

done, 商品名 Serzone) 治疗抑郁症。此药属苯哌嗪类, 其化学结构与曲唑酮(trazodone)相似。当前, 一般都首选选择性 5-HT 再摄取抑制剂如氟西汀、舍曲林或帕罗西汀治疗轻、中度抑郁症。三环类抗抑郁药如米帕明、阿米替林或去甲替林通常都留给更严重的抑郁症使用。作为替代药的安非拉酮(bupropion)和 venlafaxime 对某些病人可能有效。

**1 作用机制** 一般认为抗抑郁药是通过对神经递质的影响起作用的。奈法唑酮可抑制神经元对 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取, 还作为拮抗剂作用于  $\alpha$ -肾上腺素能和 5-HT<sub>2</sub> 受体。然而, 这种活性的临床意义还不清楚。

**2 药动学** 口服奈法唑酮后可迅速完全地被吸收, 1~3 小时可达血药峰值。食物可延迟此药的吸收, 并使生物利用度下降约 20%。此药在肝内经广泛的首过代谢, 产生 3 种活性代谢产物, 其中的一种也是曲唑酮的代谢产物, 对某些 5-羟色胺能受体起激动剂作用。此药本身的半减期为 2~4 小时, 但其活性代谢产物可持续更长时间。随着多次给药可出现药物蓄积, 原药及其活性代谢产物的血浆水平在 4~5 天内可达到稳态。老年病人和肝功能不全者对此药的清除能力可能减弱。

**3 临床试验** 对 283 例有较重抑郁症的门诊病人进行了 8 周的双盲对照试验, 发现奈法唑酮每次 50~300 mg, 一日 2 次(平均一日 396 mg), 其疗效和米帕明一日 50~300 mg(平均第 4 周后每日 191 mg)相同, 两者都比安慰剂更有效。获得大为改善或极大改善的病人, 奈法唑酮组占 78%, 米帕明组占 83%, 安慰剂组仅为 55%。在一项 6 周的试验中, 对 180 例患有较重抑郁症的病人分别给予安慰剂(第 1 组), 米帕明一日 50~250 mg(终末平均每日 214 mg)(第 2 组), 奈法唑酮一日 50~250 mg(第 3 组)或奈法唑酮一日 100~500 mg(第 4 组)。各组病人改善率分别为第 4 组 66%, 第 2 组 60%, 第 3 组 58%,

第 1 组 34%。

**4 副作用** 奈法唑酮比米帕明易于耐受。前者副作用有头痛、嗜眠、口干、恶心、头晕和视力模糊。曾见有直立性低血压, 以及阳痿、早泄、性快感缺失等。据报道, 7 例超剂量(1000~11200 mg)服用奈法唑酮的病人无 1 例死亡。

**5 药物相互作用** 体外试验, 奈法唑酮可抑制细胞色素 P 450 3A4 同工酶, 因而会降低三唑仑和阿普唑仑的清除率, 使两者的血药浓度升高。这是由于此两药都是经此酶代谢的。也由于对细胞色素 P 450 3A4 的影响, 奈法唑酮还可能降低抗组胺药特非那定和阿司米唑的代谢, 使其血药浓度升高, 这极少引起严重的室性心律失常和死亡。奈法唑酮和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)同时使用可产生严重反应。因此, 在停用 MAOI 14 天后方可使用奈法唑酮, 或是在至少停用奈法唑酮 7 天后才可开始使用 MAOI。

**6 用量** 厂家建议多数病人开始剂量为每次 100 mg, 一日 2 次, 一周内可逐渐加量至每次 150~300 mg, 一日 2 次。65 岁以上的老年病人, 起始剂量为 50 mg, 一日 2 次。

[陈富华摘 熊方武校]

**133 利鲁唑治疗肌萎缩性侧索硬化症**[Anon. Med Lett, 1995; 37(936):113]

美国 FDA 已批准利鲁唑(riluzole)的“提前进入”(early access)作用可用于治疗肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。这是治疗这种疾病的第一个有效药物。

ALS 是一种进展性运动神经退化性疾病, 诊断确定后的中数生存期是 3~4 年。至今还不清楚病因。不过, 可依据的理论是, 脑内主要显示有激动作用的神经递质谷氨酸的积聚可能引起“兴奋毒性(excitotoxicity)”, 从而导致神经元受损或死亡。

**1 临床试验** 在一项临床试验中, 治疗 9 个月, 利鲁唑产生了最大的治疗作用, 77 例

使用利鲁唑的病人中有 67 例(87%) 未行气管切开仍活着,而同样的安慰剂组的 78 例中为 52 例(67%)。12 个月后,未行气管切开的生存率,两组分别为 74% 和 58%。截至试验终末(患者接受中数为 19 个月的治疗),未作气管切开但还活着的病人,两组分别为 49% 和 37%,两组自始至终均有统计学的显著差异。第二项试验(曾向 FDA 报告,最近仅以摘要发表)有 959 例病人参与,以 3 种不同剂量的利鲁唑(每日 50、100 和 200 mg)与安慰剂对照比较。使用每日 100 mg 和每日 200 mg 两种剂量的病人未行气管切开的存活期约为 3 个月,比每日 50 mg 组和安慰剂组都长。最大的差异在于治疗 12 个月左右后出现的未作气管切开的存活率,到 18 个月终止试验时,其差异并无统计学意义。这项试验中,此药对肌力恶化速率并无可测知的影响。

**2 不良反应** 利鲁唑一般易于接受。恶心和呕吐、加重的肌无力和强直、转氨酶活性增高均可发生。

尽管利鲁唑对 ALS 的疗效还不明确,但目前并无其它有效的疗法。本品无严重副作用。

[李开顺摘 熊方武校]

**134 丙氯拉嗪与甲氧氯普胺对偏头痛的急性疗效比较** [Coppola M *et al.* Ann Emerg Med, 1995; 26(5):541]

近来, 5-羟色胺激动剂和多巴胺拮抗剂包括舒马坦(sumatriptan)、甲氧氯普胺(metoclopramide, 胃复安)和丙氯拉嗪(prochlorperazine), 已被用于治疗偏头痛。

70 例偏头痛患者随机静脉注射甲氧氯普胺 10mg(24 例)、丙氯拉嗪 10 mg(22 例)或安慰剂(生理盐水, 24 例)。治疗前, 三组间恶心、头痛或镇静分数彼此相似。

结果发现, 丙氯拉嗪临床成功率(82%) 明显超过甲氧氯普胺(48%,  $p=0.03$ ) 或安慰剂(29%,  $p=0.001$ ); 甲氧氯普胺与安慰

剂无明显差别。治疗 30 分钟后, 三组间恶心、镇静分数无明显统计学差异; 但疼痛分数有明显差异: 甲氧氯普胺 3.9, 丙氯拉嗪 1.1, 安慰剂 6.1( $p=0.003$ )。

作者指出, 急性偏头痛的药物治疗一般是用安定药、阿片类制剂、麦角胺类、非甾体消炎镇痛药、5-羟色胺激动剂、镇静药、多巴胺能和肾上腺素能药物等。这些药物的有效率一般不超过 85%, 通常为 50%~70%。甲氧氯普胺和丙氯拉嗪缓解偏头痛的原理可能包括肾上腺素能抑制、5-羟色胺抑制、单胺氧化酶抑制、多巴胺能效应、抗呕吐和镇静效应等。对于急性偏头痛, 静脉注射丙氯拉嗪缓解疼痛的效果超过甲氧氯普胺。

[胡琛摘 薛美荣校]

**135 达特肝素——新的低分子量肝素** [Anon. Med Lett, 1995; 37(933):113]

第二种低分子量肝素达特肝素(dalteparin)已在美国上市,用于腹部手术后预防高危病人的深部静脉血栓形成。目前, 美国还有 5 种低分子量肝素和一种类肝素(heparinoid)正在研究中。

低分子量肝素(平均分子量为 3000~8000 道尔顿)是通过不同的脱聚合作用方法从未分馏的肝素(平均分子量为 12000~15000 道尔顿)衍生出来的。低分子量肝素的抗-Xa 因子活性的含量比抗-IIa 因子较高而有别于未分馏的肝素。从理论上讲, IIa 可产生有利的抗凝血作用并降低出血并发症的比率。低分子量肝素比未分馏肝素的其它可能优点是在皮下注射后有较高的生物利用度和更长的半减期。这可使每日量减少并能预示血浆肝素浓度, 伎固定剂量的皮下注射不必监测血浆抗-Xa 因子的活性(即激活的部分凝血活酶时间)。

**1 临床试验** 在 183 例接受较大腹部手术的双盲安慰剂对照试验中发现, 每日皮下注射一次达特肝素 2500 单位抗-Xa 因子, 于