

作用的新型钙拮抗剂,其作用与苜丙咯相似,有较广谱的抗心律失常作用。临床电生理亦表明,颅通定具有延长心房,房室传导系统不应期及旁路不应期,且减慢房室传导,该药可通过延长心房有效不应期使心房内微折返终止而使房颤转复;通过抑制折返环路正向和(或)逆向传导,取消或缩短折返带而终止折返性心动过速<sup>[5]</sup>。因而认为颅通定是目前治疗快速型室上性心律失常的有效药物之一,值得临床推广和进一步研究。

### 参考文献

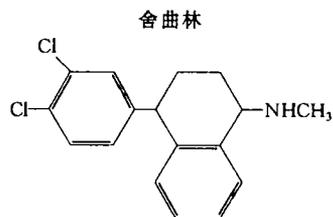
- [1]吕冰峰,曹广益. 西咪替丁治疗快速心律失常 30 例临床观察. 临床荟萃, 1992;7(2):76
- [2]乔增勇,张士法,李志鸿等. 多虑平治疗心律失常的初步探讨. 临床荟萃, 1992;7(2):91
- [3]王敬先. 冬虫夏草胶囊治疗心律失常. 新药与临床, 1992;11(6):369
- [4]袁建喜. 颅通定的抗心律失常作用. 中国医院药学杂志, 1994;14(12):556
- [5]Klein GJ. Pharmacological management of supraventricular tachycardia. PACE, 1990;13:1516

## 舍曲林的药理和临床应用

车 宁 梁晓丽

(卫生部北京医院药剂科 北京 100730)

舍曲林 (sertraline) 商品名郁乐复 (zoloft), 是辉瑞制药有限公司研制的突触前神经元 5-羟色胺回收抑制剂, 主要用于各种抑郁症及强迫症, 亦可有效防止抑郁症的复发与再发, 其化学结构如下。



### 一、药理作用

(一)药效学 舍曲林的主要作用机制是选择性抑制中枢神经突触前膜对 5-羟色胺 (5-HT) 再摄取, 增加突触部位有效 5-HT 浓度, 从而增强 5-HT 能神经兴奋传导效力。本品还可以消除血小板传递 5-HT 能力及受体功能的异常。对多巴胺的再摄取也有一定的抑制作用, 这一特性使患者在接受其治疗时比其他药物较少出现运动方面的不良反应。舍曲林还可间接对肾上腺素能、5-HT<sub>2</sub> 受体系统有下调作用, 可以在受体水平上引起其它效应。包括突触前多巴胺自身受体脱

敏、肾上腺素能受体数目减少及肾上腺素能受体耦联腺苷酸环化酶脱敏, 这些作用均参与了舍曲林抗抑郁机制, 因此, 患者临床症状的改善是逐渐的。

(二)药动学 舍曲林口服吸收缓慢<sup>[1]</sup>, 血浓达峰时间为 6~8h, 生物利用度约为 88%<sup>[2]</sup>。单次口服 50mg 舍曲林后, 峰值血药浓度为 13μg/ml。血浆半衰期 26h, 因此临床上可每日给药 1 次。生物利用度和药动学参数不受食物和给药时间的影响, 本品可在一天的任何时间给药。舍曲林在体内与白蛋白及 α-酸糖蛋白结合, 血浆蛋白结合率约为 99%, 对华法令、甲苯磺丁脲、地西洋的血浆蛋白结合率没有影响。舍曲林经吸收后主要在肝脏代谢, 肝功能不全者对舍曲林的消除能力也降低, 服用舍曲林时应注意减少药量或服药次数。本品还有不足 0.2% 以原形随尿液排出, 严重肾损害的患者对舍曲林的代谢特征基本同正常人, 尽管消除半衰期长, 但吸收及分布与正常人相似。去甲基舍曲林是舍曲林体内主要代谢产物, 体内实验证实, 去甲基舍曲林没有药理活性。在临床治疗剂量

范围内,血药浓度与剂量成正比。舍曲林在老年和年轻患者中的代谢情况一致,因此,临床上使用本品无需依据年龄调整剂量。

## 二、临床应用

舍曲林可有效治疗抑郁症,据 2779 例重性抑郁症患者在 4~10wk 的研究中分舍曲林组(1627 例,用舍曲林 50~200mg/d)及安慰剂(1152 例)两组<sup>[3]</sup>,结果自第二周开始,舍曲林组疗效明显优于安慰剂组( $p < 0.0001$ )。与经典抗抑郁药阿米替林,多虑平相比,疗效相当。在 6~24wk 的研究中,第一周有效率均为 20%,第 8 周有效率均约为 80%,但舍曲林副反应少,患者的耐受性好,因副反应退出治疗的较经典抗抑郁药少,这些差异都具有统计学显著性。与氟西汀比较,比较舍曲林和氟西汀治疗门诊重性抑郁症的 4 项研究中,其中一个研究 108 例<sup>[4]</sup>,治疗 8wk;另一项研究 286 例<sup>[5]</sup>,治疗 6wk。两项研究结果显示抑郁症状均有显著改善,而相互之间无明显差异。最低有效剂量舍曲林 50mg/d,氟西汀 20mg/d,两药的有效率相似(>60%),说明这两个剂量等效。两药物组的副反应发生率相似,以胃肠道症状和头痛为主。因副反应而退出治疗的发生率也相似。在所有被治疗的老年病人中,舍曲林治疗副反应 24%,氟西汀 41.9%,舍曲林治疗老年抑郁疗效出现较氟西汀早。氟西汀对老年人认知能力的不良影响比舍曲林显著( $p < 0.05$ ),舍曲林对有无忧郁症状的抑郁症疗效都较好,有效率为 80%,显著优于安慰剂,而米妥舍林与安慰剂疗效相似。

本品还可预防抑郁症的复发和再发。有一项研究中,295 例患者完成了 8wk 的开放治疗,然后进入一个为期 44 周的双盲观察期,舍曲林组仅有 13% 的患者复发或再发作,与安慰剂组的 46% 比  $p < 0.001$ 。

舍曲林可以治疗强迫症。一项双盲多中心研究入选 87 例强迫症患者<sup>[6]</sup>。舍曲林组 43 人完成 8 周治疗的为 40 例(93%),而安

慰剂组为 44 例中的 37 例(84%)。证实舍曲林效果显著优于安慰剂。

## 三、不良反应

比较舍曲林和经典抗抑郁药不良反应的研究,结果显示,治疗相关性副作用舍曲林口干(9%)、便秘(5%)、眩晕(6%),震颤(6%)及嗜睡(9%)、经典抗抑郁药口干 9.5%、便秘 5.3%,眩晕 6.3%、震颤 6.3%、嗜睡 9.5%。经典抗抑郁药不良反应高于舍曲林组。舍曲林与氟西汀治疗老年患者(>65 岁)副反应比较,舍曲林恶心 9.6%,腹痛 5.8%,头痛 7.7%,焦虑 1.9%,失眠 1.9%,氟西汀恶心 30.7%,腹痛 5.4%,头痛 1.8%,焦虑 5.4%,失眠 3.6%,总副作用舍曲林为 24%,且没有中止治疗的,氟西汀组 41.9%,因副作用而不能坚持治疗的为 19.4%。

## 参考文献

- [1] Fouda HG, Ronfeld RA, Weidler OJ. Gas chromatographic--mass spectrometric analysis and preliminary human pharmacokinetics of sertraline, a new antidepressant drug. *J Chromatogr* 1987; 417:197~202
- [2] Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J clin psychiatry*, 1993; 54 (suppl 9): 14~34
- [3] Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, et al. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol psychiatry*, 1995; 38:592~602
- [4] Aguglia, E, casacchia M, cassano GB, et al. Double-blind study of the efficacy and safety sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int clin Psychopharmacol*, 1993; 8:197~202
- [5] Bennie E, Mallin JM, Martindale JJ. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. *J, clin Psychiatry*, 1995; 56:229~37
- [6] Chouinard G, Goodman W, Greist J, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin reuptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26 (3):279~84