对金黄色葡萄

球菌的杀伤, 临床研究中, 它可使慢性肉芽肿病人的严重感染率降低 67%, 使病人住院治疗的总时间缩短 67%, 使发生严重感染病人的平均住院时间减少 33%, 因此, γ -1b 干扰素代表了治疗该病的一个重大突破。

同时正在研究 γ -1b 干扰素对恶性黑瘤、小细胞肺癌, 烧伤和创伤引起的感染。特应性皮炎及艾滋病人的卡氏肺囊虫肺炎 (与喷他脲合用) 的治疗作用, 不过, 目前这些都还不是其标明的适应症。

最常见的不良反应是“感冒样”的症状, 如发热、头痛、寒战、疲劳和肌痛。一半以上的病人可有一种或几种这些不良反应。继续治疗症状可能减轻, 睡前用药可使某些症状减至最小, 扑热息痛可预防或减轻发热和头痛, 某些症状如发热和寒战可加重某些其它疾病, 先前有心脏病的病人, 包括局部缺血、充血性心衰或心律失常, 应慎用 γ -1b 干扰素。

其它不良反应有疹 (17%), 注射部位红斑或触痛 (14%)。恶心 (10%)、呕吐 (13%), 大剂量可出现头昏、步态失调、精神不振。如有癫痫或 CNS 功能损伤, 应密切监测。据报道, 大剂量还可出现可逆性中性粒细胞减少和肝酶升高, 如有髓抑制或还服用其它髓

抑制剂, 应慎用。为避免可能出现的问题, 建议除监测慢性肉芽肿病人所需的常规试验外, 应在治疗开始前及治疗期间每隔 3 个月进行血液学试验, 血液化学 (包括肾、肝功能试验) 和尿液分析。

动物试验表明, γ -1b 干扰素使肝微粒体细胞色素 P-450 的浓度降低, 这表明会减少所同时给予的那些通过这条途径代谢的药物的代谢。

γ -1b 干扰素为皮下给药, 体表面积 $>0.5\text{m}^2$, 推荐剂量为 $50\text{ug}/\text{m}^2$ (150 万单位/ m^2); 体表面积 $\leq 0.5\text{m}^2$, 则推荐剂量为 $1.5\text{ug}/\text{kg}/\text{次}$, 每周注射三次 (如一、二、五), 最佳注射部位为左、右三角肌和前肌, 对 1 岁以下儿童的有效性和安全性尚未建立。

供应的 γ -1b 干扰素注射液为 100ug (300 万单位), 每瓶 0.5ml , 不含防腐剂, 用后剩余药液应丢弃。

四、抗原虫药

盐酸依氟鸟氨酸 (Eflornithine hydrochloride)

盐酸依氟鸟氨酸是抗原虫药, 其化学名为 2-(二氟甲基)-Dl-鸟氨酸单盐酸盐单水合物 (DFMO), 用于冈比亚布氏锥虫感染 (非洲锥虫病或冈比亚锥虫病) 脑膜脑炎期的治疗, 这是一种由采采蝇叮咬传播的致命的寄生虫感染。

尽管在美国每年的锥虫病通常少于 10 例 (大多为长期暴露在非洲地方病区域的旅行者), 这种感染在许多非洲国家甚为普遍, 据报道, 非洲每年约有 20,000 例。

冈比亚锥虫病晚期的特征是精神和身体的极度昏睡, 震颤、最后昏迷、死亡。曾用美拉肿醇治疗, 但它可能引起严重的不良反应, 甚至是致命。依氟鸟氨酸是一个重要的替代药物, 它抑制鸟氨酸脱羧酶, 干扰了在细胞分裂和分化中起重要作用的多胺的生物合成。

对依氟鸟氨酸在卡氏肺囊虫肺炎的治疗和使肿瘤消退方面可能起的作用也进行了评

价, 不过, 目前这些都不是其标明的适应症。

本品最常见的不良反应是骨髓抑制, 导致贫血 (55%)、白细胞减少 (37%) 和血小板病。开始治疗前应进行血液学检查, 治疗期间每周 2 次, 以后每周至少 1 次直至病人的血象状态回复至基准线。

其它不良反应有癫痫发作 (8%)、腹泻 (9%) 和呕吐 (5%), 尽管在治疗锥虫病方面没有听力损害的报道, 但其它报道指出该不良反应约占病人的 5%。

静脉给药后, 约 80% 的依氟鸟氨酸在 24h 内以原形排出, 肾功能损伤者应减少剂量。

推荐剂量为 $100\text{mg}/\text{kg}$, 每隔 6h 输注一次, 共 14d 最少应连续输注 45min, 输注本品期间不能静脉给予其它药物。

本品含盐酸依氟鸟氨酸一水合物 $200\text{mg}/\text{ml}$, 浓缩液为高渗溶液, 输注前必须用灭菌注射用水稀释, 每瓶含浓缩液 100ml, 每 25ml 分别注入 4 个含有 100 ml 注射用水的静脉稀释液袋中, 稀释后浓度为 $40\text{mg}/\text{ml}$ (125ml 含药 500 mg), 必须在稀释后 24 h 内使用。

五、抗高血压药物 ACE 抑制剂

1. 盐酸倍那普利 (Benazepril hydrochloride)

盐酸倍那普利几乎完全经肝将其酯解代谢为 benazeprilat, 它具有比母体化合物更强的 ACE 抑制活性。倍那普利的吸收度至少为 37%, 主要由肾清除, 同时非肾排泄约占 benazeprilat 排泄的 12%。

最常见的不良反应有头痛 (5%)、眩晕 (3%)、疲劳 (3%)、咳嗽 (2%) 和恶心 (1%), 其中只有咳嗽的发生率明显高于安慰剂, 其它的不良反应有高血钾 (1%)、体位性低血压 (0.3%) 和血管水肿 (0.5%)。

对不服用利尿剂的病人, 推荐初始剂量为 10mg , 每日一次, 通常每日维持剂量为 $20\sim 40\text{mg}$, 一次或分两次服用。每日 80mg 可增加效应, 但经受此剂量常受到限制。对不能停服利尿剂及肌酐清除率小于 $30\text{ml}/$

min/1.73 m² (血清肌酐 > 3mg/ml) 的病人, 推荐初始剂量为 5mg, 每日一次。

本品片剂有 5mg、10mg、20mg 和 40mg 四种含量。

2. 福辛普利钠 (Fosinopril sodium)

福辛普利钠经酯酶水解为其药理活性形式——福辛普利拉 (Fosinoprilat), 福辛普利吸收缓慢, 口服绝对吸收度平均为 36%, 吸收剂量约有一半由尿排泄, 其余通过粪便排泄。

最常见的不良反应有头痛 (3%)、咳嗽 (2%)、眩晕 (2%)、腹泻 (3%)、疲劳 (2%)、恶心或呕吐 (1%) 及性功能障碍 (1%), 其中只有咳嗽、眩晕、恶心或呕吐的发生率高于安慰剂。其它不良反应有高血钾 (3%)、直立性低血压 (0.3%) 和血管水肿。

母乳中可检测出福辛普利拉, 因此, 建议哺乳妇女不要服用。由于蚁酸可减少本品的吸收, 因此两种药物应分开服用, 间隔时间至少 2h。

推荐初始剂量为 10mg, 每日一次, 可单独服用也可与利尿剂同服, 每日维持剂量为 20~40mg, 有些病人对每日 80mg 有进一步效应, 某些病人每日服用一次, 其抗高血压作用可降低至服药间隔期末。如谷值效应不能满足需要 (约在服药后 24h), 应考虑将一日剂量分次服用。

肾功能损害者可服用常用剂量, 因肝胆消除可部分补偿肾清除的降低, 本品是 7 个 ACE 抑制中唯一无需考虑因肾功能损害而要减少剂量的药物。

片剂有 10mg 和 20mg 两种含量。

3. 盐酸奎那普利 (Quinapril hydrochloride)

盐酸奎那普利迅速脱酯化为其主要活性代谢物——奎那普利拉 (Quinaprilat)。其 ACE 抑制活性为母体药物的三倍, 虽然奎那普利的 ACE 抑制作用比其它 ACE 抑制剂更强, 但其药理效应主要是奎那普利拉的作用, 奎那普利/奎那普利拉的抗高血压疗效与其

它 ACE 抑制剂相似。

本品的吸收度为 60%, 吸收的药物及其代谢物主要由肾消除, 尽管它从血浆很快消除, 但作用时间相对较长, 这可能是因为它与组织 ACE 的结合力强, 抑制作用延长, ACE 抑制与组织 ACE 亲和力的不同可影响这类药物不良反应的发生率, 不过, 在这方面奎那普利或其它 ACE 抑制剂是否具有优势, 资料尚不足。

常见不良反应有头痛 (6%)、眩晕 (4%)、疲劳 (3%)、咳嗽 (2%)、恶心或呕吐 (1%) 及腹痛 (1%), 头痛、恶心或呕吐的发生率低于安慰剂, 其它不良反应有高血钾 (2%)、晕厥 (0.4%) 及血管水肿 (0.1%)。

一位在卡托普利治疗期间发生中性粒细胞减少的病人, 在奎那普利治疗期间发生粒细胞缺乏症。

奎那普利与四环素同用, 抗生素的吸收可减少 28%~37%, 可能由于奎那普利片含镁量高, 如果给在用四环素或其它与镁有相互作用的药物 (如氟喹诺酮类) 的病人用奎那普利, 则两药给药间隔时间尽可能延长。

食物可延缓奎那普利的吸收, 但不影响其吸收度, 但食物的成分可影响吸收度, 高脂肪食物能使奎那普利的吸收速度和吸收度降低 (约 25%~30%), 尽管多数病人不可能发生奎那普利—食物相互作用, 进餐时不应给药。

对不服用利尿剂的病人, 推荐初始剂量为 10mg, 每日一次, 每日维持剂量为 20~30mg, 一次或分两次服用; 对须服用利尿剂或肌酐清除率为 30~60ml/min, 则推荐剂量为 5mg, 每日一次; 如肌酐清除率为 10~30ml/min, 推荐剂量为 2.5mg, 每日一次。

本品片剂有 5mg、10mg、20mg 和 40mg 四种含量。

4. 雷米普利 (Ramipril)

雷米普利几乎完全酯解为其活性二酸代谢物——雷米普利拉 (Ramiprilat), 其 ACE 抑制活性约为母体化合物的 6 倍。本品的吸

收度为 50%~60%，60% 的药物及其代谢产物由尿消除，约 40% 通过粪便排泄，它通过抑制循环和组织 ACE 活性而起作用。

最常见的不良反应有头痛 (5%)、眩晕 (2%) 和疲劳 (2%)，仅疲劳的发生率高于安慰剂，其它不良反应有恶心或呕吐 (1%)、高血钾 (1%)、症状性低血压 (0.5%) 及血管水肿 (0.3%)，雷米普利的安慰剂对照试验是在认识到 ACE 抑制剂的使用与咳嗽的相关性之前进行的，大约 1% 的病人因咳嗽而需停药。

尽管单剂量研究中，母乳中未检测到本品及其代谢物，但建议哺乳母亲不要服用本品，因为多剂量给药在母乳中可产生一定浓度的药物。

对不服用利尿剂的病人，推荐初始剂量为 2.5mg，每日一次，每日维持剂量为 2.5mg~20mg，一次或分两次服用；对正在服用利尿剂或肌酐清除率 $< 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (血清肌酐 $> 2.5 \text{ mg/dl}$) 的病人，推荐初始剂量为 1.25mg，每日一次。

本品胶囊有 1.25mg、2.5mg、5mg 和 10mg 四种含量。

六、 α 阻断剂

多沙唑嗪甲磺酸盐 (Doxazosin mesylate)

多沙唑嗪甲磺酸盐是在美国上市的第三个 α 肾上腺素能阻断剂，另两个是哌唑嗪 (Minipress) 和特拉唑嗪 (Hytrin)。本品作用于外周脉管系统以降低全身血管阻力及血压，可治疗高血压。正如其它 α_1 肾上腺素能阻断剂一样，本品降低直立性血压比仰卧性血压更有效，可有效地降低所有病人的血压，而某些药物如 β 阻断剂对老年及黑人患者效果较差。

本品可单独使用也可与利尿剂或 β 阻断剂合用，与 ACE 抑制剂或钙通道阻断剂合用较少。高血压是 α_1 肾上腺素能阻断剂唯一标明的适应症，不过曾有报道，它们对某些良性前列腺增生 (BPH) 病人有效，并因此已开

处方应用。

与其它 α 肾上腺素能阻断剂一样，使用本品的主要问题是出现伴有晕厥及其它体位性症状如头昏、头晕或眩晕的明显的低血压，特别是直立体位，常称为“首剂效应”——常见于使用首次剂量的明显的直立效应，当增大剂量或中断数日后重新用药时也可出现。

治疗的起始剂量应为每日 1mg，应劝告病人在首次剂量后，剂量增加后 24h 内以及中断治疗后重新恢复治疗时不要开车或从事危险的工作，在出现低血压症状时，应劝告病人坐下或平躺，从坐位或卧位起身时也要小心。

服用本品后 2~6 h 最可能发生体位效应，由于它起作用较慢，这种效应的发生率低于哌唑嗪和特拉唑嗪。对服用这三种药物，都应注意适当的预防。临床研究中，多沙唑嗪的起始剂量为每日 1mg 体位性低血压作用的发生率为 4%，未见晕厥的报道，另一项研究中，报道晕厥的发生率为 0.7%。

剂量增加超过 4 mg/d，可增加过度体位效应的可能，例如体位性低血压、体位性头昏或眩晕、晕厥。剂量为 16mg，每日一次时，体位效应的发生率为 12%。

本品研究中因不良反应而导致治疗中断的病人有 7%。除体位效应外，常见的不良反应有水肿、疲劳和嗜睡，应提醒病人可能出现嗜睡，如驾车或操作机器应小心，有些病人白细胞和中性粒细胞计数减少，然而没有症状。

本品和其它 α_1 肾上腺素能阻断剂可使全血清胆固醇略有降低，高密度脂蛋白/全胆固醇比率略有升高，尽管这些观察资料的临床意义尚不确定，这些作用有利于治疗血清胆固醇偏高并很易发生心血管综合征的高血压病人，特别对因为其它抗高血压药物 (如利尿剂和某些 β 阻断剂) 可能使血脂升高的病人。

本品的研究中尚未发现临床上重要的相互作用，尽管本品可与其它抗高血压药物合

用,却可能出现低血压作用,包括体位效应。本品与血浆蛋白结合率很高(可达 98%),但尚无报道它能改变已知其它蛋白结合率高的药物的活性。本品在肝脏被广泛代谢,因此肝功损害者或正接受已知能影响肝脏代谢的药物(如雷米替丁)者,应慎用。

本品口服吸收较好,但有“首过效应”,所以生物利用度为 65%,食物对生物利用度的影响尚未确定。

本品的初始剂量为 1mg,每日一次,较低的起始剂量对降低出现体位性低血压的危险是重要的。本品作用时间长,可以每日给药一次,其消除半衰期为 22h,哌唑嗪为 2h,特拉唑嗪为 12h。本品起效慢而作用时间长,这提示本品可减少体位效应的发生率,建议需要 α_1 阻断剂时,本品比哌唑嗪和特拉唑嗪更好。

开始以每日一次 1mg 治疗后,便可确定病人的血压反应(根据给药后 2~6 h 及 24 h 的测定)。如有必要,应缓慢调整剂量至 2mg、4mg、8mg(每隔 2 周增加剂量),最大推荐剂量为 16mg,多数有反应的病人可以每日一次 4~8mg 控制。

本品片剂有 1mg、2mg、4mg 和 8mg 四种含量。

七、钙通道阻断剂

1. 非洛地平(Felodipine)

非洛地平可治疗高血压,可单独使用也可与其它抗高血压药物合用。

据临床研究,本品最常见的不良反应为外周水肿(22%)。通常较轻微且无全身性液体滞留,外周水肿的发生率与剂量和年龄均相关,如踝关节水肿,发生率范围从 10%(年龄在 50 岁以下,每日一次 50mg)至 30%(年龄在 60 岁以上,每日一次 20mg),这种反应一般发生于初次治疗的 2~3 周内。

据报道,约有 19% 可出现头痛,而接受安慰剂的也有 11%。其它不良反应有潮红(6%)、头昏(6%)、上呼吸道感染(6%)、无力(5%)、咳嗽(3%)、感觉异常(3%)、消

化不良(2%)、胸痛(2%)、心悸(2%)和恶心(2%),治疗的第一周常出现心率反射性加快,之后就会减慢。

使用本品很少出现牙龈增生(低于 0.5%),其它钙通道阻断剂也有这种情况,应告知病人良好的牙齿卫生保健可减少该反应的发生率和程度。

本品与某些药物有相互作用,西咪替丁可使本品的血浆浓度一时间曲线下面积(AUC)和峰浓(C_{max})增加约 50%,与西米替丁合用时,建议采用低剂量。红霉素与西米替丁一样可抑制肝酶系统,也可提高本品的活性,肝酶诱导剂如某些抗惊厥药物可降低本品的浓度。

本品可使地高辛血浆峰浓明显升高,但 AUC 无明显改变,合用时应密切监测。虽然本品与 β 阻断剂合用,病人能较好耐受,但它可使美托洛尔的 AUC 和 C_{max} 分别升高 31% 和 38%。

本品口服几乎完全吸收,但有广泛的“首过效应”,致使全身生物利用度约为 20%。食物不影响其生物利用度,但饮用两倍浓度的葡萄汁可使其生物利用度增加两倍多,而水和橙汁无此作用。本品被广泛代谢,生成大量代谢物并主要由尿排泄,尿中回收的原型药量可忽略不计。

本品作用时间短,但上市的为缓释片,可以每日口服一次。适于治疗高血压的其它钙通道阻断剂并用每日服用一次的缓释剂型的有维拉帕米、硝苯地平和地尔硫革,这些每日一次的剂量方案的产品有利于达到病人的顺从性。

推荐初始剂量为 5mg,每日一次,应根据病人的反应调整剂量,一般间隔时间不少于 2 周。剂量范围为 5mg~10mg,每日一次,最大推荐剂量为 20mg/d,肾损害者通常不需调整剂量,但肝功损害者及 60 岁以上者的血浆浓度可能偏高,其推荐剂量不超过 10mg/d。

本品缓释片有 5mg 和 10mg 两种,应整

片吞服而不应碾碎或咀嚼。

2. 伊拉地平(Isradipine)

伊拉地平用于治疗高血压,可单独使用也可与噻嗪类利尿剂合用。其标示的适应症,尤指与噻嗪类利尿剂合用时,比地尔硫革、非洛地平、尼卡地平和硝苯地平“与其它抗高血压药物合用”所标示的适应症受到更多的限制,但本品与其它抗高血压药合用的有效性和安全性并不比其它钙通道阻断剂差。

本品的不良反应有头昏(7%)、水肿(7%)、心悸(4%)、潮红(3%)、心动过速(2%)。水肿、心悸、潮红和疲劳显示与剂量有关,尤其是剂量较大,15mg~20mg/d时。头痛的发生率为14%,与安慰剂相同。

本品与 β 阻断剂合用病人能较好耐受,据报道,它可使普萘洛尔的AUC和 C_{max} 分别增加27%和58%,合用时应密切监测。本品与地高辛合用,地高辛的浓度和清除率无明显变化,临床上无重要的相互作用。

本品口服吸收90%~95%,但由于广泛的“首过效应”,其生物利用度约为15%~24%。食物可延缓其吸收,但总的生物利用度无明显改变。本品在排泄前完全代谢,尿中无原型药物。

推荐初始剂量为2.5mg,每日2次,通常2~4周内出现最大抗高血压效应,如这期间血压无满意的降低,可每间隔2~4周以5mg/d的增值调整至最大剂量20mg/d。然而,多数病人对10mg/d以上的剂量无增效反应,但不良反应的发生率增加,老年及肝、肾损害者的生物利用度可升高,但起始剂量仍可为2.5mg,每日2次。

本品胶囊有2.5mg和5mg两种含量。

八、抗心绞痛药物

盐酸苻普地尔(Bepriidil hydrochloride)

盐酸苻普地尔为钙通道阻断剂,化学上与该药理类的其它药物如地尔硫革、硝苯地平、维拉帕米无关,本品不同于其它药物,它既抑制慢钙通道,也抑制快钠通道,并表现出

局部麻醉作用。

本品用于治疗慢性顽固性心绞痛,但由于它能引起室性心律失常且与粒细胞缺乏症有关,因此适用于其它抗心绞痛药物无效或不能耐受的病人。

本品对硝酸酯、 β 阻滞剂及其它钙通道不能有效控制的心绞痛有效,与安慰剂相比,它能提高耐受性、降低心绞痛发作频率及每日硝酸甘油用量,它可单独使用也可与 β 阻断剂和硝酸酯合用。地尔硫革、维拉帕米和硝苯地平可用于治疗血管痉挛性心绞痛,但目前还不是本品标示的适应症。

本品既有抗高血压性质也具有若干类抗心律失常药物的电生理性质,这包括I型抗心律失常药如奎尼丁的特征,现正在研究它对各种心律失常的治疗作用。

禁忌症包括严重室性心律失常,非健康窦房结综合征或二、三度房室传导阻滞(装有室起搏器者除外),非代偿性心机能不全,先天性或药物引起的QT间期延长。

与其它I型抗心律失常药物一样,本品可引起前心律失常反应包括严重室性心律失常。与其它钙通道阻断剂不同,它常常延长QT间期和QTc间期。临床试验中,在美国至少有1%的病人发生这种通常是由药物引起的严重室性心律失常,此反应的危险性可因低血钾、服用排钾利尿剂及先行心动过缓而增加。如需合用利尿剂,应使用保钾利尿剂。

尽管很少发生粒细胞减少症(临床试验中800例中仅2例),服用本品应采取适当的预防措施,应告诫病人立即报告感染的任何迹象如喉痛或发热。

最常见的不良反应有胃肠道反应,包括恶心(12%)、腹泻(8%)、消化不良(7%)、胃肠道不适(4%)、头昏(15%)、无力(10%)和神经质(7%)。其它不良反应,有充血性心衰(1%),临床约有1%的病人肝酶明显升高,但均无临床症状。

本品由乳汁排出,可引起婴儿严重的不良

不良反应, 哺乳母亲应禁用或中断哺乳。

与具有一种或几种本品药理作用的其它药物同时使用可增加严重不良反应的危险性、抗心律失常药如奎尼丁和普鲁卡因胺 (Pronestyl) 及三环类抗抑郁药可延长 QT 间期, 由于存在更大的室性心律失常的可能性, 所以不应同时使用。本品与地高辛同时使用, 地高辛血清浓度未显示或略有增加, 尽管临床上不可能使地高辛血清浓度发生重要的改变, 但与本品合用, 强心甙可加重 AV 结传导阻滞, 因此合用时应密切监测。

服用本品, 不能同时使用排钾利尿剂及其它可降低钾浓度的药物, 因低血钾病人更易发生心动过速。开始治疗时, 就应纠正钾缺乏, 并定期监测血钾浓度。本品与 β 阻断剂合用, 病人能较好耐受。因这些药物都具有一定的心血管作用, 合用时应密切监测。

如果决定病人从 β 阻断剂治疗转为苄普地尔治疗, 可在 β 阻断剂剂逐渐停药时开始服用本品。

本品口服吸收迅速且完全, 食物不影响吸收。如发生恶心, 可在进餐时或睡前服用。

本品被广泛代谢, 原型药物的排泄可忽略不计。本品终消除半衰期为 26~64h, 作用时间长, 可每日服药一次。

初始剂量为 200mg, 每日一次。10d 后可根据病人的反应加大剂量, 剂量调整间隔时间要长, 因为服药约 8d 后才能达到稳态血清浓度。

临床试验中, 多数病人的维持剂量为 300mg, 每日一次。推荐每日最大剂量为 400mg, 如果忘服了一次, 下次剂量不能加倍, 因为这会增加不良反应的危险。开始服药前及治疗中应定期检查病人的 QTc 间期, 如果起始间期大于 0.44 秒, 则不能开始治疗。如在治疗期间 QTc 间期大于 0.52 min 或有 25% 的增加, 应减少剂量。如 QTc 延长一直存在, 应中断治疗。治疗期间如发生低血钾, 应予纠正或停药。

本品薄膜片有 200mg、300mg 和 400mg 三种含量。

[American pharmacy 《美国药学》1992, 32 (4): 151]

基因治疗: 未来的药物

王飞飞译 张 钧校

1990年9月, 马里兰州毕士达国立卫生研究院(NIH)临床中心的医生小组把含有一个复制的正常人基因细胞注入到一个病人体内。病人是一名患有腺苷脱氨酶(ADA)缺乏症的4岁女孩, 它导致免疫系统的极度抑制。本治疗如果成功, 能使该女孩最终和正常人一样生活。一些专家相信, 这一事件标志着医学的一个新时期, 即许多以前不可治疗的遗传性疾病将会得到控制甚至可以治愈。

人类基因疗法的目的是为机体提供健康

的替代基因以完成缺陷基因预期的作用。大约每500个活着出生的婴儿中有一个患有一种与x染色体有关的常染色体隐性遗传性疾病, 在这些儿童身上直接修正或取代受影响的基因的功能被认为是最好的治疗方式。

研究者要确定对ADA缺乏症的治疗是否有效需要一定的时间。即便如此, NIH仍持乐观态度, 因为治疗其他疾病的方法正在设计之中, 基因治疗未来的目标包括治疗血友病, 膀胱纤维变性、心脏病、糖尿病、帕金森氏症、晚期癌症及艾滋病。这些疾病中的