

七、用药须知

1. 本品易透过胎盘屏障, 孕妇或可能怀孕的妇女应避免使用。虽然本品对孕妇的安全性尚未确立, 但动物实验表明, 本品能增加鼠和兔的流产率, 减少存活率。

2. 多数研究者提示, 本品不宜在哺乳期给药, 因为可分布至乳汁中(占1~3%)。在尚未搞清药物对新生儿是否有影响之前, 哺乳期尽量避免使用。

3. 有消化性溃疡和消化不良病史者应谨慎使用。

4. 本品对过敏性哮喘患者可潜在交叉过敏反应, 故应禁忌。

5. 心功能受损者不宜使用本品, 因可出现水肿。

6. 本品有可能影响肾功能试验, 故应停用本品72小时后才能进行。

7. 本品可能导致肝功能试验异常, 用药期间若出现肝功异常就应停药。

8. 蔡普生能加重轻度低血压或干扰高血压的治疗; 本品还能影响噻嗪类利尿剂和 β -阻滞剂的抗高血压作用。

9. 出血性疾病或手术期间不宜应用本品, 因蔡普生能抑制血小板凝集和延长出血时间。

(参考文献14篇略)

阿司匹林在心肌梗塞后早期对肾功能及前列腺素—血管舒缓素系统的影响

P. Lijnen 等(比利时, 勒芬大学病理生理系高血压及心脏病康复组)

摘要: 用双盲法把29名近期心肌梗塞患者随机分成安慰剂组($n=14$)及阿司匹林组, 每日三次, 300mg/次($n=15$), 连续7天。两组均未发现有肾功能改变。与安慰剂组相比, 阿司匹林组24小时尿中前列腺素 E_2 ($PG E_2$)的排泄明显被抑制, 但尿血管舒缓素活性不变。这些结果与我们以前对类似病人研究的结果相反, 那些病人服了苯磺唑酮后, 不仅肾功能下降, 而且尿中 $PG E_2$ 及血管舒缓素的排泄也减少了。阿司匹林与苯磺唑酮对尿血管舒缓素活性的这些不同效应可能说明心肌梗塞后早期所观察到的肾功能的不同倾向。

我们以前的研究证明了在心肌梗塞(MI)后的早期用苯磺唑酮治疗可引起暂时性肾功能降低。我们提出这种肾功能失调可能是肾血管扩张作用的 $PG E_2$ 和/或血管舒缓素—激肽被抑制所引起的。阿司匹林是另一种前列腺素抑制药物, 曾广泛用于MI后的第二期预防。为了分析在MI后早期服用阿司匹林对肾功能及尿前列腺素 E_2 ($U-PGE_2$)和血管舒缓素排泄的影响, 我们进行了有安慰剂组作对照的前瞻性随机双盲法研究。

方 法

本研究挑选了29名近期MI病人(不包

括那些血流动力学存在主要问题的人)住进冠心病监护室。基于病史、连续心电图及血清酶测定, 证明这些病人都患有确定的急性MI。在进入冠心病治疗室的前一天早晨, 测量了他们的血清肌酐、尿素、尿酸盐及肌酐磷酸激酶(CPK)的基线水平。在随机双盲试验中, 15个病人接受阿司匹林(300mg/次, 3次/日); 14个病人接受相应的安慰剂, 每日三次。治疗从第一天早上开始, 共延续7天。从开始前一天至第7天, 每天测量血清肌肝、尿素、尿酸盐及CPK。在第0、2、4、7日测量24小时的尿肌肝、钠以及 $U-PGE_2$ 和尿中血管舒缓素的

排泄量。

在此期间不给病人服用已知可影响前列腺素合成的各种药物。但吗啡和吗啡样的镇痛药、洋地黄、抗心律失常药、 β -阻滞剂、抗心绞痛药及利尿药则由负责心脏病专家酌情应用。必要时限制饮食中的钠盐。由一台多频道的自动分析仪测定血清肌酐、尿素、尿酸盐水平及肌酐尿浓度；用火焰光度法测定尿中钠。用放射免疫法测定U-PGE₂；以分光光度法利用三肽H-D-Val-Leu-Arg-pNA 测尿中血管舒缓素。

每个病人的临床情况都按Killip 健康状况分类法分为四类。本研究排除了患心脏病休克（D类）的病人。

数据以均值±平均标准误 ($\bar{X} \pm SEM$) 表示。试图使分布标准化，把U-PGE₂ 和尿血管舒缓素排泄量转换成对数值，并以几何均值及95%可信限表示。

统计学分析包括t 检验（不配对数据）、X² 分析及方差的单一及多重线性回归分析。

结 果

接受研究的两个治疗组的病人，血清CPK、肌酐、尿素、尿酸盐水平以及年龄、性别均相似。两组对照日（第0日）的肌酐清除率和24小时钠排泄量也无不同。而且24小时U-PGE₂排泄值（安慰剂组为348mg/日，阿司匹林组为351mg/日）以及尿血管舒缓素排泄值（安慰剂组为0.44u/日，阿司匹林组为0.46u/日）也是相同的。胸骨后疼痛与治疗开始之间的延迟时间及所达到的CPK峰值两组间也无不同（安慰剂组是898±160u/L，阿司匹林组是906±166u/L）。两个治疗组的大部分病人为Killip健康分类的A类。安慰剂组14个病人中6人为B类，而阿司匹林组无B类病人，但15人中有2人属于最差的C类。

在研究的8日内无一人死亡。阿司匹林组的全部病人自始至终观察8天，而安慰剂组

14个病人中有3人中途停止研究：一人在第4天出院；一人在第4天不得不接受香豆素治疗；一人在第5天进行了冠状动脉搭桥手术而中止治疗。

在随访的7日内，所用的其它药物（如吗啡或吗啡类镇痛药、利尿药、洋地黄、抗心律失常药或硝苯吡啶）也是相同的，但 β -阻滞剂及抗心绞痛药物的摄入在安慰剂组更为频繁（ $p \leq 0.001$ ）。两组中低钠饮食的病人数相似（安慰剂组6/14，阿司匹林组8/15），这反映到两组在7个治疗日内的钠排泄量是相似的。

两组病人平均肌酐清除率都趋于降低，但并不显著。两组血清肌酐水平的均值与第0日对照值相比无明显改变，不过血清尿素水平的增加两组是相似的。把7个治疗日与对照日相比较，方差分析及多重回归分析表明：两个治疗组的肾功能（用肌酐清除率及血清肌酐、尿素水平评价）都是类似的。虽然安慰剂组更频繁地使用了 β -阻滞剂及抗心绞痛药，也未影响肾功能。

结果表明：24小时U-PGE₂及尿血管舒缓素排泄量的变化与第0日的U-PGE₂比较，阿司匹林组较安慰剂组明显地被抑制了（ $p < 0.02$ ）；相反，两组间尿血管舒缓素活性无明显改变。U-PGE₂/肌酐清除率比值及尿血管舒缓素/肌酐清除率比值也发生了同样的倾向。

阿司匹林组的血清尿酸盐水平比安慰剂组增加得更为显著（ $p < 0.02$ ）。

讨 论

如阿司匹林、苯磺唑酮、潘生丁这样的血小板抑制剂对近期MI病人的可能作用近来已引起了相当的注意。在8次临床试验中，用阿司匹林治疗的MI存活者中无一出现任何明显的肾功能损害。不过，在急性MI后第一周内随机分组的两项研究中的大多数病人并未报告肾功能。在患有除MI以外的其它疾病的阿司匹林组病员，已报告发

生了几例肾功能降低。而且,在志愿者中用阿司匹林进行研究表明,或是肾小球滤过率无改变,或是肾功能略有降低,特别是志愿者被限制饮食中钠时更是如此。

另一个对血小板有治疗作用的药物——苯磺唑酮曾试验用于急性MI后的辅助预防。在此的再梗死试验中,一个病人发生了急性肾功能衰竭,类似的病例也有报道。在前面的有安慰剂对照组的研究中,我们证实了在MI后早期给予苯磺唑酮,可明显降低肾功能。我们认为这种MI后早期由苯磺唑酮引起的肾功能降低可能由于扩张血管的前列腺素和/或血管舒缓素—激肽类的肾合成被抑制而造成。然而,在这方面两种舒张血管系统的相对重要性是未知的。

本研究是为了探索前列腺素及血管舒缓素—激肽系统在急性MI后维持肾功能的可能作用。选择每日900mg剂量的阿司匹林是因为:在先前的MI后研究中,每日剂量是在300至1500mg的范围之间,大部分研究中用的是每日900~1000mg。虽然本研究未测定血清或尿的水杨酸盐水平,但对这些住院病人进行了特殊的注意,以便得到有效的遵从。

本研究中两个治疗组的肾功能相似。安慰剂组和阿司匹林组的肌酐清除率和血清肌酐及尿素水平与其对照值相比确实没有什么改变。两组病人的肌酐清除率有下降的趋势,但不显著,阿司匹林组也并不比安慰剂组更明显。血清肌酐两组都无明显改变。血清尿素水平两组均稍增,这种增高在急性MI后即使不是普遍的,也是常见的。

在治疗期间,阿司匹林组的U-PGE₂排泄均值(157ng/24小时)比安慰剂组(336ng/24小时)降低53%。同时,两组的尿血管舒缓素平均排泄值却无明显不同。

一次以前与此相似的对MI后病人进行的安慰剂—苯磺唑酮双盲法研究中,苯磺唑酮组的平均血清肌酐水平(0.33mg/dl)比

安慰剂组(0.04mg/dl)显著增高($p < 0.05$)。每日U-PGE₂排泄均值苯磺唑酮为170mg/24小时,比安慰剂组(302mg/24小时)低44%。尿血管舒缓素活性在苯磺唑酮组为0.24u/24小时,比安慰剂组(0.72u/24小时)降低67%。这种肾功能及尿血管舒缓素活性的不同过程及相似的U-PGE₂排泄型式是符合下面假设的:在抑制肾PGE₂合成的相似程度上,肾血管舒缓素—激肽系统可能在急性MI后起着维持肾功能的作用。没有进行肾激肽合成的直接测定。其它影响尿血管舒缓素排泄的因素如年龄、钠摄入量、盐皮质激素的活性及利尿药的使用也已知道。可以明确,在阿司匹林与苯磺唑酮的研究中,这些因素在安慰剂组及两个实验组都是类似的。因此可以假定:对每一研究的两组病人来说,上述因素以同等的程度影响着血管舒缓素的排泄。

在对MI后病人进行的这两个不同研究中所观察到的阿司匹林(900mg/日)及苯磺唑酮(800mg/日)对尿血管舒缓素的不同影响也在一项用年青正常志愿者所做的试验中被证实。他们随机分别服用安慰剂、苯磺唑酮(4×200mg/日,共2日)及阿司匹林(3×300mg/日,共2日)。在这项研究中,服用安慰剂期间尿血管舒缓素活性平均为0.68u/24小时;服用苯磺唑酮治疗期间则明显下降了28%($p < 0.01$),而用阿司匹林治疗期间改变(-11%)是不明显的。在这些正常志愿者中,苯磺唑酮和阿司匹林都未影响肾功能。不可能以目前的数据去外推到其它剂量的阿司匹林。

阿司匹林及苯磺唑酮对尿血管舒缓素及可能的肾激肽生成所起的不同作用的理由是未知的。其他人也证实了消炎痛——另一个前列腺素合成抑制剂也会降低正常人及患有Bartter氏综合症患者尿血管舒缓素的排泄。在U-PGE₂排泄降低时,苯磺唑酮诱发的尿血管舒缓素活性降低的机理还有待于阐明。并且,在这种肾功能失调情况下前列

腺素系统的其它成分的作用也不清楚。

与安慰剂组相比,阿司匹林组(900mg/日)的血清尿酸盐水平显著升高是由于这个剂量的阿司匹林抑制了尿酸的肾小管分泌。阿司匹林与苯磺唑酮对血清尿酸盐水平的相反效应是由于其熟知的对肾小管尿酸处理的不同影响而引起的。前已述及,苯磺唑酮诱

发高尿酸血症的原因可能不是肾功能损害所造成的。

(参考文献36篇,略)

[J. of Cardiovascular Pharmacology
《心血管药理学杂志》, 6 (3): 455~459,
1984 (英文)]

田望霓译 仇世杰 张紫洞校

200名老人疗养用药情况的调查分析

解放军南京军区杭州疗养院 张清慎

随着人口老化的增长,老年医学的开展逐渐引起人们的重视。一般认为成年后随着年龄的增长,人体形态结构和生理功能逐渐发生衰退和老化,老年人疾病多,慢性病较多,合并用药多,用药时间长,药物相互作用和不良反应亦多。据1981年统计,世界上老人总人数超过2亿人,占总人口5%,用药占总耗药量的1/3⁽¹⁾。为探讨老年病人用药规律和影响用药的因素,笔者对我院200名军队老干部住院疗养患病用药情况进行调查和分析。

一、概况

随机抽样1981~1983年来我院疗养的休养员200名,其中男性189名,女性11名。住院时间平均为35天。最低年龄为45岁,最高年龄为71岁,多数为老年前期136人,占68%;其中55~59岁72人,占36%(见图1)。按我国1964年规定60岁以上为老年人,45~59岁为老年前期,为方便起见,本文将45岁以上者统称为老人。

二、患病情况

200名老人中患病率为99.5%,其中患三种病者最多,55人,占27%;患6种和7种病者各1人。患病率最高的年龄组为55~59岁,71人,占35.5%(见图2)。主要疾病有:心血管疾病160人,占80%;消化道

疾病63人,占31.5%;慢性支气管炎58人,占29%;颈腰椎疾病48人,占24%(见表1)。何慧德曾报道⁽²⁾随访200名老人20年以上的健康和发病率45岁以下者健康良好,疾病少;45~59岁发病率显著增高,60~69岁为发病高潮,两者的情况基本相同。

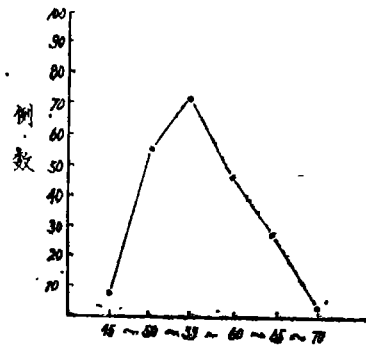


图1 年龄分布图

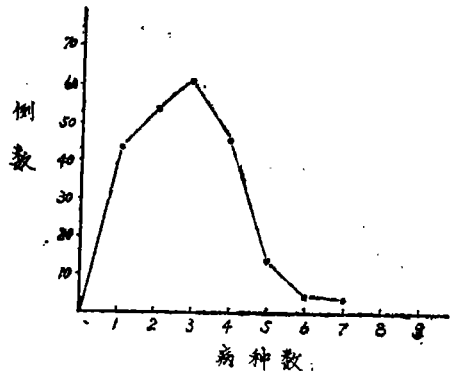


图2 病种分布图