

利福平引起急性副肾皮质功能不全

日本厚生省药务局

利福平是从地中海链丝菌中发现作为利福霉素的衍生物而被开发用于抗结核的药物。利福平的开发使结核的化学疗法得到飞速发展,对初感染的治疗,可以大幅度缩短治疗期,过去需要2~3年,现在日本结核病学会治疗专门委员会认为以雷米封和利福平为主体服用9~12个月就可结束治疗。

最近外国文献报道由于用利福平而引起急性副肾皮质功能不全,现介绍其调查结果和部分病历。

急性副肾皮质功能不全主要由感染(特别脊髓膜炎菌)、外伤、出血、血栓或外科摘出术等引起副肾皮质功能急性丧失或阿狄森氏病患者和长期用可的松、ACTH产生二次的脑下垂体副肾皮质系统的机能低下状态时感染、外伤、手术、其它外加刺激时引起。症状有紫绀、高烧、脑症状、不安、痉挛、虚脱、昏睡、呕吐、强烈腹泻、脱水,如不治疗几天内可致死。幼儿受到脊髓膜炎菌感染时,出血显著,可见到低血糖、低钠、高血钾、尿素氮增加、血中嗜酸细胞增加、17-OHCS减少。

利福平引起的急性副肾皮质功能不全在国内未见到,在国外报告的类似症状有14例。所有病例的副肾皮质不全或不全状态都比利福平投药前加重,其发病与利福平投药有关。

另外肺结核治疗预想不到的死亡病例中,有的报道认为可能与用利福平引起急性副肾皮质功能不全有关,但尚不明确。利福平可诱起肝微粒体酶促进氢化可的松的异化作用。因此对副肾皮质功能不全的患者,利福

平有诱发急性副肾皮质功能不全的可能性。本次报告的三例中认为有这种可能性。

〔病例1〕男性,53岁

原疾患:肺结核

给药量:利福平450mg/日,雷米封300mg/日,乙胺丁醇800mg/日

副作用及经过:

患者19年前有肺结核的治疗史,消瘦、皮肤色素沉着增加。仰卧位血压110~70mmHg,血清Na:138mmol/L, K:4.2mmol/L, BUN:3.5mmol, 给药3周后,患者主诉恶心,一个月后,恶心、倦怠感及嗜睡加重,起立时眩晕。复查时皮肤及颊粘膜色素沉着。血压95/70mmHg,血清Na:126mmol/L, K:4.1mmol/L, BUN:6.4mmol/L, 经检查确诊为副肾功能不全,血浆氢化可的松值,替可沙肽0.25mg负荷前180mmol/L,负荷1小时后246mmol/L。横卧位的血浆副肾皮质刺激ACTH值810mg/L,氢化可的松158mmol/L,醛固酮9pmol/L,血浆肾素活性15.5mmol/Lhr⁻¹。出现明显直立性低血压。静注氢化可的松及生理盐水症状迅速改善。

〔病例2〕男性,73岁

原疾患:肺结核

给药量:利福平600mg/日,雷米封300mg/日,乙胺丁醇800mg/日

副作用及经过:给药7周后恶心、呕吐,体重减少,出现脱水状态。血压:120/70mmHg,血清Na:127mmol/L, K:4.3mmol/L, BUN:17.8mmol/L。停药。氢化可的松400mg投与后全身状态慢慢改善。

4周后再给药物。14天以内又出现恶心呕吐。全身出现轻度色素沉着,脱水,血压100/60mmHg,血清Na:127mmol/L,K:5.2mmol/L,BUN:23.3mmol/L,基础的可的松值213mmol/L,替可沙肽的负荷试验无反应。静注生理盐水和氢化可的松回复。

〔病例3〕患者:男性,65岁

原疾病:肺结核

给药量:利福平600mg/日,雷米封300mg/日,乙胺丁醇1000mg/日。

副作用及经过:血清Na:135mmol/L,K:5.14mmol/L,BUN:5.6mmol/L,血压:

140/90mmHg,有色素沉着。给药后眩晕、嗜睡,出现脱水症状。血压110/60mmHg,血清钠:115mmol/L,K:5.4mmol/L,尿素8.0mmol/L,作替可沙肽负荷试验确诊为副肾功能不全。血清可的松值负荷前为95mmol/L,替可沙肽0.25mg负荷后30分为85mmol/L。静注生理盐水和氢化可的松,症状回复。

使用上的注意:下述情况要慎用。

肾功能不全患者可诱发急性肾功能不全。

〔《药务公报》,1290,12,1985(日文)〕

赵庆蓉译 阎太东校

茶碱与强的松的药物相互作用

强心利尿剂氨茶碱(乙二胺茶碱)与抗炎剂强的松(在体内生成强的松龙)的药物相互作用于1978年曾报道过3例。此报告说强的松龙因并用氨茶碱,其生物利用度降低了48%,另一方面由于并用强的松,茶碱生物半衰期以及生物利用度分别降低了27%和53%。因此Anderson博士对氨茶碱及强的松分别口服时与合用时的各自生物利用度的体内变化进行了探讨。

有6名不吸烟的男性健康者参加了试验。被试者按交叉设计给予单剂量氨茶碱200mg、单剂量强的松20mg、氨茶碱200mg并用强的松20mg。各试验之间有7日停药的时间。服用后在适当时间采取血液标本,用高效液相色谱仪进行茶碱和强的松的血药浓度测定。血药浓度数据符合一级吸收和消除过程,并采用单室隔室模型来分析,在电子计算机上以最小二乘法拟合血药浓度曲线。

试验结果表明,茶碱的消除速度常数比

并用强的松的消除常数增大15%,AUC从 $54 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ (平均值±标准差)减少到 47 ± 10.9 ,亦即在统计学上无显著差异;同时茶碱的最高血药浓度与并用的相比无大变化。另一方面强的松龙的消除速度常数与并用氨茶碱的比较降低5%,AUC减少了2%,但无显著差异。然而最大血药浓度从 $358 \pm 29 \text{mg}/\text{ml}$ 下降到 323 ± 26 ,统计学上有显著差异($p < 0.05$)。

据此试验结果,作者认为由于氨茶碱并用强的松,茶碱的生物利用度有降低倾向,可能是由于消除速度常数有所增高,另外强的松龙的最大血药浓度的降低,而强的松龙的消除速度常数几乎没有变化,所以并用氨茶碱后,强的松的吸收率可能降低。本实验更加证明氨茶碱及强的松两药并用的相互作用,向病人投药时应注意。

〔《药局》,35(9):129,1984(日文)〕

吕光明译 翁信源校

代办文献复印工作

为了更好地为读者服务,便利读者检索和查阅文献资料,充分发挥我校图书馆藏书的作用,本刊编辑室特代办复印服务工作。

凡我校大学图书馆及药学系图书分馆的馆藏中外文图书和期刊(包括医学、药学、化学、生物学等原版书刊)均可复印。请将书名(期刊名)、著者、版次、年、卷、期及页数注明,来函联系。

本刊编辑室