

临床实验表明,病人服用的普通食物与缓释片无相互作用。在特定条件下研究了葡萄柚液与 FLDP 的相互作用,可得知葡萄柚中的黄酮类似物可激活低浓度 FLDP 的代谢,而对高浓度的 FLDP 则抑制其代谢。在其他果实和蔬菜中大量的黄酮类似物亦具激活或抑制细胞色素 P-450 系的作用而影响 FLDP 的代谢。对 286 例病人的研究结果表明,含黄酮类成分食物的摄入量与 FLDP 效应无关系^[8]。然而,研究药动学和生物利用度时须考虑食物对 FLDP 之影响。

2. 蛋白结合 尽管 FLDP 的 PBR 很高,但与吡啶美辛、苯妥因钠、甲苯磺丁脲及华法令合用时不会发生置换反应。

3. 其它药物 安体舒通、吡啶美辛对 FLDP 药动学没有影响^[9]。西咪替丁使 FLDP 的 C_{max} 增加 100%, AUC 增加 50%, 临床上两者合用时须调整给药剂量。细胞色素 P-450 酶系的抑制剂如巴比妥类、苯妥因钠、氨甲酰氮草(Carbamazepine)使 FLDP 生物利用度降低,欲达到单用时的抗高血压效应须加大非洛地平的给药剂量^[10]。非洛地平 10mg 与美多心安 100mg 同时给药 2/d, 连续 5 d 美多心安平均 AUC 值由 5 mol·h/L 升至 6.6mol·h/L, FLDP 的血浆浓度和 AUC 则不受影响^[11]。联合用药时,美多心安血浆浓度升高或减少报道不一,但由于美多心安量效曲线较平坦, FLDP 对美多心安血浆浓度的影响一般不会产生临床效应。心

力衰竭患者合用地高辛与 FLDP 普通片时,地高辛 C_{max} 有明显提高^[12]。当地高辛合用 FLDP 缓释片时,地高辛血清浓度无影响^[13]。由于 FLDP 无负性变力作用,对于充血性心力衰竭患者,两者合用可能是有益的。

参 考 文 献

- [1] Shammas FV et al. *Drugs*, 1988, 15: 94
- [2] Shapiro DA et al. 3rd AMASH, New York, 1988, 6: 18~25
- [3] Blyehert E et al. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 31: 15
- [4] Edgar B et al. *Biopharm Drug Disposition*, 1987b, 8: 235
- [5] Landahl S et al. *Clin Pharmacokin*, 1988, 14: 374
- [6] Janzon K et al. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 20: 250
- [7] Hedner T et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987b, 10(Suppl 1): 177
- [8] Faison E et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49: 191
- [9] Janzon K et al. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1986, 59(Suppl 5): 9
- [10] Capewell S, et al. *Lancet*, 1988, 2(8679): 480
- [11] Dahlof B et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, 16: 910
- [12] Rehnqvist N et al. *Drugs*, 1987, 34(Suppl 3): 33
- [13] Kirch W et al. *J Inter Med*, 1989, 225: 237

安定药在监护病人的谵妄治疗中的应用

长海医院药剂科(上海 200423) 朱全刚

危重病人收治于重症护理病房(ICU)后 2~3 d, 经过意识清醒期(此时出现失眠)后, 常见到急性精神状态的改变, 主要呈谵妄

和不安症状, 该症状持续 3~4 d 或直至转科, 尔后不留任何后遗症, 临床对此可作出“重症监护病房综合征”的诊断, 其主要发病原因

是身体和环境因素复杂地交织在一起所致, 药物不良反应和相互作用等亦可引起谵妄。有效控制监护病人的谵妄症状, 有利于保护处置病人的各种治疗、诊断的方法和设备(如静脉输液、心电监护、呼吸机等), 减少监护病人身体伤害的危险性, 从而进一步提高治疗质量。本文主要阐述抗精神病药和苯二氮草类两类安定药在监护病人谵妄治疗中的应用, 以指导临床合理用药。

一、强安定药——抗精神病药

抗精神病药常用于急性激动和谵妄的治疗。它们具有效果明显、治疗指数高和对呼吸影响小的特点, 不易产生依赖性和耐受性。

药代动力学 口服和肌注后均易吸收, 达峰时间为肌注后 10—30min 和口服后 2—6 h。主要在肝脏经微粒体药物代谢酶氧化, 并以活性或无活性代谢物从尿和胆汁中排出。半衰期范围从 20h (氟哌啶醇) 到 60 h (氯普马嗪), 药动学半衰期和药物作用持续时间并不高度相关。虽然它们的半衰期多很长, 但是常需频繁给药才能有效控制谵妄。

药物选择 该类药种类繁多但临床效果却不相上下, 因此它们的选择不是取决于疗效的差别, 而是立足于两方面的考虑: 药物的副作用, 医生的用药经验和习惯。临床上将抗精神病药分为低效价和高效价两类。前者(如氯丙嗪)的特点是镇静作用强、对心肝等脏器的毒副作用大、锥体外系副作用相对轻; 后者(如氟哌啶醇)的特点是镇静作用小、对心肝等脏器的毒副作用相对小、锥体外系副作用大。低血压和抗胆碱能作用比锥体外系反应可能更不利于监护病人, 而高效价药物的抗胆碱能、镇静、心血管作用小, 所以高效价药物的应用日趋广泛。

副作用 锥体外系不良反应包括四组症候群: (1) 震颤性麻痹综合征, (2) 急性肌张力障碍, (3) 静坐不能, (4) 迟发性运动障碍。前三组症候群可用抗胆碱药防治。而

迟发性运动障碍是长期大量服用抗精神病药引起的, 加大抗精神病药的剂量或用拟胆碱药治疗可以使其缓解。近年来对于恶性综合征(NMS)甚为注意, 其临床表现为显著的帕金森氏综合征症状、植物神经系统功能紊乱并伴有高热和意识障碍。NMS 的发生同低效价或高效价药物的使用似乎并不相关, 多巴胺受体激动剂溴隐亭甲磺酸盐 10—20mg/d, 分次服, 可能对此有效。

1. 氟哌啶醇

氟哌啶醇首选用于治疗监护病人的急性激动和谵妄。可口服、肌注或静脉给予, 静脉给药的起效时间比安定稍迟一点(10—30min 对 1—5 min), 但它对监护病人的血流动力学和呼吸功能的影响最小, 且抗胆碱能作用及使谵妄加剧的潜力亦很小。氟哌啶醇经代谢形成还原氟哌啶醇。它们在体内相互转化而发挥活性。它减轻谵妄的机制不清楚, 临床改善可能由于它的镇静和抗精神病作用。

本品口服和肌注后都可很快被吸收, 但对急性激动和谵妄的快速控制常需静注给药, 亦可按剂量 30—50 ml 静脉输注给予。长效制剂氟哌啶醇癸酸酯用于深部肌注。

急性谵妄采用快速治疗方案。初次静剂量是轻度激动 0.5—2mg, 中度激动 2—5mg, 严重激动 10—20mg, 且每隔 20—30 min 就重复给予一次, 直至谵妄得到控制, 其中第二次给予后若仍不能控制激动, 则须加倍最初剂量后再静注, 此过程称作: 精神抑制化作用过程。超高剂量给药的疗效并不一定比常规剂量强, 现多不主张使用超高剂量, 但对临床紧密监护的病人来说, 超高剂量给药可能偶然需要且可被安全接受。当大剂量氟哌啶醇仍不能足够控制谵妄时, 可考虑合用苯二氮草类药物。谵妄病人镇静后改用维持治疗方案, 直至谵妄彻底消除。现多主张剂量应个体化以保证病人接受最小的有效剂量, 尤其是在临床情况快速改变的监护病人

中更为重要。对于剂量随谵妄程度调整的中、重度激动病人来说,合理的开始剂量是每 6 小时静注 5 mg,再随病人反应和临床评价调整给药剂量和次数。由于谵妄常夜间更重,因此可在维持量外再增加 0.5~5mg 量。静注氟哌啶醇的最大量未被确定,有许多病例报告表明大剂量氟哌啶醇可安全地给予病人,但临床仍应避免过分使用。

本品引起锥体外系症状的潜力无剂量依赖性且突然发作,包括肌张力障碍、静坐不能,甚至可引起精神病样行为。抗胆碱能药对静坐可能无效,而普奈洛尔和金刚烷胺等已显示出效果,但它们不宜用于心血管和肾功能不全的监护病人,此时可考虑停用或减少氟哌啶醇并试用苯二氮草类治疗。本品可安全用于接受肾上腺素输液的病人,但需交替应用加压素(如去甲肾上腺素)来避免高剂量氟哌啶醇的 α -肾上腺素能阻滞作用引起的低血压和 β -肾上腺素能受体活性的相对增高。特别高剂量可延长心电图 QT 间隔。本品禁用于对本品过敏、昏迷或严重中毒性中枢神经系统抑制的病人。它与镇痛药、巴比妥类、麻醉药并用可引起中枢神经系统过度抑制,与甲基多巴并用有引起痴呆的报告,与碳酸锂并用可引起急性脑病综合征。然而,许多研究表明联合用药可能是安全有效的,尤其是在监护病人中。

2. 氯丙嗪

本品是第一个治疗谵妄有效的抗精神病药,但它有抗胆碱、低血压、窦性心动过速的副作用,现已很少用于监护病人。静注氯丙嗪时需密切监护血压,但比起口服或肌注时副作用要少。最初剂量是每小时 25—50 mg,谵妄获得控制后再按需要每 3—6h 给予,它们只用在谵妄难以被其他药物控制时,不作为第一线药物。

3. 氟哌啶

它常用于麻醉的诱导和维持,亦可作为镇吐药用于手术、诊断或抗肿瘤治疗的病

人。同氟哌啶醇相比,该药抗精神病活性较小、镇静作用较强、 α -肾上腺素能阻滞作用强,所以更能引起低血压、过度镇静和锥体外系症状,因此该药不宜用于监护情况。目前不作为谵妄治疗的第一线药物,仅试用于其他药物效果不好时。

二、弱安定药——苯二氮草类

它们是一类应用普遍、适应症广泛、副作用相对少的治疗监护病人谵妄有效的药物,因为它们可通过促进 GABA 传递而呈现镇静和抗焦虑性质。同巴比妥类、麻醉药相比,苯二氮草类(BZ)成瘾性小。

药代动力学 BZ 大多属亲脂性,口服吸收快,较易透过血脑屏障,首先分布到脑等高灌注器官,然后再分布到肌肉、脂肪等低灌注组织。除氯羟安定外,肌注后吸收多不规则。BZ 起效快,但峰效常短暂。主要在肝内代谢,代谢形式分为 I 相(主要包括氧化作用与脱羟作用)和 II 相(主要是葡萄糖醛酸结合),因此患肝脏疾病的人对单独具 II 相代谢过程的药比 I 相 + II 相类药物能较好耐受。除劳拉西泮、奥沙西泮外。它们被代谢成为长半衰期的药理活性物质。

副作用 常见副作用与药理作用机制相关,包括过度镇静、头晕、共济失调、精神错乱等。暂时性记忆丧失亦常见,但它可能对病人有益。中枢神经系统的矛盾性行为反应(包括攻击行为、敌对态度、妄想、焦虑不安、幻觉欣快等)和心血管、呼吸系统的过度抑制尤需注意,此时说明应该减量或换药,但有关它们交叉易感性和频率不清楚。监护病人中,轻度抑制就可能很危险。静注给药可引起低血压、呼吸抑制、心动过缓等。它们与药物种类和剂量大小有关。因常需大量、多次给药才能达到控制谵妄所需的镇静作用,所以必须监护心血管和呼吸功能。该类药的最大缺点是多种药理作用均易产生耐受性和长期应用可产生依赖性。戒断症状与谵妄类似,常被误认为是停药后谵妄的复发。

药物选择 它们有两个优点: 镇静作用产生快、临床用药经验丰富。它们单用或与抗精神病药、麻醉镇痛药联用。选择药物主要考虑药物化学性质、药动学特性、医生用药经验。

1. 氯羟安定(劳拉西泮)

它是唯一肌注后吸收良好 BZ 类药物, 半衰期 15—20 小时且无活性代谢物, 主要通过 II 相消除, 对心血管和呼吸功能的作用相对少, 但用于血流动力学不稳定和肺功能障碍等危重病人时仍需小心。注射给药起效快, 静注 1—5 min、肌注 15—30 min 起效, 舌下给药极快起效, 最大给药速率是 2 mg/分钟, 最大单剂量 4 mg, 剂量随病人谵妄程度变化而调整。有作者主张它和氟哌啶醇联合应用, 建议联用氟哌啶醇 3 mg、氯羟安定 0.5~1 mg 开始静注进行快速治疗法。它是治疗监护病人谵妄的第一线药物, 可单独或与氟哌啶醇联合应用, 选择依据是医生用药经验、谵妄程度、病人对单一药品的反应。

2. 安定(地西洋)

现已很少用于监护病人谵妄的控制, 因它有几个性质不利于监护病人, 包括注射痛及肌注吸收不稳定、静脉给药易引起血栓性

静脉炎、半衰期长 20—50h, 活性代谢物的产生、肝病患者中药物和代谢物易蓄积、易引起心肺抑制(尤其是静脉给药速率大于 5mg/min 时)。

3. 速眠安(咪唑二氮草)

本品半衰期 1—2 h, 作用持续时间短, 注射给药起效迅速, 较少发生注射痛或血栓性静脉炎, 水溶性大而允许高浓度且稳定。因此它特别适用于监护病人的长期静滴用药, 它对心肺有轻度抑制, 可用于慢性阻塞性肺病患者或同时接受麻醉药的患者, 但需特别监护病人的呼吸速度及体积、脉搏, 血压等(高剂量给药时亦需要)。长期静脉给药的开始剂量是 1—5 mg/min, 按病人反应不断调整, 用药期间应减少用于镇痛维持的麻醉药剂量。该药临床经验有限, 目前不宜作为监护病人谵妄治疗的第一线药物。

三、结束语

监护病人的谵妄发生率相当高且可能有各种原因, 氟哌啶醇和苯二氮草类单独或联合应用是治疗急性激动和谵妄的选择药物, 具体应用依据监护病人的临床状况和医生用药经验。

(参考文献略)

胞二磷胆碱的临床应用近况

河南省信阳卫生学校(信阳 464000) 黄太国

河南信阳市橡胶厂职工医院 刘如伟

胞二磷胆碱(citicoline)是一种脑代谢激活剂, 为核苷衍生物, 是磷脂类磷脂酰胆碱的前体物质, 是卵磷脂合成所必须的辅酶, 化学名胞嘧啶核苷二磷酸胆碱(cytidine diphosphate choline, CDPC), 系于 1954 年发现, 1956 年合成的, 1973 年国内试制成功。本品能增强脑干网状结构, 尤其是与意

识密切相关的上行性网状结构激活系统的功能, 增强锥体系统的作用, 抑制锥体外系的作用, 促进苏醒。可降低大脑血管阻力, 增加大脑血流量, 改善大脑血液循环, 提高大脑耗氧量, 促进大脑物质代谢。临床应用日益广泛。现就本品近年的临床应用进展及不良反应概述如下, 供参考。