

- および in vivo における 細菌学的评价. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1
- [3]五岛瑛智子,武藤弓子,小川正俊,他.新ピリドンカルボソ酸系抗菌剤 T-3262の in vitro, in vivo 抗菌作用. Chemotherapy, 1988;36(S-9):36
- [4]齐藤 功,吉田雅彦,横光 沢博,他.尿道炎,子宮頸管炎に対するT-3262の 基础的,临床的检讨. Chemotherapy, 1988;36(S-9):914
- [5]Drugs Fut, 1989;14(8):775
- [6]保田 隆,渡边泰雄,南 新三郎,他.新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262の 各种动物における吸收・分布・代谢および 排泄. Chemotherapy, 1988;36(S-9):149
- [7]中岛光好,植松俊彦,金丸光隆,他. T-3262の 临床第 I 相试验. Chemotherapy, 1988;36(S-9):158
- [8]河村泰仁,中川重仁,鬼头畅子,他. 合成抗菌剤 T-3262の マウス,ラット,イヌでの急性毒性试验. Chemotherapy, 1988;36(S-9):221
- [9]中川重仁,上原 京,永井章夫,他. 合成抗菌剤 T-3262の イヌ6カ月間经口投与慢性毒性试验. Chemotherapy, 1988;36(S-9):250
- [10]中田弘子,中村昌三,小前害久,他. T-3262のラット生殖に及ぼす影响. Chemotherapy, 1988;36(S-9):294
- [11]河合 伸,武田博明,川平昌秀,他. 呼吸器感染症におけるT-3262の 临床的检讨. Chemotherapy, 1988;36(S-9):433
- [12]野々村光生,吉田 修. 慢性复杂性尿路感染症に対するT-3262の 临床的检讨. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1043
- [13]松田静治,清水哲也,长 南薰,他. 产婦人科领域感染症に対するT-3262と bacampicillin の二重盲检比较试验. Chemotherapy, 1989;37(8):1133
- [14]佐々木次郎. 齿科. 口腔外科领域感染症に対するT-3262と cefaclor (ccl) の 二重盲检比较试验. Chemotherapy, 1989;37(8):1135
- [15]河村正三,藤卷 丰,板桥隆嗣,他. 耳鼻咽喉科领域におけるT-3262の 基础的,临床的研究. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1341
- [16]大石正夫,坂上富士男,大桃明子,他. 眼科领域における T-3262の 基础的,临床的检讨. Chemotherapy, 1988;36(S-9):1435

## ACE 抑制剂群多普利的药理与临床新进展

吴苏澄 贺 林\*

(成都军区总医院药剂科 成都 610083)

群多普利(trandolapril)为不含巯基的血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。PO 给药具降压活性,且作用持续时间长,不影响心输出量,是一种真正的每天 PO 一次的降压新药<sup>[1]</sup>。本文就群多普利及其活性代谢产物群多普利拉(trandolaprilat)在药理学、药动学以及临床应用等方面的新进展作一综述。

### 一、群多普利的药理学

临床前的体内实验研究表明,群多普利是一种作用很强的和长效的 ACE 抑制<sup>[1]</sup>,对组织内 ACEs 具有高亲和性,其代谢产物

群多普利拉的高亲脂性使之极易穿透组织,从而产生持久的药效,在抑制 ACEs 产生降压作用的同时,对心脏和血管肥大有明显的修复作用。

(一)群多普利的作用机理 转换酶主要存在于血管内皮细胞,在转换酶的重要底物缓激肽(bradykinin)的介导下,内皮细胞在血管舒张过程中起到非常关键的作用。

与其他不含巯基的 ACE 抑制剂类似,群多普利拉不直接作用于血管平滑肌,不直接刺激血管内皮细胞释放内皮素衍生的舒张因子,但可显著地增强缓激肽介导的动脉血管依赖于内皮的舒张效应<sup>[2]</sup>。该作用与抑制

\* 成都市儿童医院 610016



止肾小球滤过分数的降低和蛋白尿,而且对伴有心衰的高血压大鼠,群多普利可提高其存活率和生活质量,并对心脏和血管肥大大有显著的缓解修复作用<sup>[8]</sup>。

## 二、药动学<sup>[1,9]</sup>

健康受试者单剂 PO 群多普利,吸收快,  $T_{max}$  在 0.5~1h 范围。群多普利在肝脏进行广泛的首过代谢,转化成二酸形式的群多普利拉,群多普利拉血浆浓度呈非线性的剂量依赖性增加,  $T_{max}$  小于 6h。群多普利的吸收不受食物影响。群多普利及其代谢物的血浆蛋白结合率高,分别为 80% 和 94%。由于群多普利与 ACE 结合较牢固且从该酶上解离较为缓慢,使得累积消除半衰期长达 24h,使之成为每天 PO 一次的 ACE 抑制剂。不同剂量(0.5, 1.2, 4mg)下,群多普利药动学呈线性,  $C_{max}$  与剂量线性相关,剂量增加  $T_{max}$  缩短。群多普利拉与 ACE 高亲和性,药动学呈非线性。多次给药后无蓄积,药物耐受性好<sup>[10]</sup>。老年人的  $C_{max}$  和 AUC 略高于青年人,但消除半衰期一致。一般在服药 4d 后,群多普利拉达稳态血药浓度,此时老年人和青年人的  $C_{ss}$  和 AUC 几无差别。因而对老年高血压病人可以不调整给药剂量<sup>[10]</sup>。伴有慢性肾衰的高血压患者和健康人同时服用群多普利,每天 2mg,共 10d。结果表明,肾清除率与肌酐清除率成正比,群多普利拉的血药浓度与肾衰的严重程度呈一定相关性,当肌酐清除率低于 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> 时,群多普利拉消除明显降低<sup>[11]</sup>,表明肾衰时群多普利应减量。

## 三、临床应用

多中心,双盲法临床试验表明,群多普利是一种长效的、安全且作用明显的降压药物。对轻中度高血压作用显著<sup>[12~14]</sup>,给药剂量为 0.5、1、2mg,每天 1 次。低剂量组与安慰剂组有显著差异,2 周内降压作用明显,而高剂量组则在 1 周内显效。对 ACE 高度敏感的病人用 0.5mg 剂量即可达到较好的降压作用。与

卡普托利、氢氯噻嗪、硝苯地平第一线降压药物比较,群多普利作用强,副作用小,上述药物与群多普利合用可产生协同作用<sup>[15~17]</sup>。

附表 群多普利严重副作用(1049 例高血压病人中发生 27 例)

严重副作用	n=27	联合用药情况
白细胞减少	1	—
肌酸酐增高	1	合用利尿药
皮疹	2	合用利尿药(1)
咳嗽	6	合用钙拮抗剂
呼吸障碍	2	—
心肌梗塞(非致命性)	1	—
脑血管障碍(非致命性)	1	—
心悸	2	合用利尿药(1)
头痛	2	—
头晕	2	—
失眠	1	—
关节病	1	合用钙拮抗剂(1)
阳痿	2	—
腹痛	1	—
呕血	1	—

在用群多普利治疗的 1049 例高血压病人的临床研究中,常见的副作用为干咳,占 3.0%,有 76 例因发生副作用而撤药,其中严重副作用有 27 例,见附表。群多普利的副作用比较轻微,撤药后消除迅速。

群多普利单用或与利尿剂,钙拮抗剂等合用,可有效地治疗轻中度高血压,即使对高危病人(如老年高血压病人,糖尿病人,肾衰病人,超体重病人),群多普利仍不适为一种安全、有效、耐受性好、副作用低的降压药物。

## 参考文献

- [1] Conen H, Brunner H R, Ludwigshafen, et al. Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *American Heart Journal* 1993; 125(5): 1525
- [2] Vidal M, Joly G, Mombouli J V, et al. The endothelium and vascular effects of the ACE inhibitor trandolaprilat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S1
- [3] Illiano S, Mombouli J V, Nagao T, et al. Potentiation by trandolaprilat of the endothelium-dependent hy-

- perpolarization induced by bradykinin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S6
- [4] Chevillard C, Jouquey S, Bree F, et al. Compared properties of trandolapril, enalapril, and their diacid metabolites. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S11
- [5] Jouquey S, Stepniewski J P, Hamon G, Trandolapril does not respond in spontaneously hypertensive rats; effects on ACE activity, blood pressure, and cardiac hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S16
- [6] Corbier A, Lecaque D, Dunn F W, et al. Effects of 4 weeks of treatment with trandolapril on renal hypertension and cardiac and vascular hypertrophy in the rat. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S26
- [7] Vient R, Gagnant J M, Ezzan E, et al. Effect of chronic converting-enzyme inhibition on kidney function of senescent hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S19
- [8] Sechi J, Lecaque D, Dunn F W, et al. Effects of subchronic treatment with trandolapril and enalapril on cardiovascular morphology alterations in the aged spontaneously hypertensive rats with heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S30
- [9] Lenfant B, Mouren M, Bryce T, et al. Trandolapril: pharmacokinetics of single oral dose in healthy male volunteers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S38
- [10] Arner P, Wade A, Engfeldt P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril after repeated administration of 2 mg to young and elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S44
- [11] Danielson B, Querin S, LaRochelle P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of trandolapril after repeated administration of 2 mg to patients with chronic renal failure and healthy control subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S50
- [12] De Bruijn J H B, Orofiamma B A, Pauly N C. Efficacy and tolerance of trandolapril (0.5~2mg) administered for 4 weeks in patients with mild-to-moderate hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S60
- [13] Cesarone M R, De Sanctis M T, Laurora G, et al. Effects of trandolapril on 24h ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S65
- [14] Backhouse C I, Orofiamma B, Pauly N C. Long-term therapy with trandolapril, a new nonsulphydryl ACE inhibitor in hypertension; a multicenter international trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S86
- [15] Pauly N C, Safar M E. Comparison of the efficacy and safety of trandolapril and captopril for 16 weeks in mild-to-moderate essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S73
- [16] Meyer B H, Pauly N C. Double-blind comparison of the efficacy and safety of trandolapril 2 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994; 23(Suppl. 4): S77

## 肝炎合剂治疗急性黄疸型肝炎 55 例临床疗效分析

强根红 曲 城 吕逢进

(解放军第 82 医院 江苏淮阴 223001)

肝炎合剂治疗急性黄疸型肝炎至今已有 10 余年历史,用药病人超过 3000 例,获得了

较好的疗效。经随机抽取 55 例进行临床分析,报告如下。