

· 新药评价 ·

吡丁醇—支气管扩张药

(选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂)

药理学 吡丁醇 (Pirbuterol) 是一种选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂, 能够兴奋 β_2 -肾上腺素受体, 按不同的剂型或剂量、不同程度地导致支气管、子宫和血管平滑肌的松弛。口服15mg以下剂量时, 本品主要影响支气管平滑肌, 对气管和支气管都有扩张作用。除了 β_2 -受体介导作用外, 本品还能抑制由组胺、变应原和乙酰胆碱诱发的支气管狭窄。服用较大剂量最主要表现为血管扩张和正性肌力等心血管作用, 但较低的支气管扩张剂量时, 也会对心血管有所影响。对心血管效应的频率和幅度类似其它 β_2 -激动剂如舒喘灵。

药代动力学 吡丁醇的药代动力学数据还不太明确。口服后, 1小时内开始发生作用。给药剂量10mg和15mg, 2~3小时后其血浆峰浓度分别为6.2和9.8mg/ml, 并维持到4小时。给予大剂量的气雾剂0.8mg, 使用一种最低灵敏度为5mcg/ml的方法尚未检测出其血浆浓度。气雾剂给药大约8分钟开始作用, 30分钟内达峰。

本品的半衰期($t_{1/2}$)为2~3小时。该药主要通过硫酸盐结合反应在体内广泛被代谢。口服10mg后, 大约50%以吡丁醇硫酸盐形式从尿中排泄; 仅有10%以原型从尿中排出体外。

临床研究 吡丁醇可口服给药或气雾剂使用。对患有可逆性气道阻塞(如哮喘)的许多病人是一种有效的支气管扩张剂。临床试用表明: 每次使用吡丁醇气雾剂(0.4mg)和间羟异丙肾上腺素气雾剂(1.3mg或2次喷气)每天3~4次; 或口服吡丁醇(10mg)和沙胺丁醇4mg, 每天3~4次, 它们的治疗效验或毒性反应之间都没有显著的差别。成年

人推荐口服剂量为10~15mg/次, 每天3~4次, 最大剂量为60mg/日, 或气雾剂每4小时吸入1~2次(0.2~0.4mg), 最多吸入12次/日。对于病儿曾使用7.5mg/5ml的糖浆剂。如果患者每隔2小时交替使用口服剂和气雾剂, 可能还会增强药物的疗效。值得提出的是大剂量的吡丁醇经研究作为一种口服血管扩张剂, 并对慢性充血性心衰具有正性肌力作用。

副作用 本品也具有其它 β -激动剂那样的副作用。最常见的副作用如震颤(9.4%)、兴奋不安(7.0%)、头痛(4.5%)、心搏过速(2.9%)和口干及心悸(均为2%)。这些副作用与剂量有关, 改用气雾剂时则能减少。出现血压轻微下降, ECG异常(主要是局部缺血的变化)也有所报道。

本品禁用于对拟交感药敏感者和那些正接受非选择性 β -阻滞剂的病人。患有甲状腺毒症、心律失常、冠状动脉疾病的患者应慎用。

小结: 吡丁醇对可逆性气道阻塞的治疗是一种有效的 β_2 -受体激动剂。但是不论是疗效还是毒性均不能表明超过其它现用的药物。需要进一步研究以便提供新的药代动力学资料。

1983年后即提出新药申请, 1986年10月17日已批准生产气雾剂, 它将由Pfizer公司以商品名Exirel投入市场。

特拉唑嗪 (Terazosin)

(一种研制中的抗高血压药)

特拉唑嗪是唑啉啉类的一种抗高血压药。化学结构类似于哌唑嗪, 它溶于水并以两种对映体形式存在。

药理学 特拉唑嗪因选择性阻断 α_1 -肾上腺素受体而呈现抗高血压作用。它是通过阻断位于血管平滑肌中的这些受体, 松弛

血管平滑肌,这就减低末梢的血管阻力而引起血压下降。由于选择性地作用突触后(α_1)受体,在用药期间心率稍有反射性增加。而平均血清胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)和超低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇部份常常出现明显地下降。这种脂蛋白改变意义和机理尚不清楚。

药代动力学 有关特拉唑嗪药代动力学数据很少报道,大多数可用数据均引自于Abbott药厂未发表的“档案资料”的摘要。

吸收与分布 特拉唑嗪口服后迅速吸收,1~2小时出现血药峰浓度。食物看来不会改变其吸收程度或达峰时间。血浆蛋白结合率为90~94%。本品动力学呈线性关系并与剂量无关。分布容积(Vd)为25~30升。

代谢与排泄 消除半衰期大约12小时。本品主要在肝脏代谢,消除的主要途径是通过胆管,少量原药出现在尿中。血浆和肾清除率的平均值分别为80ml/分和10ml/分。

虽然资料不多,但现有数据表明本品的药代动力学不会因高血压、充血性心脏衰竭(CHF)或年老而发生显著的改变。肾功能不全病人也不必调整剂量。推荐的剂量不适用于肝功能不全的病人。本品静脉给药虽然有效,但开始作用的时间推迟长达2小时,使得这种给药途径不适用于血压的紧急控制。

临床研究 临床研究表明:本品剂量1~40mg/天,分一次或两次口服给药,不论是单独使用还是和其它药物合用,对轻度和中度高血压都是有效的。一研究发现本品一天一次给药至少与哌唑嗪一天两次给药同样

有效。虽然长期数据缺乏,但有一研究组已成功地将应用了两年。对于中断治疗的病人,还未观察到停药综合征。本品并用于已接受利尿剂治疗的病人时,能产生更强的降压作用。本品与 β -阻断剂、 β -阻断剂和利尿剂及各种其它抗高血压药合用都会有效。本品作为血管扩张剂用于充血性心力衰竭病人治疗的数据是有限的。

副作用 最常报道的副作用有眩晕(10~20%)、无力(7~17%)、头痛(13%)。除此,外周浮肿(6~10%)、鼻充血(6%~)、思睡(6%)、恶心(5%)、心悸(4.6%)、视觉模糊(1.6%)、阳痿(1.6%)和晕厥(1%)均有报道。据报道大多数病人体重稍有增加(约2磅)。血红蛋白、红细胞压积、白细胞计数、总蛋白和白蛋白稍为减少可能是血液稀释的原因,没有临床意义。大鼠服用的一些结果提示,本品可能有致癌性;FDA正期望进一步的数据来澄清这个问题。

小结 数据表明,本品与目前通用的 α_1 -肾上腺素受体阻断剂一哌唑嗪比较,在效果和毒性两分面都很相似,而本品有一天只用一次之优点。两种药物可以单独用于治疗或同一种利尿药合用、也可和一种利尿药及一种 β -阻断剂(或另一血管扩张剂)联合用于轻至中度的高血压治疗。与哌唑嗪相似,本品有良好的调节血脂的作用。

本品由美国食物药品管理局的心一肾咨询委员会于1986年3月27日推荐待批。致癌性数据的分析还有待进行。

[Hospital Pharmacy《医院药学》,22(5):533-535,1987(英文)]

贺金山译 魏文树校 张紫洞审