

## 1991 年美国上市新药(三)

苗红 译 张钧 校

### 治疗高血胆固醇的药物

#### 普伐他汀钠(Pravastatin sodium)

普伐他汀钠是 3-羟基-3-甲戊二酰基-辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制剂类降血脂药的第二个药性, 洛伐他汀(Zocor)也是其中之一。这类的第三个药物 Simvastatin 于1992年12月批准, 1992年初上市。

本品结构与洛伐他汀相似, 但前者是以其活性酸形式给药, 后者是个前体药物, 服用后内酯转变为其活性形式。此外, 本品环上有羟基取代, 而洛伐他汀为甲基取代, 这种结构上细小的差别对化合物的理化性质却有很大影响。本品亲水性更大, 这种药物由细胞摄取入组织存在着差别, 本品显示出较强的选择, 但本品与洛伐他汀亲水性的差别对其有效性和安全性均无影响, 它们的药理作用非常相似。

胆固醇生物合成的限速步骤为 HMG-CoA 转变为甲羟戊酸, 该步的催化酶为 HMG-CoA 还原酶, 本品竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少了胆固醇在肝脏的合成, 它还通过抑制低密度脂蛋白(LDL)前体的肝脏合成来抑制 LDL 产生。

当限制原发性高血胆固醇病人(II a 和 II b型)的饱和脂肪和胆固醇的摄入量以降低总体和 LDL 胆固醇水平不能完全奏效时, 本品特别适于作为限制饮食的辅助药物。洛伐他汀的使用结果表明 HMG-CoA 还原酶抑制比其它药物能更有效地降低升高的胆固醇水平, 本品的有效性与洛伐他汀相似, 它们都可显著降低总体及 LDL 胆固醇水平,

适度降低甘油三酯水平, 增加高密度脂蛋白(HDL-有益的胆固醇)。

尽管多数病人能较好耐受 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 但使用时应多注意观察。本品的注意事项同洛伐他汀, 有活性肝病及肝功试验中有不明原因的持续升高者禁用, 有肝病或酒精摄入过多者慎用。在美国的临床试验中, 1.3% 的病人可有 2 次或以上出现血清转氨酶(丙氨酸氨基转移酶 ALT 和天冬氨酸氨基转移酶 AST)高于正常上限值的 3 倍以上。这些生化异常通常是无症状的, 但某些病人可能出现厌食、虚弱或腹痛。用本品治疗前应作肝功试验(ALT、AST)监测, 第一年的头 3 个月每 6 周一次, 余下的时间每 8 周一次, 以后定期检查(间隔约 6 个月), 如 ALT 及 AST 等于或超过正常上限的三倍并持续这样, 应中断治疗。

由于胆固醇及胆固醇合成的其它产物是胎儿发育的必需成分, 妊娠期使用 HMG-CoA 抑制剂可能对胎儿有害, 因此, 妊娠妇女及哺乳母亲禁用, 只有极不可能怀孕并被告知有潜在危险的育龄妇女方可服用。

与洛伐他汀一样, 本品可引起骨骼肌的不良反应, 包括无并发症的肌痛、肌病(定义为肌痛或肌无力且肌酸磷酸激酶 CPK 值高于正常上限的 10 倍以上)及罕见的横纹肌溶解(骨骼肌的破坏及坏死)与继发于肌红蛋白尿的肾功能障碍。应告知病人及时报告不明原因的肌痛、触痛或无力, 特别是伴于不适或发热时, 如 CPK 显著升高或怀疑/诊断为肌病, 应停药。

患急性和严重疾病的病人易发生继发于肌红蛋白尿的肾衰,应暂停治疗,如脓毒症、大手术、严重的代谢、内分泌或电解质失调或不能控制的癫痫。

洛伐他汀与其它药物合用(环孢菌素、红霉素、吉非贝齐或烟酸[以降低血脂剂量])可增加肌病的危险,尽管本品与这些药物相互作用的数据有限,但无论本品或洛伐他汀,一般应避免与上述任一药物或氯贝特(Atromid-S)合用。

临床试验中,本品可引起许多不良反应,但与安慰剂相比,仅头痛、药疹和感冒的发生率统计上显著较高。由于本品阻碍了胆固醇的合成,也减少了肾上腺或性腺甾体激素的产生,如果病人正在接受可能甾体激素活性的药物(如西咪替丁、酮康唑、螺内酯),应慎用本品。

考来烯胺或考来替泊可增强本品的降血脂作用,但如果同时服用这两种药物,本品的作用明显降低,如同一给药方案中都用到两种药物,应在给予考来烯胺或考来替泊的1h前或4h后服用本品。

在一项本品与华法令合用的研究中,抗凝活性无改变,但对口服抗凝剂的病人,应在开始服用本品或剂量改变时密切监测凝血酶原时间。

本品口服吸收迅速,平均吸收度为34%,绝对生物利用度为17%,尽管食物可降低全身生物利用度,但进餐时或1h前服药,降血脂效果相似,因此本品给药与进餐无关,相反推荐洛伐他汀在进餐时服用。

本品在肝脏有广泛“首过效应”,肝脏是其主要作用部位。睡前服药的全身利用度较早晨服药降低60%,尽管如此,睡前较早晨服药略有效,可能因为夜间服药后“首过效应”更大且肝脏的胆固醇合成主要是在夜间进行。

本品约20%由尿排泄,70%通过粪便排泄,由于它经肾和肝脏共同消除,肾或肝

功能障碍者,可由另一条途径进行代偿性消除。

本品的推荐初始剂量为10mg或20mg,每日一次,睡前服用。老年病人的初始剂量为10mg/日,1周内见效,4周内达最大疗效,4周后应测定血脂并根据病人的疗效调整剂量。一般推荐初始剂量范围为10mg~40mg,每日一次,睡前服用。

### 安眠药

#### 艾司唑仑(Estazolam)

艾司唑仑为三唑并苯二氮草衍生物,结构与阿普唑仑和三唑仑甚为相似,它是美国上市的第五个苯二氮草类安眠药,其它四个分别是三唑仑(短效)、替马西泮(中效)、氟西泮和夸西泮(长效),本品为中效安眠药。

本品适用于以难以入睡,夜间常醒或晨间早醒为特征的短时间失眠,比较研究中,其效果与其它苯二氮草类安眠药相同,本品作用平均持续6~8h,与替马西泮相近,通常服药后15~30min内催眠。

苯二氮草类安眠药最常见的不良反应为日间镇静作用,常见于长效药物。临床研究中,嗜睡是常见的不良反应之一,由治疗的间断引起,发生率为1.3%。

本品较三唑仑更易引起日间镇静作用,不过,临床试验中未见其引起记忆缺失或短期记忆丧失,这系与三唑仑的短效作用的影响有关。本品不易引起晨间失眠、日间焦虑和反跳性失眠。本品其它发生率高于安慰剂的不良反应有少动症(运动减少),头昏及共济失调,尽管临床试验中许多病人出现头痛,但安慰剂的发生率更高。

本品可引起与剂量相关的呼吸抑制,临床上此种情况通常与呼吸功能正常的病人无相关性,而呼吸功能损害者则有可能发生,应密切观察。

使用苯二氮草类药物曾发生过滥用和依赖性的问题,与同类其它药物一样,本品被列入受控药品条例中的第四类药品。

病人在从事需神智完全清醒工作如开车,操作可能有危险的机器,使用本品应加以注意。还应告戒他们有关同时服用其它具有CNS抑制作用的药物时可能出现附加抑制作用的危险。如饮用含酒精饮料,也可出现附加作用;用安眠药期间最好不要饮用含酒精的饮料。

苯二氮草类药物在肝脏通过氧化作用代谢,西咪替丁可抑制其代谢。本品也是通过这些途径代谢,预料西咪替丁将抑制其代谢并增强或延长其作用。五个苯二氮草安眠药中,通过氧化机理代谢尚且不与西咪替丁相互作用的,替马西洋是唯一的一个。本品的清除吸烟者较不吸烟者快,可能吸烟引起酶的诱导作用,导致代谢速度加快。

怀孕期间服用苯二氮草类药物有增加伤害胎儿的可能性,本品与其它苯二氮草类安眠药一样被列入妊娠药物的X类,孕妇禁用。本品可随乳汁排泄,哺乳母亲禁用。

成人推荐初始剂量为1mg;睡前服用,不过,有些病人可能需2mg。瘦小或体弱的老年病人,应考虑其初始剂量为0.5mg,即使该剂量对老年人刚好有效,由于失眠一般为暂时且周期性的,不需要也不推荐延长服用本品,有证据表明本品在间隔一段时间直至12周有可能延长睡眠的时间和提高睡眠的质量。

本品片剂有1mg和2mg两种含量。

### 神经肌肉阻断剂

多沙库铵氯化物(Doxacurium chloride)

本品为非去极化神经肌肉阻断剂,适用于作为全身麻醉的辅助剂,在手术时使骨骼肌松弛,也可用于气管内插管的骨骼肌松弛。本品与其它非去极化神经肌肉阻断剂一样,通过竞争运动神经终板上的胆碱能受体而起作用。

本品作用时间长,与哌库铵和泮库铵相似,它们都属于长效的非去极化神经肌肉阻断剂,阿曲库铵和维库铵为中效,去极化神经肌肉阻断剂——琥珀胆碱作用快而维持时间

短,通常用于简单手术。

本品的性质与哌库铵极为相似,泮库铵阻断迷走神经,可导致心动过速,而本品和哌库铵与泮库铵不同,没有导致心动过速的阻断迷走神经的性质,有利于冠状动脉疾病患者的治疗。因这类病人最好要避免出现心动过速。但对某些病人来说,泮库铵的消除迷走神经作用有益于对抗阿片类如芬太尼引起的心动过速。临床上,本品对心率和血压无显著影响,哌库铵也不常见这些反应(3%),而泮库铵较常见。

本品及有关药物常见的不良反应是其药理作用超过手术和麻醉所需时间的范围,这种反应从骨骼肌虚弱至重度衰弱,及至导致呼吸功能不全与窒息的骨骼肌麻痹。临床上,肥胖病人的延长时间为非肥胖者的两倍。建议对肥胖病人根据理想体重给药。

如本品剂量过量或出现过度反应,可用乙酰胆碱酯酶抑制剂新斯的明解救。依酚铵也是乙酰胆碱酯酶抑制剂,可拮抗神经肌肉阻断,但对本品引起的中度至重度神经肌肉阻断不如新斯的明有效,因此,这种神经肌肉阻断最好不用依酚铵解除。

对重症肌无力或肌无力综合征患者,慎用本品,短效肌松剂更适合这些病人。如同时还接受其它药物(如吸入麻醉剂,氨基甙类抗生素,奎尼丁)或可能加重延长神经肌肉阻断的镁盐时,应密切监视治疗。临床上,琥珀胆碱对本品的神经肌肉阻断作用无明显影响,据报道,苯妥英和卡马西平可延长本品作用的起效时间而缩短了作用时间,因此,同时使用时应密切监测。

本品未经代谢以原型药物从尿液和胆汁排出,胆汁中药浓度较高,但不知胆汁排泄的总量。如肾功能损害,神经肌肉阻断的时间可能延长。

本品为静脉给药,当它做为硫喷妥/麻醉剂诱导插管术方案中的一个组成部分及手术期间长时间阻断神经肌肉时,其推荐初始剂

量 0.05mg/kg。约 90% 的病人在气管插管后 5min 内进入良好~最佳状态,如需延长神经肌肉阻断时间,初始剂量应为 0.08mg/kg。90% 的病人在 4 min 内进入良好~最佳状态,然而,临床上有效的阻断可持续 160min 或更长时间,适当的时候可给与维持剂量。

60 岁以上的病人经历持续时间可能是 60 岁以下者的 2 倍,当不希望延长恢复时,对老年病人应谨慎。

本品在病人间的作用持续时间存在很大差异,剂量应个体化。产品说明书对下列情况应提供更详尽的用药指导以供参考:维持剂量,在琥珀胆碱后用药、儿童及老年病人用药、肥胖病人及患其它疾病需调整剂量者用药。

使用长效神经肌肉阻断剂,如本品,应用外周神经刺激器来监测药物反应,是否需增加肌松剂及自发恢复或拮抗是否充分。

本品供应为每瓶 5 ml,多剂量,浓度为 1mg/ml。

### 镇痛/抗炎药

依托度酸(Etodolac)

本品为非甾类抗炎药(NSAIDS)中第一个新的吡喃羧酸类药物,化学分类上它也属于苯乙酸衍生物(如双氯芬酸)及吲哚乙酸衍生物(如吲哚美辛)。它们都具有某些相同的结构特征。本品与其它 NSAIDS 一样具有抗炎、镇痛和解热作用,其作用机理被认为与抑制前列腺素的合成有关。

本品适用于短期及长期控制对骨关节病的体征、症状及疼痛。尽管本品对这些疾病的疗效与阿司匹林和其它 NSAIDS 相似,但某些病人使用某种 NSAID 缓解的情况比另一种更好。许多关节炎病人使用以前上市的药物后,其症状始终得不到满意的控制,结果,每当一个新的 NSAID 上市,便被医生开处方使用以期比其它药物能更好地缓解症状并更好被耐受。因此,本品刚上市不久,就被频繁用于治疗骨关节病,在某些研究中,本品

治疗类风湿关节炎效果不如其它 NSAIDS,目前这还不是它标示的适应症。

使用本品的危险和注意事项同其它 NSAIDS,但据报道,本品耐受性好,老年和年轻病人都可较好耐受。

由于本品可能出现致命的哮喘反应,对服用阿司匹林或其它 NSAIDS 会出现哮喘、鼻炎、荨麻疹或其它过敏反应者禁用。本品最常见的不良反应同其它 NSAIDS;胃肠道反应包括消化不良(10%),腹痛、腹泻、胀气和恶心(均为 3~9%),便秘、胃炎、黑粪症和呕吐(均为 1~3%)。比较研究表明,本品(1200mg/d)引起的胃肠道出血较布洛芬(2400mg/d)、吲哚美辛(200mg/d)、萘普生(75mg/d)及吡罗昔康(20mg/d)为少。有人提出,本品抑制炎症部位的前列腺素时,可能选择性地不抑制胃粘膜的细胞保护性前列腺素,具有胃肠道病史者应慎用本品及其它 NSAIDS。

本品其它不良反应有:无力或不适(3~9%)、头昏(3~9%)、寒战、发热、抑郁、神经质、瘙痒、疹、视力模糊、耳鸣、排尿困难和尿频(均为 1~3%)。有些还出现液体潴留和水肿、高血压,心衰病人慎用本品和其它 NSAIDS。

NSAIDS,包括本品可使肝酶稍高于正常或更高(约 15%),临床试验中,本品使 1% 的病人 ALT 或 AST 有意义的升高(约为正常上限的 3 倍或更高),如异常肝功试验持续或恶化或与肝病的体征或症状相一致,应停药。

NSAIDS 引起肾脏反应,使肾血流量减少并明显地促使肾代偿失调,尽管不常见,肾病综合征危险最大的是那些肾功能损害,心衰,肝功障碍以及服用利尿剂者及老年病人。

本品及其它 NSAIDS 有时还引起贫血,这可能是胃肠道出血,液体潴留或其它因素引起的。长期服用的病人,如出现贫血的体

征或症状,应检查其血红蛋白或血细胞比容。

本品和其它药物相互作用的可能性与多数其它 NSAIDS 观察到的情况相似,本品可使地高辛、锂、甲氨喋呤的血液升高,增加其不良反应的危险,还可增加环孢菌素的肾毒性,因此,同时使用时应密切监测。阿斯匹林可降低本品的蛋白结合率,但此相互作用的意义尚未建立,不过,正如同时使用其它 NSAIDS 一样,不推荐本品与阿斯匹林合用,因为可能会增加不良反应的发生。尽管蚁酸可使本品峰浓度降低 15%~20%,吸收度并不减少,不可能有临床意义的相互作用。

本品与血浆蛋白结合率很高(95%),据报道,本品可降低华法令的蛋白结合率,但对其抗凝作用无明显影响,不必调整剂量,但 NSAIDS 可能引起胃肠道出血,应避免本品或其它 NSAIDS 与华法令同时使用,若无风险较小的替代疗法,应密切监视。

本品口服吸收良好,食物对吸收度无影响却使峰浓度降低。本品在肝脏广泛代谢却无明显“首过效应”,单剂量给药的肾清除率约 72%。粪便排泄约 16%。

控制锐痛的推荐剂量为 200~400mg,每 6~8h1 次;控制骨关节病的剂量为 600~1200mg/d,分次服用(如 400mg,每日 2~3 次;300mg,每日 2、3 或 4 次;200mg,每日 3 或 4 次),每日总剂量不得超过 1200mg,体重 60kg 以下者,每日总剂量不得超过 20mg/kg。

本品胶囊有 200mg 和 400mg 两种含量。

### 抗肿瘤药物

#### 1. 六甲蜜胺(Altretamine)

本品为合成细胞毒性药物,前称为六甲基蜜胺(hexamethylmelamine)。尽管结构类似于某些烷化剂,但尚未证明其烷化作用,其细胞毒性作用机理尚未明确。本品自身无细胞毒性活性,口服后,在肝脏迅速而广泛地

去甲基化成高度活性的代谢产物,主要为五甲基蜜胺和四甲基蜜胺。

本品可单独用于持续性或反复性卵巢癌病人的姑息治疗,在顺铂或以烷化剂为基础联合用药的一线治疗后进行。本品为控制卵巢癌的又一个重要药物,对那些其它治疗方案无效者可部分或完全有效。

对本品参与一线联合用药治疗晚期卵巢以及控制诸如乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠直肠癌的其它癌症已进行了评价,但目前这些还不是其标示的适应征。

本品与多数抗肿瘤药物一样,可引起与剂量相关的髓抑制,有贫血(33%)、白细胞减少(5%)和血小板减少(9%),该不良反应通常为轻度至重度且发生率较许多其它药物低,但至少每月或每个疗程开始前应测定外周血细胞计数,或根据临床需要经常检查。严重骨髓抑制者禁用。

神经毒性是与使用本品有关的最常见的问题之一,常表现为外周神经病(31%)。CNS 症状如情绪混乱,共济失调、头昏、眩晕或癫痫发作都有报道,但不多见。有人建议合用 VitB6 可降低发生率和神经毒性的严重程度,只是尚未得到证实。用本品治疗的每个疗程开始前,应进行神经学检查,先前有严重神经毒性者禁用。本品可安全地用于曾大量用过顺铂和/或烷化剂治疗的病人,包括有顺铂神经毒性者,服用本品期间密切监测这些病人的神经功能是十分重要的。

本品每日大剂量给药时,常出现恶心和呕吐,但推荐剂量下这些(中度且周期性的)不良反应较少(33%),通常可用止吐药控制。

本品其它不良反应有:碱性磷酸酯酶升高(9%)、BUN 升高(9%)、血清肌酸酐升高(7%)。

妊娠时服用可对胎儿造成伤害,应建议育龄妇女避孕。本品可能对哺乳婴儿产生毒性,建议服用本品的妇女中断哺乳。

本品与单胺氧化酶抑制剂如反苯环丙胺合用可引起严重的直立性低血压,应避免合用。据报道,动物试验中西咪替丁可增加本品的半衰期和毒性,如果同时使用应密切监测。

本品口服连续 14 或 21d,28d 为一周期,剂量为  $260 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ ,每日总剂量应在饭后及睡前分四次服用,如果出现进行性神经毒性、血液毒性或胃肠道不能耐受者对症治疗仍无效,应暂停服药(14d 或更长),然后以  $200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  重新开始治疗。

本品胶囊含量为 50mg。

## 2. 磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate)

本品为抗病毒药物阿糖胞苷的氟化核苷酸类似物,某些结构和药理与阿糖腺苷相似。阿糖腺苷虽是有效的抗病毒药物,但未作为抗肿瘤药物使用,因为它很快被腺苷脱氨酶作用失活,而本品与其母体化合物不同,相对地可抵抗这种酶的失活作用。本品口服后迅速去磷酸化为活性代谢物 2-氟-阿糖腺苷,随后在细胞内磷酸化为活性三磷酸盐,2-氟-阿糖-三磷酸腺苷,此代谢物可抑制 DN 的合成。

本品用于  $\beta$ -细胞慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗,适于曾用含烷化剂的某一标准给药方案治疗无效或病情发展的病人。

CLL 的初期治疗最常用的药物为苯丁酸氮芥和强的松,该给药方案对许多病人是有效的,而本品有希望用于上述给药方案难以治疗或出现严重不良反应者。比较研究中,评价了本品对至少一种其它给药方案无效的 CLL 患者的疗效,总目标有效率为 48% 和 32%,完全有效率均为 13%,因此,本品为治疗 CLL 的又一个重要药物。

本品对未经治疗或非顽固性 CLL 病人的有效性和安全性尚未确定,决定是否将本品列入 CLL 初期治疗的标准用药方案的研究正在进行中,已评价了本品对非何杰金氏淋巴瘤,急性白血病和头、颈癌的治疗作用,

但目前这些还不是其标示的适应症。

与其它多数抗肿瘤药物一样,本品可引起严重的不良反应,多数病人会出现与剂量有关的骨髓抑制(如中性粒细胞减少,血小板减少、贫血)。这种药物引起的骨髓抑制是可以逆转的,但仍应定期测定外周血细胞计数以防血液不良反应。其它常见不良反应有发热、寒战、恶心、呕吐、腹泻、厌食、不适,药疹、水肿、咳嗽、呼吸困难、肺炎和其它感染,还可能出现严重的机会致命病感染。两项临床试验的 133 例 CLL 病人中,有 29 例在研究阶段死亡,50% 死于感染,25% 死于病情恶化。

有些病人出现肿瘤消退综合征,其特征可能是胁痛、血尿、高尿酸酸、低血钙、高血钾、尿酸盐晶尿症、肾衰,有时可发生于治疗的第一周,对那些有危险的病人应采取预防措施。

人们特别关注的是本品可能出现严重的神经作用,包括视觉缺失、昏迷、死亡。在一项研究中,给急性白血病患者 4 倍于治疗 CLL 的推荐剂量,有 39% 出现严重 CNS 毒性,而剂量与 CLL 的推荐剂量相同时,类似的毒性反应很少(约 0.4%),以推荐剂量治疗 CLL 会出现虚弱、焦虑不安、精神错乱、视力障碍、昏迷(罕见)。

据报道,动物试验中本品有致畸作用,可能会伤害胎儿,妊娠时不能使用,除非没有更安全的替代药物,正在使用本品的育龄妇女,应避免孕。

本品推荐剂量为  $25 \text{ mg/m}^2$ ,每日静输 30min,连续 5d,治疗间隔为 28d,可根据血液或非血液(如神经)毒性情况减少剂量或推迟给药,密切监护易出现毒性增加的病人,如高龄、肾功能不全(因 2-氟-阿糖腺苷通过肾脏消除)、骨髓损害,必要时可调整剂量。

本品的治疗最佳持续时间尚未确立,推荐在达最佳疗效后再进行三个周期的治疗,然后再停药。

本品每瓶含 20mg, 用 2ml 灭菌注射用水溶解配制。由于产品不含抗微生物的防腐剂, 应在配制后 8h 内使用, 处理和制备时应戴乳胶手套并用安全杯以免药瓶破损或其它意外溢出时接触。

本品口服制剂正在研究中, 但在美国还没有供应。

### 集落刺激因子

#### 1. Filgrastim

Filgrastim 是 G-CSF 的普通名, 是利用已被植入人 G-CSF 基因的大肠杆菌通过重组 DNA 技术生产的, 除了在 N 端增加了一个大肠杆菌体内表达所必需的蛋氨酸取代物之外, 该蛋白质有 175 个氨基酸, 以与自然顺序相同的顺序排列。本品有时也称 r-metHuG-CSF, 可调节骨髓内中性粒细胞的产生, 而对其它造血细胞的产生几乎无影响。

G-CSF 可减少正在接受髓抑制性抗癌药的非恶性肿瘤患者的感染, 正如发热的中性粒细胞减少症所表现的那样, 这是这些抗癌药所致发热性中性粒细胞减少症严重而引起的。本品对加速各种化疗后中性粒细胞计数的恢复、降低感染发生率、减少抗生素用量和缩短住院时间均有效。

G-CSF 主要刺激中性粒细胞的产生, 但不能排除它可能是任何肿瘤的生长因子, 特别是骨髓细胞产生的肿瘤, 例如急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病, 因此这些恶性肿瘤者最好避免使用。

G-CSF 最常见的不良反应是骨痛(尤其是在胸骨、骨盆、下背部), 据报道占病人的 24%, 通常为轻度~中度。接受大剂量静脉给药者较接受小剂量皮下给药者更易发生, 多数的疼痛可以扑热息痛控制。

其它不良反应者血压暂时下降, 脾肿大、尿酸。乳糖脱氢酶和碱性磷酸酶可逆性升高。为了监测中性粒细胞计数, 避免白细胞增多, 化疗前应获得全血细胞计数和血小板

计数, 并在 G-CSF 治疗期间每周测两次。临床研究中, 无过敏反应的报道, 也无产生抗体的迹象。

在细胞毒性化疗的同时使用 G-CSF 的有效性和安全性尚未确立。由于快速分裂的髓细胞对细胞毒剂潜在的敏感性, 使用细胞毒性药物前后 24 h 内都不能用 G-CSF。

本品可皮下或静脉给药, 其中许多病人可在家自我皮下注射。推荐初始剂量为 5 $\mu$ g/kg/d, 每日一次。

首次剂量的 24 h 内常见中性粒细胞计数急剧暂时增加(一种中性粒细胞释放现象), 不过中性粒细胞计数很快就下降, 故不应提早中断治疗。鉴于疗效的持久, 治疗应持续至最低点后的绝对中性粒细胞计数(ANC)达 10,000/mm<sup>3</sup>, 每日注射, 连续 2 周, 直至预期的化疗所致中性粒细胞最低点之后 ANC 达 10,000/mm<sup>3</sup>, 方可停止治疗。

治疗时间可根据所采用的化疗方案的髓抑制的可能性来决定, 根据中性粒细胞最低点的持续时间和严重程度, 本品的剂量可以 5  $\mu$ g/kg 的增量对每个化疗周期来增加。

本品溶液以 300  $\mu$ g 和 480  $\mu$ g 两种含量的小瓶供应, 不含防腐剂。应冷藏而不能冷冻, 不可振摇, 室温下放置超过 6 h 则应丢弃。

#### 2. Sargramostim

Sargramostim 是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的普通名, 也称做 rhuGM-CSF。本品是在酵母菌表达系统中通过重组 DNA 技术生产的, 有 127 个氨基酸, 排列顺序与天然人 GM-CSF 的不同在于第 23 个位置上被亮氨酸取代。GM-CSF 主要在粒细胞-巨噬细胞途径上起作用, 刺激中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞的增殖、分化和功能活性。

本品用于加速非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏病和急性成淋巴细胞白血病患者进行自

体骨髓移植后的髓(骨髓)恢复。植入自体骨髓后,大约要 3~4 周新骨髓才开始产生白细胞,这个过程叫“嫁接”,由于产生白细胞很少,其中许多病人有严重感染的危险,本品通过促进白细胞的产生来加速“嫁接”过程。用药后,白细胞计数的增加明显提前。抗生素用量减少,住院时间缩短。

目前本品适用于很少的病人,所以 GM-CSF 被称为“孤儿药”。接受骨髓移植者中 20% 可能移植失败,1991 年底,对这类病人的治疗被增为 GM-CSF 的第二个适应症,本品尤其适于已施行异体或自体骨髓移植而嫁接迟滞或失败的病人。

骨髓及外周血液中存在过多白血病的髓未成熟细胞( $\geq 10\%$ )者禁用 GM-CSF,不能排除 GM-CSF 可能充当恶性肿瘤的生长因子,它可能是肿瘤生长的增效剂。因此,用于任何具有髓特征的恶性肿瘤时应谨慎。

据报道,GM-CSF 有一些不良反应,但这些不良反应的发生率与安慰剂相同或更低,仅腹泻、无力、药疹和不适的发生率较安慰剂高 5%。其它不良反应有发热、头痛、骨痛、寒战、肌痛(这些可用扑热息痛预防和纠正)、局部注射部位反应,暂时性室上性心律失常(特别是有心律失常病史者)和呼吸困难(特别是先前有肺病者)。用药期间如发生呼吸困难,应将输注速度降低一半。某些病人发生外周水肿、胸膜或心包积液,先前有胸膜或心包积液者,接受 GM-CSF 会加重液体潴留。肾或肝功不良者,血清肌酸、胆红素、肝酶可升高,对这类病史者,建议在用药期间每 2 周检查一次肾功能或肝功能。

GM-CSF 与其它药物间相互作用的资料有限,可增强 GM-CSF 的髓增生作用的药物,应慎用,例如皮质类固醇类和锂制剂。由于快速分裂的造血细胞对细胞毒性化疗和放疗的潜在敏感性,在化疗前后 24h 内

或放疗前后 12h 内都不能给予 GM-CSF。

GM-CSF 为静输给药,推荐剂量为  $250 \text{ ug/m}^2/\text{d}$ ,连续 21 d。在自体骨髓植入后 2~4 h。进行 2 h 的静输。治疗期间应每周测定 2 次全血细胞计数和白细胞分类计数,以监测对治疗的反应并避免可能发生白细胞过度增多的并发症  $\text{WBC} > 50,000/\text{mm}^3$ ,  $\text{ANC} > 20,000/\text{mm}^3$ ,如  $\text{ANC} > 20,000/\text{mm}^3$ ,应停药。

本品冻干粉有 250 ug 和 500 ug 两种含量,不含防腐剂,以 1ml 灭菌注射用水(不含防腐剂)溶解配制,静输时以 0.9% NaCl 注射液稀释。GM-CSF 溶液应冷藏,不可冷冻,应尽快使用,重组或稀释后 6 h 内使用。

### 止吐药

盐酸翁丹塞隆(Ondansetron hydrochloride)

本品为新一类止吐药—血清素 3 型 ( $5\text{-HT}_3$ )受体拮抗剂的第一个药物。 $5\text{-HT}_3$ 受体在中枢(化学受体触发区)和外周(如小肠)都存在。但本品作用于中枢还是外周或两者兼有尚不清楚。

本品用于预防癌症化疗的初次或重复疗程中出现的恶心和呕吐,包括大剂量顺铂。尽管对呕吐的病因学的了解及预防药物的应用方面都有所提高,但用抗肿瘤药物治疗的病人中约有 30% 出现严重恶心和呕吐,最常见于使用象顺铂这类呕吐潜力高于 90% 的药物。

用于预防化疗引起的恶心和呕吐的药物中,以甲氧氯普胺为“标准”,比较研究中,经测定,本品预防呕吐比甲氧氯普胺更有效,多数病人都能较好耐受,因此,本品是止吐药这一类中新增加的一个重要成员,会有益于癌症病人的治疗。服用一种止吐药后仍发生恶心和呕吐的某些病人可使用两种通过不同机理起作用的药物得到改善。据报道,本品合用地塞米松止吐较单独使用本品



有效,本品与其它止吐药合用的资料较少。

本品标示的适应症有限,但已报道,作为一种止吐药在其它情况下是有效的,例如防止和治疗术后恶心和呕吐,预期其标示的适应症将会扩大。此外,本品抑制血清素受体的作用已激发起人们对其可能的作用感兴趣,诸如在治疗精神分裂症、焦虑、痴呆、记忆损失和药物依赖方面。

甲氧氯普胺和丙氯拉嗪表现出抗多巴胺作用,伴随产生锥体外不良反应,如肌张力障碍反应和静坐不能。本品不同,它不是多巴胺受体拮抗剂,不可能引起这些不良反应。本品常见不良反应有腹泻(22%,甲氧氯普胺为44%,安慰剂为28%)和头痛(16%,甲氧氯普胺为7%,安慰剂为28%),其它不良反应有肝酶升高(5%)和药疹(1%)。

本品被肝酶广泛代谢。推荐剂量为0.15 mg/kg,共给药3次,第一次给药是在引起呕吐的治疗开始前30 min进行15 min输注,后二次是第一次后4 h和8 h给药。老人和4岁以上儿童的剂量与一般人相同,4岁以下儿童几乎未用过本品。

本品以多剂量瓶装供应,每毫升含本品盐酸二水合物2 mg。使用前以50 ml 5%右旋葡萄糖注射液或0.9% NaCl注射液稀释。

本品口服给药也有效,FDA正考虑其口服剂型的应用。

### 治疗恶性肿瘤的高血钙的药物

#### 1. 硝酸镓(Gallium nitrate)

本品用于治疗充分水合无效的与癌有关的症状性高血钙。它抑制从骨中吸收钙,并可能降低癌症引起的骨破坏和重造的速度,表现出较强的降血钙作用。在与降钙素的比较研究中,接受本品高血钙病人有75%血钙水平正常化,而接受降钙素的只有27%;血钙正常的平均持续时间分别为7.5 d和1 d。本品与其它药物比较的资料目前还没有。

本品的使用有一定的危险,需密切监测。最令人担心的是可能产生肾毒性。癌症病人的高血钙通常与肾功能损害有关,本品可引起肾的不良反应,据报道,约13%的病人BUN和肝酶升高就证实了这点。

本品与其它可能产生肾毒性的药物同时使用,如氨基甙和两性霉素B,会增加严重肾功能不全的危险性,如果必须用肾毒性药物,应停用本品。使用肾毒性药物后,建议连续数日采取水合措施,严重肾损害者(血清肌酐 $B > 2.5$  mg/dl)禁用,如血清肌酐 $> 2.5$  mg/ml,也应停药。

本品可引起低血钙(3.8%)和低磷酸盐(79%),故监测应包括基准评定,每日测定钙水平,每周2次测定磷水平。如出现低血钙,应停用,短期钙治疗可能是必需的;如出现低磷酸盐血症,可能需要口服磷制剂。据报道,约有40~50%的病人血清碳酸氢盐降低,但无症状,不需专门治疗。

本品其它不良反应有贫血、血压下降、急性视神经炎,还报道有其它不良反应,但它们是原来的病情有关还是与药物治疗有关尚不清楚。

本品不被代谢,主要通过肾排泄。

鉴于高血钙病人常会脱水,重要的是给他们口服或静注液体(最好是盐水)进行充分的水合,并在用药前建立一个满意的尿量(每日2升),整个治疗过程中要维持充分的水合作用。

本品为静脉给药,推荐剂量为200 mg/m<sup>2</sup>/d,连续5 d。对轻度高血钙且几乎无症状的,可考虑低剂量100 mg/m<sup>2</sup>/d,连续5 d。如果未到5日血钙浓度即下降至正常范围,可提早结束治疗。本品日剂量应输注24 h以上,必须稀释,最好是用100 ml 0.9%的NaCl注射液或5%右旋葡萄糖溶液。

本品注射液每瓶含量为500 mg(25 mg/ml),口服和皮下给药剂型正在评价中,目

前尚未供应。

## 2. Pamidronate disodium

本品也称氨基羟基亚丙基双膦酸盐(APD),属于双膦酸盐类化合物,包括羟乙膦酸盐。其主要药理作用为抑制骨吸收,本品吸附于骨的磷酸钙(羟磷灰石),直接阻止骨的这种矿物成分溶解。

本品协同充分的水合作用(使尿量恢复至每日 2 升左右),适于治疗与恶性肿瘤有关的中度~重度高血钙,可与骨转移有关或无关。临床研究中,多数在初次治疗的 24 h 内校正血钙水平即有所降低(为提供较精确的全血钙,应考虑低铝水平的测定),一次静输后第 7 天,多数已处于正常的校正血钙水平。

在一项研究中,病人无论接受本品 60mg,一次静输 24h,还是每天静输 2 h 羟乙膦酸盐 7.5 mg/kg,连续 3 d,至第 7 天,分别有 70% 和 41% 的病人处于正常的校正血钙水平,至第 14 天,分别有 43% 和 18% 的病人处于正常的校正血钙水平或维持局部有效。本品与其它治疗高血钙药物的比较资料有限,但其有效性和效力已使它成为一个有价值的药物加入到这小类药物中。

本品与羟乙膦酸盐的比较研究中,已报道的不良反应以较高的百分率出现在用本品治疗的病人中。临床试验表明,27% 出现 48 h 内可消退的低热(体温至少升高 1℃),使用大剂量(90mg),约有 18% 出现静输部位反应(红、肿、痛),至少有 15% 出现其它不良反应:液体超荷、全身疼痛、低血压、腹痛、厌食、便秘、恶心、呕吐、尿路感染、骨痛、贫血、低血钾、低血镁和低血磷酸盐。用药时应密切监测血钙、电解质、磷酸盐、镁盐、肌酐和全血细胞计数、血细胞分类计数、血细胞比容/血红蛋白,先前有贫血、血细胞减少或血小板减少者,在治疗的头 2 周应谨慎监测。

临床试验中,82 名接受本品的病人中有

4 名癫痫发作,其中 2 名先前就有癫痫,研究人员认为这些与本品的使用无关,但不能排除本品与癫痫发作有关的可能性。

动物研究中,静脉快速给药可伴随发生肾病,尽管临床试验中 24 h 以上静注未见该不良反应,仍应定期评价肾功能的参数。

本品对中度高血钙(校正血钙约 12~13.5mg/dl)的推荐剂量为 60~90 mg,一次输注 24h 以上,重度高血钙(校正血钙 > 13 mg/dl)则为 90 mg,少数病人需进行一次以上的治疗。如再次出现高血钙,可考虑重新治疗。考虑到首剂量的充分效应时间,建议重新治疗至少要过去 7 d。

本品二钠盐每瓶含 30 mg,以 10 ml 注射用水溶解配制,以 1000 ml 0.45% 或 0.9% 的 NaCl 注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释,静输不少于 24 h,关于缩短静输时间的有效性和安全性正在研究中。

本品可与含钙的输液相混合,如林格溶液。

### 治疗呼吸窘迫综合症的药物

#### Beractant

本品为第二个上市的肺泡表面活性剂,是一种含磷脂、中性脂、脂肪酸及与蛋白质有关的表面活性剂的牛肺提取物,加入 olfosceril palmitate 棕榈酸和三棕榈酸甘油酯以使成分标准化并模拟天然肺表面活性剂表面张力较低的特性,适用于预防和治疗“营救”早产儿的呼吸窘迫综合征(RDS)。本品明显降低 RDS 的发生率、由 RDS 引起的死亡率及空气渗漏并发症。

据报道,本品常见不良反应与给药过程有关,包括暂时性心动过缓(剂量的 12%)和氧去饱和作用(剂量的 10%),如果发生,应停药并采取适当措施以减轻程度,稳定后再继续给药。

两项试验中,以本品治疗的病人其颅内出血率明显高于对照组,但在其试验中,该

并发症的比率低于对照组。用药后会暂时出现罗音和湿性呼吸音,除非出现明显的气路阻塞,否则不需进行气管内吸气或其它治疗处理。对照临床试验中观察到,经本品治疗的婴儿出现医院脓毒性的可能性增加,但脓毒症危险的增加与婴儿死亡率增加无关。本品可迅速影响氧合作用和肺的顺应性,所以应经常监测婴儿动脉中和透皮的全身氧量和二氧化碳量。

本品为气管内给药,以一次性使用的玻璃瓶装混悬液供应,每瓶含 8 ml 本品混悬液,同时每毫升含混悬于 0.9% NaCl 溶液的 25 mg 磷脂,使用前无需重新配制。

为了预防出生时体重不足 1250 g 或有表面活性剂不足迹象的早产儿发生 RDS,应尽快给药,最好在出生后 15 min 内。为了治疗经 X-光检查证实并需机械换气的 RDS 婴儿,应尽快给药,最快在出生后 8 h 前。

本品剂量为每公斤出生体重 100 mg 磷脂(4 ml/kg)气管内滴注给药。为确保本品均匀分布于整个肺部,可将一次剂量分成 4 等分,每个 1/4 剂量于婴儿的不同部位给药。根据继续存在 RDS 症状来决定是否需要增加剂量,出生后头 48 h 可给药 4 次,间隔不能超过 6 h。

本品气管用混悬液应冰箱保存,使用前至少于室温放置 20 min 或用手捂 8 min,不能进行人工加热。如是预防用药,应在婴儿出生前便开始准备。如果贮存期间出现沉淀,应轻轻旋动小瓶,使之重新分散,不得振摇,处理时混悬液表面出现一些泡沫,这是本品的固有性质。

### 局部用皮质甾类

#### 1. 氟替卡松丙酸酯(Fluticasone propionate)

本品为氟化皮质甾类,与其它药物相比,药效居中,与倍他米松戊酸酯霜剂比较,它们的效力相似。使用本品者有 4% 出现不良反应,通常为轻度和自限性的。霜剂常见不

良反应有瘙痒(3%)、干燥(1%)、手指麻木(1%)、灼烧感(1%);软膏剂的不良反应有瘙痒、灼烧感、多毛症、红斑增多、荨麻疹、烦躁和头晕,发生率均小于 1%。尽管发生下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制(HPA 轴抑制)的可能不大,但有一项试验显示,使用霜剂的剂量达 30g/d 时,几天内就可能抑制 HPA 轴。

本品霜剂和软膏剂使用时涂于感染的皮肤处,每日 2 次,除非医嘱,否则患处不得包扎、覆盖或包裹。

本品霜剂的药浓度为 0.05%,软膏为 0.005%,霜剂的浓度为软膏的 10 倍,但这两种制剂的活性相似。

本品在对鼻炎的治疗方面已有评价,FDA 正考剂虑本品的鼻内给药剂型。

#### 2. 卤倍他索丙酸酯(Halobetasol propionate)

本品为超高效三卤化局部用皮质甾类,同属超高效的皮质甾类还有氯倍他索丙酸酯、二氟拉松二酯酸酯(用最佳基质)和强化的倍他米松二丙酸酯。

本品霜剂和软膏的药浓度都是 0.05%,三项比较这两种制剂效力的研究中,一项显示霜剂的效力与软膏相似,而另两项则显示霜剂的效力不如软膏。

霜剂的不良反应有刺痛、灼烧感和瘙痒,发生率均为 4%,其它的皮肤反应较少;软膏常见的不良反应有刺痛和灼烧感,发生率均为 2%,其它的皮肤反应较少。

由于本品为超高效皮质甾类药物,与其它药物相比,具有较大的 HPA 轴抑制的危险性,牛皮癣病人分剂量涂用本品软膏 7g/d 连续 1 周,即可见 HPA 轴抑制,因此,应谨慎遵照剂量推荐事项。

本品霜剂和软膏使用时涂于感染皮肤处,每日 2 次。由于可能出现 HPA 轴抑制,治疗“应该”(软膏的标签上则用“必须”这两个字眼)限于 2 周,每周用量不超过 50g。

除非医嘱, 否则患处不得以包扎、包裹或覆盖封闭。

### 纠正药物引起瞳孔扩大的药物

达哌唑盐酸盐(Dapiprazole hydrochloride)

本品为 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂, 已被宣传为“眼科检查的新结果”。眼科检查常需麻痹睫状肌以扩瞳, 常用具扩瞳作用的苯福林及兼有扩瞳和弱睫状肌麻痹作用的托吡卡胺眼用溶液, 因为它们作用时间相对较短, 但也要持续数小时, 并引起病人明显不适(眩目、头痛、畏光)和不便(视力模糊)。

本品适于治疗由肾上腺素能药物(苯福林)或拟副交感药物(托吡卡胺)引起的医源性瞳孔扩大, 这也是批准对该适应症的第一个药物。眼部给药后, 本品作用于虹膜的平滑扩张肌使瞳孔缩小, 迅速(通常在 30 min 内)恢复由苯福林引起的瞳孔扩大, 而对托吡卡胺引起的的影响程度轻小。由于托吡卡胺使病人的调节幅度降低, 本品的缩瞳作用可部分增大调节幅度。

胆碱能缩瞳药如匹鲁卡因也可纠正瞳孔扩大, 但常伴有疼痛和视力模糊, 大部分病人出现一些眼部症状, 不过多数不良反应为中度。对照研究中, 80% 以上的不良反应最常见于结膜注射后 20 min, 据报道, 滴入本品眼用溶液后, 近 50% 有灼烧感, 10~40% 出现上睑下垂、眼睑红斑、球结膜水肿、瘙痒、点状角膜炎、角膜水肿、眉痛、畏光和头痛。

瞳孔缩小可能引起暗适应困难并缩小视野, 应建议病人在夜间驾驶或照明较差的情况下从事其它活动时加以注意。

纠正诊断性瞳孔扩大, 本品的推荐剂量为眼科检查对每一眼结膜滴 2 滴, 5 min 后再滴 2 滴, 同一病人的用药次数每周不得多于 1 次。

本品以合包装供应, 内装盐酸达哌唑(25mg)1 瓶、稀释液(25ml)1 瓶和滴管 1 支。

配制时, 每毫升溶液含盐酸达哌唑 5mg。

### 治疗铅中毒的药物

琥硫酸(Succimer)

本品为重金属螯合剂, 也称内消旋-2,3-二巯基琥珀酸(DMSA), 是二巯基丙醇的类似物, 本品与后来的药物不同, 口服有效。

本品可治疗血铅 $>45\mu\text{g}/\text{dl}$  儿童的铅中毒。铅中毒是幼儿最常见的环境病, 据估计在美国有 3~4 万儿童血铅水平很高, 足以引起神经行为和其它不良的健康影响, 儿童大剂量铅中毒的主要来源是残留在房屋等建筑物中的以铅为基质的涂料。

铅中毒的标准治疗仍用依地酸钙二钠, 但在某些情况下同时使用二巯基丙醇, 可它只能肠道外给药, 本品则可口服给药。尽管有报道口服青霉胺治疗铅中毒也有效, 但不是其标示的适应症。

在一项比较研究中发现, 本品可使血铅水平降低较依地酸钙二钠更多, 表现出比其它多数螯合剂更大的专一性, 与铅、砷、汞的亲合力最大, 不过, 由砷和汞引起的中毒目前还不是它标示的适应症。临床上, 本品没有引起基本矿物质如钙、铁、镁的明显减少, 这表明, 本品对治疗铅中毒优于其它药品。

使用本品的同时应查明并消除铅源, 本品不适于预防含铅环境中的铅中毒。

本品的不良反应有胃肠道反应(10%)如恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛和金属味觉, 药疹(4%)。约 10% 有暂时性轻度转氨酶升高, 因此有肝病者, 应密切监测, 建议治疗开始前测定血清转氨酶, 并在治疗期间至少每周测定一次。本品与铅形成水溶性的螯合物, 而后增加铅的尿排泄, 所有病人都应充分水合, 肾功能损害者应加以注意。

本品初始剂量为 10 mg/kg 或 35 mg/m<sup>2</sup>, 每 8 h 一次, 连用 5 d, 然后减至每 12 h 一次(2/3 的日初始剂量), 再连用 2

周, 一个疗程为 19 d。

疗程一结束, 由于铅从骨中重新分布至软组织和血液, 血铅水平可能迅速回升, 同时出现症状, 因此, 治疗结束后, 应至少每周测定一次血铅水平以监测血铅的反弹直至稳定。除非血铅水平较高需及时治疗, 一般疗程间至少间隔 2 周。

无论是否使用二巯基丙醇, 已用过依地酸钙二钠者, 间隔 4 周后, 方可用本品继续治疗。本品合用其它螯合剂的疗法尚未全面研究, 故不推荐。

本品胶囊为 100 mg, 如幼儿不能吞咽, 可打开胶囊, 将含药颗粒撒在少量软食上或放在调羹中, 用果汁送服。

(全文完)

## 壮骨关节丸引起药物性肝内胆汁淤积型肝炎 1 例

解放军第三〇二医院 (北京 100039) 刘丽萍

患者, 男 34 岁, 住院号 129047。因腰椎骨质增生在院外治疗, 服用壮骨关节丸。用药 20d 后出现腹胀、纳差, 尿黄和皮肤瘙痒等症状。肝功能检查谷丙转氨酶  $62\mu$  ( $<30\mu$  为正常), TTT  $30\mu$ , Bil  $344/254\mu\text{mol/L}$ 。患者经本院实验室检查, 排除甲、乙型及其它类型病毒性肝炎感染指标, 经肝穿证实为药物性肝炎肝内胆汁淤积型。患者服用壮骨关节丸以前或用药中未服用或伍用其它药物, 可确

证为壮骨关节丸引起的肝炎损伤。该患者入院后停用该药, 并服用保肝药及辨证中药治疗后好转出院。

壮骨关节丸系南方制药厂生产, 药物成分为狗脊、淫羊藿、独活、骨碎补、木香、鸡血藤、川断、熟地。动物实验和长期临床应用表明本品无毒副作用。而本例药物性肝损伤则提请人们注意该药的副作用。引起肝损伤的药物成分和机理则有待进一步观察分析。

## 诺氟沙星致过敏性皮疹一例报道

解放军第 534 医院 (洛阳 471000) 韩广轩

章某, 女, 17 岁, 于 1992 年 4 月 23 日 14h30min 因腹泻、呕吐就诊。诊断为急性细菌性痢疾, 当晚 19h 口服吗叮啉 10mg 和诺氟沙星 0.4g, 吐止, 次晨, 发现患者脸部肿胀, 痒, 潮红。8h30min 第二次口服诺氟沙星 0.2g, 14h 左右脸部, 四肢皮肤出现针尖样红

色皮疹, 奇痒难忍, 脸部浮肿加重, 停药诺氟沙星并给息斯敏 10mg, q.d po., 第 2 天全身奇痒消失, 脸部、四肢皮肤仍有浮肿和皮疹, 继续口服息斯敏 10mg q.d., 3 天后皮疹基本消失。