

(包括胃部不适、厌食、恶心和罕见的头痛、头昏和皮肤反应)仅占4.4%。临床检验值异常包括血细胞计数和酶型的轻微变化也极少见。虽然其过敏危险性还没有确认,但已知对本品或化学结构相关化合物过敏的病人、孕妇和哺乳妇女、幼儿等必须慎用。

目前还缺少超量用药的经验。氟哌酸现有200mg和400mg片剂供应。

[Pharmacy International《国际药理学》,5(9):211~212,1984(英文)]

张 钧译 张紫洞校

巯乙磺酸钠 (Mesna) ——抗癌药引起尿路毒性的解毒剂

目前抗癌化学疗法增加了药物对病人的毒性,而且这种危险是:对人体正常部份造成的损害大于对肿瘤或转移瘤的损害。

Oxazaphosphorines(如环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺或Sufosfamide)的毒性,不仅由于它们的烷化作用,而且由于丙烯醛的存在,后者是药物通过肾脏排泄的最初代谢物在尿中自然形成的。丙烯醛已证实是Oxazaphosphorines产生尿路毒性的主要原因,特别是出血性膀胱炎,迄今已限制了这些有效药物的治疗作用。尿路毒性机理的完善阐明可为发展尿路毒性防护剂提供理论基础,从而克服这一危害。

一种能去除丙烯醛毒性或防止它形成的新型抗毒剂,却又不干扰母体药物的化学治疗效果,这就是 α -巯基乙基磺酸钠或称巯乙磺酸钠。这一化合物是由西德比勒费尔德的Asta-Werke药厂的化学与药理研究部门开发成功的。产品以商品名称“Uromitexan”最近已在几个国家上市供应。

在体内巯乙磺酸钠迅速氧化为二巯乙磺酸钠(dimesna),后者再通过肾脏途径选择性地排泄(血浆药物半衰期为1.5小时)。在肾脏二巯乙磺酸钠经肾小球滤过,随后由肾小管上皮细胞重吸收;在这里被谷胱甘肽系统还原为游离的巯基化物,这才是真正的解毒部份。巯基与丙烯醛反应,通过将巯基添加在不饱和醛的双键上,形成一种饱和的硫醚,最终排泄而不会再损害尿道。

不仅如此,巯乙磺酸钠通过第二个途径还能降低Oxazaphosphorines的4-羟基代谢物的分解率;也正是它导致了丙烯醛的形成。通过巯乙磺酸钠的巯基与代谢物的羟基起反应即生成一个稳定而无毒性的缩合产物,仍然使得这一水溶性硫醚可经肾脏排泄而无进一步的变化。体内巯乙磺酸钠与二巯乙磺酸钠在肠胃道可迅速吸收;以原形经肝脏脉管系统而不被肝细胞吸入,亦不排泄入胆囊。二巯乙磺酸钠在肠道与肾脏细胞内经过细胞溶解酶的硫醇转乙酰酶与谷胱甘肽还原酶作用转变为巯乙磺酸钠。巯乙磺酸钠的进一步氧化可以自发进行或由含金属的氧化酶而引起。

巯乙磺酸钠本身毒性较低。雄性大鼠静脉注射的LD₅₀为2080mg/kg。人体静注给药的耐受量限度由第I期试验估计大约为70mg/kg。超量的唯一毒性作用是胃肠道功能紊乱,但很易复原。

为检验巯乙磺酸钠的临床效果,在20例癌症病人中进行了对照性研究。这些病人正在接受细胞抑制剂的治疗,应用环磷酰胺(单剂量为44~50mg/kg)与异环磷酰胺(总剂量为270~300mg/kg,分数次给药)。11例病人静注巯乙磺酸钠(细胞抑制剂量的17~66%)和9例给予标准预防治疗,例如摄入大剂量液体(4l/天),给予速尿并以枸橼酸/枸橼酸盐缓冲液硷化尿液。9例用巯乙磺酸钠治疗的病人未显示任何尿出血

征兆，其中2例仅有微量的血尿，而9例对照组病人全有严重的大量血尿。

Oxazaphosphorine类细胞抑制剂一度曾是化学治疗恶性肿瘤的有价值的药物。它们的抗肿瘤效力是依剂量而定的，应用足够剂量药物因可产生严重的毒副作用，故使用受到了限制。这一并发状况现在可由同时应用尿路防护剂巯乙磺酸钠而免除。由于排除了对膀胱和肾脏的危害，就可能在临床大剂量应用此类细胞抑制剂，从而改进了它们治疗的效力。再者丙烯醛本身是一种致癌物

质，所以曾用Oxazaphosphorine类细胞抑制剂治疗成功的病人还会面临着一种癌症发展的危险，特别是在膀胱部位。这一危险目前也已排除了。可以下结论说：由于随时可用巯乙磺酸钠作为尿路预防的附加治疗手段，则抗肿瘤治疗比以前更加安全和有效了。

[Pharmacy International 《国际药学》，5(7):159,1984(英文)]

鱼爱和平译 张紫洞校

应用前列腺素类治疗肺动脉高血压症

Lewis J. Rubin (美国, 得克萨斯大学健康科学中心肺科)

前列腺素合成的前体—花生四烯酸可以通过两个途径代谢为血管活性物质：1. 通过脂肪氧化酶的途径产生白三烯酸类 (Leukotrienes)，此物已证实有肺血管收缩作用，并且也是肺血管对肺泡缺氧的加压反应的介质；2. 通过环氧化酶的途径产生“典型”的前列腺素类，但它的生成可被常用的非甾体类抗炎剂如阿司匹林、消炎痛和布洛芬所抑制。在动物实验中，前列腺素 $F_{2\alpha}$ 和凝血素 A_2 与前列腺素 E_1 (PGE₁)和前列腺素 I_2 (PGI₂)的扩血管作用相反，产生收缩血管作用。因此，处于原位血栓形成和血栓栓塞双重危险中的肺动脉高压病人，选用具有抗聚集作用并带有强力扩张肺血管性质的前列腺环素治疗可能是一个有效药物。

Watkins等首先研究了前列腺环素治疗肺动脉高血压病人的临床效果。其后Gua-dagni等给4例肺动脉高血压患者滴注前列腺环素0.44~16ng/kg/分，发现肺动脉压下降和心输出量明显增强。

作者等给7例原发性肺动脉高血压患者

静脉滴注前列腺环素，评价随着剂量增加的短期作用，其滴入剂量幅度为2~12 ng/kg/分，证明前列腺环素降低肺血管阻力和增加心输出量的作用与剂量有关。最大剂量时(平均 5.7 ± 3.1 ng/kg/分)，前列腺环素降低总的肺阻力达40%以上。其中3例静脉滴注24~48小时，血液动力学呈现持续的改善。副作用有脸红5例、头痛6例、恶心4例、呕吐2例，这些副作用在停药后几分钟内消失。但一些报告指出有严重副作用，例如给不可逆肺动脉高血压病人应用长效血管扩张剂时，可导致顽固的全身性低血压和死亡。

Naeije等给26例慢性阻塞性肺病患者静滴PGE₁，发现平均肺动脉压下降20%。10例在滴入0.02μg/kg/分时，心输出量和全身的氧转递均明显增加。给药0.04μg/kg/分的9例，平均肺动脉压降低24%，但4例出现副作用。7例人工通氧的病人呈现心输出量增加，但滴入0.02μg/kg/分者，肺动脉压无改变。

Ishizaki等最近报告给5例慢性肺病患者使用PGE₁的衍生物——OP-1206的