

直链聚磷酸络合剂 (Linear Poly-phosphate Chelating agents, LPCA) 由日本的池尻报道, 认为是最有效的治疗胆色素结石的直接溶解剂, 但未见大宗临床报道。

二甲基亚砷 (Dimethyl Sulfoxide, DMSO) 为主要的胆色素结石直接溶解剂。Igimi 报道 90% DMSO 与 5% 多磷酸钠或 5% 六甲基磷酸钠合用, 使全部病例的结石均得以溶解或软化。

胰蛋白酶、木瓜蛋白酶, 糜蛋白酶以及

腹蛇抗栓酶等都能在不同程度上溶解糖蛋白有机大分子, 破坏结石的网架结构, 促使其崩解。它们大都与其它溶石剂组成复方使用。

总之, 已发现的溶石药物尚缺乏对胆红素及糖蛋白溶解有特效的品种, 同时也存在溶石不彻底等问题。如何合理组成复方剂型, 提高整体溶石能力, 降低副作用是个关键, 同时人们也期待更有效、更安全的新型溶石药物的发现。

(参考文献略)

儿 科 药 物 治 疗 原 则

李丽节译 张钧校

一、引言

虽然所有市售的药品均可用于儿科患者, 但经美国食品药品监督管理局批准的药品中, 只有 25% 的药品为儿科患者标有专门用药剂量的指南。由于缺乏儿科用药的药理学、药效学、治疗效果和安全性方面的专门资料, 就可能导致对婴儿和儿童错误的给药剂量的推荐, 另外, 不仅儿童与成年人的用药剂量不同, 而且这种不同还存在于年龄和器官功能方面有差异的患儿之间。因此, 为了最佳的效果应对药物的生物利用度、药理学、疗效和毒性进行专门的评价。此外, 许多广泛用于新生儿、婴儿和儿童的处方药品都没有合适的剂型。更改这些制剂时又会产生药品的稳定性和配伍方面的问题。本文着重讲述了儿科用药的原则。

二、药动学

口服药物的吸收取决于患儿年龄、胃部 pH 值、胃排空时间等生理因素。由于口服给药困难、病情的严重性和缺乏充分的研究等原因, 口服给药途径通常不用于婴儿患者。

对酸不稳定药物(如青霉素类)的浓度较高, 而弱酸性药物(如苯巴比妥)的浓度较低, 可用早产儿的胃酸 pH 值较高作出解释。并且早产儿同足月婴儿, 大龄儿童和成年人相比, 胃空速率亦较慢。

给早产儿口服前体药物氯霉素棕榈酸酯时有一有趣现象。由于早产儿不能在胃肠道中将其代谢成有活性的氯霉素, 因此对氯霉素的吸收不规则亦不完全。

由于新生儿肌肉质量较低, 以及血流到各肌肉群、外周血管舒缩的不稳定性和肌肉收缩的不充分等原因, 新生儿肌肉注射的药物吸收会被减少。例如, 苯巴比妥肌注吸收很快, 而安定吸收却很慢。

有研究表明, 茶碱经皮给药可以治疗新生儿窒息。由于新生儿表皮发育尚不完全和皮肤较高的水合作用, 会有足够量的茶碱被吸收。另外, 虽然缺少多数药物经直肠吸收的数据, 但是某些药物如扑热息痛, 丙戊酸类的药物可以给新生儿直肠给药。

体内药物分布取决于药物性质和患者。

新生儿机体总水量和细胞外液量所占体重的比例很高而成年人很低。由于氨基糖甙类抗生素(如庆大霉素)主要分布在细胞外液,因此,这类抗生素在新生儿的细胞外液中的分布容积是很高的(约 0.5 L/kg)。这意味着若要达到所需的血药浓度,新生儿每千克体重给药量要高于成年人。与此相反,新生儿的脂肪量比成年人少。因此,脂溶性高的药物给药量要低于成年人。新生儿对许多药物的蛋白结合率低,这包括水杨酸类、苯妥英、新青霉素Ⅲ。对于血浆蛋白结合率高的药物,应特别注意这一特性。因为血浆蛋白结合率的少量降低即可升高游离药物的浓度,并产生药理作用。

年龄因素和器官功能可以显著影响药物代谢。应该注意到,某些药物的代谢途径更易受此因素影响。例如,虽然婴儿同大龄儿童或成年相比,葡萄糖醛酸作用可影响扑热息痛代谢,但可以通过硫酸结合途径得到部份代偿。引起“灰婴综合症”的部份原因就是氯霉素的葡萄糖醛酸的代谢能力降低。四环素、苯妥英、安定、苯巴比妥等药物在新生儿体内的氧化代谢也是降低的。有趣的是,新生儿体内四环素的清除率低于成年人,而 1 至 9 岁的儿童却高于成年人。因此,在治疗哮喘时,儿童的每千克体重给药量要高于成年人。

许多药物主要经肾脏排泄。大量的研究结果表明,婴儿的肾清除率低于儿童和成年人。对氨基糖甙类抗生素和万古霉素的研究表明,随着怀孕时间和出生后年龄的增长,药物的肾清除率亦增加。婴儿出生后需数周到一年的时间,对药物的代谢和排泄能力才能发育完全。

由于早产儿肾排泄功能发育不完全,往往造成氯霉素丁二酸酯在体内蓄积。虽然氯霉素丁二酸酯没有药物活性,但这种蓄积可能是造成早产儿氯霉素生物利用度高于大龄儿童的一个原因。这些资料表明,“灰婴综合

症”可能是由早产儿葡萄糖醛酸代谢途径发育不完全和氯霉素的高生物利用度所致的。

三、药物毒性

有足够的证据说明,某些药物的副作用在新生儿阶段发生非常普遍。同时,其他一些药物毒副作用可以在儿童时代持续好多年。在许多注射剂中用作稀释剂的丙二醇可以引起婴儿高渗。在未发现在早产儿中发生代谢性酸中毒、癫痫发作、诱发精神病、气喘、肝肾功能异常、心血管崩溃及死亡等报导之前,苯甲醇一直普遍用作静脉输液的防腐剂。最近的研究表明,在低体重婴儿停用含苯甲醇的溶液后,婴儿的死亡率和心室内出血发生率都有所下降。由于四环素可形成齿斑、造成乳牙和恒牙的牙釉质损伤及抑制骨骼生长、四环素类药物禁用于孕妇、哺乳妇女和 8 岁以下的儿童。氟代喹诺酮类(fluoro-quinolone)亦不推荐给孕妇和儿童,因为这类药物与尚未发育完全的不同种属动物承重关节处软骨永久性损伤及其他关节疾病有关。

某些药物毒性在儿科患者中会低于成年人(如氨基糖甙类抗生素)。这种差别表明,新生儿的某些固有组织对药物毒性的敏感性低于成年人。

四、影响儿科治疗的因素

由于大多数药物是由肝脏或肾脏代谢排泄的,因此,肝肾疾病患者应减少药物的剂量。然而,并非所有的药物都需减少用量。囊肿性纤维变性病人通常需要较大剂量的药物(如氨基糖甙或青霉素)以消除肺部感染。成年的危重患者和头部外伤的儿科病人也需要大于正常剂量的苯妥英。

用于儿科病人的许多药物没有合适的剂型,通常需要将成人用较高浓度的药物进行必要的稀释。然而,浓度的改变可能会影响药物的稳定性。

选用合适的稀释剂也是困难的。丙二醇在苯巴比妥钠溶液中用来增加药物的稳定

性。由于丙二醇在婴儿体内可以引起高渗，在稀释剂中再加入丙二醇是不明智的。我们在临床中发现，用0.9%的氯化钠注射液作苯巴比妥溶液的稀释剂，药物是稳定的。

透皮给药可以用于儿科患者。但透皮的商品制剂没有适合于儿科的剂量。这种剂型的药物释放量大大超过了婴儿和儿童的需要量。

对于危重病人常常进行静脉给药。经研究表明，静脉给药时一些给药因素的改变可以显著地影响患儿体内的血药浓度。这种改变对治疗指数低的药物是非常重要的。

五、展望

虽然在儿科治疗学方面取得了巨大的进展，但仍然存在着许多问题。许多重要药物的药理学已被阐明，但药理学与药效或副作用

(药效学)之间的关系尚未得到充分说明。病情和病人的特点如遗传情况对用药剂量的影响问题对大多数药物而言尚未进行过研究。

在应用少量体液测定患儿血药浓度方面仍需不断开发新的方法和改进现有的测量技术。这些分析方法在测定生物样品中的药物时应当做到方便、准确、精密、灵敏和专一。

虽然不断开发出新的药物用于改善病人的治疗，但重点应放在疾病的预防上。改善孕期护理和孕期教育，在怀孕期间避免饮酒、吸烟及滥用药物可以减少儿科一些疾病的发病率和死亡率。在基因病方面的一些发现使我们看到，应用基因方法纠正由基因缺损引起的大量疾病将成为可能。

[Am J Pharma Educ «美国药理学教育», 55:155~158, 1991(英文)]

心肌梗塞后药物治疗的实用指导

序联明译 郭钦岳审校

一、预后和危险信号

心肌梗塞愈后病人在紧接梗塞愈后的一段时间内，发生致命性或非致命性梗塞复发及心源性猝死的可能性最大。在这段时间以后，危险性就逐渐减少。瑞典哥德堡市的一所梗塞治疗门诊部随机地随访了一大批65岁以下的出院病人，结果表明五年后死亡率为19%，十年后死亡率为33%。

在10年的随访中，50%病人既没有再次发生梗塞，也没有死亡。因此，虽然早期预后可能较差，但经过适当治疗后其长期预后还是可以的。

心肌梗塞通常在冠状动脉粥样硬化部位形成血栓后发生，而且往往是斑块破裂引起的。在少数病例中由冠状动脉痉挛引起。最近验

证了急性期溶栓治疗和阿斯匹林的重要价值，强调了在急性发病中血栓形成所起的重要作用。开始2年到3年内的预后情况很大程度上取决于心肌损害程度和有无室性心律失常。然而长期预后则取决于动脉粥样硬化的发展和突然的新血栓形成，而后者目前尚无法预见，它将引起新的梗塞或猝死。

根据危险程度不同，可以把病人在死亡率方面区分为预后好或差的不同类别。因为任何措施的得益与费用之比不一样，所以对于确认为低危险性的病人可以做出决定无需为预防继发症而作随访及常规药物治疗。但是，正如上面提到，梗塞后病人总的来说并发症的危险增加，因此对大部份病人应采取预防措施。