

· 药物评价 ·

阿普唑仑临床研究近况

山东省精神病院 邹本泽

苯二氮草类药物(BDZs)临床应用广泛,副作用小及疗效可靠,引起国内外临床家及研究者的高度重视,从而使BDZs的研究进展很快。

目前进入临床的BDZs类药物已多达10余种,实际在很大程度上取代了其它镇静催眠药(尤其是中枢抑制作用较强的巴比妥类)。令人注目的是本族中许多新药的生物活性已远远超出了传统BDZs的基本作用。阿普唑仑是继氯氮平、卡马西平等之后进入精神科临床中最令人感兴趣的药物。

阿普唑仑(三唑安定、alprazolam, APZ),商品名为Xanax,代号为D-65MT,分子式为 $C_{17}H_{13}ClN_4$ 。70年代初国外首次合成,国内于1984年合成。

一、构效分析

一种药物的生物学活性主要取决于其分子的化学结构。APZ与BDZs基本结构的主要差异是前者的分子结构中含一稳定的“三唑环”部分,因而使APZ与三环类抗抑郁剂(TCAs)二者在化学结构上很相似,因而我们可以设想APZ因其母体结构与BDZs的相同,它仍将保留传统BDZs的基本作用(实际上镇静、抗焦虑、催眠、肌肉松弛及抗惊厥作用不仅被保留了,而且被增强了);另一方面由于APZ与TCAs二者化学结构相似,APZ应具有相似的抗惊恐性焦虑及抗抑郁作用⁽¹⁾。实际上APZ的化学结构与TCAs中的丙咪嗪最相似。APZ属苯二氮草类,而丙咪嗪则属二苯氮草类(dibenzazepines)。假定我们将APZ的化学结构看作是苯氮草与二苯氮草两者结构间的过渡,则从“构效一

致”的观点考虑,APZ的生物学活性亦应由抗焦虑剂的作用向抗抑郁剂的作用过渡,或者说APZ具有与丙咪嗪相近或相似的某些作用。

此外,非三环类抗抑郁剂曲拉唑酮(trazodone)的化学结构中也含有一个“三唑环”,提示APZ特殊的生物学效应—抗惊厥发作及抗抑郁作用,很可能与其结构中特殊的“三唑环”部分有关^(2,7)。

二、药动学资料

吸收分布:小鼠静注 ^{14}C -APZ 1分钟脑内浓度达峰值,口服15分钟左右达峰值。给予APZ其达峰浓度时间与 ^{14}C -APZ相同,可见APZ极易通过血脑屏障。脑内 ^{14}C -APZ的清除比血液中的 ^{14}C -APZ清除快⁽³⁾。这一特性在临床上应予以注意,因为越是吸收快清除亦快的药物则越易导致依赖性。APZ属快作用药物,人口服吸收迅速,血液达峰时间0.7~2h(小时), $t_{1/2}$ (半衰期)10~12h。重复给药5~7d(天)达稳态血浓。APZ吸收后分布广泛,易分布到体内其它器官组织中,如乳汁及透过胎盘。APZ的蛋白结合率为65~75%,低于其它BDZs。

代谢及排泄:APZ主要经肝脏氧化代谢,代谢物约30种左右,但主要代谢物为 α -羟基APZ、4-羟基APZ及去甲羟基APZ。80%的代谢物经肾脏迅速清除,因而无明显的生物学活性^(3,4)。

三、药效学及毒理学资料

小鼠静脉注射安定(DIZ) LD_{50} 为350

mg/kg, APZLD₅₀为812.08mg/kg。抗焦虑作用APZ:DIZ=1:20,临床效果为1:10⁽²⁻⁴⁾,可见APZ安全性较大。镇静、肌肉松弛及抗痉作用均强于安定:缺氧存活率75倍于利眠宁;抑制攻击行为4.3倍于安定;对抗戊四氮及土的宁诱发抽搐分别为:5~10倍于安定;提高电抽搐阈4倍于安定;15倍于苯巴比妥;30~70倍于安定;对运动协调及平衡的影响(猫)0.1倍于安定,0.01倍于利眠宁(私人通讯)。过量用药可见活动抑制、共济失调,最后死于抽搐。动物试验表明APZ所致抽搐与剂量及给药时间呈正相关。用药时间越长,剂量越大,抽搐发生越早,动物致死越多。APZ无致畸作用^(3,4)。

迄今尚未见因服用APZ过量而致死的临床报道。有关APZ毒、副作用临床方面的系统观察虽报道不多,但迄今为止的临床实践证明该药副作用轻微,即使超量使用也无致死的危险。据报道胎儿期服用安定有少数新生儿产后出现一过性肌张力低下。大量使用,产后新生儿窒息及吮吮力减弱。妊娠后期服用安定几个月可导致新生儿发生“戒药综合症”⁽⁵⁾。鉴于APZ的生物学活性比安定强,为安全起见,怀孕及哺乳妇女,尤其在怀孕头三个月内及分娩前三个月应忌用。

四、临床效果

APZ对惊恐症的疗效国外已肯定,在此仅对该药治疗焦虑抑郁症等临床效果进行归纳。

Feighner等(1983)在为期6周的临床研究中,对129例重性抑郁症门诊患者随机分成三组,用双盲法比较了APZ,丙咪嗪(IMP)及安慰剂的疗效。受试者经严格选择,均符合Feighner原发性抑郁症诊断标准即患者心境苦闷,且必须有以下症状中的5种:食欲不振或体重减轻、失眠、能力丧失、激越或迟滞、无兴趣感、罪恶

感、体诉减少及自杀企图。受试者最低基础分为汉密尔顿抑郁量表(HAM-D)21项中8项以上,Covi焦虑量表少于或等于Raskin计分。用HAM-D及汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)作疗效评价。各药最终平均剂量:APZ2.7mg/d,IMP11.3mg/d,安慰剂7.2个胶囊/d。研究表明改善抑郁症状APZ及IMP均比安慰剂更有效,但两种活性药物的疗效差异不显著($p=0.05$)。用HAM-A评定总计分表明在试验的第1、2周APZ组症状改善比IMP及安慰剂组明显。第4周时IMP组计分比安慰剂组明显降低($p<0.001$),提示APZ起效快。但到第4~6周IMP组明显改善者才逐渐增多。因无效及副作用而退出研究的例数分别为:APZ组($n=41$)4例,IMP组($n=43$)11例,安慰剂组($n=45$)21例。APZ组所退出的4例均因无效而退出。APZ组的副作用发生低于IMP组的50%,主要是困倦;而IMP组主要的副作用是震颤、口干、视力模糊、心动过速及便秘⁽⁶⁾。

Feighner等的研究结果与Rickels(1982)用安慰剂双盲对照研究的结果一致。为进一步验证APZ的抗抑郁作用,Rickels和Feighner等(1985)在一项多中心研究中,对符合Feighner原发性抑郁症诊断标准的504例受试者随机分为4组即APZ组($n=128$)、阿米替林(AMT)组($n=124$)、多虑平(DOX)组($n=122$)及安慰剂组($n=130$)。研究前先给所有受试者安慰剂4~7天(清药期)后,开始为期6周的研究。各组最终给药平均剂量为:APZ3mg/d,AMT148mg/d,DOX143mg/d。用HAM-D,HAM-A等六种量表评定,研究结果表明三种活性药物与安慰剂之间有非常显著性差异($p<0.001$),疗效均超过安慰剂,而APZ组无论同AMT组或POX组比较,其疗效均无显著差异($p>0.05$)。因为APZ系BDZs,与两种TCAs比较,要肯定抗抑郁

作用应非常慎重。为此作者对全部受试者综合分析,用HAM-A计数的中位数把患者分成焦虑症状轻、重两部分;用HAM-D抑郁症亚型(焦虑性抑郁、激越性抑郁及迟滞性抑郁)计数的中位数把抑郁症状轻、重分成两部分。然后选择对药物作用影响敏感的八个因素①内因性抑郁、②迟滞、③焦虑性抑郁、④激越性抑郁、⑤迟滞性抑郁、⑥焦虑、⑦以前有无抑郁发作、⑧抑郁症及酒精中毒家族史作变异性分析。结果表明除内因性—非内因性两部分外,其余各因素对药物疗效无明显影响。而在内因性—非内因性亚型分类中,仅有相对微弱的相互影响,其主要原因是安慰剂对非内因性抑郁症的反应明显高于内因性抑郁症。分析结果提示APZ抗抑郁作用不受患者最初的焦虑及运动性迟滞水平的影响。

作者仍对这一结果作更严格的检验,以了解APZ对DSM-III标准的忧郁症疗效与两种三环类抗抑郁剂疗效的差异性。为此将所有受试者分成两组,计伴有忧郁的重性抑郁症154例,不伴有忧郁的重性抑郁症338例。结果证明多项间无相互影响,APZ、AMT及DOX在本研究中,至少在所用剂量的情况下对两组患者的疗效相似。APZ主要的副作用是困倦。

作者指出APZ的抗抑郁作用与两种TC-As并无区别,三种药物改善症状均较安慰剂显著。精神运动性迟滞不影响治疗结果,但必须说明本结果是对门诊患者而言,APZ对伴有严重的精神运动性迟缓的抑郁症住院者是否有效有待另外研究⁽⁷⁾。

Nolman (1985)报道一组(65例)神经症性患者,用双盲法对照了APZ(平均剂量3mg/d),AMT(平均剂量150mg/d)及安慰剂6个胶囊/d的疗效。多种评定方法表明APZ及AMT对神经症性抑郁均有效,而前者优点多于后者,起效快,副作用轻。作者认为APZ是一种很有希望的抗抑郁剂,并发

现APZ有很强的抗焦虑作用。

曹会龙等(1987)报道用AMT对照观察APZ对多种抑郁症的疗效。APZ剂量在4mg/d左右,分析表明两组疗效无显著差异($p > 0.05$)。副作用分析与上述多组报道基本一致⁽⁸⁾。

Teasar (1984)报道1例伴有严重焦虑的自伤性强迫症,且有惊恐发作史。入院后给予APZ1.5mg/d,于24h内患者症状明显改善。当剂量逐渐增至12mg/d时强迫观念基本消失。治疗期间曾先后两次试图停给APZ等导致症状复发,未观察到APZ有明显的副作用。出院两月后随访病情基本稳定。作者认为APZ对该例强迫症获效,可能与APZ的抗抑郁作用有关⁽⁹⁾。

Owen等(1986)报道用小剂量的APZ(3.5~4mg/d)并用氟奋乃静等多种药物治疗2例(双盲法)精神分裂症的阳性症状及阴性症状获效,量表评定均于加服APZ后短期内记分明显降低,症状明显改善。治疗期间曾试停给APZ或减量均导致精神症状加重。然而APZ这一作用的机理尚不清楚。推测如此小剂量的APZ不可能改变神经安定剂的药物动力学,而有几项动物研究表明苯二氮草类药物可减少中枢多巴胺的释放和更新。笔者认为APZ如果确有此作用,则与抗精神病药物的多巴胺学说一致。然而认为BDZs能减少中枢多巴胺的释放和更新迄今仍有争议⁽¹⁰⁾。

五、作用机理

这个问题目前尚未阐明,多系推测而已,然而也有部分实验室资料。APZ的作用,特别是抗抑郁作用,比传统BDZs的确“特殊”。因为有试验证明传统BDZs并无抗抑郁作用⁽⁷⁾。而APZ的这一作用机理可归纳成以下几点⁽¹¹⁾。

1. 正像传统苯氮草类药物一样,通过激活BDZ/GABA机制,从而预防或治疗惊恐性焦虑,其作用所以比传统的BDZs强,可

能与APZ对BDZ—R(苯氮罩受体)的亲合力比传统BDZs强有关。

2. APZ通过与抗抑郁剂相似的机制(如促进血清素能神经元的传递。这种可能性为APZ较传统BDZs有抗抑郁作用所支持。

3. APZ既非通过其它抗焦虑剂,亦非通过抗抑郁剂的机制而产生抗惊恐性焦虑的作用,而是通过干扰 α_2 -肾上腺素机制而产生强大的抗焦虑效应。

4. APZ对 β -受体的逆转效应可能与其抗抑郁作用有关。

5. 通过强大的抗焦虑作用而产生继发性抗抑郁作用。

六、评 语

笔者认为APZ确有抗抑郁作用,但仅凭现有的临床报道资料尚难令人信服。APZ的抗抑作用与TCAs相当,特别是对内因性重症抑郁更是如此,但考虑到APZ有一定的抗抑郁作用,且副作用比TCAs轻,而TCAs对心脏的影响以及体位性低血压、超量服用抢救困难、致死危险性大等,相比之下APZ在精神科的临床地位又勿须置疑。APZ起效快对减轻焦虑—抑郁症状,能更快地缓解病人痛苦是TCAs不具有的,以较小剂量的APZ合并TCAs治疗各种抑郁症不仅可降低TCAs的剂量、减少毒副作用,而且在TCAs达有效血浓度之前,减轻痛苦,改善睡眠具有临床意义。由于APZ属快作用药物,口服后能很快减轻焦虑—抑郁症状,故容易产生赖药性,甚至产生快速赖药性。Ehud等(1986)报道2例惊恐症及1

例惊恐症伴有广场恐怖及间发性抑郁,用APZ治疗很快获效。但该3例患者均于短期内产生快速赖药性,即使在几天内APZ剂量增至5~9 mg/d,仍表现赖药迹象。当停给APZ时患者表现严重焦虑、睡眠障碍,烦躁不安,重给APZ(5~9 mg/d)上述症状减轻。经给予卡马西平逐渐增加剂量至600~900mg/d,APZ剂量渐减,2周后完全停药⁽⁴⁾病情才得以控制。此点应引起注意。耐药性的产生显然与滥用及长期使用APZ或其它BDZs有关。

参 考 文 献

1. Strahaan A et al; *Am J Psychiatry* 1985; 142(7): 859~61
2. Norman W; *Brit. J Psychiatry* 1985; 146(5): 515~19
3. Dawson GW et al; *Drugs* 1984; 27: 132~44
4. Won voigtlander PF et al; *Drug Dve. Res* 1985; 6: 1~12
5. 乐飞等; *中国药理学杂志* 1986; 2(2): 107~13
6. Feighner JP et al; *Acta Psychiatry Scand.* 1983; 68(10): 223~33
7. Rickels K et al; *Arch. Gen Psychiatry* 1985; 42(2): 134~41
8. 曹会龙等; *新药与临床* 1987; 6(4): 217~20
9. Klein E; *Am. J Psychiatry* 1986; 143(2): 235~37
10. Owen MW et al; *Am J Psychiatry* 1986; 143(1): 85~7
11. Eriksson E. *Acta Psychiatry Scand.* 1987; 76 (suppl335): 31~7

苯妥英钠药物动力学的国外研究

南京军区福州总院药械科 李金兰

苯妥英钠于1903年由Bitz合成。1938年Merritt发现本品具有抗惊厥作用,并用于治疗癫痫病;1950年Charles等发现本品

具有“膜稳定”特性,用于抗心律失常⁽¹⁾。近年来国外对本品药动学作了大量研究,现综述如下。