

=0.25mg/L)是治疗结核病的首选药物,此外,加替沙星还可用于敏感菌引起的耳鼻喉和眼部的感染。

5. 药物相互作用 加替沙星与其他药物如地高辛、华法林、格列本脲、西米替丁和咪唑达仑无明显相互作用,且其吸收不受饮食如脂质、茶、牛奶等影响。健康志愿者的药动学实验研究结果证实,加替沙星和左氧氟沙星一样不改变茶碱代谢过程。与金属阳离子结合的螯合物可减少加替沙星的吸收和血药浓度,极大增加治疗失败的可能性,故应避免与含多价金属阳离子的药物合用。

6. 药物不良反应 加替沙星的药物不良反应轻微,对服用 400mg/d 的 3210 名患者的统计,常见不良反应有恶心(8%)、腹泻(4%)、头痛(4%)、头晕(3%)。中枢神经系统不良反应较低。由于 C8 位的结构改造,和莫西沙星一样,其光毒性较低,但由于和莫西沙星的结构相似,虽然在临床实验中未发现加替沙星可延长患者 ECG 的 QT 间期,仍应注意这方面的不良反应。

加替沙星以其抗菌谱广,抗菌作用强,不良反应轻微等特性在抗感染治疗上表现出多方面的优越性,如临床认识到该药的上述特性,掌握其适用范围,合理应用,必将在临床上发挥更大作用。

参考文献 略)

马来酸伊索拉定的研究概况

山东省医药工业研究所 孙晋瑞

山东中医药大学附属医院 李晓英

山东淄博市临淄药材公司 胡军

马来酸伊索拉定[irsofgladine maleate; 2,4-diamino-6-(2,5-dichlorophenyl)-s-triazine maleate, MN-1695]是一种新型氨基三嗪类抗溃疡药,由日本新药株式会社中央研究所研制,并以商品名 Gaslon-N 于 1989 年在日本上市。1993 年我国卫生部批准进口。现国内已研究开发成功。国内外大量临床资料表明该药在治疗胃炎、胃溃疡、预防胃癌发生等方面具有独特的疗效。并且服用方便,副作用少,因此在国内外日益受到重视,本文对该药的作用机制、临床应用及不良反应等方面作一综述。

1. 药理作用

1.1 作用机制 在众多胃粘膜保护剂中,它具有

独特的作用机制,即通过增加胃粘膜内的环磷酸腺苷含量,强化胃粘膜上皮细胞的联结,稳定胃粘膜细胞而发挥细胞防御作用。同时它还能增加正常胃粘膜和溃疡边缘粘膜的血流量从而促进粘膜的再生。

1.2 一般药理 本品预处理可防止大鼠由胃内注入 0.2mol/L 盐酸诱发的胃粘膜上皮剥离脱落,抑制细胞间间隙的扩大,抑制大鼠由口服无水乙醇引起的胃粘膜损伤,胃粘膜上皮细胞的剥离脱落,抑制 0.2mol/L 盐酸、乙醇等对胃粘膜有害的物质透入胃粘膜内。本品能影响大鼠前列腺素、还原型谷胱甘肽及粘液糖蛋白在胃粘膜内的含量,对水浸应激性溃疡(大鼠)、组胺溃疡(小鼠及大鼠)、阿司匹林溃疡(大鼠)、急性实验溃疡及醋酸胃溃疡(大鼠)、电灼溃疡(犬)以及慢性实验溃疡,在 1~10mg/kg 低剂量时仍显示有抗溃疡效用。在生理盐水灌胃的大鼠实验中,未见本品对基础分泌及刺激酸分泌的影响。本品还能增加犬酸溃疡边缘粘膜血流量及正常大鼠胃粘膜的血流量。还能改善犬由去甲肾上腺素及消炎痛等引起的胃粘膜血流量降低。未见抗原性、诱变性及依赖性。

1.3 毒理实验 急性毒性 LD_{50} (mg/kg):小鼠口服为 6035(雄)、3216(雌);大鼠为 3898(雄)、2917(雌);兔为 1189(雄)、1000(雌)。亚急性及慢性毒性:大鼠经口给予本品 3 周,每日 60mg/kg 以上组可见流涎、体重增加及摄食减少,尚有肝重量增加、滑面小胞体增生及肾盂内结石;每日 3mg/kg 为无影响剂量。犬经口给予本品 13 周,每日 40mg/kg 以上组可见呕吐、流涎、体重增加受抑及摄食减少及肝细胞内滑面小胞体增生等,无影响剂量为每日 10mg/kg。大鼠经口给予本品 52 周,每日 9mg/kg 以上组可见与亚急性毒性试验类似的变化;无影响剂量为每日 1.5mg/kg 及 2mg/kg。

1.4 生殖试验 大鼠自妊娠前至妊娠初期经口给予本品,每日 30mg/kg 组,可见交配率低下倾向,对胚胎、胎仔未见影响。在器官形成期,大鼠经口给予每日 2.8 及 30mg/kg,兔给予 0.4、2、10 及 30mg/kg,试验结果对胎仔及出生仔未见影响,在围产期,大鼠经口给予本品,每日 8mg/kg 以上组,见出生仔的生存率低下,每日 30mg/kg 组,出生仔体重增加受抑。

1.5 药代动力学 健康成人口服本品 4mg 后从消化道迅速吸收,给药后 3.5h 达峰值 154ng/ml。血中消除半衰期约 150h。连续给药试验未见蓄积性异常。尿中代谢物以本品的间羟基化合物为主,其他尚

有对羟基化合物及 N-氧化物。这些代谢物的药理作用、毒性与原药相比未见显著减弱。健康成人口服本品 4mg, 80h 后约给药量的 7% 从尿中排泄, 其中原药约占 20%。大鼠经口给予¹⁴C 本品 2h 后组织内放射浓度达峰值, 以肝、肾、肾上腺及胃中浓度为高。96h 内平均尿中排泄 29%, 粪中 63%。

2. 临床应用

2.1 胃炎的治疗 胃炎是临床上的常见病、多发病, 多数胃炎患者胃酸分泌过低或正常。用抗酸药、胃酸分泌抑制药治疗难以取得理想的疗效, 并且胃炎, 特别是急性胃炎, 久治不愈, 胃粘膜会发生糜烂、充血、出血的危险。到目前为止, 治疗胃炎的药物对胃酸分泌几乎都有影响, 而马来酸伊索拉定的研制成功, 为胃炎的治疗开辟了新的治疗途径。马来酸伊索拉定在正常剂量下, 对胃酸分泌无影响。因此非常适合胃炎的治疗。用马来酸伊索拉定治疗慢性胃炎 60 例, qd, 4mg/次, 共服用 8 周, 胃镜检查改善率为 86.7%, 而自我感觉症状显著减轻或消失为 84.5%。

2.2 胃溃疡的治疗 胃溃疡的发生与胃酸和胃蛋白酶的分泌、胃粘膜抵抗力及神经内分泌因素的作用等有关。发病基本原因有两个, 一是胃酸分泌过多, 相对超过了胃分泌粘液对胃的保护能力, 二是胃粘膜直接遭到破坏(主要是过度饮酒、长期服用非甾体抗炎药、消炎药等引起)。多数胃溃疡患者胃酸分泌在正常范围内, 其发病的主要机制是粘膜的防御力削弱, 而不是胃酸分泌过多。因而胃粘膜保护剂是一类重要的抗溃疡药物。其中马来酸伊索拉定是一种非常好的胃粘膜保护剂, 具有良好的抗溃疡效果, 并广泛应用于临床。

2.2.1 胃酸分泌在正常范围内的胃溃疡: 单用马来酸伊索拉定治疗, 胃溃疡患者 497 例, qd 4mg/次, 给药 8 周, 内镜检治率为 63%(311/497 例), 溃疡缩小有 93%(460/497 例)。中等以上改善率为 74%(406/546 例), 轻度以上改善率为 88%(481/546 例)。双盲对照试验认为有效。

2.2.2 胃酸分泌过多引起的胃溃疡: 目前临床上对这类胃溃疡治疗主要用 H₂ 受体拮抗剂, 质子泵抑制剂或普通的粘膜保护剂。但溃疡愈合后一年内的复发率高达 60~80%, 为了克服上述缺点, 目前采取的较好方法是 H₂ 受体拮抗剂与马来酸伊索拉定联合用药。H₂ 受体拮抗剂与 H₂ 受体竞争性结合作用于泌酸过程的第一步, 抑制组胺对胃酸分泌的刺激作

用, 使胃酸分泌减少。这样更有利于马来酸伊索拉定在低酸环境中增强粘膜防御机能, 发挥胃粘膜保护作用。治疗效果明显优于单剂量给药。为了观察马来酸伊索拉定与 H₂ 受体拮抗剂联合治疗胃溃疡的效果, 用马来酸伊索拉定与雷尼替丁治疗胃溃疡 30 例, 方法 4mg/次, qd, 雷尼替丁 150mg/次, bid, 治疗 8 周后胃镜检查, 结果治愈率 93.3%, 自觉症状中等以上的改善率为 96.7%。

2.2.3 胃粘膜直接损伤引起的胃溃疡: 对于长期服用非甾体抗炎药, 过度饮酒, 暴饮暴食等因素导致的胃粘膜损伤引起的胃溃疡, 服用本品可达到治愈的目的。在乙酸烧伤模型用药试验中, MN-1695 对已形成的胃粘膜损伤有明显的治疗效果, 其疗效呈现量效关系, 说明 MN-1695 不仅是一种胃粘膜保护剂, 也是一种胃粘膜修复剂。

2.3 预防胃癌的发生和抑制癌细胞生长 一些药物可以使细胞染色体发生损害, 引起细胞、组织的不正常生长, 发生癌变。据最新报道, 治疗胃溃疡的常用药物奥美拉唑长期服用可致胃嗜铬细胞瘤和胃息肉增生。日本的 Nippon shinyaku 公司最近发现马来酸伊索拉定新的作用机制预防胃癌的发生, 抑制癌细胞生长。一般认为此类药物必须与化学疗法和放射疗法并用, 来控制癌细胞的生长, 但不认为可用来当作治疗胃癌的第一线药物。治疗胃溃疡时, 质子泵抑制剂(如奥美拉唑)与马来酸伊索拉定联合用药, 既可增强治疗效果, 又可防止奥美拉唑引起的副作用(如引起胃癌), 具有较好的疗效。

2.4 抗血管生成(Anti-angiogenesis)药物 日本的 Nipponshinyaku 公司最近研究发现马来酸伊索拉定是目前唯一具有抑制血管生成的药物。目前此类抗血管生成药物在进行临床试验阶段。

3. 不良反应

经过临床验证, 该药物的安全性高, 毒性很小, 临床不良反应率很低, 且程度轻微, 不妨碍治疗。常见不良反应为: 有时出现便秘、恶心、呕吐等症状。有时出现 SGOT、SGPT、AL-T、LDH 值轻度上升。偶发皮疹, 应暂停给药。有时出现胸部压迫感。

在临床 583 病例中, 不良反应发生率 2.2%。其中肝功能异常 7 例, 便秘 2 例、腹泻、呕气、皮疹、胸部压迫感各 1 例, 上述不良反应均能自行改善或消失, 能继续完成疗程, 无严重不良反应和被迫停药病例。

综上所述,马来酸伊索拉定具有疗效好,毒性低,不良反应少,血中半衰期长,剂量小等优点,该药服用方便,每天服用一次,是目前唯一的日服一次的胃粘膜保护剂。马来酸伊索拉定是促进胃粘膜上皮再生的新型防御机能增强剂,也是促进胃溃疡组织修复的根治性药物。在目前众多抗消化性溃疡药物中,以 H_2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂占主导地位,它们都是通过强有力的抑制胃酸分泌而迅速改善溃疡引起的各种症状,但作用过快,故易引起组织修复不平缓,溃疡易复发的问題,而马来酸伊索拉定通过增加胃部血流量,以促进粘膜再生而发挥抗溃疡作用,并可克服复发率高这一缺点。 H_2 受体拮抗剂及质子泵抑制剂可使溃疡早期治愈,马来酸伊索拉定可用于 H_2 受体拮抗剂及质子泵抑制剂后的维持疗法,是防止溃疡复发的有效药物,与质子泵抑制剂合用(奥美拉唑),可以预防胃癌的发生,提高治疗效果。如果马来酸伊索拉定与枸橼酸铋钾或抗菌药等对幽门螺旋杆菌有抑制杀灭作用的药物联合应用治疗胃炎、胃溃疡则具有更好疗效。因此我们认为 MN-1695 极具推广价值,有很好的临床应用前景。

生化药物鼻腔给药的研究进展

山东泉港药业有限公司 李春民 侯庆爱

山东大学康诺制药公司 张泰松

鼻腔给药系统(nasal dray delivery system, NDDS)是指在鼻腔内使用,经鼻粘膜吸收而发挥局部或全身治疗作用的制剂。鼻腔给药是传统的给药方式,在耳鼻喉科应用极为广泛,一般用来治疗各种鼻腔和鼻窦疾病。随着新辅料和治疗新技术的应用,发挥全身治疗作用的鼻腔给药制剂的研究越来越受到人们的广泛关注。研究发现许多药物的鼻腔给药生物利用度高于口服给药,尤其是随着生物技术的发展,越来越多的生化药物(蛋白质和多肽)用于治疗各种疾病,而这些药物一般不能口服给药,因此越来越多的制剂专家把注意力转向鼻腔给药系统。

1. 鼻腔给药的特点

鼻腔作为给药部位,其药物吸收与其它部位相比具有以下特点(1)给药方便,以滴入或喷入方式给药,患者可自行完成(2)鼻腔粘膜上有众多的微细绒毛,可显著增加药物吸收的表面积,同时上皮细胞下

有许多丰富的毛细血管,故药物能迅速吸收(3)药物吸收后直接进入体循环无肝脏首过效应,鼻粘膜中蛋白水解酶活性低,对在胃肠液与胃肠壁膜中易代谢或首过效应很大的肽类与蛋白质类药物是有效的给药途径(4)鼻粘膜比其它部位的人体粘膜如胃肠道、口腔及阴道等的通透性更高,药物可以很好的吸收(5)大分子药物的生物利用度可以通过吸收促进剂或其它方法的应用来提高。

2. 影响生化药物鼻粘膜给药生物利用度的因素

2.1 鼻腔的生理特点 鼻粘膜血管丰富,粘膜上皮毛细血管及腺体周围毛细血管的内膜具有窗格样空隙,使血管与组织之间容易进行体液及物质交换,所以鼻粘膜穿透性较高。鼻腔隙、鼻前庭、鼻腔嗅膜及鼻甲前一小区域外,均为具有纤毛上皮的粘膜,大大增加了药物吸收的有效表面积。

有许多酶存在于鼻腔分泌物中,并参与药物的代谢。但对胃肠道而言其酶相对较少,对蛋白质类药物的分解作用比胃肠道粘膜为低,因而有利于药物的吸收并直接进入体内血液循环。但鼻腔中的 NADPH-细胞色素 P-450 酶的含量较肝脏高 3~4 倍,能产生一种“伪首过效应”,Kazuhiro 等在加压素鼻腔制剂中加入蛋白水解酶抑制剂后,其生物利用度得到明显的提高。

2.2 药物的理化性质 药物的分子量大小与鼻粘膜吸收程度有着密切的关系,药物的分子量越大越不易吸收。McMatin 等认为鼻腔药物转运途径可以有效迅速的转运分子量小于 1000 的药物,在使用吸收促进剂等辅助剂后分子量为 6000 或更高一些的药物也可以被较好的吸收。目前研究较多的吸收促进剂有溶血卵磷脂(LPC)、环糊精(CD)及其衍生物、胆酸钠(SC)、甘胆酸钠(SGC)、牛磺胆酸钠(STC)及 sodium taurodihydrofusidate(STDHF)等,此外还有一些酶抑制剂。通常上述吸收促进剂可以使胰岛素在鼻腔给药后的生物利用度达到 30%~50%。Schipper 等的研究表明,二甲基-倍他环糊精(DM β CD)可使胰岛素的生物利用度几乎达到 100%。

2.3 剂型的影响 液体喷雾剂的生物利用度显著高于滴鼻剂,粉雾剂与液体喷雾剂的生物利用度没有显著差异,但是粉雾剂比液体喷雾剂具有较高的化学稳定性和微生物稳定性。粉末制剂、凝胶制剂一般比液体制剂有较高的生物利用度,原因是这些制剂在体内的滞留时间往往比液体制剂长,延长了药物与鼻