

种产品相比, 现有22种产品正被19家公司研究。

4. 抗感染药物: 从去年夏天开始, 增添了一个新的产品种类, 它现在至少包括五家公司开发的六种抗感染药物。

5. 疫苗: 现正研究的疫苗数为1987年的2倍。同去年8家公司开发5种产品相比, 12家公司现正在开发10种疫苗。全部处于开发的早期阶段, 2种进入临床试验阶段, 其余处于临床前阶段。

6. 抗病毒药物: 13家公司从事15种抗病毒药物的研究, 同去年18家公司开发17种产品相比, 有一个净减少。尽管本年度有3种新产品增加到产品目录中, 但是2种被删除, 3种因重新分类而归入免疫调节剂或抗感染药物。

7. 诊断剂: 1987年仅9家公司开发, 14种用于检测人类免疫缺陷病毒的检验剂, 而现在18家公司已发展或正在开发33种产品。

8. 新药申请: 三种产品的申请由FDA备案。抗病毒药Cytovene已通过Ⅲ期临床试验。在此年度中, 两种免疫调节剂Intron-A和Roferon-A(两者均为 α -干扰素的 商品名——校者注) 被增加到产品目录中。虽然这两种产品已被批准用于其他疾病, 但是正在请求批准用于艾滋病有关的治疗。

9. Ⅲ期临床试验: 六种药品现处于Ⅲ期: β -干扰素(Betaseron, 抗病毒药); Ampligen, 1MREG-1, 异丙肌苷(免疫调节剂); Diflucan和戊烷脒气雾剂(抗感染药)。1987年夏, 仅有两种药物(抗病毒药) 被列于Ⅲ期; 其中一个Cytovene现已作为新药申请而备案; 另一个trimetrexate已于1988年2月被批准作为艾滋病有关病情的新药批准前的第一个治疗药。

上述调查未记载的是去年对人类免疫缺陷病毒的理解和它如何破坏人体免疫系统方面所取得的进展。借助生物技术等现代工具的帮助, 使得病毒学知识以一个令人难忘的速度扩展。

具备有关这种知识, 公司即可开始设计特别瞄准某种病毒的药物, 例如rCD4, 它是一种免疫调节剂, 已在8月份进入临床试验。

对开发有效的艾滋病药物来说, 工业面对挑战是难以对付的。数十年期间, 科学家一直试图努力发展治疗病毒性疾病的药物, 然而仅有7种应用有限的产品被生产出来。结果使得病毒性疾病象感冒一样蔓延并象病毒性脑膜炎无法治疗一样严重, 尽管深入研究多年。

[Pharmacy Times《药学时代》, (6): 148~149, 1989(英文)]

普罗帕酮的临床评价

第二军医大学长海医院药局 孙华君 潘珍如

普罗帕酮(Propafenone)为一新的作用于心室肌及浦肯野纤维的膜稳定剂, 八十年代我国广泛应用于临床, 治疗室性及室上性心律失常。

临床药理

普罗帕酮主要降低心肌动作电位的最大

上升速率, 延长复极化时间, 阻滞房室结传导, 减慢His-Parkinson传导, 使窦律QRS复合波变宽; 此外, 它还具有 β -肾上腺素拮抗剂等多种活性, 其 β -拮抗作用机理尚不清楚, 但不是竞争性抑制。研究表明, 普罗帕酮也具有负性心肌力作用, 并能降低免

心房组织的钙浓度,因此,它又具有钙拮抗作用。(1-4)

药物代谢动力学

普罗帕酮口服吸收迅速,约2~3h达峰浓度,小儿略迟,血浆药物浓度取决于剂量,其血清浓度不成比例地升高,可能继发于饱和的首过代谢,但强代谢者饭后服药较空腹服药血清浓度明显升高(147%),而弱代谢者则相差不大,因此,患者应尽量在就餐时服药。

静脉给药分布迅速,体内过程呈二室模型,成人健康志愿者平均分布容积为1.21/kg,心律失常患者为3~6l/kg,药物的蛋白结合率为77%~95%。

普罗帕酮在肝脏进行羟化和结合反应,仅低于1%以原形从尿及粪便中排出,代谢物有11种,占给药量的90%,代谢程度依赖于患者机体氧化状况(即前文提到的强、弱代谢者),活性代谢产物5-羟普罗帕酮仅存在于强代谢者体内,长期给药会造成代谢物的积蓄。健康志愿者清除率为0.81l/(h.kg),患者为0.67l/(h.kg),长期给药清除率会下降,给药3~4天血药浓度可达稳态。健康志愿者半衰期为2.1~5.2h,患者为5.0h,稳态血清半衰期会稍长(6.7h),因此,维持治疗给药间隔可略长(12~18h),给药开始时最好每3~4天调整一次剂量,肝功能受损的患者须适当地调节剂量。

在个体化治疗研究中,抑制室性早搏达70%时,血浆浓度为42~1679μg/ml,尽管已发现对室早的抑制与血药浓度有关,但有效的治疗血浓范围尚未确立,由于血药浓度与治疗效果差异较大,血浓监测意义不大。(2-8)

临床疗效

徐济民⁽⁷⁾对254例心律失常患者(47±4岁)295次静脉应用普罗帕酮进行治疗,在心电图监测下,静脉注入70mg或静脉滴注210mg,5min内62%起效,总有效率86.1%,

钙拮抗剂维拉帕米5min内61.1%起效,总有效率为90.5%,两者效果相似,并观察到普罗帕酮的有效剂量与患者的心律失常类型、病情及个体差异有关,通过作者观察,普罗帕酮对控制快速型心律失常效果显著,对阵发性室上性心动过速,预激综合症伴室上性心动过速,阵发性房颤效果佳,但对室性心动过速及非阵发性室上性心动过速则效果不明显。宋有诚等⁽⁵⁾采用无创性食管心房调搏,再评价了静脉注射普罗帕酮对室上性心动过速的疗效及其电生理作用,剂量为70~350mg,平均复律时间为3.5min,显效率为76.3%,作者认为普罗帕酮不仅能终止室上性心动过速,而且能有效地防止复发。总之,类似临床观察的报道很多。

Coumel等⁽⁸⁾对典型的心律失常患者进行了一次广泛研究,比较普罗帕酮对各种心律失常的治疗效果。对具有74种心律失常的71位患者进行了长达469个月的治疗,平均治疗时间为6.6个月。他们采用了五级阶梯系列评价法:1.无效,2.弱效,3.中效,4.高效,5.痊愈。对室上性心律失常,如频发房早、阵发性室上性心动过速或房颤,平均有效率奎尼丁为2.1,普罗帕酮为2.8,对夜间或休息时发作的迷走神经性心房扑动或纤颤,奎尼丁为2.0,胺碘酮2.3,普罗帕酮为4.1;对室性心动过速,普罗帕酮为4.5,奎尼丁为3.8,两者均具高效;反复发作的良性自发性室性心动过速,β-受体阻滞剂单用为2.1,联合应用为3.8,胺碘酮为4.3,普罗帕酮为4.1。对心肌病变、二尖瓣脱垂及右心室发育不良引起的心律失常,普罗帕酮(4.1)优于膜稳定剂(1.6)、β-受体阻滞剂(1.6)及胺碘酮(3.0);对那些非器质性心脏病者,由于活动引起的严重的伴有症状性的室早,胺碘酮(4.0)比普罗帕酮(3.3)更有效,但普罗帕酮耐受性较好,对复发性室性心动过速,常规抗心律失常药为1.6,胺碘酮为2.1,普罗帕酮为

3.1. 作者指出, 普罗帕酮具有显著的 I 类抗心律失常效果, 尤其对肾上腺素能因素引起的心律失常。

普罗帕酮与安慰剂的双盲正交实验表明, 普罗帕酮对控制稳定的室性心律失常很有效。对30例室性异位节律的患者分别给以普罗帕酮或安慰剂2~3周后, 再更换其它药物, 用普罗帕酮治疗的83%的患者使室性异位节律减少了85%⁽⁴⁾。

熊永强等⁽⁸⁾观察了73例(8±4岁)小儿应用普罗帕酮治疗各类顽固性异位早搏情况。心电图监测5min早搏类型及次数, 首剂量5~7~9.3mg/kg, 6h内总有效率92%, 长期服药一般15~25mg/(kg·d), 分3~4次, 26例600~900mg/d, 2例达1000~1125mg/d, 1个月后总有效率为99%, 3个月后减量1/3~1/4, 又3个月减量至停药。平均治疗9个月。但停药后, 随访38例一个月中有16例早搏复发。作者认为本药对小儿异位快速型心律失常疗效较好。

不良反应

普罗帕酮的心血管系统不良反应有诱导心律失常的作用, 引起窦房阻滞, 束支、房室结传导阻滞, 还可引起血压升高或降低一过性改变, 可导致充血性心力衰竭, 心功能受损者不宜合用其它具负性肌力作用的药物。其它不良反应有头痛、眩晕, 视觉紊乱, 味觉障碍, 恶心和便秘。此外, 肝、肾功能异常, 白细胞减少及皮疹等亦有报道。

(1-4, 8, 12-14)

药物相互作用

普罗帕酮与地高辛、华法林、西咪替丁、美多心安、胺碘酮、利多卡因、普鲁卡因胺及奎尼丁之间的相互作用已有报道。普罗帕酮会使地高辛血清浓度平均提高59~83%, 使华法林的血浆浓度升高39%, 导致凝酶原时间延长; 同时服用西咪替丁会使普罗帕酮的浓度升高, 但这些变化的临床意义不大。在普罗帕酮治疗期间, 美多心安的血

浆浓度会升高2~5倍; 同胺碘酮合用复律时间缩短, 增加毒剂反应。与利多卡因联合应用会产生轻度负性心肌力作用, 逆转由普罗帕酮引起的房室折返; 与普鲁卡因胺或奎尼丁联合应用, 对某些患者可改善疗效, 而对其他的则无甚帮助^(2-4, 15)。

监测建议

应实行给药个体化, 严密地观察药效及药物的诱导心律失常作用。由于血药浓度与治疗效果差异大, 血浓监测意义不大。静脉给药应同时观测心电图及血压, 监测疗效, 口服给药也应定期作心电图, 以判断疗效及时调整剂量, 以达最佳效果。

结 语

现有资料表明, 普罗帕酮可有效地对阵发性室上性心动过速患者进行长期维持治疗, 有效地治疗各种室性异位节律, 预激综合症, 阵发性折返性心动过速和阵发性房颤。

治疗室早或室性心动过速, 普罗帕酮与奎尼丁、双异丙吡胺及利多卡因疗效相同或比之更佳, 而与妥卡律、美西律、美多心安及氟卡因效果相似。普罗帕酮还可用于治疗涉及β-肾上腺素能因素的心律失常, 然而鉴于近来有不少关于它能诱导心律失常引起意外的报道⁽¹²⁻¹³⁾, 其不良反应资料又尚未完整, 普罗帕酮最好留作在其它老药难以控制的病例中使用。

参 考 文 献

1. 柳复生, 药学报, 1986, 21(5): 297
2. Harron DWG, et al: Drugs 1987; 34: 611
3. Chow MSS, et al. Clin Pharm, 1988; 7: 869.
4. Daris, N. M, et al: Hospital Pharmacy, 1990, 25(2): 177.
5. 宋有诚等, 中华心血管病杂志, 1988, 16(2): 81
6. 熊永强等: 新药与临床, 1985, 4(5): 204

7. 徐济民: 新药与临床, 1986, 5 (5): 290
 8. Coumel P, et al. Am. J. Cardiol 1984, 54: 60D~66D
 9. 崔世贞等: 新药与临床1988, 7 (4): 246
 10. 徐志瑜: 新药与临床, 1988, 7 (4): 240
 11. 许美龄等: 新药与临床, 1989, 3 (6): 335
 12. 夏波杨等: 新药与临床, 1989, 8 (6): 329

利胆排石饮的药理研究

空军上海第一医院 杨静雄 姜克敬 丁来英 李吉

提要 利胆排石饮使大白鼠胆汁分泌增加, 流量增强。使小白鼠胆囊重量显著降低, 并显著抑制小白鼠二甲苯所致炎症反应。说明该药具有显著利胆抗炎作用。

利胆排石饮由金钱草、柴胡、广郁金、黄芩等药组成。是用于治疗胆石症的口服液体制剂, 经临床几年来广泛试用取得了较好的疗效。本文通过利胆排石饮对大鼠胆汁分泌、流量以及对小鼠耳壳炎症的影响, 探讨其利胆抗炎作用。以期为临床治疗急慢性胆囊炎、胆石症提供药理依据。

实验材料

利胆排石饮由本院制剂室提供, 每ml相当于原生药1.9g; 胆益宁片由浙江温州生物化学制药厂生产, 批号871202; 自制羧甲基纤维素钠混悬液(每毫升相当于0.2片); 氢化考的松针剂由上海信谊药厂生产, 批号870401。实验动物由中国科学院上海实验动物研究中心提供。

表1 利胆排石饮对大鼠胆汁分泌量的影响

组别	鼠数	胆汁分泌量 (ml, $\bar{X} \pm SD$)					
		用药前(h)		用药后 (h)			
		0-1	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5
蒸馏水 (10ml/kg)	6	0.41±0.04	0.38±0.08	0.43±0.10	0.41±0.10	0.39±0.09	0.38±0.11
利胆排石饮 (10ml/kg)	9	0.48±0.10	0.60±0.13*	0.55±0.13	0.54±0.11*	0.55±0.12*	0.57±0.09**

与同次蒸馏水相比 * $p < 0.05$ ** < 0.01

方法与结果

一、利胆试验

(一) 取体重约250g的Wistar大白鼠(雌雄兼用), 实验前禁食16小时。随机分为二组, 第一组给蒸馏水、第二组给利胆排石饮。药物由胃内注入。硫喷妥钠(25mg/kg)腹腔注射, 苯巴比妥钠(100mg/kg)皮下, 注射, 作复合麻醉。剖腹, 将细引流管朝肝脏方向插入胆总管, 并将胆总管连同引流管一起结扎固定。分别收集并测定用药前1小时内及用药后1、2、3、4、5、小时内的胆汁量。结果见表I。实验表明: 利胆排石饮有显著促进大鼠胆汁分泌的作用 $p < 0.05$ 。

(二) 取体重20~22g的昆明纯种雄性小白鼠30只, 随机分为3组, 每组10只。一组给

生理盐水, 二组给利胆排石饮、三组给胆益宁。给药后30分钟处死, 摘出胆囊, 扭力天