

射性标记的萘替芬剂量的2~8%经皮肤吸收。

### 治疗应用

在表皮癣菌患者身上进行的大量的对照实验表明,涂擦1%霜剂,每日1~2次,连续3~4周,无论是从临床角度还是从真菌学角度,疗效都很好。早期的研究中的治疗方案是每日涂擦2次,但迹象表明,每日涂擦1次同样有效。

在与赋形剂的对照研究中,临床学及真菌学治愈率都显著不同,股癣或体癣患者的真菌学治愈率(萘替芬84~94%,而赋形剂仅30~45%)比脚癣的真菌学治愈率(萘替芬57~66%,赋形剂19~38%)要高,这种差异在其它对照实验中也很明显。

在仅有的一些临床对照实验中,萘替芬与其它抗真菌药物的疗效差异显著,与克霉唑或益康唑相比,萘替芬似乎更有效,且药效发挥得更快。试验证明,萘替芬与芬替康唑(fenticonazole)及咪康唑的疗效相当。通常,应用萘替芬两周以上的真菌学治愈率超

过80%。一般地,临床症状如红斑、瘙痒、鳞屑脱落、浸润及渗出液的严重性都能很快得到缓解,并且总的治愈率为70~90%以上。有一些研究报道,发炎或湿疹皮肤癣菌病患者,单用萘替芬的效果和氮唑类药物联合皮质激素治疗的效果相同。另一非对照研究结果暗示,1%萘替芬溶液治疗花斑癣有效。

萘替芬体外抗白色念珠菌的活性很差,但在为数不多的研究中,1%霜剂每日涂擦2次,连续3~4wk,证明对皮肤念珠菌病有效,真菌学治愈率为83~93%,且治疗结束2wk后的治疗成功率为73~77%。

### 副作用

萘替芬的耐受性良好,临床试验未见全身性副作用,尽管一些患者可能出现局部刺激,但无需停止治疗。亦有与应用萘替芬有关的过敏性接触性皮炎的报道。

### 参考文献

- [1]陈卫平等 中国医药工业杂志, 1989, 20(4): 148
- [2]J.P.Monk, et al. Drugs, 1991, 42(4):353

## 氨茶碱临床新用途

福建宁德地区第一医院(福建宁德 355000) 杨俊华 郑金聪  
福建宁德地区卫生学校(福建宁德 355000) 杨俊高

氨茶碱(Aminophyline)作为支气管扩张剂,临床上主要用于平喘。近年来发现该药又有许多新的应用。简介如下。

一、治疗病窦综合征(SSS)。1985年Watt根据以前的研究提出了SSS是腺苷介导性疾病的理论,老年人特别是冠心病患者,有心肌缺血,局部组织间液中腺苷浓度升高,在已有窦房结病理损害的基础上易引起SSS症状的发生。而氨茶碱主要通过拮抗腺苷受体作用而用于治疗。1983年Benditt等用氨

茶碱治疗10例有反复发作性晕厥,伴窦性停搏,房室传导阻滞的缓慢型心律失常的青年人有良效。国内贾锦霞等<sup>[1]</sup>应用氨茶碱治疗30例SSS患者,氨茶碱250mg加入5%葡萄糖(GS)500ml静滴,静滴4h,每天一次,睡前加服氨茶碱缓释片200mg,15~30d后改为口服氨茶碱100mg,每日3次,睡前仍加服缓释片200mg。并与采用烟酰胺及阿托品的对照组比较。结果:治疗组近期总有效率86.7%(26/30)、昏晕或晕厥未再发

生 86%。窦房阻滞与窦性停搏未再出现 78%(7/9)、阵发性房颤与室上性心动过速未再发生 71%(10/14),而对照组均无变化,两组疗效有显著性差异, $P$  分别  $<0.001, 0.001, 0.01$  及  $0.01$ 。27 例出院后平均随访 10 个月,有效率仍达 79.1%。认为本品对 SSS 疗效良好,用药方法简便安全,易于推广。

二、治疗房室传导阻滞 (AVB) 近来研究表明心肌缺血引起腺苷释放,可能对心动过缓和房室传导阻滞起重要作用,这种作用可能与某种特异的细胞外受体有关,这种受体可被甲基黄嘌呤和氨茶碱所阻滞。1987 年 Shah 等<sup>[2]</sup>报告 2 例,急性下壁心肌梗塞患者出现完全性 AVB,用阿托品或/异丙肾上腺素治疗无效后改用静滴氨茶碱 300mg (每分钟 5mg 速度),5min 后心电图开始改善,2d 后症状消失。国内马晓文等<sup>[4]</sup>报道采用小剂量氨茶碱(2.5~3.5mg/kg)每日 1 次,缓慢静注治疗不同程度的心肌缺血所致的 AVB 患者 6 例均获良效。随访半年 5 例均未复发。

三、用于变异型心绞痛诊断试验 潘生丁可扩张冠状动脉,尤其增强冠状动脉的阻力血管。但患者缺血区的阻力血管已处于代偿性扩张状态,此时潘生丁只能对非缺血性区的阻力血管起到扩张作用,当其阻力低于缺血区时,血液将从缺血区通过侧枝循环倒流向非缺血区,形成“窃血现象”从而引起临床上的缺血反应。而腺苷拮抗剂氨茶碱能将无缺血处的血液供应到缺血心肌的作用,被称为“济贫效应”<sup>[4]</sup>。1988 年 Picano 等<sup>[3]</sup>报告采用氨茶碱诊断潘生丁试验,对有变异型心绞痛,可诱发冠状动脉痉挛。方法是先给患者静注潘生丁 0.56mg/kg (4min 内),注射 4min 后如无异常改变再注入 0.28mg/kg,连续观察心电图和超声心动图至 20 分钟,如出现短暂心室不协调与心电图改变,则考虑为阳性,然后立即静注氨茶碱 80~240mg (1~3min 注入 80mg 的速度)。结果:36 例变异型心绞痛 10 例在注射氨茶碱后 ST 段抬高 2.9±1.8mm (28%),6 例 (16.7%) 注射潘生

丁后出现心室不协调收缩消失,心电图恢复正常,胸痛消失。对照组 35 例稳定型心绞痛无 1 例出现 ST 段抬高。 $(P<0.01)$ 。本试验有助于变异型心绞痛的鉴别诊断。

四、治疗新生儿呼吸暂停<sup>[9]</sup> 氨茶碱对肺组织有多种药理作用<sup>[6,7]</sup>,它可直接兴奋延髓呼吸和血管中枢改善通气功能,亦可通过增强中枢神经系统对二氧化碳的敏感性刺激使呼吸增强,同时直接作用心肌使收缩力和心搏量增加等。1985 年曹可仪应用氨茶碱治疗新生儿呼吸暂停取得较好疗效。李洁报告应用氨茶碱治疗 24 例新生儿呼吸暂停,患儿入院后均采用给氧、抗生素、镇静,强心和利尿等综合性治疗仍出现呼吸暂停或呼吸暂停未消失者,应用氨茶碱每次 2~4mg/kg 加入 10% GS 5~10ml 静注,严重的可隔 6~12h 后重复使用 1 次,同时给氧气吸入直至呼吸恢复。结果:显效 16 例,无效 6 例。总有效率 75%。认为用药越早疗效越佳,但应重视原发病和综合性治疗措施。最近陈素珍等<sup>[8]</sup>报道应用保留灌肠方法和 Cooney<sup>[9]</sup>报道直肠栓剂治疗新生儿呼吸暂停,疗效可靠,方法简单,副作用少,值得基层医院应用。

五、用于鉴别新生儿非惊厥性与惊厥性呼吸暂停<sup>[10]</sup> 新生儿呼吸暂停可分为非惊厥性与惊厥性呼吸暂停,前者主要是呼吸中枢功能不完善或受损所致,后者为轻微惊厥的一种类型。大部分通过临床表现可资鉴别,但少数则要进行心电图、脑电图等检查才能将其鉴别,但危重儿及基层医院无法进行上述有关检查,而氨茶碱具有兴奋中枢作用,用氨茶碱静推呼吸暂停好转则为非惊厥性,若无好转或更频繁则提示为惊厥性。试抗惊厥治疗,若有效则可确诊为惊厥性。孙雨等应用氨茶碱(5mg/kg 稀释后缓慢静注)治疗 10 例新生儿呼吸暂停,结果 3 例呼吸暂停好转为非惊厥性,7 例加重为惊厥性,给予 0.3mg/kg 安定缓慢静推呼吸暂停消失。认为此法简单、实用,值得临床推广应用。

六、治疗重症新生儿肺炎<sup>[11]</sup> 蔡学宁等

报道应用氨茶碱静滴抢救重症新生儿肺炎疗效较佳。将84例患儿分为治疗组40例,对照组44例。对照组常规给予吸氧、抗生素、纠正酸中毒及对症等综合处理,治疗组在此基础上加用氨茶碱3~5mg/kg加入10%GS 15~20ml静滴,滴入时间为20~30min,每天1~3次,每次用药间隔至少8h,用药3~4次可见病情好转,如用药4d仍未见好转应停药。结果治疗组有效率为77.3%,优于对照组的55%( $P<0.05$ )。病死率低于对照组( $P<0.05$ );且治疗组呼吸困难及青紫消失时间快( $P<0.05$ ),循环改变消失时间短( $P<0.01$ ),除个别患者出现轻度烦躁外无明显副作用。作者认为对新生儿肺炎在出现呼吸困难、青紫、神志改变或循环改变时应优先选用氨茶碱治疗,不过应先纠正缺氧和酸中毒,并注意观察神志,呼吸及脉搏改变。

七、治疗原发性震颤<sup>[11]</sup> Mally对20例无并发症且以前未治疗过的原发性震颤的门诊病人(平均年龄65岁),每天给予口服内含300mg氨茶碱或安慰剂,共4周进行双盲对照交叉试验,结果用氨茶碱4周后的震颤评定表平均得分由治疗前的3.5(2~4)降至0.1(0~1), $P<0.05$ 。而安慰剂组只降至2.5(1~4)。氨茶碱的有效血药浓度3~5 $\mu$ g/ml,无副作用,认为低剂量氨茶碱可减轻原发性震颤的严重度。其机理可能阻滞突触前的腺苷受体,而后者在正常时能抑制诸如去甲肾上腺素等抑制性神经介质的释放,这样氨茶碱加强中枢神经系统某些区域如小脑和内侧橄榄核中的抑制性神经介质而起治疗作用。

八、治疗脑梗塞 脑梗塞包括脑血栓形成和脑梗塞,其梗塞处病灶中心缺血,坏死,脑组织受损,局部乳酸堆积致血管舒缩功能失调,而氨茶碱能通过抑制腺苷受体收缩正常部位血管,改善病灶局部血流,阻止CAMP的分解和血小板聚集作用。同达<sup>[12]</sup>应用静注氨茶碱治疗50例重症脑梗塞患者疗效满意,其中脑血栓形成42例,脑梗塞8例,

肌力0~1级,19例有不同程度的意识障碍。氨茶碱500mg加入5%GS500ml静点,每天1次,10d为1疗程,辅以适当脱水,给氧和支持治疗。结果:基本治愈6例;显效29例;进步10例;无效5例,总有效率达90%。胡有民等<sup>[13]</sup>报道应用氨茶碱治疗首次发病的急性期脑血栓形成37例,并与对照组比较,结果治疗组总有效率97.3%,优于对照组79.4%( $P<0.05$ )。认为本品治疗急性脑血栓形成具有起效快,副作用少。若能配合中药治疗效果更佳<sup>[14]</sup>。

九、治疗急性酒精中毒 卢伟增<sup>[15]</sup>报道用氨茶碱治疗9例急性酒精中毒引起的意识障碍,病人疗效确切。患者饮酒量100~1000ml,从中毒症状出现到就诊时间为20min至42h。昏睡4例,浅昏迷4例,中度昏迷1例。方法:氨茶碱250mg加入液体中静滴,滴速40~60滴/min,以后仅作一般补液处理。结果9例患者意识障碍恢复时间最短为1.5min,最长时间为60min。无明显副作用。认为本法有缩短意识障碍时间、价廉,使用简单方便,不失为一种治疗急性重症酒精中毒很有价值的治疗方法。

十、治疗胎儿宫内窘迫 动物实验证明氨茶碱能使子宫、胎盘血流量增加21~45%,胎盘的渗透压增加,同时能抑制子宫的收缩,还可提高母儿间氨基酸的转运能力,增加胎儿肝和胎盘的CAMP含量。国外已有报道用于宫内生长迟缓和呼吸窘迫综合征的治疗。最近国内张成莲等<sup>[16]</sup>报告经确诊为胎儿窘迫的80例病人随机分为甲乙两组,甲组用传统的三联疗法(50%GS40ml+Vc1.0+可拉明0.375静注),乙组用50%GS40ml+氨茶碱0.25缓慢静注,每隔5~10min听胎心1次,并于用药40min<sup>-</sup>后重复检查B超、胎心率图和生物物理象。结果:乙组治疗前后三项指标均有显著性差异,甲组治疗前后仅胎心率有显著性差异( $P<0.01$ ),乙组治疗前后与甲组比较三项指标均有显著性差异( $P<0.01\sim0.0001$ )。新生儿Apgar评分乙组也

明显优于甲组 ( $P < 0.0001$ )。乙组无新生儿死亡, 而甲组死亡 2 例。认为用氨茶碱进行宫内胎儿复苏效果明显且优于传统的三联疗法, 且副作用少, 用法简单。但它只能是暂时的宫内复苏, 仍需选择适当的方法尽快结束妊娠。

十一、慢性阻塞性肺病(GPD) 钟南山等<sup>[14]</sup>报道每天口服 6~8mg/kg 的氨茶碱治疗 160 例有肺通气功能异常的 COPD 患者, 疗程半年, 并与服用 VitB<sub>1</sub> 的 160 例患者进行比较。治疗组在第 2 个月末气促症状较对照组(147 例)明显改善( $P = 0.02$ ), 在疗程结束时治疗组的最大呼气量(PEF)和用力肺活量(FVC)均较对照组有显著改善 ( $P < 0.01$ )。认为氨茶碱对非可逆性气道阻塞的 COPD 患者亦有肯定疗效。Matthay 等应用静滴氨茶碱 3d 和口服长效氨茶碱 4 个月, 对 COPD 所致的慢性肺心病的短期和长期疗效观察, 发现左心室射血分数和右心室射血分数均增加, 表明心肌收缩力增加, 右心室后负荷减轻并降低了肺血管阻力<sup>[15]</sup>。Murciano 等<sup>[16]</sup>对 60 例 COPD 患者进行随机安慰剂双盲交叉试验, 氨茶碱每天 10mg/kg 持续 2 个月, 停药 8d 后再对换。结果: 治疗组疗程结束时呼吸困难显著改善, 肺部气体交换显著改善, 肺活量显著提高和第 1 秒用力呼气容积显著增大, 均优于对照组 ( $P$ 均  $< 0.0001$ )。呼吸肌工作情况改善 ( $P < 0.001$ ) 和每分钟静息通气量平均增高了 18%, 但呼吸频率、气道阻力和功能残气量无明显变化。认为氨茶碱改善 COPD 的呼吸功能和呼吸困难可能与呼吸肌工作情况改善有关。因此, 氨茶碱对治疗肺动脉高压, 右或左心衰竭的 COPD 患者有特殊价值<sup>[17]</sup>。

十二、治疗急性肾炎<sup>[18]</sup> 韩淑英报告应用氨茶碱配合阿托品治疗急性肾炎并与对照组比较。方法: 氨茶碱 0.1 每日 3 次, 阿托品 0.3mg 每日 3 次, 连服 2~4 周。结果: 治

疗组 4d 后尿常规迅速改善, 1 周后症状消失, 浮肿完全消退, 血压与尿常规完全恢复正常, 20~30d 内痊愈。而对照组在治疗 2~3 周症状及尿常规才有改善, 20~45d 后症状, 血压及尿常规完全恢复正常, 60~90d 才痊愈。认为本法治疗急性肾炎疗效好, 用药方便, 副作用少。

总之, 近来氨茶碱的治疗范围不断扩大, 鉴于其治疗剂量与中毒剂量相近, 在应用氨茶碱时, 应注意观察其毒副反应, 尤其是老年人, 心肝肾功能不全者以及药物配伍的相互作用, 有条件的尽量行氨茶碱血药浓度监测以策安全。

#### 参考文献

- [1] 贾协霞等. 新医学, 1991, 22(7): 335
- [2] Shah PK, et al. Am Heart J, 1937, 113(1): 194
- [3] Picano E, et al. Am J Cardiol, 1988, 82(2) Part 1: 694
- [4] 马晓文等. 首届全国基层医院内科学术研讨会专辑. 成都. 实用内科杂志编委会. 1990: 148
- [5] Crea F, et al. Am J Cardiol, 1989, 64(16): 1093
- [6] 李洁. 石江医学, 1990, (3): 18
- [7] 蔡幸生等. 新医学, 1992, 23(2): 78
- [8] 陈素珍, 周学良. 新医学, 1992; 23(4): 169
- [9] Cooney S, et al. Lancet, 1991, 337(8753): 1351
- [10] 孙雨, 马士勤. 实用医学杂志, 1991, 7(3): 162
- [11] Mally J. Lancet, 1989, II(8657): 278
- [12] 仝达. 临床荟萃, 1992, 23(2): 78
- [13] 胡有民, 贾原隆. 首届全国基层医院内科学术研讨会专辑. 成都. 实用内科杂志编委会. 1990: 243
- [14] 刘兴运. 中西医结合杂志, 1984, 4(1): 38
- [15] 卢伟增. 首届全国基层医院内科学术研讨会专辑. 成都. 实用内科杂志编委会. 1990: 269
- [16] 张成莲等. 中华妇产科杂志, 1992, 27(2): 76
- [17] 钟南山等. 中华呼吸和结核杂志, 1988, 11(5): 265
- [18] 谢灿茂(综述). 国外医学内科学分册, 1991, 18(9): 336
- [19] Murcian D, et al. N Engl J Med, 1939, 320 (23): 1521
- [20] 韩淑英. 新医学, 1983, 20(12): 534