

pylsulfonyl)-6-benzimidazole&phenylkit on eoxime)为咪唑类衍生物,体外抗鼻病毒活性很强,其作用机制可能为抑制病毒RNA聚合酶复制复合体的生成,口服利用率低,临床依剂量口服(25mg)合并鼻喷雾(568μg),每月4次,可预防鼻病毒实验感染。

此外,正在进行临床前研究的抗病毒药还有R82150及82913, Hyporicin及Pseudohypericin, 天花粉蛋白及GLQ23, Carbovir及NSC614846, PMEAs及(S)-HPMPA Oxetanocins, NeplanocinA, BVaraU, B1 OLF-62, Oxydenosine(OXT-G), 空心莲子草提出物, 欧洲刺柏提出物, 君子兰分离生物碱。

五、抗病毒药物治疗中存在的问题^[6]

(一)由于病毒增殖与宿主细胞关系密切,虽力图采用与细胞代谢不同的环节作为治疗的着眼点,仍避免不了对细胞毒副作用问题。

(二)耐药变异株的出现已在一些疾病中出现。

(三)整合或潜伏的病毒感染治疗。

(四)病毒存在的部位难以被药物作用。

这些问题都有待人们在不断的实践中,进行摸索、研究,从而加以解决。

小结

1. 通过构效关系的研究,改进寻找新抗病毒的途径;

2. 建立了有效的模型和筛选系统;

3. 扩大抗病毒药物的研究范围;

4. 通过对作用机制的阐明,指导合理设计选择性高、毒性小、疗效高的药物。^[7]

随着临床医学、分子生物学、免疫学以及有关药理学学科和制剂工业的发展,可望出现更多高效、低毒药物。

参考文献

- [1] 黄祯祥主编. 医学病毒学基础及实验技术. 科学出版社, 第一版. 1990.
- [2] 杨占秋. 抗病毒药物作用靶点的研究概况. 国外医学药学分册, 1990, 13: 103~5.
- [3] 戴自英主编. 实用抗菌药理学. 上海科学技术出版社, 第一版. 1992.
- [4] 龙焜主编. 临床药物手册. 金盾出版社. 第一版, 1992.
- [5] 陶佩珍. 抗病毒药物进展药理学进展. 1991; 15(1): 7~13.
- [6] 闻玉梅, 陆德源主编. 现代微生物学. 上海医科大学出版社. 第一版. 1991.
- [7] 陈鸿珊. 抗病毒核苷、核苷酸和嘌呤嘧啶类药物的研究进展. 国外医学药学分册, 1983; 10(5): 298~304.

撤药综合症及其对策

空军兰州医院药剂科(兰州 730070)

刘京霞 戴爱荣 李泱 邓延昭

合理用药是临床药学的重要任务之一,它不仅是在给药剂量的、时间和途径的设计,而且包括及时合理的停药。然而,许多药物突然停用后可能引起副反应或“反跳现象”,即撤药综合症,使本已治愈的疾病复发或导致其它的不良反应,严重的可能危及生命。因此,

合理停药和对停药反应的控制显得愈来愈重要。

撤药综合症与药物依赖性及成瘾性密切相关,停药时,各种原因使患者对药物产生依赖性均可不同程度地引起反应。现将能引起撤药综合症的药物简介如下:

1. 镇静抗焦虑药物与撤药症状

镇静抗焦虑药在精神药物中用量比例很大,而多数有撤药症状。巴比妥类药物由于抑制异相睡眠,在久用停药后易引起“反跳现象”。如:失眠、烦躁不安、多梦。突然停用眠尔通,可以产生失眠、呕吐、震颤、厌食、共济失调,有的出现兴奋敌意和偏执性精神病,甚至有大剂量服用眠尔通停药后引起死亡的报道^[1]。以往认为苯二氮草类药物作用缓慢,不引起严重停药症状。但最近许多报道证实,停用安定类药物可产生不同程度的停药症状。Wikler 将其分成轻、重两类。较轻的反应有:焦虑、失眠、出汗、恶梦、厌食、恶心、心动过速、神经过敏、面部麻木、视力模糊等。严重症状有幻觉、抽搐、高热、偏执性妄想或呈中毒性精神样症状,甚至诱发癫痫。

2. 抗高血压药物与撤药症状^[2] 突然停用中枢性抗高血压药物,可出现交感神经活动过速及血压急剧回升。突然停用 α -甲基多巴可出现失眠、激动、头痛、恶心、高血压危象。可乐宁的撤药症与剂量有关,当每日剂量低于1.2mg时极少发生,而超过此剂量则在24~72h内引起血压回升、出汗、头痛、失眠、面部潮红、易激动等交感神经亢进的表现。新型中枢降压药氯压呱于停药16~18h后出现神经过敏、焦虑不安、心悸、多汗、失眠、乏力、血压升高。呱乙啶和利血平发生上述现象较少,但停药后偶有血压迅速上升的表现。

3. 传出神经药物与撤药症状 去甲肾上腺素久用停药后引起血压回升。 β -R(-)剂心得安撤药症状较多,如心动过速、焦虑、震颤、出汗,较严重的表现为不稳定型心绞痛、心肌梗塞、猝死。Alderman 等报导心得安还可引起室性心律失常。但有人认为美多必安、心得安等 β -R(-)剂无停药反应^[3]。

4. 利尿剂与撤药症 停用氯噻嗪后,可发生血容量增加现象,引起高血压及精神症状。

5. 镇痛剂与撤药症 多数镇痛药物均可不同程度地产生依赖性和成瘾性,突然停药后易造成中枢神经、植物神经兴奋,如烦躁不安、失眠、震颤、流泪、流涎、呕吐、腹泄、虚脱。

6. 糖皮质激素类药物与撤药症^[4] 长期服用糖皮质激素时,通过负反馈抑制垂体前叶分泌ACTH,易引起肾上腺皮质萎缩和肾功能不全。突然停药时,可能发生严重的肾上腺危象,出现肌无力、低血压、低血糖,甚至发生昏迷或休克。另外,还可能出现“反跳现象”,原因可能是病人对激素产生了依赖性,或疾病症状尚未被充分控制。

抗结核、抗癫痫、抗精神病药物,不宜过早停药,否则疾病很容易复发,一般在症状缓解后1~2年时间内仍应进行维持治疗。

鉴于上述药物撤药综合症,临床必须采用相应的对策和处理方法,以减少或避免突然停药引起的不良反应。

1. 尽力避免突然停药,提倡逐渐减量和定期间断性停药。例如,为了防止医源性肾上腺皮质机能不全的发生,应减少其每日维持量或采用间断服药法,逐渐减量至能控制主要症状即可。再如,抗癫痫药在完全控制症状后,要在数月内缓慢停药。

2. 有撤药症的药物同时使用会大大增加撤药后反应的发生率。例如,抗结核、抗癫痫和抗焦虑药物在临床经常同时使用,发生很多撤药症状,应予以重视。另外,中枢降压药物与 β 受体阻断剂心得安等合用时,应先停后者,提倡避免二者同时使用。

3. 许多药物的撤药症与用药剂量和时间有关。例如可乐定每日剂量不超过1.2mg时,极少发生撤药症状,加大剂量则很容易发生。再如,抗结核药药较长时间服用后,被控制的病灶内仍残留有结核菌,所以过早停药易引起复发,应继续用药9~12个月维持治疗,另外每8小时口服10mg心得安,用药14天可防止撤药症的发生。

4. 未经医师许可,患者不应自行停药。停药时,须密切观察监护,以防意外。

参 考 文 献

1. 许律西,许慧. 抗焦虑药物的撤药症与处理. 中国医院药理学杂志, 1992;12(2):60
2. 陈金和. 抗高血压治疗的停药综合症. 中国医院药理学杂志, 1984;4(8):349
3. 李哲君译. 心得安的停药问题. 中国医院药理学杂志, 1984;4(2):94
4. 徐洪才. 浅谈合理停药. 中国医院药理学杂志, 1988;8(6):262

雷尼替丁与肝脏损害

上海市松江县药品检验所(上海 201600) 陆道生

重症病毒性肝炎与肝硬化都可出现严重并发症——上消化道大出血。这与肝功能减退时对组织胺灭活功能减退引起的病理性胃酸增高刺激及门静脉高压的侧枝循环开放有关,对病人的生命威胁极大。为预防及治疗上消化道大出血,人们曾使用 H_2 -受体拮抗剂治疗。第一代 H_2 -受体拮抗剂西咪替丁因具有明显的对抗组织胺引起的胃酸增高作用而得到肯定。随后,以雷尼替丁为代表的第二代 H_2 -受体拮抗剂,因具有更强的抗胃酸作用和促进溃疡愈合作用而引起人们的兴趣。但是,临床应用雷尼替丁的病人常出现久已损伤的肝脏明显加重。国外研究资料也表明雷尼替丁在某种程度上有促进已损伤肝脏加重损伤的作用,而西咪替丁则有一定的促进受损伤肝脏恢复的功能,这可能与二者和细胞色素 P-450 酶结合紧密程度不同有关。结合紧密的西咪替丁可抑制细胞色素 P-450 酶的活性,该酶参与生物氧化中呼吸链的电子传递功能,推测可能与肝脏解毒有关。

一、肝病时上消化道大出血的病理生理基础

目前认为重症肝炎及肝硬化有共同的发病机理即免疫功能紊乱,可造成肝细胞的大量溶解、坏死,再生修复的结果形成弥漫性结

缔组织增生和再生结节,导致正常肝小叶结构破坏和肝内循环障碍:①由于枯否氏细胞功能减退,对炎性细胞及组织胺灭活下降,使体内组织胺水平升高,可刺激胃壁细胞产生胃酸,而溃疡形成的基础就是胃酸升高,消化道粘膜发生糜烂出血。②门静脉汇集来自胃肠道、脾、胰和胆囊的血液,肝硬化时由于肝内和肝外门静脉血流受阻,均可使门静脉压力增高,引起充血性脾肿大,胃肠、腹腔的阻塞性充血及侧枝循环建立等,称门静脉高压症。在胃底部、门静脉系的胃冠性静脉与腔静脉系的肋间静脉、膈静脉、食管静脉和半奇静脉吻合,形成胃底——食管静脉丛,经常受到食物的摩擦和反流至食管的胃流的侵蚀,容易发生破裂、出血^[1]。

基于以上二个原因,重症肝炎和肝硬化的严重并发症便是上消化道出血,且出血迅猛、量大,立即威胁病人生命,为主要死因。因此,积极地预防治疗上消化道大出血是降低重症肝炎及肝硬化死亡率的重要途径。

二、雷尼替丁对肝脏的损害

人们在预防和治疗上消化道出血方面选择了 H_2 -受体拮抗剂,以减低胃酸刺激性。起初,应用西咪替丁,由于雷尼替丁抑制胃酸作用更强,人们转而选择后者,但是,临床大