

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

某些疾病可以治疗是由于单个基因发生的变化、变异和缺失。在多基因缺陷病中,基因治疗更加复杂。

无论如何,在取得更多的进展之前,有一些非常困难的技术障碍需要克服。同时科学家们正在推行基因治疗的新的临床战略。1990年11月,NIH得到FDA的最后批准开始了用人基因疗法治疗晚期恶性黑瘤的最先研究。这项研究先前曾被NIH重组DNA咨询委员会认可,该委员会推荐了重组DNA实验的准则。将要领导此项研究的Steven Rosenberg博士承认,本方法是实验性的,并处于发展的早期。

在本项研究中,50个病人接受输入肿瘤浸润的淋巴细胞(TILs)及一定剂量的白细胞介素——2,在这些淋巴细胞中人工插入了人的编码肿瘤坏死因子(TNF,一种强大的内源性的抗肿瘤物质)的基因。研究者希望从肿瘤组织中得到的这些TILs能够定向消灭肿瘤组织。应用TILs,科学家们能够将TNF直接送至肿瘤部位,因而最大程度减少潜在的毒性和最大程度地杀伤肿瘤细胞。以前试图全身应用TNF作为肿瘤治疗剂而导致严重的毒性反应。本方案扩展了原有的基因治疗的目的,用来取代有缺陷或缺少的基因。在这种情况下,基因治疗为输送抗肿瘤药物到达作用部位提供了一个有效的手段。插入杀伤细胞基因修改在自身取得的癌细胞来免疫病人的其他方案正在被研制。

基因治疗并不适用于所有的疾病,但我们的关于药物治疗疾病的概念肯定会随着这个新的、具有高度调节性的治疗的变更开始进入疾病本身的心脏而变化。在这个水平上的科学进展并不容易。许多问题需要回答,其中最具有争论性的问题是由科学的和非专业性的团体提出的伦理问题。

关于伦理,为了回答伦理和其他问题,科学团体已经提交了基因治疗方案、供进行前所未有的审订。ADA实验在人类基因治疗小组委员会广泛公开讨论之前被正式论证

了12次。在修改的ADA方案下治疗第一个病人之前,3年多的时间已经过去了。重组DNA咨询委员会由22名有表决权的成员组成,其中17名通晓分子、遗传学、分子生物学或重组DNA研究,6名通晓法律、职业行为和实践的标准、公众态度、环境和公共卫生知识。另外还有28名来自17个以上联邦机构(包括疾病控制中心、农业部、国防部)的无表决权成员。重组DNA咨询委员会中的人类基因治疗小组委员会编制的文件“关于考虑将重组DNA植入受试者基因的方案设计和意见的要点。”这一文件为NIH制订计划提供了指南。

由人类基因治疗研究提出的一个伦理上所关心的问题是:该方法将改变人类的天性并有可能使人的遗传物质发生变化,这些遗传物质可以遗传给后代。由于这些伦理的原因,目前临床上的基因治疗特别注意避免在生殖细胞系统中插入其他基因。体基因治疗与生殖细胞系基因治疗的最显著的区别是:在生殖基因治疗中,那些不能为自己辩护的人的遗传物质正在被改变。插入到体细胞中的基因不会遗传给后代,因此不会改变人的基因库。在生殖细胞的基因治疗中,任何错误和不良影响都遗传给孩子及他们的后代。有责任心的科学家对所有形式的生殖细胞系基因疗法上都将划清界线,除非掌握了更多的知识。

为什么基因治疗的伦理问题在现在提出?我们认为当前在基因的操纵方面还是新的尝试?当其他生物技术产品上市时,许多卫生界的人士一定会表示关切。然而,人类基因治疗不同于以前的基因操作尝试,因为我们现在用一种新的方式影响进化过程。以前人类干预进化过程是以使环境符合我们的希望而达到的,然而现在,人类基因治疗正企图从内部而不是从外部来改变进化过程。我们完成此目标的能力在重要性上被认为与分裂原子的能力相等。

对药学的暗示,随着药学作为一门专业

继续发展和成熟,药师将与医学进展保持同步并期望在管理药学事务中发挥作用。我们对这种高技术的治疗方法具有固有的兴趣和好奇。并对提出的伦理问题进行深思。药学教育必须与这些迅速进展的概念保持同步。药师和药学教育准备讨论这些新的治疗形式吗?我们正在遇到生物技术产品的挑战。相似地,当人类基因治疗开始广泛应用时,我们将扮演一个重要的角色。

新的“药物”可以是一次性注射病人自己的基因工程细胞。和其他药物一样,基因治疗药物将由药师来管理。药师将参与基因改变产物的采购、贮存、注射剂的制备及分发等工作,尽管需要更加谨慎及更加专业化的制备和贮存方法、药师将监测治疗反应,这样可以解释血液中基因表达产物浓度的测量以便评估治疗的成功与否。由于基因治疗的趋势不确定,药师所发挥的最大作用也是不确定的。

为了迎接挑战,药师应该认识到人类基因治疗不仅仅是一种治疗遗传或其他疾病的方法。正如 French Anderson 医学博士——NIH 基因治疗的主要研究者和最早的支持者所言,基因治疗实际上是“一种先进的药物运释体系……”,这种例子中的药物是一种蛋白、多肽或核酸。总有一天,随着技术发展到商业应用程度,基因治疗有可能成为主要新药的运释系统。

基因治疗的将来 人类基因治疗要在临床上广泛应用还需要经历许多年。给予在体

外经基因工程改变的细胞是一个中间方法。然而,尽管许多问题未被回答,如果在这个有争议的领域里只要研究能继续下去,人类基因治疗就会取得进展。在伦理和安全问题解决之前,我们应该延续或中止研究?谁被授权作出这样的决定?我们愿意冒改变基因库最终对物种有损害的风险吗?谁有权损害人类的进化?关于这些和其他未解决的问题也许从来不会有一致的意见,因此研究将继续,公众讨论也将继续。

我相信,我们将通过研究院的评审委员会和调节委员会,以其他类型的人类研究中探讨认可的治疗决定的同样方法来探讨基因治疗中的研究决策。有合理的证据表明:此过程将有利于病人。我们将权衡风险与利益,但不应耽误对疑难疾病的创新性的治疗,我们不会简单地等待,因为这种疗法“可能”而不是“将要”起作用。许多病人不能等待更方便的时刻,我们日常对病人的关心将推动我们学习更多的基因治疗知识,这些病人能从基因治疗中获益,病人应该有机会选择这样的治疗。

基因治疗是卫生界热心为之的临床新领域。由于存在操纵将来后代遗传体系的潜在性,反对意见将毫无疑问地存在于某些角落。然而,基因治疗的光明前景将超过其潜在的危险,这个时代正是药师参与这个新领域的激动人心的时代。

[AJHP《美国医院药学杂志》,1992;49:172 (英文)]

我编辑部现有少量《中国化工医药产品大全》,全书四册,1100万字,需订购者可向本刊编辑部索取订单。