

# 中国 医师 药师 临床用药指南

CHINA PHARMACEUTICAL REFERENCE

卫生部合理用药专家委员会 组织编写  
国家食品药品监督管理局药品审评中心 监 制

试读本

(按原书尺寸的50%缩印)

重庆出版集团  重庆出版社

## 关于推荐使用《中国医师药师临床用药指南》的函

各有关单位及个人：

为进一步加强我国临床用药管理，提高临床合理用药水平，确保医疗质量和医疗安全，卫生部合理用药专家委员会组织中国医师协会、中国执业药师协会和四川美康医药软件研究开发有限公司编写了《MCDEX-中国医师药师临床用药指南》一书。该书针对临床用药工作的需要，采用信息系统工程的方法，在广泛、深入收集、科学评价国内外临床用药资料和信息的基础上编辑而成，并经过了国家食品药品监督管理局药品审评中心对全书的内容进行了严谨的审核。整个编写过程科学、严谨，保证了该书具有很高的权威性、科学性、公正性、全面性和实用性。

《MCDEX-中国医师药师临床用药指南》的出版发行，结束了长期以来我国缺乏科学、公正、权威的临床用药信息的局面，为医师、药师等临床专业人员提供了一个可靠的、值得信赖的医药信息源，是中国医师协会、中国执业药师协会推荐的临床医师和药师必备的工具书。



二〇〇九年七月

第 1 版



# 中国 医师 药师 临床用药指南

CHINA PHARMACEUTICAL REFERENCE

卫生部合理用药专家委员会 组织编写  
国家食品药品监督管理局药品审评中心 监 制

重庆出版集团  重庆出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

中国医师药师临床用药指南/卫生部合理用药专家委员会组织编写. — 重庆: 重庆出版社, 2009.4

ISBN 978-7-229-00497-2

I. 中… II. 卫… III. 临床药学—指南 IV. R97-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第029845号

## 中国医师药师临床用药指南

ZHONGGUO YISHI YAOSHI LINCHUANG YONGYAO ZHINAN

卫生部合理用药专家委员会组织编写

国家食品药品监督管理局药品审评中心监制

四川美康医药软件研究开发有限公司合作完成

---

出版人: 罗小卫

责任编辑: 王梅 王念

责任校对: 毛惠

装帧设计: 陈红

---

重庆出版集团  重庆出版社

重庆长江二路205号 邮政编码: 400016 <http://www.cqph.com>

成都博瑞传播股份有限公司印务分公司制版印刷

---

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 111.25 字数: 4600千字 插页: 2

2009年4月第1版 2009年4月第1次印刷

定价: 360.00元

---

如有印装质量问题, 请寄回印刷厂调换。028-85951818

邮购地址: 成都市一环路南三段80号信都大厦5楼, 610041

电话: 028-85183848

---

版权所有, 侵权必究



中国医师药师临床用药指南  
第1版

顾问：马晓伟 邵明立

指导委员会：张淑芳 王羽 张宗久 郑宏 李国庆 杨镜 张培培 赖琪

编审人员（按姓氏笔画排序）：

丁德云	马力	马玉楠	马郑红	马昭容
马磊	卞寿庚	卞美璐	孔漫	王永强
王玉珠	王亚敏	王庆利	王纪佐	王家璧
王海学	王涛	王爱霞	王常辉	王颖
王鹏	王鑫园	邓今	邓伟吾	邓晓梅
冯奉仪	冯曼玲	冯毅	厉有名	史轶絜
史继峰	叶姣	宁黎丽	左晓春	甘绍伯
田珊	白玉	刘又宁	刘宏	刘国仗
刘玥	吕东	吕传真	孙建方	孙晓平
孙涛	成海平	朱允中	朱元珏	朱文玲
朱学骏	朱积川	朱莉贞	朱禧星	汤光
纪树国	许立功	许真玉	何伍	何冰
余皓雯	余霞君	吴明辉	宋三泰	宋文涛
张宁	张玉琥	张宏誉	张杏书	张苏明
张昊天	张明平	张杰	张育峰	张若明
张星一	张顺华	张哲峰	张翌元	张婷婷
张景隆	张慧琳	李一石	李大魁	李天德
李玉秀	李光伟	李何燕	李志万	李娅杰
李敏	李舜伟	杨伟炎	杨进波	杨焕
汪复	沈渔邨	沈璐华	肖正伦	肖永红
邵颖	陆召麟	陆星华	陈文	陈远光
陈实	陈晓媛	陈晓琴	陈晓雯	陈海峰
陈鸿珊	陈震	卓宏	单江	单渊东
周羨梅	周筱青	孟迅吾	易新铨	林庚金
林黎	罗建辉	罗爱伦	罗琴芳	郑漪霖
金清尘	姚婉贞	姜佐宁	施迎春	柯元南
柯美云	段连山	洪宝发	洪震	祝学光
胡伏莲	胡晓敏	赵月	赵红心	赵建中
赵明	赵家良	赵晶	赵超	赵德恒
赵慧玲	项金忠	倪道凤	唐福林	唐镜波
徐莲芝	栗德林	诸敦仁	贾继东	郭乃槐
郭静萱	钱思源	顾牛范	高晨燕	高鑫
崔德荣	常卫红	康建磊	康彩练	曹金铎
梁德荣	黄钦	黄涛	黄烽	曹金铎
喻曾珍	彭健	曾民德	曾敏	游凯
程留芳	舒良	董江萍	董怡	董海宁
蒋朱明	蒋宝琦	蒋煜	蒋豪	谢松梅
谢或	赖琳莉	管忠震	管珩	薛兆英
霍秀敏	魏农衣	魏岗之		

策划：董江萍 周筱青  
执行策划：马坤 周冰  
策划助理：黄清竹 毛惠



中国执业药师协会

地址：北京西城区车公庄大街9号五栋大楼，100044

电话：(010) 88312156

传真：(010) 88312155

http://www.clponline.cn

email: zgzyys@263.net



中国医师协会

地址：北京市东城区东直门外新中街11号，100027

电话：(010) 64176200

传真：(010) 64176355

http://www.cmda.gov.cn

email: cmda@cmda.net



国家食品药品监督管理局药品审评中心

地址：北京市复兴路甲1号，100038

电话：(010) 68585566

传真：(010) 68584181

http://www.cde.org.cn

email: mcdex@cde.org.cn

MEDICOM

四川美康医药软件研究开发有限公司

地址：成都市一环路南三段80号5/F，610041

电话：(028) 85183848

传真：(028) 85174760

http://www.medicom.com.cn

email: mcdex@medicom.com.cn

服务热线：(028) 85184413, 85183848

药品是人类战胜疾病的有力武器，药品生产质量和临床用药的科学合理，直接关系到人民的身体健康和生命安全。自古以来，人们往往用“杏林圣手”，“妙手回春”，“药到病除”等词句，赞美医德高尚、医术高超的医疗工作者。这是对医师科学诊断与合理用药的褒奖，也是对药品质量的赞美。

药品不是普通商品，药品的使用必须在医师药师的指导下进行，不能由患者随意选择。药品的疗效也并不取决于价格的高低，不是越贵越好，而取决于是否适合患者的病症。药不对症，不仅对治病无益，反而有害。只有经过医师准确诊断并真正做到因病施治，对症下药，才能达到最佳的治疗效果。从这个意义上讲，患者恢复健康，既离不开德技双馨的医师，也离不开质量合格的药品，两者密不可分。

由于种种原因，目前在我国乃至世界各国，用药不合理问题已经成为社会反映强烈的一个突出问题。有的医师以价格高低作为衡量药品的标准，认为药价越高，疗效越好；有的医师不认真研究患者病情和个体差异，“千人一方”；有的医师缺乏对药理作用的分析，只重短期疗效，忽视长期损害；一些疗效稳定、价格低廉、群众喜闻乐见的“老药”踪迹难觅。至于抗菌素药品的滥用，就不仅造成患者的经济损失，也威胁了人们的身体健康。出现这些问题，有监督管理的缺失，有物质利益的诱惑，更重要的是，对临床医师和药师缺乏规范严格的培训、指导和约束。

近年来，临床不合理用药问题引起了国家和社会的高度关注，一些地方卫生部门和医疗机构加强了临床用药信息开发和用药指导工作。但由于条件所限，有些信息不够全面，特别是对体现医药科技成果的新药的合理应用，缺乏权威性、科学性和指导性，不利于医师和药师的规范遵循。很多医疗工作者要求国家有关部门组织专家研究制定合理用药技术规范，指导医师和药师提高临床合理用药水平。

卫生部合理用药专家委员会在开发临床合理用药信息，指导医师和药师掌握合理用药技术要领，提高临床合理用药水平等方面进行了积极的研究。在中国执业药师协会、中国医师协会、国家食品药品监督管理局药品审评中心等单位的支持下，组织医药学专家编写了《中国医师药师临床用药指南》一书。希望这部书能成为临床医师和药师的必备工具和良师益友。

应卫生部合理用药专家委员会之邀，讲了以上这些话，是为序。

高强

# ACDEE 目 录 (原书页码)

<b>第一章 药物分类索引</b> .....	A1
01. 抗微生物药 ANTIMICROBIAL AGENTS.....	A2
02. 肿瘤用药 DRUGS FOR TUMORS.....	A4
03. 心血管系统药 CARDIOVASCULAR SYSTEM AGENTS .....	A6
04. 呼吸系统药 RESPIRATORY SYSTEM AGENTS.....	A8
05. 消化系统药 DIGESTIVE SYSTEM AGENTS .....	A8
06. 血液系统药 BLOOD SYSTEM AGENTS .....	A10
07. 内分泌系统药 ENDOCRINE SYSTEM AGENTS .....	A11
08. 免疫系统药 IMMUNE SYSTEM AGENTS.....	A12
09. 泌尿系统药 URINARY SYSTEM AGENTS .....	A12
10. 生殖系统药 GENITAL SYSTEM AGENTS .....	A13
11. 神经系统药 NERVOUS SYSTEM AGENTS.....	A14
12. 治疗精神障碍药 PSYCHOTHERAPEUTIC AGENTS.....	A15
13. 镇痛药 ANALGESICS.....	A16
14. 麻醉用药 ANESTHETICS.....	A17
15. 电解质、酸碱平衡及营养药 ELECTROLYTE/ACID-BASE BALANCE/NUTRITION AGENTS .....	A17
16. 皮肤科用药 DERMATOLOGICALS.....	A18
17. 眼科用药 OPHTHALMIC PREPARATIONS .....	A18
18. 耳鼻喉及口腔科用药 EAR,NOSE,THROAT AND DENTAL PREPARATIONS .....	A19
19. 抗寄生虫药 ANTIPARASITICS .....	A19
20. 其他药物 MISCELLANEOUS .....	A19
<b>第二章 药物名称索引</b> .....	A21
中文名称索引 .....	A23
英文名称索引.....	A83
<b>第三章 药物专论</b> .....	1
<b>第四章 附录</b> .....	1633
缩略语对照表 .....	1634
部分药物新剂型介绍.....	1638
FDA妊娠安全性分级标准.....	1639
医药学常用计算公式及换算公式.....	1640
2008年FDA批准部分新药.....	1642

# 01

## 抗微生物药

### ANTIMICROBIAL AGENTS



01a. 抗生素 ANTIBIOTICS  
01a02. 头孢菌素类 CEPHALOSPORINS

头孢曲松钠  
Ceftriaxone Sodium

**【其他名称】**

安迪芬、安塞隆、氨噻三嗪头孢菌素、泛生舒复、果复每、京新、菌必治、菌得治、凯塞欣、康力曲、抗菌治、克天林、立健松、丽珠芬、罗塞素、罗氏芬、曲沙、噻肟三嗪、赛福松、三嗪噻肟头孢菌素、泰普林、头孢氨噻三嗪、头孢曲松、头孢噻肟三嗪、头孢三嗪、头孢三嗪钠、头孢三嗪噻肟、头孢三嗪噻肟钠、头孢泰克松、西华瑞隆、先嗪、先松、消可治、亚松、优曲、Cefarone、Cefin、Ceftriaxone、Ceftriaxonum、Ceftriaxonum Natrium Pro、Ceftriazone、Lizvonphin、Locekin、Ofiramax、Rocephin。

**【临床应用】**

- 用于治疗敏感菌所致的下列感染：  
1. 呼吸道感染，如肺炎、支气管炎等。  
2. 腹腔感染，如腹膜炎、胆道及胃肠道感染。  
3. 泌尿生殖系统感染（包括淋病）。  
4. 皮肤软组织感染。  
5. 骨和关节感染。  
6. 耳鼻喉感染，如急性中耳炎。  
7. 手术前预防感染。  
8. 其他严重感染，如脑膜炎、败血症。

**【药理】**

**药效学**  
本药为半合成的第三代注射用头孢菌素，其抗菌作用特点是：对革兰阴性杆菌产生的广谱 β-内酰胺酶高度稳定，对革兰阴性杆菌特别是肠杆菌属有强大抗菌活性，明显超过第一代和第二代头孢菌素；但对革兰阳性球菌抗菌作用不如第一代和部分第二代头孢菌素。

• **作用机制** 本药抗菌作用机制为影响细菌细胞壁的生物合成，导致细菌细胞溶菌死亡，从而起抗菌作用。

• **抗菌谱**

头孢曲松钠体外抗菌谱

作用强度	细菌种类
+++	肠杆菌属杆菌、淋球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、脑膜炎双球菌
++	敏感葡萄球菌、厌氧菌（除脆弱拟杆菌外）
+	铜绿假单胞菌、脆弱拟杆菌
-	肠球菌、肠杆菌属中耐本药菌株、难辨梭状芽孢杆菌、军团菌、支原体、衣原体、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)

**药动学**

口服不吸收，肌内或静脉给药后可被充分吸收。肌内注射 0.5g 或 1g，2 小时后达血药峰浓度，分别为 43μg/mL 和 80μg/mL；静脉注射 0.5g 或 1.5g，平均血药峰浓度分别为 151μg/mL 和 286μg/mL；静脉滴注 0.5g 或 1g，30 分钟后血药峰浓度分别为 82μg/mL 和 151μg/mL。

药物吸收后，组织穿透力强，体内分布广。本药分布容积约为 0.15L/kg，可在各组织、体腔、体液中达有效抗菌浓度，其中尤以胆汁中浓度较高。药物能透过血-脑脊液屏障（脑脊液中能达到抑制大

多数革兰阴性菌的有效浓度），也可透过胎盘进入胎儿血循环；并可少量分泌入乳汁中。

本药可逆性地与白蛋白结合，其结合率随药物浓度的增高而降低。半衰期为 7~8 小时（是头孢菌素类中半衰期最长的药物）。药物在体内不被代谢，主要以原形经肾与肝消除。其中 50%~60% 经肾随尿液排泄，40%~50% 自胆道经肠道排出。

肝或肾功能不全的患者，本药的药代动力学有很小的改变，其半衰期仅有轻度增加。如仅肾功能不全则胆道清除增加，若仅肝功能不全则肾脏清除率增加。

血液透析不能有效清除药物，药物过量时血液透析或腹膜透析不会降低血药浓度。

**遗传与生殖毒性**

使用 20 倍人类剂量进行小鼠及大鼠生殖毒性试验，未见胚胎毒性和致畸作用。

**【注意事项】**

1. **特别警示** 因本药与含钙药物（包括含钙溶液）联用有出现头孢曲松钠-钙盐沉淀而导致严重不良反应的风险，故不宜将两者混合或同时使用，即使是在不同部位使用不同给药方式，且在使用本药 48 小时内不宜使用含钙药物。

2. **交叉过敏** 对一种头孢菌素类药过敏者，对其他头孢菌素类药也可能过敏；对青霉素类、青霉素衍生物或青霉胺过敏者，也可能对头孢菌素类药过敏。

3. **禁忌证** (1) 对本药或其他头孢菌素类药过敏者。(2) 有青霉素过敏性休克或即刻反应者不宜使用。

4. **慎用** (1) 对青霉素类药过敏者。(2) 过敏性体质者。(3) 肝、肾功能不全者。(4) 胆道阻塞者。(5) 有胃肠道疾病患者，特别是溃疡性结肠炎、克罗恩病或假膜性结肠炎患者，特别。

5. **药物对儿童的影响** 出生体质量低于 2kg 的新生儿使用本药的安全性尚未确定。本药可将胆红素从血清白蛋白上置换下来，患有高胆红素血症的新生儿（尤其是早产儿）可能发展成胆红素脑病，应避免使用本药。

6. **药物对妊娠的影响** 尚未在孕妇中进行良好对照的临床试验，且本药可透过胎盘，故孕妇须权衡利弊后用药。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 B 级。

7. **药物对哺乳的影响** 本药可经乳汁排出，哺乳期妇女须权衡利弊后应用。

8. **药物对检验值或诊断的影响** (1) 以硫酸铜法测定尿糖时可呈假阳性，以葡萄糖酶法测定则不受影响。(2) 直接抗球蛋白 (Coombs) 试验可呈假阳性。(3) 胆囊超声图可出现异常（由于本药钙盐沉积所致阴影）。  
9. **用药后及用药时应检查或监测** (1) 严重肝、肾功能不全者，应监测血药浓度。(2) 维生素 K 缺乏者，应监测凝血酶原时间。(3) 长期使用本药时，应监测血常规。

**【不良反应】**

本药不良反应较少见，总发生率为 5%~7%。严重程度及发生率与治疗的剂量、疗程有关。

1. 过敏反应 以皮疹、荨麻疹、瘙痒、红斑、药物热、支气管痉挛和血清病等多见，过敏性休克少见。

- 胃肠道 可见恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、味觉障碍等症状, 罕见假膜性肠炎。
- 血液 偶见嗜酸性粒细胞增多、白细胞减少、血小板减少、溶血性贫血等血液学改变, 罕见凝血功能障碍。
- 肝脏 偶见一过性血清氨基转移酶、碱性磷酸酶或胆红素升高。
- 肾脏 本药对肾脏毒性小。偶见血尿素氮和肌酐暂时性升高。
- 中枢神经系统 可见头痛、眩晕。
- 其他 (1) 肌内注射时, 注射部位可能引起硬结、疼痛; 静脉给药时, 如剂量过大或速度过快可出现血管灼热感、疼痛, 严重者致血栓性静脉炎。(2) 长期用药可导致耐药菌的大量繁殖, 引起菌群失调, 发生二重感染(如念珠菌病、阴道炎), 也可能引起维生素 K、维生素 B 缺乏。

### 【药物相互作用】

#### 药物-药物相互作用

- 与氨基糖苷类药合用, 有协同抗菌作用; 但合用时可能加重肾损害。
- 体外试验发现, 与氯霉素合用, 会产生拮抗作用。
- 丙磺舒不影响本药的清除。

#### 药物-酒精/尼古丁相互作用

本药可影响乙醇代谢, 使血中乙醛浓度上升, 出现双硫仑样反应。表现为面部潮红、头痛、眩晕、腹痛、胃痛、恶心、呕吐、气促、心率加快、血压降低、嗜睡、幻觉等。

### 【给药说明】

1. 配伍禁忌: 本药应临用前配制。由于可能会产生药物间的不相溶性, 故不能将本药与其他药物混合使用, 需联合用药时应分开使用。已明确与本药呈配伍禁忌的药物包括: 氨基糖苷类药、红霉素、四环素、两性霉素 B、万古霉素、氨基糖苷、血管活性药(间羟胺、去甲肾上腺素等)、苯妥英钠、氯丙嗪、异丙嗪、维生素 B 族、维生素 C 等。
2. 注射液的配制: (1) 肌内注射液: 本药 1g 溶于 1% 盐酸利多卡因 3.5mL 中用于肌内注射, 不宜在一处肌内注射 1g 以上剂量。(2) 静脉注射液: 本药 1g 溶于 10mL 灭菌注射用水中用于静脉注射, 注射时间不少于 2~4 分钟。(3) 静脉滴注液: 本药 2g 溶于 4mL 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液中, 再用同一溶液稀释至 100~250mL 静脉滴注。如使用剂量大于 50mg/kg, 输注时间至少应在 30 分钟以上。
3. 使用本药前应详细询问患者的过敏史, 用药后如出现急性过敏反应(包括过敏性休克), 可给予抗组胺药、皮质激素、肾上腺素类药, 并吸氧和保持气道通畅(包括插管术)。
4. 6 岁以下婴幼儿不能肌内注射本药; 对利多卡因或酰胺类局部麻醉药过敏者不宜肌内注射本药(因不用利多卡因会导致注射部位疼痛)。
5. 用药期间及停药后 1 周内应避免饮酒, 也应避免口服含乙醇的药物、饮料或静脉输入含乙醇的药物。
6. 用药后如发热消退或有证据显示细菌被清除, 仍应继续用药至少 48~72 小时。
7. 维生素 K 缺乏者使用本药可能会导致凝血酶原时间延长, 必要时适当补充维生素 K。
8. 胆囊超声图显示的乳头曲钙盐沉积所致阴影会随着本药治疗的结束或终止用药而消失, 如伴有症状甚至出现胆囊疾病, 应停药, 建议进行保守的非手术治疗。
9. 药物过量的处理: 本药无特殊解毒剂, 用药过量时可采取对症和支持治疗。(1) 对中毒至重度腹泻者, 需补充液体、电解质及蛋白质等, 不宜使用减少肠蠕动的止泻药, 但可以口服万古霉素、甲硝唑、杆菌肽或考来烯胺。(2) 有临床指征时可给予抗惊厥药。

### 【用法与用量】

#### 成人

##### · 常规剂量

##### · 肌内注射

1. 一般感染: 一次 1~2g, 一日 1 次。疗程通常 4~14 日。

2. 危重患者或由中度敏感菌引起的感染: 剂量可增至一次 4g, 一日 1 次。疗程通常 4~14 日, 严重复杂感染可适当延长。

3. 淋病: 推荐剂量为单次 0.25g。

4. 预防污染或非污染手术之后感染: 根据感染的危险程度, 推荐在术前 30~90 分钟单次注射本药 1~2g。如为预防结肠、直肠术后感染, 已证实单独使用本药或与 5-硝基咪唑(如奥硝唑)联合用药(但分开使用)均有效。

##### · 静脉给药

1. 一般感染: 同肌内注射。

2. 危重患者或由中度敏感菌引起的感染: 同肌内注射。

3. 预防污染或非污染手术之后感染: 同肌内注射。

##### · 肾功能不全时剂量

对一般肾功能不全患者, 如其肝功能无损伤则无须减少本药用量; 对严重肾衰竭患者(肌酐清除率小于 10mL/min), 一日用量不超过 2g。

##### · 肝功能不全时剂量

肝功能不全患者, 如肾功能正常, 则无须减少剂量。

##### · 老年人剂量

老年患者如无虚弱、营养不良及重度肾功能不全, 则可按成人推荐剂量给药, 无须变更。

##### · 透析时剂量

血液透析不能显著增加本药的清除量, 透析后不需增补剂量。此类患者应根据血药浓度调整剂量。

#### 儿童

##### · 常规剂量

##### · 静脉给药

1. 一般感染: (1) 14 岁以下患儿, 推荐剂量为一次 20~50mg/kg (不超过 50mg/kg), 一日 1 次。(2) 15 日至 12 岁的患儿, 推荐剂量为一次 20~80mg/kg, 一日 1 次。(3) 12 岁以上(或体质量 50kg 以上)的患儿, 同成人剂量。

2. 细菌性脑膜炎: 开始治疗剂量为一次 100mg/kg, 一日 1 次。一日最高剂量不能超过 4g。待致病菌及药敏试验结果明确, 则可酌情减量。

##### 【国外用法用量参考】

#### 成人

##### · 常规剂量

##### · 肌内注射

1. 一般感染: 一日 1~2g, 一日 1 次或分为每 12 小时 1 次给药。一日总剂量不得超过 4g。治疗时间应至少持续至症状消退后 2 日。一般疗程为 4~14 日, 治疗化脓性链球菌感染, 推荐疗程为至少 10 日。

2. 软下疳: 单剂给药 0.25g。

3. 心内膜炎: 每 24 小时 2g。一般疗程为 4 周。在治疗对青霉素敏感的链球菌所致的心内膜炎时, 一日 2g, 并联合庆大霉素(一日 3mg/kg)进行治疗, 持续给药 2 周。

4. 尿路感染: 推荐剂量为每 12~24 小时给药 0.5~1g。

5. 成人淋球菌性结膜炎: 单剂给药 1g。

6. 单纯性淋病: 推荐剂量为单剂给药 0.125~0.25g。

7. 性接触感染的附睾炎: 推荐方案为先使用强力霉素(口服一次 0.1g, 一日 2 次)治疗 10 日以后, 一次性肌内注射本药 0.25g。

8. 中性粒细胞减少性发热患者感染: 本药一日 2g, 共给 5 日或 5 日以上, 联合使用氨基糖苷类药(庆

大霉素、奈替米星 4.5-6.5mg/kg 或阿米卡星 20mg/kg) 2 日或 2 日以上。两种药均一日给药 1 次。必要时, 可使用非格司亭来增加中性粒细胞数量。

9. 非严重性盆腔炎: 推荐方案为先使用强力霉素进行治疗(口服 0.1g, 一日 2 次, 连服 10-14 日), 而后一次性肌内注射本药 0.25g。

10. 手术前预防感染: 推荐在手术前 30 分钟到 2 小时内单剂给药 1g。

11. 败血症: 一次 1g, 一日 2 次。

· 静脉给药

1. 一般感染: 同肌内注射。

2. 心内膜炎: 同肌内注射。

3. 脑膜炎: 推荐剂量为每 12 小时静脉给药 1~2g。

4. 中性粒细胞减少性发热患者感染: 同肌内注射。

5. 手术前预防感染: 推荐在手术前 30 分钟到 2 小时内一次性静脉内给药 1g。对预防心血管大手术患者的手术感染, 有效的方法为麻醉时静脉内给药 2g, 24 小时后再静脉内给药 1g。

6. 败血症: 同肌内注射。

7. 尿路感染: 同肌内注射。

儿童

· 常规剂量

· 肌内注射 一日最大剂量为 100mg/kg, 但不超过一日 4g。

1. 严重细菌感染(不包括脑膜炎): 推荐剂量为一日 50~75mg/kg(不超过一日 2g), 分为每 12 小时给药 1 次。在感染消失以后继续给予本药至少 2 日。一般疗程为 4~14 日。当治疗并发症感染时, 应延长治疗时间。

2. 急性细菌性中耳炎: 推荐剂量为单剂注射 50mg/kg(一日不得超 1g)。对青霉素耐药的肺炎链球菌所致的非紧急性中耳炎的治疗, 婴儿(3~36 个月)可一次 50mg/kg, 一日 1 次。

3. 皮肤和皮肤附件感染: 推荐剂量为一日 50-75mg/kg,

一日 1 次(或每 12 小时给药 1 次), 总剂量不得超过 2g。在感染消失以后, 继续给予本药治疗至少 2 日。当治疗并发症感染时, 应延长治疗时间。

4. 非并发性膀胱炎: 剂量为单剂注射 25-50mg/kg。

5. 婴儿淋球菌性角结膜炎: 推荐单剂注射 25-50mg/kg。

6. 母婴传播性淋球菌感染: 推荐剂量为一日 25-50mg/kg, 治疗 7 日。若治疗淋球菌性脑膜炎患儿, 则需治疗 10-14 日。

7. 儿童单纯性淋球菌感染(如外阴阴道炎、宫颈炎、尿道炎、咽炎、直肠炎): 推荐剂量为单剂注射 0.125g。

8. 脑膜炎: 首次剂量为 100mg/kg, 而后一日 100mg/kg, 一日 1 次(或每 12 小时给药 1 次)。通常治疗时间为 7-14 日。

9. 儿童伤寒沙门菌感染: 推荐剂量为一日 50-80mg/kg, 通常一日 1 次。

10. 猩红热和链球菌所致的咽炎、扁桃体炎: 单剂肌内注射 50mg/kg; 或一次 50mg/kg, 一日 1 次, 连续给药 3 日。

· 静脉给药 最大剂量为一日 100mg/kg, 但不超过一日 4g。

1. 严重细菌感染(不包括脑膜炎): 同肌内注射。

2. 皮肤和皮肤附件感染: 同肌内注射。

3. 婴儿淋球菌性角结膜炎: 同肌内注射。

4. 母婴传播性淋球菌感染: 同肌内注射。

5. 脑膜炎: 同肌内注射。

6. 猩红热和链球菌所致的咽炎、扁桃体炎: 同肌内注射。

【制剂与规格】

注射用头孢曲松钠(按头孢曲松计)(1)0.25g,

(2)0.5g, (3)0.75g, (4)1g, (5)1.5g, (6)2g。贮藏: 避光,

密闭, 在阴凉干燥处保存。

## 01a03. 其他 β-内酰胺类 BETA-LACTAMS, OTHERS

### 多尼培南 Doripenem

【其他名称】

Doribax, Finibax.

【临床应用】

1. 美国 FDA 批准适应证: (1) 用于多种细菌引起的复杂性腹腔内感染。(2) 用于多种细菌引起的复杂性泌尿道感染(包括肾盂肾炎)。

2. 日本厚生省批准适应证: (1) 腹膜炎、腹腔内脓肿、胆囊炎、胆管炎。(2) 复杂性膀胱炎、肾盂肾炎、急性或慢性前列腺炎、副睾丸炎、子宫内感染、子宫附件炎。(3) 咽喉炎、喉头炎、扁桃体炎(含扁桃周围炎、扁桃周围脓肿)、肺炎、肺脓肿、脓胸、慢性呼吸系统病变的二次感染。(4) 外伤、烧烫伤及手术创伤等的二次感染, 深层次皮肤感染(淋巴管炎、淋巴结炎)。(5) 眼窝感染、角膜炎(含角膜溃疡)、结膜炎(含全眼球炎)、中耳炎。(6) 败血症、感染性心内膜炎、骨炎、关节炎、髌骨周边的蜂窝炎、肺炎。

【药理】

药理学

本药为 β-内酰胺类中碳青霉烯类抗生素。

· 作用机制 本药通过与青霉素结合蛋白(PBP)结

合, 干扰细菌细胞壁合成, 并活化内源性自溶机制, 导致细菌溶解和死亡, 达到抑菌和杀菌作用。

影响本药的细菌耐药机制包括: 碳青霉烯水解酶使药物失活、细菌突变或获取 PBP<sub>2</sub> 外膜渗透性降低、主动外排机制。本药对大多数 β-内酰胺酶的水解稳定, 但对碳青霉烯水解 β-内酰胺酶例外。虽然可能发生交叉耐药性, 对其他青霉烯类耐药的一些菌株可能对本药敏感。

· 抗菌谱 本药对以下细菌具抗菌活性: 兼性革兰阴性菌, 包括大肠埃希菌、鲍氏不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌、奇异变形杆菌、铜绿假单胞菌; 兼性革兰阳性菌, 包括星座链球菌、中间链球菌; 厌氧菌, 包括粪拟杆菌、脆弱拟杆菌、多形拟杆菌、单形拟杆菌、普通拟杆菌、微小消化链球菌。对以下细菌可能具抗菌活性: 兼性革兰阳性菌, 包括金黄色葡萄球菌、无乳链球菌、化脓性链球菌; 兼性革兰阴性菌, 包括弗罗因德枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、产气克雷伯杆菌、摩根菌、黏质沙雷菌。

药动学

1 小时静脉输注本药 500mg 后, 平均(SD) 血药峰浓度(C<sub>max</sub>) 和时间-曲线下面积(AUC) 值分别是 23.0μg/mL 和 36.3(μg·h)/mL, 药动学在 500mg~1g

剂量范围呈线性。肾损害患者和老年人中 AUC 升高。本药的平均血浆蛋白结合率约为 8.1%，结合率与血药浓度相关，分布容积为 16.8L(8.09-55.5L)。本药可经脱氢肽酶-1 代谢为无活性的开环代谢物(多尼培南-M1)，但主要以原型药经肾清除。健康成人接受 500mg 本药，48 小时内尿液中回收 70% 的原型药和 15% 的开环代谢物。在健康成人中，本药的平均血浆药终末半衰期约为 1 小时，平均血浆清除率为 15.9L/h，平均肾清除率为 10.8L/h。肾功能正常者按每 8 小时 500mg 或 1g 多次静脉输注 7-10 日，未发现本药累积。

#### 遗传与生殖毒性

(1) 遗传毒性：本药在细菌回复突变试验、中国颊鼠肺成纤维细胞的染色体畸变试验、小鼠骨髓微核试验未显示致突变性。(2) 生殖毒性：一日 1g/kg 对大鼠静脉注本药(大于人类剂量一次 500mg，8 小时 1 次时暴露量的 1.5 倍，根据 AUC 计)，对雄性和雌性大鼠的生育力及后代的生殖能力无不良影响。本药在大鼠中剂量高达一日 1g/kg 和家兔中剂量高达一日 50mg/kg(至少是人类剂量一次 500mg，8 小时 1 次时暴露量的 0.8 倍，根据 AUC 计)，未见致畸性。(3) 致癌性：尚无本药长期动物试验研究资料。

#### 【注意事项】

- 交叉过敏 β-内酰胺抗生素类之间有交叉过敏。
- 禁忌证 对本药或其他 β-内酰胺类抗生素过敏者(国外资料)。
- 慎用 哺乳妇女(国外资料)。
- 药物对儿童的影响 儿童用药的安全性和有效性尚未确立。
- 药物对老人的影响 本药在老年人中的暴露量增加，且老年人易出现肾功能减退或肾前性氮血症，不良反应的发生风险高于其他人群。
- 药物对妊娠的影响 孕妇用药尚不充分、良好的对照研究资料，孕妇仅在确有必要时方可使用。美国食品药品监督管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为 B 级。
- 药物对哺乳的影响 尚不明确本药是否分泌入乳汁中，哺乳期女性慎用。
- 用药前后及用药时应当检查或监测 老年患者和中至重度肾功能损害者应定期检查肾功能。

#### 【不良反应】

##### 【国外不良反应参考】

可见过敏反应，史一约综合征(Stevens-Johnson Syndrome)、中毒性表皮坏死脱落症、间质性肺炎、癫痫发作。此外，临床试验中出现以下不良反应：

- 心血管系统 常见静脉炎。
- 泌尿生殖系统 可见外阴真菌感染、肾损害、肾衰竭。
- 神经系统 常见头痛。
- 肝脏 可见丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高。
- 胃肠道 常见恶心、腹泻，还可见口腔念珠菌病、艰难梭状芽孢杆菌相关的腹泻(CDAD)。
- 血液 可见贫血。
- 皮肤 常见皮疹，可见瘙痒、斑疹、丘疹、荨麻疹、过敏性皮炎和大疱性皮炎、红斑、多形性红斑。
- 其他 可见耐药菌的出现。

#### 【药物相互作用】

##### 药物-药物相互作用

- 丙磺酸可干扰肾小管对本药的主动排泄，造成本药血浆浓度升高，AUC 升高 75%，血浆半衰期延长 53%。
- 本药可能抑制丙戊酸葡萄糖醛苷水平，使丙戊酸血清浓度显著降低，故合并用药后应频繁监测丙戊

酸血清浓度。如果丙戊酸血清浓度不能维持在治疗范围或出现癫痫发作，应考虑采用其他抗菌药或抗惊厥治疗。

- 本药对经细胞色素 P<sub>450</sub> 同工酶代谢途径的药物的代谢无抑制作用。
- 本药对其他抗生素(如左氧沙星、阿米卡星、甲氧苄啶-磺胺甲恶唑、达托霉素、利奈唑胺和万古霉素)无相互拮抗作用。

#### 【给药说明】

- 配伍禁忌：尚未确定本药与其他药品的配伍禁忌，不得将本药与含其他药品的溶液混合使用。
- 注射液的配制：(1) 首先配制成混悬液：用 10mL 的无菌注射用水或 0.9% 氯化钠注射液配制得到浓度为 50mg/mL 的混悬液。此混悬液不可直接使用。(2) 配制 500mg 供常规使用：将混悬液加入到含 100mL 生理盐水或 5% 葡萄糖的输液袋中，轻轻摇动，直至澄清，得到可供输注的溶液(4.5mg/mL)。配制 250mg 供中至重度肾损害患者使用：按照上述方法配成可供输注的溶液，从该输液袋中除去 55mL 并丢弃，剩余溶液 250mg(4.5mg/mL) 即为可用。
- 从上述混悬液配好后到转入输液袋中稀释，至多可保留 1 小时，配制的混悬液或输注溶液均不应冷冻，输注溶液放置时间不宜过长。
- 因吸入给药可导致肺炎，故不得采用此种方式给药。
- 胃肠外治疗至少 3 日后若临床症状得以改善，可改为口服治疗方案。
- 用药后怀疑或确诊为 CDAD，与对抗艰难梭状芽孢杆菌无关的正在使用的抗生素需停用。如有必要可给予适当的液体和电解质或补充蛋白质，采用抗生素控制艰难梭状芽孢杆菌。
- 一旦发生过敏反应应立即停药，严重的急性过敏反应需采用肾上腺素和其他临床急救措施，包括过敏、静脉输液、静脉输注抗组胺类药物、给予皮质类固醇类药物和胺类升压药及呼吸道处理。
- 用药过量时，应停用并采取一般支持疗法或血液透析。

#### 【用法与用量】

##### 【国外用法用量参考】

##### 成人

##### · 常规剂量

##### · 静脉滴注

- 美国 FDA 批准用法用量：对伴发菌血症的患者，疗程可持续 14 日。(1) 复杂性腹腔内感染 一次 500mg，每 8 小时 1 次，1 小时输注完，5-14 日为一疗程。(2) 复杂性泌尿道感染(包括肾盂肾炎)：一次 500mg，每 8 小时 1 次，1 小时输注完，10 日为一疗程。
- 日本厚生省批准用法用量：一次 250mg，一日 2-3 次，滴注 30-60 分钟，根据年龄、症状适当增减，最大量为一次 500mg，一日 1.5g。

##### · 肾功能不全时剂量

##### 肾功能不全时给药剂量表

肌酐清除率(mL/min)	剂量
> 50	无需调整剂量
≥ 30 或 ≤ 50	一次 250mg，1 次/8h
> 10 或 < 30	一次 250mg，1 次/12h

##### · 老年人剂量

肾功能损害的老年人应适当调整剂量，而肾功能正常的老年患者，不推荐进行剂量调整。

#### 【制剂与规格】

注射用多尼培南 (1)250mg。(2)500mg。贮法：25℃(15~30℃)下保存。

## 01a07. 大环内酯类 MACROLIDES

### 泰利霉素 Telithromycin

#### 【其他名称】

Ketek, Leviax。

#### 【临床应用】

用于敏感菌所致的轻至中度社区获得性肺炎。

#### 【药理】

##### 药理学

本药为酮内酯类抗生素。酮内酯类是 14- 环大环内酯类的半合成衍生物, 具有增强的抗多重耐药革兰阳性病原菌和流感嗜血杆菌的活性。其抗菌作用机制与大环内酯类药相似, 抑制细菌蛋白质合成的作用与 50s- 核糖体亚单位结合位点有关, 但本药对核糖体结合位点的亲和力似乎较大环内酯类药强。有资料表明, 本药对野生型细菌核糖体的结合力分别是红霉素和克拉霉素的 10 倍和 6 倍, 抗菌作用较阿奇霉素强。

• **抗菌谱** 与大环内酯类药相似, 增加了多重耐药肺炎链球菌 (包括耐红霉素和青霉素的菌株)、耐青霉素金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肠球菌。在有些研究中, 对于大环内酯类敏感的革兰阳性病原菌, 其活性比琥乙红霉素和克拉霉素更强。本药对流感嗜血杆菌的活性与阿齐霉素相似。此外, 体外实验观察到其抗某些厌氧菌的活性较好, 体外和体内实验 (鼠类模型) 显示对鼠弓形体有良好拮抗活性。

本药对肠杆菌和绿假单胞菌无效。

##### 药动力学

口服吸收良好, 生物利用度约 57%, 食物对吸收无影响。口服后 1~2.5 小时达血药峰浓度 ( $C_{max}$ ), 单剂 800mg 或一次 800mg、一日 1 次多剂口服, 曲线下面积 (AUC) 分别为 (7~9)( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL 和 (8~14)( $\mu\text{g}\cdot\text{h}$ )/mL, 年长受试者值稍偏高。广泛分布于支气管肺组织, 蛋白结合率为 60%~70%。分布容积为 2.9L/kg。约 50% 的药物在肝内经细胞色素  $P_{450}$ (CYP) 3A4 代谢, 其余经非  $P_{450}$  途径代谢。肾清除率 13L/h, 粪便排泄率约 75%(原形药及代谢物)。母体化合物的消除半衰期为 10~13 小时, 肝功能不全者半衰期可延长 1.4 倍。

##### 遗传与生殖毒性

大鼠和家兔试验尚未发现本药具有致畸作用, 体内外试验均未发现本药有致突变作用, 大鼠试验亦未发现本药对生育力有损害。

#### 【注意事项】

1. **特别警示** 本药可导致重症肌无力或发生致命性呼吸衰竭。
2. **禁忌证** (1) 对本药或大环内酯类抗生素过敏者。(2) 有本药或其他大环内酯类抗生素引起的肝炎或黄疸史者。(3) 重症肌无力患者。(以上均为国外资料)
3. **慎用** (1) 肝衰竭或重度肝损伤 (包括爆发型肝炎和肝坏死)。(2) 有致心律失常的情况, 如未纠正的低钾血症或低镁血症、临床显著的心动过缓或接受 IA 或 III 级抗心律失常药物的患者 (可能使 QT 间期延长, 包括增加室性心律失常的风险)。(国外资料)(3) 可能加重 QT 间期延长, 包括增加室性心律失常和尖端扭转型室性心动过速的风险的患者。

者。(4) 一过性意识丧失患者 (可能影响操作危险机械的能力)。(5) 重度肾损害 [肌酐清除率 ( $\text{Ccr}$ ) < 30mL/min] 患者 (国外资料)。(6) 急性呼吸衰竭患者 (国外资料)。(7) 视觉障碍, 包括调节迟钝、聚焦困难、复视者 (有时严重可能影响操作危险机械的能力)。

4. **药物对儿童的影响** 儿童用药的安全性和有效性尚未确立。

5. **药物对妊娠的影响** 尚缺乏有效的人体研究资料, 孕妇慎用。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 C 级。

6. **药物对哺乳的影响** 尚不明确本药对乳儿的风险, 哺乳妇女用药需权衡利弊。

#### 【不良反应】

常见腹泻、恶心、呕吐、头痛, 多为轻至中度。

##### 【国外不良反应参考】

1. 心血管系统 可见 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速、心悸; 罕见低血压、房性心律失常、心动过缓。
2. 代谢 / 内分泌系统 可见出汗增多。
3. 神经系统 可见头昏 (2%~6%)、头痛 (4%)、失眠、嗜睡、眩晕、一过性意识丧失。
4. 肝脏 可见肝炎 (0.07%)、肝酶增高、急性重型肝炎、肝坏死、急性肝衰竭及其他严重肝损害。
5. 胃肠道 可见腹泻 (11%~20%)、稀便 (2.3%)、恶心 (8%~12%)、呕吐 (2.9%)、味觉改变 (1.6%)、胰腺炎。
6. 血液 可见血小板增多。
7. 皮肤 可见皮疹, 罕见面红。
8. 眼 可见视觉异常 (1.1%)、视物模糊、复视及视力调节能力降低、聚焦困难。
9. 过敏反应 罕有严重过敏反应 (包括血管神经性水肿) 的报道。
10. 其他 据报道, 重症肌无力患者首次用药后病情即加重, 可发生致死性急性呼吸衰竭。

#### 【药物相互作用】

##### 药物-药物相互作用

1. 依曲康唑或酮康唑抑制 CYP 3A4 介导的本药的代谢, 升高本药血药浓度。合用时应监测本药的不良反应, 如恶心、呕吐、腹泻、头痛、视力障碍和传导异常。
2. 与 III 类抗心律失常药 (如乙酰普鲁卡因胺、乙胺碘呋酮、阿齐利特、溴苯胺、多非利特、伊布利特、司美利特、索他洛尔等)、I 类抗心律失常药 (如阿普林定、恩卡胺、氟卡胺、氯卡胺、普罗帕酮等)、抗精神病药 (如喹硫平、氯氮平、氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、培培酮、舍咪唑、舒托必利、氯丙嗪、丙氯拉唑等)、Ia 类抗心律失常药 (如丙吡胺、双氢奎尼丁、吡美诺、普拉马林、普鲁卡因胺、奎尼丁等)、三环类抗抑郁药 (如阿米替林、阿莫沙平、地昔帕明、二苯丙胺、多塞平、丙咪唑、去甲替林、普罗替林等) 的其他, 已知或可能延长 QT 间期的药物 (如安氟醚、氟西汀、膦甲酸、氟烷、异氟烷、吡霜、水合氯醛、氯喹、卤泛群、左醋美沙朵、利多氟嗪、甲氟喹、喷他咪、普罗布考、乙酰螺旋霉素、磺胺甲



急性发作、肺炎、肺脓肿、脓胸、厌氧菌性肺炎、支气管扩张合并感染、化脓性中耳炎、鼻窦炎等。  
2. 泌尿系统感染, 如急性尿道炎、急性肾盂肾炎、前列腺炎等。

3. 女性盆腔及生殖器感染, 如子宫内膜炎、非淋球菌性输卵管及卵巢脓肿、盆腔蜂窝织炎及妇科手术后感染等, 常需与氨基糖苷类药联用。经阴道给药亦可用于治疗细菌性阴道病。

4. 皮肤软组织感染, 如寻常性痤疮、疖、痈、脓肿、蜂窝织炎、创伤和手术后感染等。

5. 骨、关节感染, 如骨髓炎(是金黄色葡萄球菌性骨髓炎的首选治疗药物)、化脓性关节炎(对金黄色葡萄球菌性化脓性关节炎非常有效)。

6. 腹腔内感染, 如腹膜炎、腹腔内脓肿、胆道感染等。

7. 其他, 如心内膜炎、败血症、扁桃腺炎和口腔感染等。

## 【药理】

### 药效学

本药属林可霉素类抗生素, 为林可霉素的衍生物, 抗菌活性较林可霉素强 4~8 倍。其抗菌作用特点是对各类厌氧菌具有良好的抗菌作用, 对革兰阳性和革兰阴性厌氧菌具有强大的杀菌作用。

克林霉素磷酸酯为化学合成的本药衍生物, 在体外无抗菌活性, 进入血液后迅速被碱性磷酸酯酶水解为克林霉素而发挥药效。其作用特点是脂溶性和渗透性优于林可霉素。

· **作用机制** 与林可霉素相同, 本药通过作用于敏感菌核糖体的 50S 亚基, 阻止肽链的延长, 抑制细菌细胞的蛋白质合成而起抗菌作用。

· **抗菌谱** 本药抗菌谱与林可霉素相同, 对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(包括产酶菌株)、溶血性链球菌、肺炎球菌、草绿色链球菌等革兰阳性菌; 白喉杆菌、破伤风杆菌、奴卡菌属等革兰阴性杆菌; 消化球菌、消化链球菌、真杆菌、丙酸杆菌、双歧杆菌、脆弱类杆菌、产气荚膜杆菌、梭杆菌属等厌氧菌以及多数放线菌属具有较强的抗菌活性。

脑膜炎球菌、淋球菌、流感嗜血杆菌以及大多数革兰阴性菌对本药耐药。

### 药动学

本药口服后吸收迅速, 不被胃酸破坏, 空腹口服生物利用度为 90%, 食物不影响本药吸收。口服 150mg、300mg 或 600mg 后 0.75~2 小时达血药峰浓度 ( $C_{max}$ ), 分别约为 2.5 $\mu$ g/mL、4 $\mu$ g/mL、8 $\mu$ g/mL。成人肌肉注射的达峰时间约为 3 小时, 儿童约为 1 小时。肌肉注射 300mg, 10 分钟血药浓度为 7 $\mu$ g/mL。肌肉注射本药磷酸酯 300mg, 2.5 小时达  $C_{max}$ (4.9 $\mu$ g/mL), 8 小时后仍可达 2.8 $\mu$ g/mL; 在 30 分钟内静脉滴注 300mg,  $C_{max}$  为 14.7 $\mu$ g/mL。滴注后 2~4 小时及 8 小时的血药浓度分别为 4.9 $\mu$ g/mL 和 3.9 $\mu$ g/mL。

本药蛋白结合率高, 为 92%~94%。药物吸收后分布广泛, 可进入唾液、痰、胸腔积液、胆汁、精液、前列腺、肺、肝脏、膀胱、阑尾、软组织、骨和关节中, 其中骨组织、胆汁及尿液中浓度较高。可透过胎盘屏障, 在胎儿肝中浓缩, 也可排入乳汁中, 浓度可达 3.8 $\mu$ g/mL。本药不能透过正常的脑膜, 但当脑膜炎时, 可渗入脑脊液, 浓度可达血药浓度的 40%, 并能进入脑脓肿的脓液中。

药物在肝脏代谢, 部分代谢物具抗菌活性。约 10% 给药量以活性成分由尿排出, 3.6% 以活性成分由粪便排出, 其余以不具有抗菌活性的代谢产物排出。每 8 小时 1 次肌肉注射或静脉滴注本药磷酸酯后, 8 小时内从尿中的排出量分别为 8% 和 28%。

成人消除半衰期为 2.4~3 小时, 儿童为 2.5~3.4 小时。肾衰竭及严重肝脏损害者半衰期延长至 3~5 小时。多次给药未见药物蓄积现象。血液透析和腹膜透析不能有效清除本药。

## 【注意事项】

1. **特别警示** (1) 使用本药停药后数周可出现菌群失调, 致假膜性肠炎、大肠炎及腹泻等, 严重者应补充体液、蛋白质和电解质。(2) 本药不能用于非细菌性感染(如多数上呼吸道感染等), 仅用于其他毒性较低的(抗微生物药不适用的)严重感染。

2. **交叉过敏** 对一种林可霉素类药过敏者, 可能对其其他林可霉素类药也过敏。

3. **禁忌证** (1) 对本药或其他林可霉素类药物过敏者。(2) 新生儿。

4. **慎用** (1) 有胃肠疾病或病史者, 特别是溃疡性结肠炎、克罗恩病或假膜性肠炎患者。(2) 肝功能不全者。(3) 严重肾功能障碍者。(4) 有哮喘或其他过敏史者。

5. **药物对儿童的影响** 新生儿禁用, 4 岁以内儿童慎用, 16 岁以内儿童应用时应注意重要器官功能监测。

6. **药物对老人的影响** 临床经验提示, 较多 60 岁以上老年人发生假膜性肠炎和艰难梭状芽孢杆菌引起的腹泻, 而且症状较重, 尤其是患有严重基础疾病的老年患者, 故用药时需密切观察。

7. **药物对妊娠的影响** 动物实验显示本药对胎仔无影响; 但孕妇应用尚缺乏研究, 且本药可透过胎盘, 故孕妇应用须充分权衡利弊。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 B 级。

8. **药物对哺乳的影响** 本药可分泌至乳汁中, 可能使新生儿发生不良反应, 哺乳妇女慎用, 必须用药时应暂停哺乳。

9. **用药前后及用药时应当检查或监测** (1) 疗程长者需定期检测肝、肾功能和血常规。(2) 严重肾功能减退和(或)严重肝功能减退伴严重代谢异常者, 大剂量用药时需进行血药浓度监测。

## 【不良反应】

1. 肾脏 可见肾功能异常。

2. 肝脏 少见一过性碱性磷酸酯、血清氨基转移酶轻度升高及黄疸。

3. 胃肠道 常见恶心、呕吐、腹痛、腹泻 (10%~30%) 等; 可见严重腹胀; 严重者可出现假膜性肠炎 (1%~2%), 表现为腹痛、腹部压痛、严重腹泻(水样或脓血样), 伴发热、异常口渴和疲乏。腹泻、肠炎和假膜性肠炎可发生在用药初期, 也可发生在停药后数周。此外, 有引起味觉障碍、口腔及周围溃烂的个案报道。

4. 血液 偶见白细胞或中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少等, 一般症状轻微, 呈一过性。罕见再生障碍性贫血。

5. 皮肤 可见皮疹、瘙痒等, 偶见荨麻疹、血管神经性水肿和血清病反应等, 罕见剥脱性皮炎、大疱性皮炎、多形性红斑和史-约 (Steven-Johnson) 综合征。

6. 局部反应 (1) 偶见肌肉注射部位疼痛、硬结及无菌性脓肿, 长期静脉滴注可能引起静脉炎。(2) 阴道用药时可引起轻度外阴阴道烧灼感, 一般不需处理; 个别患者对本药过敏。

7. 其他 (1) 有致呼吸困难、过敏性休克报道。(2) 大剂量静脉注射可引起血压下降、心电图变化等, 偶可引起心跳、呼吸停止。(3) 也有出现耳鸣、眩晕、念珠菌感染的报道。

## 【国外不良反应参考】

1. 胃肠道 可出现反复发作的腹痛、腹泻以及假膜性肠炎(抗生素相关性肠炎); 另有报道, 用药后

- 可偶致食管炎。
- 血液 少数患者用药后可出现贫血、血小板减少、白细胞增多或减少等。
  - 心血管系统 用药后偶致心律失常 (包括继发于 QT 间期延长的心室颤动、尖端扭转型室性心动过速、房室传导阻滞) 及血压下降、脉管炎。
  - 中枢神经系统 用药后偶致与剂量相关的神经肌肉阻滞。
  - 肝脏 少数患者用药后可出现肝毒性 (肝功能暂时性异常)。
  - 泌尿生殖系统 少数患者用药后可出现阴道念珠菌病。
  - 皮肤 少数患者用药后可出现剥脱性皮炎、瘙痒性皮炎、急性泛发性脓疱病、痒痒性痤疮。
  - 过敏反应 用药后偶致药物热、面部水肿、斑丘疹和痒疹等过敏反应症状。
  - 其他 肌肉注射或静脉给药时可出现局部疼痛、硬结及无菌性脓肿, 严重者可致血栓性静脉炎。

### 【药物相互作用】

#### 药物-药物相互作用

- 与庆大霉素合用, 对链球菌有协同抗菌作用。
- 本药具神经肌肉阻滞作用, 可增强神经肌肉阻滞药的作用, 两者应避免合用。
- 本药可增强吸入性麻醉药的神经肌肉阻滞现象, 导致骨骼肌软弱、呼吸抑制或麻痹 (呼吸暂停), 在手术中或术后合用时应注意。以抗胆碱酯酶药物或钙盐治疗可能有效。
- 与阿片类镇痛药同用, 本药的呼吸抑制作用与阿片类的中枢呼吸抑制作用可因相加而导致呼吸抑制延长或引起呼吸麻痹 (呼吸暂停) 的可能, 故必须对患者进行密切观察或监护。
- 与抗肠蠕动止泻药、含白陶土止泻药同用, 可使结肠内毒素延迟排出, 从而导致腹泻病程延长和病情加剧, 可能在疗程中甚至疗程后数周引起严重水样腹泻的假膜性肠炎; 且本药与含白陶土止泻药同服, 本药的吸收将显著减少, 故两者不宜同时服用, 需间隔一定时间 (至少 2 小时)。
- 氯霉素或红霉素在靶位上均可置换本药, 或抑制本药与细菌核糖体 50s 亚基结合, 体外试验显示本药与红霉素具拮抗作用, 故本药不宜与氯霉素或红霉素合用。
- 与抗肌无力药合用, 将导致后者对骨骼肌的疗效减弱, 合用时抗肌无力药的剂量应予调整。

### 【给药说明】

- 配伍禁忌: 本药与氨基青霉素、新生霉素、卡那霉素、苯妥英钠、巴比妥酸盐、氨茶碱、葡萄糖酸钙及硫酸镁呈配伍禁忌。
- 注射液的配制: (1) 肌肉注射: 将本药用生理盐水配成 50~150mg/mL 的澄明液体并即时使用。(2) 静脉滴注: 本药 600mg 用 100~200mL 生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释成浓度不超过 6mg/mL 的药液, 滴注时间不少于 30 分钟。即 1 小时内用药量不超过 1200mg。
- 皮肤过敏试验: 不同菌株对本药的敏感性有较大差异, 必要时在用前前应做药敏试验。
- 口服给药时宜与食物或牛奶同服, 以减少对食管或胃的刺激。盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片宜用温水送服, 或用温水溶解后服用。
- 为防止急性风湿热的发生, 用本药治疗溶血性链球菌感染时, 疗程至少为 10 日。
- 月经期不宜使用阴道乳膏或泡腾片。使用阴道乳膏或泡腾片期间应避免房事, 同时避免冲洗阴道。此外, 因细菌性阴道病在月经后容易复发, 故宜在下次月经后再治疗一疗程预防复发。

- 本药外用制剂应避免触及眼、口。若误入眼内, 应以清水彻底冲洗。
- 用药期间须密切注意大便次数, 如出现排便次数增多, 应警惕假膜性肠炎的可能, 需及时停药并作适当处理。轻症者停药即可有效, 中至重症患者需补充水、电解质和蛋白质。如经上述处理, 病情无明显好转时, 则应口服甲硝唑 250~500mg, 一日 3 次。如复发, 可再次口服甲硝唑, 仍无效时可改用万古霉素 (或去甲万古霉素) 口服, 成人一次 125~500mg, 每 6 小时 1 次, 疗程 5~10 日。
- 本药偶可导致不敏感微生物的过度繁殖或引起二重感染, 如发生二重感染, 应立即停药并采取相应措施。
- 本药制剂中含有苯甲醇, 对早产儿有引起致命性喘息综合征 (Gasping syndrome) 的危险。
- 药物过量: 动物试验中, 过量用药可致惊厥和抑郁, 并有明显的致死性。人类用药过量时可引起全身症状, 应采用以下对症和支持治疗措施: (1) 严重腹泻需补充液体、电解质和蛋白质, 必要时口服万古霉素、甲硝唑、杆菌肽或考来烯胺。(2) 对于过敏反应症状, 可给予肾上腺素类药物并吸氧和保持气道通畅。

### 【用法与用量】

#### 成人

##### · 常规剂量

- 口服给药 一般剂量: 一次 150~300mg, 一日 4 次。重症感染可增至一次 450mg, 一日 4 次。
- 肌肉注射 一次量不宜超过 600mg。
- 中度感染或革兰阴性需氧菌感染: 一日 0.6~1.2g, 分 2~4 次给药, 每 12 或 8 或 6 小时 1 次。
- 严重感染或厌氧菌感染: 一日 1.2~2.4g, 分 2~4 次给药, 每 12 或 8 或 6 小时 1 次。
- 静脉滴注 同肌肉注射。对危及生命的感染, 一日剂量可增至 4.8g, 分 2~4 次给药。
- 外用 用于寻常性痤疮。
- 凝胶: 清洗并抹干患处, 将适量本药涂于患处, 早晚各 1 次。
- 外用溶液: 同凝胶。
- 阴道给药 用于治疗细菌性阴道病。

- 阴道乳膏: 一日 1 支 (5g: 100mg), 临睡前用涂药器放置于阴道内, 连用 7 日为一疗程。
- 阴道泡腾片: 于晚上临睡前清洗外阴后将泡腾片 100mg 放入阴道后穹窿处, 一日 1 次, 连用 7 日。

##### · 肾功能不全时剂量

轻度肾功能损害的患者不需调整剂量, 无尿及重度肾功能损害患者的剂量应减至正常剂量的二分之一。

##### · 肝功能不全时剂量

中度以上肝功能损害患者应避免使用本药, 如确有指征使用时应减量。

#### 儿童

· 常规剂量 用于 4 周及 4 周以上患儿。

##### · 口服给药

- 盐酸克林霉素胶囊: 一日 8~16mg/kg, 重度感染可增至一日 17~20mg/kg, 分 3~4 次给予。
- 盐酸克林霉素棕榈酸酯颗粒或分散片: (1) 体重 10kg 以上患儿, 一般感染时一日 8~16mg/kg, 重症感染时一日 17~25mg/kg, 分 3~4 次给药。(2) 体重 10kg 以下患儿, 一次服药应不少于 37.5mg, 一日 3 次。
- 肌肉注射
  - 中度感染: 一日 15~25mg/kg, 分 3~4 次给药, 每 8 或 6 小时 1 次。

2. 重度感染：一日 25~40mg/kg，分 3~4 次给药，每 8 或 6 小时 1 次。

· 静脉滴注 参见“肌内注射”。

[ 国外用法用量参考 ]

成人

· 常规剂量

· 口服给药

1. 常用剂量：一次 300mg，每 6 小时 1 次。

2. 细菌性阴道炎：一次 300mg，一日 2 次，共 7 日。

3. 预防复发性葡萄球菌皮肤感染：一日 150mg，治疗 3 个月。

4. 弓形虫病：一次 600mg，每 6 小时 1 次；且宜与乙胺嘧啶联用。疗程为 6 周。

· 肾功能不全时剂量

无需调整剂量。

· 肝功能不全时剂量

活动性肝病患者建议减少剂量。

· 老年人剂量

无需调整剂量。

· 透析时剂量

无需调整剂量。

儿童

· 常规剂量

· 口服给药

1. 体质量大于 10kg 的患儿：推荐盐酸克林霉素棕榈酸酯一日 8~25mg/kg，分 3~4 次给药。

2. 体质量小于 10kg 的患儿：最小推荐剂量为盐酸克林霉素棕榈酸酯 37.5mg，每 8 小时 1 次。

【制剂与规格】

盐酸克林霉素胶囊（按克林霉素计，以下同）(1)75mg(7.5 万 U)。(2)150mg(15 万 U)。

(3)300mg(30 万 U)。贮法：密封保存。

注射用盐酸克林霉素 (1)0.15g。(2)0.3g。(3)0.6g。

贮法：密封，在阴凉处保存。

盐酸克林霉素注射液 (1)2mL:0.15g。(2)2mL:0.3g。(3)4mL:0.3g。(4)8mL:0.6g。贮法：密封，在阴凉处保存。

盐酸克林霉素葡萄糖注射液 100mL(克林霉素

0.3g、葡萄糖 5g)。贮法：密封，在阴凉处保存。

盐酸克林霉素氯化钠注射液 (1)100mL(盐酸克林霉素 0.3g、氯化钠 0.85g)。(2)100mL(盐酸克林霉素

0.3g、氯化钠 0.9g)。(3)100mL(盐酸克林霉素 0.6g、

氯化钠 0.9g)。贮法：密封，在凉暗处保存。

盐酸克林霉素凝胶 1%(10g:100mg)。贮法：密封，在阴凉处保存。

盐酸克林霉素溶液 1mL:10mg。贮法：密封，置于阴凉处。

注射用克林霉素磷酸酯 (1)0.15g。(2)0.3g。(3)0.45g。

(4)0.6g。(5)0.9g。贮法：遮光，密封，在阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯注射液 (1)2mL:0.3g。(2)4mL:0.6g。

贮法：遮光，密封保存。

克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液 (1)100mL(克林霉素磷酸酯 0.3g、葡萄糖 5g)。(2)100mL(克林霉素磷酸酯 0.6g、葡萄糖 5g)。(3)250mL(克林霉素磷酸酯 0.6g、葡萄糖 12.5g)。贮法：遮光，密封，在阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯氯化钠注射液 (1)50mL(克林霉素磷酸酯 0.3g、氯化钠 0.45g)。(2)100mL(克林霉素磷酸酯 0.3g、氯化钠 0.9g)。(3)100mL(克林霉素磷酸酯 0.6g、氯化钠 0.9g)。(4)250mL(克林霉素磷酸酯 0.6g、氯化钠 2.2g)。贮法：遮光，密封，在阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯溶液 (1)20mL:0.2g。(2)30mL:0.3g。贮法：遮光，密封，置阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯阴道乳膏 2%(5g:100mg)。贮法：遮光，密封，在阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯阴道泡腾片 100mg。贮法：干燥、阴凉处保存。

克林霉素磷酸酯片 150mg。贮法：密封，在阴凉干燥处保存。

克林霉素磷酸酯凝胶 1%(10g:100mg)。贮法：密封，阴凉处保存。

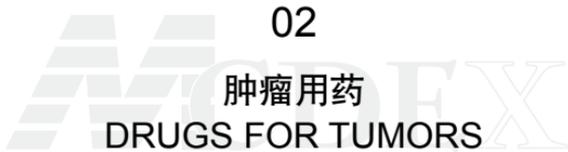
盐酸克林霉素棕榈酸酯颗粒 (1)1g:37.5mg。(2)2g:75mg。(3)24g:900mg。贮法：密封，在阴凉干燥处保存。

盐酸克林霉素棕榈酸酯分散片 75mg。贮法：密封保存。

02

肿瘤用药

DRUGS FOR TUMORS



02 肿瘤用药 DRUGS FOR TUMORS

02a02. 调节体内激素平衡的药物  
ENDO-HORMONE EQUILIBRIUM MODULATORS

枸橼酸他莫昔芬  
Tamoxifen Citrate

【其他名称】

德济汝泰、丁艾、枸橼酸三苯氧胺、柠檬酸三苯氧胺、诺瓦得士、三苯氧胺、三芳乙烯、他莫昔芬、特莱芬、昔芬、Ledertam、Noltam、Nolvadex、Tamoxin、Tamofen、Tamoxifen、Tamoxifenum、Tamoxin、Xifen。

【临床应用】

1. 治疗雌激素受体或孕激素受体阳性的女性转移性乳腺癌。
2. 用作乳腺癌手术后的辅助治疗, 以预防复发。
3. 也用于治疗卵巢癌、子宫内膜癌及子宫内膜异位症等。

【药理】

药效学

本药为化学合成的非甾体抗雌激素类抗癌药。其结构与雌激素相似, 存在 Z 型和 E 型两个异构体 (本药为 Z 型异构体), 两者物理化学性质各异, 生理活性也不同, E 型具有弱雌激素活性, Z 型则具有抗雌激素作用。如果乳腺癌细胞内有雌激素受体 (ER), 当雌激素进入肿瘤细胞内并与其结合, 促使肿瘤细胞的 DNA 和 mRNA 的合成, 从而可刺激肿瘤细胞生长。当本药进入细胞内并与 ER 竞争结合, 形成受体复合物, 抑制雌激素的作用发挥, 从而可抑制乳腺癌细胞的增殖。

本药治疗晚期乳腺癌有效, 国外将本药列为绝经期妇女晚期乳腺癌姑息疗法的第一线药物, 其疗效略优于其他同类激素, 而不良反应明显较低。此外, 雌激素受体或孕激素受体阳性患者较易出现疗效, 接受过化疗者不影响其疗效。至今尚未证实本药预防原发性乳腺癌是否有效。

药动学

口服本药 20mg 后, 4~7 小时达血清峰浓度 0.14 $\mu$ g/mL。给药 4 日或更长时间后, 由于肠肝循环, 血药浓度可出现第二次高峰。给药后 4~10 周开始起效, 骨转移者数月才出现疗效。单次给药, 抗雌激素作用持续数周。本药在肝脏代谢, 主要代谢物为 N-去甲基三苯氧胺和 4-羟基三苯氧胺。大部分以结合物形式由粪便排出 (约占 4/5), 少量从尿液排出 (约 1/5)。半衰期  $\alpha$  相为 7~14 小时,  $\beta$  相大于 7 日。

遗传与生殖毒性

(1) 遗传毒性: 一系列体内、外致突变试验未发现本药有致突变性, 但某些体外试验和啮齿类动物体内遗传毒性试验中本药表现出了遗传毒性。(2) 生殖毒性: 在大鼠、家兔、猴的生殖毒理学研究中, 本药未表现出致畸性。(3) 致癌性: 据报道, 在长期实验中, 接受本药的小鼠出现性腺肿瘤、大鼠出现肝肿瘤, 但其临床意义尚未确定。

【注意事项】

1. 特别警示 本药可导致患原位癌和高危乳腺癌的妇女出现严重或致命性的子宫恶性肿瘤、脑卒中及肺栓塞, 此类患者用药时需权衡利弊。
2. 禁忌证 (1) 对本药过敏者 (国外资料)。(2) 有眼底疾病者。(3) 有深部静脉血栓史、肺栓塞史或在接受抗凝治疗的患者 (国外资料)。(4) 孕妇。(5) 哺乳期妇女。
3. 慎用 (1) 肝功能不全者。(2) 白细胞、血小板减少者 (国外资料)。

4. 药物对妊娠的影响 本药对胎儿有影响, 孕妇禁用。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 D 级。

5. 药物对哺乳的影响 本药是否可分泌入乳汁尚不清楚, 哺乳期妇女禁用。

6. 用药前后及用药时应当检查或监测 治疗期间应定期检查血常规、血钙浓度; 大剂量长期服用者应定期做眼科检查。

【不良反应】

1. 代谢 / 内分泌系统 常见面部潮红、潮热、体质量增加。国外报道, 个别患者可发生胆汁淤积, 骨转移患者可出现高钙血症。
2. 胃肠道 可见食欲缺乏、恶心、呕吐或腹泻。
3. 肝脏 国外报道, 个别患者可发生胆汁淤积、氨基转移酶升高以及脂肪肝等。
4. 心血管系统 罕见血栓形成 (表现为下肢肿痛等)。个别患者出现心肌梗死。
5. 血液 国外有血小板、白细胞暂时性减少及贫血的报道。
6. 精神神经系统 罕见头痛、记忆减退、抑郁、眩晕、精神错乱、晕厥、小脑功能障碍、错觉、无力、嗜睡。
7. 呼吸系统 罕见肺栓塞。
8. 泌尿生殖系统 少见月经紊乱、外阴瘙痒。少数绝经前妇女可出现卵巢囊肿。罕见子宫内腺癌、子宫内腺增生、内腺息肉。国外报道, 有患者用药后引起性功能减退、肾病综合征。
9. 皮肤 可出现皮肤干燥、皮疹、脱发。国外有发生紫癜性脉管炎的个案报道。
10. 眼 可出现视物模糊、视敏度降低、角膜混浊及视网膜病变。
11. 其他 治疗初期, 可出现骨和肿瘤疼痛一过性加剧, 继续治疗时可逐渐减轻。

【药物相互作用】

药物-药物相互作用

1. 本药与氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氧蝶呤、长春新碱及多柔比星等合用可提高疗效。
2. 本药可以提高甲磺酸溴隐亭的多巴胺能作用。
3. 有资料显示, 本药可延长阿曲库铵的神经肌肉阻滞作用。
4. 本药可增强抗凝血管药作用, 不宜与抗凝血管药 (如华法林、香豆素类抗凝剂) 合用。
5. 与丝裂霉素合用, 发生溶血性尿毒综合征的危险增加。
6. 本药与藤霖内酯合用, 可导致小鼠肿瘤生长加快, 故合用时应谨慎。
7. 与别嘌醇合用, 可加重本药肝毒性。
8. 与其他细胞毒性药物合用, 有增加血栓栓塞的危险。
9. 体外试验研究结果显示, 本药可能抑制他克莫司的代谢。
10. 抗酸药及西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁等可改变胃内 pH 值, 使本药肠溶片提前分解, 对胃产生刺激作用, 合用时与上述药物应间隔 1~2 小时。
11. 雌激素可能影响本药治疗效果, 不宜合用。

【给药说明】

1. 由于本药可促进排卵, 有导致怀孕的可能, 故患有乳腺癌的未绝经妇女不宜使用本药。若绝经前必

须使用本药,应同时服用抗促性腺激素药物。  
2. 治疗期间及停药后 2 个月,患者应严格避孕,但不得使用雌激素类药物进行避孕。  
3. 动物实验显示,药物极度过量时(100~200 倍于常规剂量)可产生雌激素样作用。尚没有特殊的解药剂,过量时可予对症治疗。

**【用法与用量】**  
成人

• 常规剂量

· 口服给药 一次 10~20mg, 一日 2 次(早晚各 1 次)。

**【制剂与规格】**

枸橼酸他莫昔芬片 (1)10mg(他莫昔芬),(2)20mg(他莫昔芬)。贮藏:避光密闭保存。

02a03. 干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物  
DRUGS INTERFERING THE TRANSCRIPTION AND BLOCKING THE SYNTHESIS OF RNA

**柔红霉素**  
Daunorubicin

**【其他名称】**

多诺霉素、红保霉素、红比霉素、红比脱、红卫霉素、柔毛霉素、盐酸柔红霉素、盐酸正定霉素、正定霉素、Cerubidine、Danomycin、Daunoblastin、Daunoblastina、Daunomycin、Daunorubicin Hydrochloride、Daunorubicinum、Daunorubicin、Ondena、Rubidomycin。

**【临床应用】**

1. 主要用于治疗各种类型的急性白血病、慢性粒细胞白血病及恶性淋巴瘤。  
2. 也可用于治疗神经母细胞瘤、尤因肉瘤、肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤等。

**【药理】**

**药理学**

本药为第一代蒽环类抗生素,为细胞周期非特异性抗癌药。其作用机制酷似多柔比星,可嵌入 DNA,进而抑制 RNA 和 DNA 的合成,对 RNA 的影响尤为明显。本药的抗癌谱远较多柔比星窄,对实体瘤疗效也远不如多柔比星和表柔比星。本药与多柔比星之间可能有交叉耐药性,但与阿糖胞苷、甲氨蝶呤、环磷酰胺和亚硝脲类药物之间无交叉耐药。

**药动力学**

静脉注射给药 40~45 分钟后,本药即在肝内代谢成具有抗癌活性的柔红霉素醇,并与本药原形一起分布至全身,以肾、脾、肝和心脏浓度较高,不能透过血-脑脊液屏障。本药半衰期  $\alpha$  相为 45 分钟,  $\beta$  相为 18.5 小时;柔红霉素醇半衰期为 26.7 小时,其他代谢产物半衰期为 50~55 小时,故本药的血液浓度维持时间较长。主要经胆汁(达 40%)排泄,仅 13%~25% 经肾排泄(其中 25% 为具有抗癌活性的代谢物)。

**遗传与生殖毒性**

多项体内和体外实验显示本药具有基因毒性、生殖毒性,可引起动物迟发性生殖功能减退和障碍,如大鼠卵巢萎缩。并对大鼠和兔有胚胎毒性及对大鼠有致畸和致癌作用。

**【注意事项】**

1. 特别警示 (1) 用药期间或停药后数月甚至数年可出现心肌毒性,严重时表现为致命的充血性心力衰竭。(2) 本药可导致骨髓抑制。(3) 本药应迅速静脉注射,不得肌肉注射或皮下注射。若给药时外渗可导致严重的局部组织坏死。(4) 肝、肾功能受损者应减少剂量。  
2. 交叉过敏 对多柔比星或表柔比星过敏者,可能对本药也过敏。  
3. 禁忌证 (1) 对本药、多柔比星或表柔比星过敏者。(2) 血红蛋白计数低于  $3.5 \times 10^9/L$  或血小板计数低

于  $50 \times 10^9/L$  者。(3) 发热或伴明显感染者。(4) 恶病质者。(5) 水、电解质或酸碱平衡紊乱者。(6) 胃肠道梗阻者。(7) 严重肝、肾功能及心肺功能不全者。(8) 既往用过足量多柔比星或表柔比星者。(9) 妊娠早期妇女。(10) 哺乳期妇女。

4. 慎用 尚不明确。

5. 药物对儿童的影响 幼儿心肌毒性较中青年更明显,故儿童用药时应酌减剂量。

6. 药物对老人的影响 老年人的心肌毒性也较明显,用药时应酌减剂量。

7. 药物对妊娠的影响 本药能透过胎盘,并有致畸致突变作用,故孕妇禁用,尤其在妊娠早期。美国食品药品监督管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为 D 级。

8. 药物对哺乳的影响 哺乳期妇女禁用本药。

9. 用药前后及用药时应当检查或监测 (1) 用药前应测定心脏功能(包括心电图、超声心动图、血清酶学),有条件时可监测左心室射血分数(LVEF)和 PEP/LVEF 比值,同时应密切监测血常规,定期做肝、肾功能检查。(2) 与有心脏毒性和作用于心脏的药物合用时,应在治疗过程中特别监控心功能。

**【不良反应】**

1. 胃肠道 恶心、呕吐、口腔炎和食管炎较常见,口腔溃疡一般在给药后 3~7 日出现。偶有胃痛、腹泻或全胃炎,但其发生率较多柔比星低。

2. 血液 本药骨髓抑制较严重。几乎全部患者出现白细胞减少,白细胞大多在首次用药后 10~14 日降至最低点,在 3 周内逐渐恢复。血小板减少较罕见,且大多不严重。

3. 心血管系统 主要表现为心肌毒性,儿童年龄越小发生心肌病的风险越高,心电图变化多呈一过性和可逆性。静脉滴注过快时可出现心律失常。成人充血性心力衰竭常在用药总累积量达 400~500mg/m<sup>2</sup> 时发生;2 岁以上儿童总累积量在 200~300mg/m<sup>2</sup> 以上可发生;2 岁以下总累积量 10mg/kg 时即可发生。60 岁以上老人或原有心脏病者,或既往接受过胸部放疗者可能发生猝死,而此时常规心电图尚无明显改变。

4. 泌尿生殖系统 可致高尿酸血症和肾脏损害。

5. 皮肤 脱发常见,但大多可于停药后 5~6 周再生。较少见过敏反应、皮炎、瘙痒。

6. 肝脏 可见肝中心静脉及肝小叶静脉闭塞,表现为黄疸、腹水、肝肿大及肝性脑病。

7. 局部 药液漏出血管外可导致局部疼痛、组织坏死、蜂窝组织炎。选用小静脉注射或一条静脉重复多次注射,可造成静脉硬化症。

8. 其他 (1) 罕见药物热。(2) 单次大剂量使用可导

致急性心肌变性(24 小时内)和严重的骨髓抑制(10~14 日内)。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1. 与氧烯洛尔合用可加重心脏毒性。
2. 用药期间接种活疫苗, 将增加感染活疫苗的危险, 故用药期间不能接种活疫苗。化疗停止至少 3 个月才能接种活疫苗。
3. 本药作为化疗方案的一部分, 与具有相似药理作用的药物结合, 会增加毒性, 尤应考虑骨髓抑制。
4. 合用影响肝肾功能的药物, 本药的毒性和(或)药效受影响。

**【给药说明】**

1. 配伍禁忌: 本药与肝素钠、地塞米松磷酸钠、安曲南、别嘌醇钠、氟达拉滨、嘧拉西林/三唑巴坦、氨茶碱呈配伍禁忌, 亦不宜与其他抗肿瘤药配伍。
2. 本药不能与有心脏或肝脏毒性的药物联合给药。
3. 注射液的配制: 临用前, 予 0.9% 氯化钠注射液 5~10mL 溶解本药后, 再加入 0.9% 氯化钠注射液稀释, 配制浓度为 2~5mg/mL 的药液使用。
4. 本药不宜静脉滴注, 仅能静脉注射。注射时避免药液外漏或接触皮肤。如注射局部有红肿、疼痛或药液外漏, 应立即停止使用, 并采取冷敷等措施。
5. 急性白血病伴明显血小板减少者, 仍可使用本药, 部分病例反而可使出血停止、血小板计数上升, 但最好同时输注新鲜全血或血小板。
6. 用药期间不能进行放疗, 特别是胸部放疗。在停止放疗后至少 3~4 周才能使用本药。
7. 用药期间需保持足够的尿量, 可给予别嘌醇以预防高尿酸血症, 对痛风患者可酌情增加别嘌醇等药的剂量。
8. 因本药骨髓抑制较严重, 故用药时间不宜过长。如出现口腔溃疡(此反应多在骨髓毒性之前出现), 应立即停药。
9. 为避免严重心脏损害, 本药总累积量不宜超过 450~550mg/m<sup>2</sup>。若接受过胸部放疗或同时应用环磷酰胺者, 总累积量应减至 450mg/m<sup>2</sup>。儿童不宜超过 330mg/m<sup>2</sup>( < 2 岁者不宜超过 200~250mg/m<sup>2</sup>)。
10. 用药后 48 小时内尿色可呈红色。
11. 本药可组成以下联合化疗方案: CODP( 环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素和泼尼松)、DOAP( 柔红霉素、长春新碱、阿糖胞苷和泼尼松)、DAMP( 柔红霉素、阿糖胞苷、硫嘌呤或硫鸟嘌呤和泼尼松) 等。联合化疗时剂量减至单药治疗时的 2/3。
12. 男性患者用药时应采取避孕措施。
13. 蒽环类药物过量使用, 6 个月后可发生延迟性心力衰竭。

**【用法与用量】**

**成人**

- 常规剂量
  - 静脉注射 有以下 3 种方案 (1) 一次 0.5mg~1mg/

kg, 重复注射须间隔 1 日或以上。(2) 一次 2mg/kg, 重复注射须间隔 4 日或以上。(3) 一次 2.5~3mg/kg, 重复注射须间隔 7~14 日。

**· 肾功能不全时剂量**

剂量酌减。

- **肝功能不全时剂量**  
血清胆红素为 12~30mg/L 时, 使用常规剂量的 3/4; 血清胆红素大于 30mg/L 时, 使用常规剂量的 1/2。

**· 老年人剂量**

年龄大于 65 岁的老年患者, 单独给药时应减至一次 45mg/m<sup>2</sup>, 联合给药时应减至一次 30mg/m<sup>2</sup>。

**儿童**

**· 常规剂量**

- 静脉注射 一次 20mg/m<sup>2</sup>, 一周 1 次。2 岁以下幼儿及体表面积小于 0.5m<sup>2</sup> 者, 剂量为一次 0.5~1mg/kg, 一周 1 次(或 3~4 周内连用 2~3 次), 3~4 周为一疗程。

**【国内用法用量参考】**

**成人**

**· 常规剂量**

**· 静脉注射**

1. 急性淋巴细胞白血病诱导缓解: 第 1~3 日静脉给予本药一日 45mg/m<sup>2</sup>, 第 1、8、15 日静脉给予长春新碱 2mg, 第 1~22 日口服泼尼松一日 40mg/m<sup>2</sup>(第 22~29 日逐渐减量), 第 22~32 日静脉给予左旋门冬酰胺酶一日 500U/kg。以后的疗程中, 第 1、2 日给予本药 45mg/m<sup>2</sup>, 第 1~5 日阿糖胞苷一日 100mg/m<sup>2</sup>。

2. 急性非淋巴细胞白血病: 第 1 个疗程(诱导缓解), 在第 1~3 日给予本药一日 45mg/m<sup>2</sup>(60 岁以上者一日 30mg/m<sup>2</sup>); 第 1~7 日给予阿糖胞苷一日 100mg/m<sup>2</sup>。以后的疗程, 在第 1、2 日给予本药 45mg/m<sup>2</sup>(60 岁以上者一日 30mg/m<sup>2</sup>); 阿糖胞苷一日 100mg/m<sup>2</sup>, 使用 5 日。

**· 肾功能不全时剂量**

肌酐酸酐大于 30mg/L 者, 本药剂量减少 50%。

**· 肝功能不全时剂量**

同国内用法。

**儿童**

**· 常规剂量**

**· 静脉注射**

1. 急性淋巴细胞白血病: 常用的诱导缓解方案, 每周的第 1 日给予本药 25mg/m<sup>2</sup>(小于 2 岁或体表面积小于 0.5m<sup>2</sup> 者, 则为 1mg/kg)、长春新碱 1.5mg/m<sup>2</sup>, 同时口服泼尼松一日 40mg/m<sup>2</sup>, 7 日为一个疗程, 完全缓解通常需要 4~6 个疗程。

2. 非霍奇金淋巴瘤: 有研究报告, 与其他抗肿瘤药组成的联合方案中, 本药诱导期剂量为 40~60mg/m<sup>2</sup>, 缓解期为 30~45mg/m<sup>2</sup>。

**【制剂与规格】**

注射用柔红霉素 (1)10mg。(2)20mg。贮法: 密闭、干燥, 室温下保存。

02a05. 影响微管蛋白的药物  
DRUGS AFFECTING TUBULINS

伊沙匹隆  
Ixabepilone

**【其他名称】**

Ipsapirone。

**【临床应用】**

1. 与卡培他滨联用治疗转移性或局部晚期的乳腺癌(蒽环类抗生素和紫杉烷类治疗无效, 或对紫杉烷

类耐药且不适合用蒽环类抗生素进一步治疗 ( 国外资料 ) 。

2. 用于治疗对蒽环类抗生素、紫杉烷类和卡培他滨耐药的转移性或局部晚期乳腺癌 ( 国外资料 ) 。

### 【药理】

#### 药理学

本药为半合成的埃坡霉素 B(epothilone B) 类似物, 能直接与微管的  $\beta$ -微管蛋白亚基结合, 抑制微管动力学。本药可抑制处于动态不稳定状态的  $\alpha\beta$ -II 和  $\alpha\beta$ -III 微管, 阻断处于有丝分裂期 (M 期) 的细胞, 导致细胞死亡。

本药能影响癌症患者的外周血单核细胞微管动力学 ( 呈血药浓度依赖性 ) , 在体内对多种人癌移植瘤 [ 包括过度表达 P-糖蛋白 (P-gp)、MRP-1 和  $\beta$  5 微管蛋白或具微管突变的耐药株 ] 有抗肿瘤活性, 对多种药物 ( 包括紫杉烷类、蒽环类抗生素和长春花生物碱 ) 耐药的移植瘤也有活性。在体外对多种肿瘤耐药机制 ( 包括外排泵蛋白如 MRP-1 和 P-糖蛋白 ) 具有较低的敏感性。

本药还具抗血管生成作用。

#### 药动学

本药滴注后 3 小时达血清峰浓度 ( $C_{max}$ )。稳态平均分布容积超过 1 000L。体外血浆蛋白结合率为 67%~77%。本药主要在肝脏代谢, 主要的氧化代谢途径为经 CYP 3A4 酶代谢。本药终末消除半衰期约为 52 小时, 给药 7 日内 86% 的剂量被清除 (65% 经粪便排出, 21% 经尿液排出)。粪便和尿液中原形药物分别约占 1.6% 和 5.6%。

#### 遗传与生殖毒性

(1) 遗传毒性: 小鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验 (Ames) 和人淋巴细胞体遗传试验显示本药无致突变性。而小鼠微核试验显示本药可致染色体断裂。(2) 生殖毒性: 妊娠小鼠和兔静脉给药 (剂量分别为一日 0.02mg/kg、0.08mg/kg、0.3mg/kg 和 0.1mg/kg、0.03mg/kg、0.11mg/kg、0.3mg/kg), 没有观察到致畸性。对怀孕小鼠给予中毒剂量 (一日 0.3mg/kg, 约为基于 AUC 的人类临床暴露量的 1/10), 观察到再吸收和着床后丢失明显增加, 活胎数减少和胎仔体质量下降, 出现包括尾椎、胸椎和掌骨成骨减少的异常。免给予一日 0.3mg/kg 可引起母体毒性 (死亡) 和胚胎-胎仔毒性 (再吸收)。孕妇使用本药可能导致胎儿损害。(3) 致瘤性: 尚无本药的致瘤性的研究资料。

### 【注意事项】

1. 特别警示 由于毒性和中性粒细胞减少相关的死亡风险的增加, 本药与卡培他滨联用时禁用。天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 大于 2.5 倍正常值上限, 或胆红素大于 1 倍正常值上限的患者。

2. 禁忌证 (1) 中性粒细胞计数小于  $1\ 500/mm^3$  或血小板计数小于  $1 \times 10^5/mm^3$  者。(3) 不推荐用于 AST 或 ALT 大于 10 倍正常上限, 或胆红素大于 3 倍正常值上限者。(以上均选自国外资料)

3. 慎用 (1) 有心脏病患者。(2) 中度至重度的周围神经病患者。(3) 糖尿病患者。(4) 有骨髓抑制剂者。(5) AST 或 ALT 大于 5 倍正常值上限者。(以上均选自国外资料)

4. 药物对儿童的影响 尚未确立本药用于儿童患者的有效性和安全性。

5. 药物对妊娠的影响 孕妇使用本药可能导致胎儿损伤, 妇女使用本药时应避孕。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 D 级。

6. 药物对哺乳的影响 小鼠静脉给药后乳汁与血浆中药物浓度一致。尚不明确本药能否分泌入乳汁中。由于大多数药物能分泌入乳汁中, 且本药对乳儿有潜在的严重不良反应, 因此哺乳妇女用药时应

停止哺乳或哺乳时停止用药。

7. 用药前后及用药时应当检查或监测 用药前应进行肝功能检查, 用药期间应定期监测全血细胞计数。

### 【不良反应】

#### 【国外不良反应参考】

临床试验中出现的不良反应如下:

1. 心血管系统 可见潮热、心肌梗死、心绞痛、心肌缺血、心室功能不全、心房扑动、心肌病、低血压、血栓形成、栓塞、出血、低血容量性休克和血管炎。与卡培他滨联用还可发生室上性心律失常。
2. 代谢 / 内分泌系统 可见脱水、体质量减轻、低钠血症、代谢性酸中毒、低血钾和血容量减少。
3. 呼吸系统 可见呼吸道感染、喉炎、咽喉痛、呼吸困难、发声困难、咳嗽、缺氧、呼吸衰竭、肺炎和急性肺水肿。
4. 肌肉骨骼系统 常见肌肉骨骼痛、肌痛 ( 关节痛 ) , 可见肌无力、肌痉挛和牙齿紧闭。
5. 泌尿生殖系统 可见肾脏和肾衰竭。
6. 免疫系统 可见过敏性疾病。
7. 神经系统 常见周围神经病 ( 如运动神经病和感觉神经病 ) , 多在治疗早期出现。可见头痛、头晕、味觉障碍、认知障碍、晕厥、异常共济失调和嗜睡。
8. 精神 可见失眠。
9. 肝脏 可见氨基转移酶、碱性磷酸酶和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高。可见急性肝功能衰竭、黄疸。
10. 胃肠道 常见口腔炎 ( 黏膜炎 )、恶心、呕吐、腹泻、畏食, 可见吞咽困难、胃食管反流、胃排空减少、食管炎、胃炎、胃肠出血、肠梗阻、小肠结肠炎、大肠炎。与卡培他滨联用时常见腹痛和便秘 ( 发生率  $\geq 20\%$  ) 。
11. 血液 骨髓抑制呈剂量相关性, 主要表现为中性粒细胞减少。其他常见的血液学异常 ( 发生率  $\geq 40\%$  ) 还包括白细胞减少、贫血和血小板减少, 可见中性粒细胞减少性发热、凝血障碍。
12. 皮肤 常见脱发, 可见皮疹、瘙痒、皮肤脱落、皮肤色素沉着、多形性红斑。与卡培他滨联用时常见手足综合征和指甲病变 ( 发生率  $\geq 20\%$  ) 。
13. 眼 可见流泪增加。
14. 其他 常见疲劳、虚弱, 可见水肿、发热、寒战和感染。

### 【药物相互作用】

#### 药物-药物相互作用

1. 与 CYP 3A4 酶抑制剂 ( 如酮康唑 ) 联用, 可增加本药的血液浓度, 联用时应密切监测急性中毒症状。应选择无 CYP 3A4 酶抑制作用的药物或调整剂量。如果中止使用 CYP 3A4 酶抑制剂, 在调整本药剂量至指定剂量前, 应保证约 1 周的洗脱期。

2. 本药为 CYP 3A4 酶的诱导剂。强 CYP 3A4 酶诱导剂 ( 如地塞米松、苯妥英、卡马西平、利福平、异氟酰胺片、利福布丁和苯巴比妥 ) 可降低本药的浓度至低于治疗水平。圣约翰草 (St John's Wort) 可降低本药的血液浓度至不可预测的程度, 应避免同时使用。本药可与有弱酶诱导作用的药物联用。

3. 与卡培他滨联用在体内具协同抗肿瘤活性。但联用会增加心血管不良反应 ( 包括心肌缺血和心室功能不全 ) 发生的风险。

4. 本药在临床浓度不会抑制 CYP 酶, 预期不会改变其他药物的血液浓度。

#### 药物-食物相互作用

葡萄柚汁可增加本药的血液浓度, 用药期间应避免服用。

### 【给药说明】

1. 本药制剂含对聚氧乙烯蓖麻油, 对聚氧乙烯蓖麻油或其衍生物有严重过敏史者应禁用本药。
2. 与卡培他滨联用时禁用用于天冬氨酸氨基转移酶

(AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 大于 2.5 倍正常上限, 或胆红素大于 1 倍正常上限者。

3. 注射液的配制: 本药试剂盒含 1 瓶稀释液和 1 瓶药物粉末。用稀释液溶解本药粉末 (不得使用其他稀释液配制溶液), 再将溶液用乳酸林格氏注射液进一步稀释至 0.2-0.6mg/ml 后使用。

4. 本药粉末溶解后在室温下最多放置 1 小时, 并应尽快用乳酸林格氏注射液稀释。稀释后在室温和室内灯光下可保持 6 小时稳定, 因此稀释液应在 6 小时内输注完毕。不得使用除乳酸林格氏注射液外的其他稀释液稀释本药。

5. 滴注前 1 小时应预先给予患者 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂, 并观察过敏反应 (如脸红、皮疹、呼吸困难和支气管痉挛)。如发生严重过敏反应, 应停药, 并使用肾上腺素和皮质激素进行处理。发生过敏反应的患者在下一疗程除预先使用 H<sub>1</sub> 和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂外, 还应预先使用皮质激素, 并延长静脉滴注时间。

6. 出现心肌缺血或心功能损害的患者应停用本药。

7. 应监测患者的神经系统症状 (如烧灼感、感觉过敏、感觉迟钝、感觉异常、不适或神经性疼痛)。出现新的周围神经病症状或症状恶化的患者, 需降低给药剂量或延迟治疗。

8. 出现不良反应应进行如下剂量调整: (1) 出现 2 级周围神经病且持续时间大于或等于 7 日, 3 级周围神经病且持续时间小于 7 日以及其他 3 级毒性时 (除暂时的 3 级关节痛、肌痛、疲劳和手足综合征外), 应将剂量降低 20%。如出现中性粒细胞计数小于 500/mm<sup>3</sup> 且持续时间大于或等于 7 日、中性粒细胞减少性发热、血小板小于 25 000/mm<sup>3</sup> 或小于 50 000/mm<sup>3</sup> 并伴随出血时, 也应将剂量降低 20%。(2) 出现 3 级周围神经病且持续时间大于或等于 7 日或出现任何 4 级毒性时, 应停止用药。(3) 如不良反应再次发生, 应将剂量再降低 20%。

9. 每一治疗周期开始前应根据上一周期的非血液毒性和血细胞计数进行剂量调整。如果中性粒细胞计数未达到 1 500/mm<sup>3</sup>, 血小板计数未达到 1 × 10<sup>9</sup>/mm<sup>3</sup>, 非血液学毒性未改善至 1 级或缓解, 患者不得进入下一治疗周期。

10. 本药制剂含无水乙醇, 应考虑乙醇对中枢神经系统的影响。

11. 有患者静脉给药 (100mg/m<sup>2</sup>) 一日后出现肌痛和疲劳的个案报道, 给予中枢性止痛药后恢复。尚无本药过量用药的解毒剂, 如发生过量用药, 应对患者进行密切监测, 并给予对症治疗。

**【用法与用量】**

**【国外用法用量参考】**

成人

**· 常规剂量**

· 静脉滴注 一次 40mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注 3 小时以上, 每 3 周 1 次。体表面积 (BSA) 大于 2.2m<sup>2</sup> 的患者以 2.2m<sup>2</sup> 计算。

**· 肝功能不全时剂量**

**肝损伤患者剂量调整表**

	氨基酶水平	胆红素水平	剂量 (mg/m <sup>2</sup> )
轻度	AST 和 ALT < 2.5ULN	< 1 倍 ULN	40
	AST 或 ALT < 10 倍 ULN	< 1.5 倍 ULN	32
中度	AST 和 ALT < 10 倍 ULN	> 1.5 倍 ULN 且 < 3 倍 ULN	20-30

**【制剂与规格】**

注射用伊沙匹隆 (1)15mg (含 8ml 稀释液)。(2)45mg (含 23.5ml 稀释液)。贮藏: 避光, 放置于 2~8℃ 冷藏保存。

02a08. 抗信号转导药  
SIGNAL ANTI-TRANSDUCTION

**尼洛替尼**  
Nilotinib

**【其他名称】**

Tasigna。

**【临床应用】**

用于对其他药物 (包括伊马替尼) 产生耐药或不能耐受的费城 (Ph) 染色体阳性的慢性粒细胞白血病 (CML) 的慢性期 (CP)、加速期 (AP) 的治疗 (国外资料)。

**【药理】**

**药效学**

本药为一种选择性酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗 Bcr-Abl 活性。Bcr-Abl 是一种致癌酪氨酸激酶, 由 Ph 染色体阳性干细胞表达, 它直接参与 CML 发病机制。本药可与 Abl 蛋白的非活性激酶结构域结合并稳定。在体外, 本药可抑制 Bcr-Abl 介导的鼠类白血病细胞株和来自 Ph 染色体阳性的 CML 患者的人白血病细胞株的增殖。体内研究表明, 本药可抑制 Bcr-Abl、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、c-Kit 磷酸化, 因此可使肿瘤减小。本药的有效性是根据血液学和细胞遗传学应答率来判断的, 尚无对照试验证实临床获益, 如疾病相关症状的改善和生存期的延长。

**药动学**

本药口服后 3 小时达血药峰浓度, 第 8 日达稳态,

曲线下面积 (AUC) 为 32%~64%。进食可提高本药的生物利用度, 进食高脂饮食后给药, 30 分钟后 AUC 可增加 82%。根据体外试验结果, 血浆蛋白结合率约为 98%。本药主要通过氧化和羟基化代谢, 无对本药的药理活性有明显促进作用的代谢产物。健康受试者使用单剂量采用放射标记的本药后, 在 7 日内 93% 的剂量主要通过粪便排出。本药的消除半衰期约为 17 小时。

**遗传与生殖毒性**

(1) 在多个试验中, 尚未发现本药有致突变、致畸性。(2) 分别给予大鼠 180mg/kg、兔 300mg/kg, 对雌雄大鼠和雌兔的交配或生育力无影响。有研究表明, 在交配前和交配期间, 给予雌雄大鼠一日 20-180mg/kg, 对孕大鼠持续给药至妊娠第 6 日, 可增加着床胚胎的丢失和早期流产, 降低胎仔存活数和窝产仔数。(3) 尚无致癌作用的研究资料。

**【注意事项】**

1. 特别警示 本药可使 QT 间期延长, 有用药后出现猝死的报道。用药前应先纠正水电解质异常, 用药期间应定期监测水电解质。用药后 7 日及之后应定期监测心电图。

2. 禁忌证 (1) 低血钾患者。(2) 低血镁患者。(3) QT 间期延长综合征患者。(以上均选自国外资料)



3. 慎用 (1) 有胰腺炎病史者。(2) 肝损害患者。(以上均选自国外资料)
4. 药物对儿童的影响 儿童使用本药的安全性和有效性尚不确定。
5. 药物对老人的影响 65 岁及以上患者用药的安全性 with 65 岁以下患者相比无显著差异。
6. 药物对妊娠的影响 孕妇用药可导致胎儿损害。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 D 级。
7. 药物对哺乳的影响 尚不清楚本药是否分泌入乳汁, 哺乳妇女用药应权衡利弊。
8. 用药前后及用药时应当检查或监测 (1) 用药期间应定期监测电解质 (血钾、血镁、血磷、血钙、血钠等)。(2) 以下情况均应监测心电图: 用药前、用药后 7 日及之后, 根据临床症状、剂量调整后。(3) 在用药后的前 2 个月, 每 2 周进行全血细胞计数 1 次, 以后每月 1 次。(4) 用药期间应定期检测血脂脂肪酶, 定期进行肝功能试验, 肝损伤患者还应密切监测 QT 间期延长情况。

### 【不良反应】

#### 【国外用法用量参考】

用药后可出现以下严重不良反应: QT 间期延长 [可导致扭转型室性心动过速 (可导致晕厥、癫痫发作和/或死亡)]、猝死、骨髓抑制 (可出现 3/4 级血小板减少、中性粒细胞减少、贫血)、血脂脂肪酶升高、肝毒性、电解质异常。

在单个非盲多中心临床试验中, (1) CML-CP 患者: 最常见皮疹、瘙痒、疲乏、头痛、恶心、呕吐、腹泻、便秘。常见的严重不良反应为血小板减少、中性粒细胞减少。(2) CML-AP 患者: 最常见皮疹、瘙痒、便秘。常见的严重不良反应为白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热、发热、血脂脂肪酶升高、肺炎、颅内出血。(3) 有猝死和 QT 间期延长的报道。

其他临床试验中出现的不良反应如下 (常见的发生率为 1%~10%, 不常见的发生率为 0.1%~1%):

1. 心血管系统 (1) 常见: QT 间期延长、心悸、高血压。(2) 不常见: 心力衰竭、心房颤动、心包积液、冠心病、心绞痛、心肥大、心动过缓、心脏杂音、高血压危象。(3) 未知频率: 心肌梗死、心室功能不全、心包炎、心抖动、期外收缩、低血压、肌钙蛋白升高。
2. 代谢/内分泌系统 (1) 常见: 白蛋白降低、低血镁、高血钾、高血糖、血糖升高。(2) 不常见: 低血钾、低血钠、低血钙、低血磷、血糖降低、甲状腺功能亢进。(3) 未知频率: 高血钙、高血磷、血钾降低、甲状腺功能减退、甲状腺炎、糖尿病。
3. 呼吸系统 (1) 常见: 鼻咽炎、呼吸困难、劳累型呼吸困难、咳嗽。(2) 不常见: 肺炎、肺水肿、间质性肺炎、胸膜腔积液、胸膜炎、胸膜痛、咽炎、咽喉痛、咽喉刺激。(3) 未知频率: 支气管炎。
4. 肌肉骨骼系统 (1) 常见: 骨痛、肌痛、肌肉骨骼痛、胸部肌肉骨骼痛、肌肉痉挛。(2) 不常见: 肌无力。(3) 未知频率: 关节炎、关节肿胀。
5. 泌尿生殖系统 (1) 不常见: 泌尿道感染、排尿困难、尿频、尿急、夜尿、血尿增加、勃起功能障碍、乳房痛、男子乳腺发育、血尿酸升高。(2) 未知频率: 肾衰竭、血尿、尿失禁。
6. 神经系统 (1) 常见: 头痛、头晕、感觉异常。(2) 不常见: 偏头痛。(3) 未知频率: 意识丧失、视神经炎、周围神经病变。
7. 精神 (1) 常见: 失眠。(2) 不常见: 抑郁、焦虑、震颤、感觉迟钝、感觉过敏。(3) 未知频率: 定向力障碍、意识模糊。
8. 肝脏 (1) 常见: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高、碱性磷酸酶 (ALP) 升高、胆红素升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、

肌酸磷酸激酶升高。(2) 不常见: 肝炎、血乳酸脱氢酶升高。(3) 未知频率: 肝毒性、肝肿大、黄疸、非结合型胆红素升高。

9. 胃肠道 (1) 常见: 食欲、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹部不适、便秘、消化不良、肠胃气胀、血淀粉酶升高、血脂脂肪酶升高。(2) 不常见: 胃肠出血、胃食管反流、肠胃炎、胰腺炎、口炎、口干、口腔溃瘍、食欲下降、食欲增加、腹胀、黑粪症。(3) 未知频率: 十二指肠溃疡、胃溃疡、食管炎、不完全性肠梗阻。
10. 血液 (1) 常见: 贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热、全血细胞减少。(2) 未知频率: 败血症、血栓形成、血小板增多、白细胞增多。
11. 皮肤 (1) 常见: 湿疹、荨麻疹、红斑、皮肤干燥、瘙痒。(2) 未知频率: 剥脱性皮炎、淤点、淤斑、结节性红斑、皮肤溃疡、光敏性。
12. 眼 (1) 不常见: 结膜炎、眼刺激、干眼症、视力下降、眶周水肿、眼视物。(2) 未知频率: 眼肿胀、眼睑炎、眼痛、复视、视物模糊、失明、视神经盘水肿。
13. 耳 (1) 常见: 眩晕。(2) 未知频率: 听力受损、耳痛。
14. 其他 (1) 常见: 脱发、发热、寒战、夜间盗汗、多汗、面红、面部水肿、重力性水肿、外周水肿、胸痛、背痛、关节痛、肢体痛、流感样病、体质量降低、体质量增加、发音困难、疲乏、虚弱、不适。(2) 不常见: 面部肿胀、脱水、颅内出血、鼻出血、血肿。(3) 未知频率: 腹膜后出血、呕血、出血性休克、脑水肿、念珠菌病、单纯性疱疹、肺动脉高压。

### 【药物相互作用】

#### 药物-药物相互作用

1. 与细胞色素 P<sub>450</sub> 3A4 (CYP 3A4) 强效抑制药 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、阿扎那韦、雷地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、泰利霉素、克拉霉素、奈法唑酮) 合用, 可使本药的血药浓度明显增加, 其作用机制为以上药物可抑制本药经 CYP 3A4 介导代谢, 故应避免合用, 如必须使用以上药物, 建议中断本药的治疗, 否则应密切监测 QT 间期延长情况。
2. 本药为一种转运蛋白 P-糖蛋白 (Pgp) 的底物, 与 Pgp 抑制药合用, 可能使本药的血药浓度升高, 故合用应谨慎。
3. 体外试验表明, 本药为一种 CYP 3A4、CYP 2C8、CYP 2C9、CYP 2D6、UGT 1A1 酶竞争性抑制药, 有潜在增加由以上酶介导代谢的药物的血药浓度。如抑制由 CYP 3A4 介导的咪达唑仑的代谢, 可使咪达唑仑的血药浓度增加。故本药与以上药物合用应谨慎。因华法林由 CYP 2C9、CYP 3A4 介导代谢, 故应避免使用华法林。
4. 与 Pgp 的底物类药物合用, 可能使此类药物的血药浓度升高, 其作用机制为本药可抑制人类 Pgp, 故两者合用应谨慎。
5. 与可使 QT 间期延长的药物合用, 可使 QT 间期延长的风险增加, 应避免合用, 如必须使用这类药, 建议中断本药的治疗, 否则应密切监测 QT 间期延长情况。
6. 与 CYP 3A4 强效诱导药 (如利福平、利福布丁、利福喷汀、地塞米松、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥) 合用, 可使本药的血药浓度明显降低, 其作用机制为以上药物可诱导本药经 CYP 3A4 介导代谢, 如必须使用以上药物, 则可能需要增加本药的剂量。圣约翰草也为 CYP 3A4 诱导药, 本药应避免与其合用。
7. 体外研究表明, 本药可诱导 CYP 2B6、CYP 2C8、CYP 2C9, 故有潜在降低由以上酶介导代谢的药物的血药浓度。

**药物-食物相互作用**

1. 进食可提高本药的生物利用度。进食时不应服药, 用药前至少 2 小时和用药后至少 1 小时不应进食。
2. 葡萄柚汁制品可使本药的血液浓度增加, 故应避免使用已知可抑制 CYP 3A4 的葡萄柚汁制品, 如必须使用此类制品, 建议中断本药的治疗。

**【给药说明】**

1. 由于本药胶囊含糖, 故不推荐用于有罕见的遗传性半乳糖不耐症、严重乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良患者。
2. 用药前应先纠正水电解质异常。
3. 骨髓抑制一般有可逆性, 常通过暂停用药或减量来处理。
4. 尚无用药过量的报道。如出现用药过量, 应进行观察, 并给予适当的支持治疗。

**【用法与用量】**

[ 国外用法用量参考 ]

**成人****· 常规剂量**

· 口服给药 推荐剂量为一次 400mg, 一日 2 次。如果患者漏服本药, 不应再补服, 应继续服用下一次剂量。根据临床需要, 可与造血生长因子 (如促红细胞生成素或粒细胞集落刺激因子)、羟基脲或阿那格雷联用。用药期间应根据以下情况进行相应的剂量调整: (1)QT 间期延长的剂量调整: 如心电图 QT 间期大于 480 毫秒应停药, 检查血钾和血镁水平, 如在正常值低限以下, 应以补充的方式纠正。

如果 QT 间期恢复到小于 450 毫秒, 以先前的剂量继续给药 2 周, 如 2 周后 QT 间期为 450-480 毫秒, 将剂量降至一次 400mg, 一日 1 次, 此后如 QT 间期恢复到大于 480 毫秒, 应停药。每次剂量调整后 7 日应重复检查心电图。(2)血小板减少、中性粒细胞减少的剂量调整: 如中性粒细胞计数小于  $1.0 \times 10^9/L$  和 (或) 血小板计数小于  $50 \times 10^9/L$  应停药, 监测血细胞计数。如中性粒细胞计数大于  $1.0 \times 10^9/L$  且血小板计数大于  $50 \times 10^9/L$ , 以先前的剂量继续给药 2 周, 如持续 2 周以上血细胞计数仍低, 将剂量降至一次 400mg, 一日 1 次。(3)选择性非血液学实验室异常的剂量调整: ①如脂肪酶或淀粉酶升高大于等于 3 级应停药, 监测脂肪酶或淀粉酶, 如脂肪酶或淀粉酶恢复到小于等于 1 级, 继续以一次 400mg, 一日 1 次治疗。②如胆红素升高大于等于 3 级应停药, 监测胆红素, 如胆红素恢复到小于等于 1 级, 继续以一次 400mg, 一日 1 次治疗。③如肝氨基转移酶升高大于等于 3 级应停药, 监测氨基转移酶, 如氨基转移酶恢复到小于等于 1 级, 继续以一次 400mg, 一日 1 次治疗。④其他非血液学毒性: 如出现其他临床有意义的中度或重度非血液学毒性应停药, 待毒性消除后继续以一次 400mg, 一日 1 次治疗。如临床适宜, 应考虑将剂量回升到一次 400mg, 一日 2 次。

**【制剂与规格】**

尼洛替尼胶囊 200mg。贮藏: 于 25℃ 保存, 允许范围为 15-30℃。

## 03

### 心血管系统药

### CARDIOVASCULAR SYSTEM AGENTS

### 03b. 抗心律失常药 ANTIARRHYTHMICS

#### 胺碘酮 Amiodarone

#### 【其他名称】

安纯酮、安律酮、安托美、胺碘达隆、可达隆、时刻、威力调心灵、盐酸胺碘酮、盐酸乙胺碘、乙胺碘呋酮、乙碘酮、Amiodarone Hydrochloride、Amiodaronum、Ancoron、Angiodarone、Angoron、Atlansil、Cordarex、Cordarone、Leurquin、Miodaron、Ritmocardyl、Rythmarone、Sedacoron、Trangorex。

#### 【临床应用】

1. 口服适用于：(1) 危及生命的阵发性室性心动过速及室颤动的预防。(2) 也可用于其他药物治疗无效的阵发性室上性心动过速、阵发性心房扑动、心房颤动 (包括合并预激综合征者)，以及持续心房颤动、心房扑动电转复律后的维持治疗。  
2. 静脉滴注适用于利多卡因治疗无效的室性心动过速和急诊控制心房颤动、心房扑动的心室率。

#### 【药理】

##### 药理学

本药常用其盐酸盐，属于Ⅲ类抗心律失常药，同时还具有轻度非竞争性的 $\alpha$ 及 $\beta$ 肾上腺素受体阻滞功能，以及轻度Ⅰ类和Ⅳ类抗心律失常特性。

本药通过阻滞钠通道减慢室内传导；通过阻断 $\beta$ 肾上腺素受体、阻滞钙离子通道减慢心率和房室结传导；通过抑制钾通道延长心房、心室的复极。其主要电生理效应是延长所有心肌组织包括窦房结、心房肌、房室结、希氏束、浦氏纤维以及心室肌的动作电位时间、复极时间和不应期，有利于消除折返，因此能有效地治疗多种室性和室上性心律失常。但由于其毒性反应，目前仅在其他抗心律失常药无效或不能耐受时，用于可危及生命的或血流动力学不稳定的心律失常。

此外，本药对冠状动脉及周围血管有直接扩张作用，也有微弱的负性肌力作用，但通常不抑制左室功能 (因可被其强大的扩血管作用抵消)。本药还具有有一定的抗心绞痛作用。由于其化学结构与甲状腺素类似，可影响甲状腺素代谢。

##### 药动学

本药口服吸收迟缓且不规则，生物利用度约 50%。口服后 3~7 小时达血药峰浓度，约 1 个月可达稳态血药浓度 (0.92~3.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )，4~5 天开始起效，5~7 日达最大作用，停药后作用可持续 8~10 日，偶可持续达 45 日。静脉注射后 5 分钟起效，停药可持续 20 分钟至 4 小时。在血浆中本药 62.1% 与白蛋白结合，33.5% 可能与 $\beta$ 脂蛋白结合。表观分布容积约为 60L/kg，主要分布于脂肪组织和含脂肪丰富的器官，其次为心、肾、肺、肝及淋巴结，而脑、甲状腺及肌肉最低。主要在肝内代谢为去乙基胺碘酮。单次口服 800mg 时半衰期为 4.6 小时 (组织中摄取)，长期服药半衰期为 13~30 日，终末血浆消除半衰期可达 40~55 日，停药半年后仍可测出血药浓度。原药在尿中未能测到，尿中排碘量占总含碘量的 5%，其余的碘经肠肝循环从粪便中排出。血液透析不能清除本药。

##### 遗传与生殖毒性

大鼠实验已证实本药对胎仔有毒性作用。有孕妇用药后引起胎儿先天性甲状腺肿、甲状腺功能亢进或甲状腺功能低下的报道。

#### 【注意事项】

1. 特别警示 本药有潜在的致命性毒性 (包括肺毒性、肝毒性、心毒性)，故仅用于危及生命的心律失常。

2. 交叉过敏 对碘过敏者对本药也可能过敏。

3. 禁忌症 (1) 对本药或碘过敏者。(2) II 或 III 度房室传导阻滞、双束支传导阻滞 (除非已安置起搏器) 者。(3) 心动过缓引起晕厥者。(4) 心脏明显扩大患者。(5) 严重窦房结功能异常或未安置人工起搏器的病态窦房结综合征 (因有窦性停搏的危险) 患者。(6) 循环衰竭、严重动脉性低血压患者。(7) 各种原因引起的弥漫性肺间质纤维化患者。(8) 甲状腺功能不全或有既往史者。(9) 心性休克者 (国外资料)。(10) 孕妇。(11) 哺乳妇女。

4. 慎用 (1) 窦性心动过缓者。(2) QT 期间延长综合征患者。(3) 低血压患者。(4) 肝功能不全者。(5) 肺功能不全者。(6) 严重充血性心力衰竭者。(7) 急性心肌梗死者 (特别是静脉给药应慎用) (国外资料)。(8) 电解质紊乱者 (如低钾、低镁) (国外资料)。(9) 甲状腺疾病患者 (国外资料)。

5. 药物对儿童的影响 在儿童中应用的安全性和有效性尚不确定。

6. 药物对妊娠的影响 本药可通过胎盘进入胎儿体内，新生儿血中原药及代谢物浓度为母体的 25%。临床上有孕妇用药后引起胎儿先天性甲状腺肿、甲状腺功能亢进或甲状腺功能低下的报道。由于其对胎儿甲状腺的影响，孕妇禁用本药 (除非有特殊情况)。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 D 级。

7. 药物对哺乳的影响 本药及代谢物可从乳汁中分泌，哺乳妇女禁用。

8. 用药前后及用药时应当检查或监测 用药期间应注意随访检查：(1) 血压。(2) 心电图，口服时应特别注意 QT 间期。(3) 肝功能。(4) 甲状腺功能，包括三碘甲状腺原氨酸 ( $T_3$ )、血清甲状腺素 ( $T_4$ ) 及促甲状腺素 (TSH)，每 3~6 个月 1 次。(5) 肺功能、胸部 X 线片，每 6~12 个月 1 次。(6) 眼科检查。

#### 【不良反应】

1. 心血管系统 较其他抗心律失常药少。由于本药对窦房结和房室结的抑制，常见窦性心动过缓，一过性窦性停搏或窦房阻滞 (阿托品不能对抗此反应)。也可出现各种房室传导阻滞或加重原有传导阻滞。本药有促心律失常作用，可发生多形性室性心动过速或尖端扭转型室性心动过速，特别是长期大剂量服用和伴低钾血症时易于发生。静脉注射可出现低血压。出现心脏扩大 (尤其是心脏病) 的患者甚至可发生猝死。使用本药者，心电图可出现 PR 间期和 QT 间期延长，T 波减低伴增宽及双向，多数有 U 波。

2. 内分泌系统 甲状腺功能异常为长期服药的严重并发症，发生率为 2%~4%，与本药在体内脱碘和碘的释放有关，也可能是药物直接作用所致。(1) 甲状腺功能亢进 (约 2%) 可发生在用药期间或停药后，除突眼征外可出现典型的甲状腺功能亢进征象，也可出现新的心律失常。甲状腺功能检查  $T_3$ 、 $T_4$  均增高，TSH 下降。停药数周至数月可完全消失，少数患者需用抗甲状腺药、普萘洛尔或肾上腺皮质激素

素治疗。(2) 甲状腺功能低下 (1%~4%) 老年人较多见, 可出现典型的甲状腺功能低下征象, 甲状腺功能检查 TSH 下降。停药后数月可消退, 但黏液性水肿可遗留不消, 必要时可用甲状腺素治疗。

3. 呼吸系统 主要引起过敏性肺炎、肺间质或肺泡纤维性肺炎。临床表现为气短、干咳及胸痛等, 更多为无症状者。实验室检查可发现肺泡及间质有泡沫样巨噬细胞及 II 型肺泡上皮细胞增生, 并有成纤维细胞、胶原细胞、少数淋巴细及中性粒细胞; 另外可观察到小支气管腔闭塞。还可出现限制性肺功能改变及白细胞增高。该反应可能与本药与磷脂相结合, 抑制酶降解而使大量磷脂在肺内堆积所致。需早期发现、及时停药并用肾上腺皮质激素治疗。

4. 中枢神经系统 少见震颤、共济失调、近端肌无力、周围神经病、颅内压升高、运动障碍和锥体外系体征等, 与剂量及疗程有关。一般停药或减量后可逐渐消退, 但周围神经病 (多见于服药 1 年以上者) 不易消退。

5. 肝脏 可见肝炎或脂肪浸润、氨基转移酶增高, 与疗程和剂量有关。

6. 胃肠道 可引起便秘, 少数患者可出现恶心、胃肠不适、食欲缺乏。

7. 眼 服药 3 个月以上者在角膜中及基底层下 1/3 有黄棕色碘微粒沉着, 与疗程及剂量有关。这种沉着物偶可影响视力, 但无永久性损害, 减量或用 1% 甲纤维素滴眼后可消失。少数患者可有光晕, 停药或减药即可消失。

8. 皮肤 长期用药可出现皮肤光敏感, 与疗程及剂量有关。也可出现皮肤石板蓝样色素沉着, 停药后较长时间 (1~2 年) 才渐退。还可出现过敏性皮疹, 停药后消退较快。

9. 其他 偶见低血钙及血清肌酸酐升高。静脉用药时局部刺激可引起静脉炎。使用本药的患者进行全身麻醉时可能发生严重并发症, 表现为: 对阿托品无反应的心动过缓、低血压、传导异常、心排血量下降; 个别患者外科手术后立即出现严重的呼吸道并发症 (如成人呼吸窘迫综合征、肺水肿), 此反应可能与高血氧浓度有关。

## 【药物相互作用】

### 药物-药物相互作用

1. 本药可增强其他抗心律失常药对心脏的作用。可增加血浆中奎尼丁、阿普林定、普鲁卡因胺、氟卡尼及胺妥英钠的浓度。与 Ia 类药及美西律合用可加重 QT 间期延长, 极少数患者可致尖端扭转型室性心动过速, 故应特别慎重。从加用本药起, 原抗心律失常药的剂量应减少 30%~50%, 并逐渐停药, 如必须合用则通常推荐剂量减少一半。

2. 与 β-肾上腺素受体阻断药或钙通道阻滞药合用, 可加重对窦房结、房室结和心肌收缩力的抑制, 使窦性心动过缓、窦性停搏及房室传导阻滞加重, 病情恶化。若发生则本药或前两类药应减量, 但最好不要联合用药。

3. 与其他延长 QT 间期的药物 (如吩噻嗪、三环类抗抑郁药和索他洛尔等) 合用时, 使 QT 间期进一步延长, 增加心律失常的危险。

4. 与长春胺、舒托必利、红霉素 (静脉注射)、喷他胍合用, 致尖端扭转型室性心动过速的危险性增加, 故禁止合用。

5. 与刺激性泻药合用可引起尖端扭转型室性心动过速, 不宜合用。应改用其他类型的泻药。

6. 与排钾利尿药合用, 可增加低血钾所致的心律失常的危险。

7. 与糖皮质激素、盐皮质激素、替可克肽、两性霉素 B (静脉注射) 合用, 可致低钾血症, 不宜合用。

8. 本药可增高地高辛或其他洋地黄制剂的血药浓度, 甚至达中毒水平。同时本药也可增强洋地黄类

药对窦房结及房室结的抑制作用。开始用本药时, 洋地黄类药物应停药或剂量减少 50%, 并应仔细监测其血药浓度。

9. 本药可增强华法林的抗凝作用, 该作用可自加用本药后的 4~6 日持续至停药后数周或数月。合用时应将口服抗凝药剂量减少 1/3~1/2, 并密切监测凝血酶原时间。

10. 本药与辛伐他汀合用有导致罕见的横纹肌溶解的风险, 并可引起肾衰竭或死亡。风险的发生率与剂量相关, 合用时辛伐他汀的剂量不宜超过一日 20mg。

11. 本药可增强光敏性药物的作用。

12. 本药可减少环孢素的清除, 使其血药浓度升高, 合用时应调整剂量。

13. 与单胺氧化酶抑制剂合用可使本药代谢减慢。

14. 本药可抑制甲状腺摄取放射性核素 <sup>123</sup>I、<sup>131</sup>I 及 <sup>99m</sup>Tc。

## 【给药说明】

1. 由于本药潜在的毒性作用, 因此不用于治疗无生命威胁的心律失常, 如房性、室性期前收缩等。对于心肌梗死后无症状或轻微症状的非致命性室性心律失常, 本药可增加患者死亡率。

2. 本药口服的起效及消除均缓慢, 不宜为获得疗效而在短期内使用过大剂量。日剂量大于 1g 时, 应分次服用, 并在进食时服药。

3. 由于存在血流动力学方面的危险 (严重低血压、循环衰竭), 一般情况下不建议静脉注射。在可能的情况下应尽量采用静脉滴注。静脉注射只有在紧急情况下而交替治疗无效时采用, 治疗必须在持续心电图监护下进行, 第 1 次静脉注射后 15 分钟内不得重复注射。静脉给药须采用中心静脉输液泵, 若药液浓度大于 2mg/mL 时应采用定量导管给药。

4. 配伍禁忌: 本药不得在同一注射器内与其他制剂混合。

5. 注射液的配制: 本药稀释时只能用 5% 葡萄糖溶液, 禁用生理盐水稀释。

6. 负荷量给药法可缩短从开始服药至显效的间期。如不用负荷量平均需 18 日显效, 而给予负荷量后只需 5~10 日。可采用单静注负荷和口服负荷法, 或静注加口服负荷, 但单口服负荷好, 更能缩短显效间期、减少累积量。

7. 多数不良反应与疗程及剂量有关, 需长期服药者应尽可能使用最小有效维持量, 并定期随诊。

8. 用药期间可出现房室传导阻滞或原有传导阻滞加重, 若发生该情况而又必须用药者, 可安置永久性心脏起搏器。

9. 出现静息时宜用氯化钠注射液或注射用水稀释, 每次静脉注射完后在原位注射少量氯化钠注射液可减轻刺激, 或采用中心静脉给药。若出现心血管系统严重不良反应, 应停药, 纠正电解质紊乱, 可给予升压药、异丙肾上腺素、碳酸氢钠 (或乳酸钠) 或起搏器治疗。发展为心室颤动时可用直流电复律。10. 本药不良反应长, 故停药后换用其他抗心律失常药时应注意药物间的相互作用。

## 【用法与用量】

成人

· 常规剂量

· 口服给药

1. 室上性心律失常: 一日 400~600mg, 分 2~3 次服用, 1~2 周后根据需要改为一日 200~400mg 维持。部分患者可减至一日 200mg, 每周服用 5 日, 或更小剂量维持。

2. 严重室性心律失常: 一日 600~1200mg, 分 3 次服用, 1~2 周后根据需要改为一日 200~600mg 维持。

· 静脉注射 剂量为 5mg/kg, 任何情况下注射时间不得少于 3 分钟。

· 静脉滴注

1. 负荷剂量: 通常剂量为 5mg/kg, 加入 5% 葡萄糖溶液 250mL 中, 于 20 分钟至 2 小时内静脉滴注, 24 小时可重复 2~3 次, 滴注的速度应根据反应的效果随时调整。疗效在最初的几分钟内即可出现, 然后逐渐减弱, 因此需开放一条输液通道维持。

2. 维持剂量: 一日 10~20mg/kg (通常为一日 600~800mg, 可增至一日 1 200mg) 加入 5% 葡萄糖 250mL 中, 维持数日, 从静脉滴注的第 1 日起同时给予口服治疗。

[国外用法用量参考]

成人

· 常规剂量

· 口服给药

1. 室上性心律失常: (1) 室上性心动过速: 起始剂量为一日 600~1 200mg, 治疗 1~2 周, 在 1~3 周内剂量逐渐减至一日 400~600mg, 病情稳定后调整至最小有效维持量, 一般为一日 200mg。(2) 心房颤动: 本药可有效地将各种类型的心房颤动转为窦性心律。开始静脉给予 300mg 在 1 小时内输入, 然后给予 20mg/kg 滴注 24 小时, 再改为口服, 一日 600mg, 治疗 1 周, 最后调整为一日 400mg。(3) 围手术期心律失常预防: 术前先给予 15mg/kg 静脉滴注 24 小时, 再转为口服, 一次 200mg, 一日 3 次, 治疗 5 日, 可降低冠状动脉外科手术患者术后发生室上性心动过速的危险。

2. 室性心律失常: 负荷量为一日 800~1 600mg, 治疗 1~3 周或更长时间, 然后逐渐减为维持量, 维持量一般不超过一日 400mg。如果维持量不能有效控制, 可加用其他抗心律失常药, 效果优于单独增加本药的剂量。

3. 由静脉给药转为口服给药: 若从一日 720mg 的静脉剂量转为口服, 建议口服用量如下: 如静脉用药时间不到 1 周者, 建议口服初始剂量为一日 800~1 600mg, 1~3 周者, 一日 600~800mg, 超过 3 周者, 为一日 400mg。

· 静脉给药

1. 室上性心律失常: 3~5 分钟内静脉注射本药 5mg/kg 能有效地终止室上性心动过速, 包括伴有快速心室率的心房性或新出现的心房颤动。围手术期给予小剂量本药可明显地降低冠状动脉搭桥术后心房颤动的发生率、减慢心室率和缩短心房颤动的持续时间。

2. 室性心律失常: 在第 1 个 24 小时内静脉滴注 1g, 具体用法如下: (1) 将本药 150mg 溶于 5% 葡萄糖溶

液 100mL 中, 按 15mg/min 的速度静脉注射, 注射时间不短于 10 分钟。(2) 接下来将 900mg 溶于 5% 葡萄糖溶液 500mL 中, 以 1mg/min 的速度在 6 小时内缓慢滴入 360mg。(3) 剩下的 540mg 以 0.5mg/min 的速度在 18 小时内滴入。(4) 24 小时以后, 推荐给予维持量: 在 24 小时内给予 720mg, 滴速为 0.5mg/min。(5) 如果突然发作心室颤动或室性心动过速, 可额外注射 150mg, 注射时间在 10 分钟以上。

· 口服/静脉负荷给药 对于慢性难治性室性心律失常患者, 采用本药口服/静脉负荷给药优于单用口服负荷量, 原因可能是口服的生物利用度较低。常用方法为: 先静脉给予本药 5mg/kg, 滴注 30 分钟。然后按一日 800mg 口服, 共 7 日, 再按一日 600mg 口服 3 日, 最后根据临床表现给予维持剂量一日 200~400mg。静脉给予负荷量能较早地实现组织分布, 这样能缩短起效时间, 较快地控制心律失常, 且在心律失常得到控制时体内胺碘酮蓄积小于单用口服负荷量。QT 间期延长是本药出现抗心律失常治疗作用的标志, 建议给予负荷量直到 QT 间期延长 10%~15%, 以后的剂量可根据维持该百分比值来确定。

· 肾功能不全时剂量

本药只有少量以代谢物形式从尿中排出, 肾衰竭患者无需调整剂量。

· 肝功能不全时剂量

由于药物在肝脏广泛代谢, 肝功能不全时应调整剂量。

儿童

· 常规剂量 本药在儿童中应用的安全性和有效性尚不明确, 不推荐儿童使用。以下用法仅供参考。

· 口服给药 出生 1 周至 15 岁的儿童治疗室上性心律失常及室性心律失常时, 开始用量为一日 2.7~34mg/kg, 剂量范围变化较大。治疗 7~14 日后, 给予维持量一日 2.5~10mg/kg。1 岁以下婴儿需要的维持量可能更高, 平均为一日 15mg/kg。

【制剂与规格】

盐酸胺碘酮片 (1)100mg。(2)200mg。贮法: 避光、密封保存。

盐酸胺碘酮胶囊 (1)100mg。(2)200mg。贮法: 避光、阴凉干燥处密封保存。

盐酸胺碘酮注射液 (1)2mL:150mg。(2)3mL:150mg。贮法: 避光, 阴凉干燥处密封保存。

注射用盐酸胺碘酮 150mg。贮法: 避光、密封保存。

03c. 降血压药 HYPOTENSIVES

β 肾上腺素受体阻滞药 BETAADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS

普萘洛尔  
Propranolol

【其他名称】

百尔洛、恩特来、杭达来、抗达来、蔡心安、蔡氧丙醇胺、普乐欣、普苏欣、心得安、星泰、盐酸普萘洛尔、Angilol、Angiolol、Avlocardyl、Beta-Timetol、Cardinol、Dexpropranolol Hydrochloride、Duranol、Elanol、Inderal、Inoeral、Propranolol、Propranolol Hydrochloride、Propranololum、Proparsylate。

【临床应用】

1. 用于高血压, 作为第一线用药, 可单独或与其他降压药联合应用。  
2. 心律失常。用于纠正快速性室上性心律失常、室性心律失常, 洋地黄中毒及麻醉时引起的心律失常,

特别是由于循环儿茶酚胺水平增高或心脏对儿茶酚胺的敏感性增高引起的心律失常。另外钨剂中毒引起的心律失常, 在其他药物无效时可试用本药。

3. 用于心绞痛。常与硝酸酯类药物合用, 可增高疗效及减少不良反应的发生。

4. 作为心肌梗死二级预防用药, 可降低患者的心血管病死率。

5. 用于肥厚型心肌病、主动脉瓣下狭窄 (国外资料)。可降低流出道压差, 减轻心绞痛、心悸与昏厥等症状。

6. 用于嗜铬细胞瘤。

7. 用于甲状腺毒性亢进: (1) 甲状腺次全切除术前准备。(2) 病情较重的甲亢患者在抗甲状腺药物或放射性碘治疗尚未奏效前用以控制症状。(3)

- 甲状腺危象或危及生命。  
 8. 用于左房室瓣脱垂综合征。  
 9. 用于偏头痛、神经痛和原发性震颤。  
 10. 肝硬化的患者食管静脉曲张破裂所致消化道出血的早期预防及治疗 (国外资料)。

### 【药理】

#### 药效学

本药为非选择性 β-肾上腺素受体阻断药, 有膜稳定性, 而无内在拟交感活性。

抗高血压的机制目前尚未完全阐明, 可能通过以下几个方面发挥降压作用: (1) 阻断心脏 β<sub>1</sub> 受体, 降低心排血量; (2) 抑制肾素释放, 降低血浆肾素浓度; (3) 阻断中枢 β<sub>2</sub> 受体, 降低外周交感神经活性; (4) 减少去甲肾上腺素释放以及促进前列环素生成。

本药能阻止儿茶酚胺对窦房结、心房起搏点及浦肯野纤维 4 期自发除极, 从而降低自律性。还能通过增加 K<sup>+</sup> 外流、抑制 Na<sup>+</sup> 内流而发挥膜稳定作用, 减慢房室结及浦肯野纤维的传导速度, 因而临床可用于治疗心律失常。

本药通过阻滞 β<sub>2</sub> 受体, 使心肌收缩力下降、收缩速度减慢; 并通过减慢传导速度, 使心脏对运动或应激的反应减弱, 从而降低心肌耗氧、增加患者运动耐量, 可有效治疗心绞痛。

本药能拮抗儿茶酚胺的效应, 也用于治疗嗜铬细胞瘤及甲状腺功能亢进。甲亢的许多症状是 β 肾上腺素受体活性过高引起。应用本药后, 甲亢症状可得到控制, 甲状腺激素的分泌并不减少, 但外周组织中甲状腺素 (T<sub>4</sub>)、三碘甲状腺原氨酸 (T<sub>3</sub>) 的转变减少, β<sub>1</sub> 和 β<sub>2</sub> 受体的活动均处于抑制状态。

本药抗偏头痛的机制尚不明确。治疗震颤的机制可能与 β<sub>2</sub> 受体有关, 也可能是中枢作用的结果。

#### 药动学

口服后吸收较完全, 吸收率约 90%。1~1.5 小时达血药峰浓度 (缓释片为 6.6 小时), 但进入全身循环前即有大量被肝代谢而失活, 生物利用度为 30%。血浆蛋白结合率 93%, 药物与血浆蛋白的结合能力受遗传控制, 并具有立体选择性, 其活性异构体左旋普萘洛尔主要与 α<sub>1</sub> 酸性糖蛋白结合。中国人血浆 α<sub>1</sub> 酸性糖蛋白水平较低, 因而中国人对本药更敏感。其具有亲脂性, 能透过血-脑脊液屏障而产生中枢反应, 也可进入胎盘, 分布容积约为 6L/kg。本药在肝脏广泛代谢, 甲亢患者药物代谢及机体清除率增加。口服半衰期为 3.5~6 小时, 静脉注射为 2~3 小时, 经肾脏排泄, 包括大部分代谢产物及小部分 (不到 1%) 原形。本药可经乳汁分泌少量。不能经透析清除。

#### 遗传与生殖毒性

目前未见致畸的报道, 有报道妊娠高血压者用药后可致宫内胎儿发育迟缓、分娩无力, 造成难产。新生儿可产生低血压、低血糖、呼吸抑制及心率减慢。

### 【注意事项】

1. **特别警示** 有报道, 伴有心脏绞痛的患者突然停用本药, 可出现心绞痛加剧, 部分患者甚至出现心肌梗死。故计划停药时, 至少应在数周内逐渐减量。如果中止治疗后心绞痛加剧, 通常建议重新用药, 同时采取其他适当措施处理不稳定心绞痛。因为冠状动脉疾病未被诊断, 有隐匿性动脉粥样硬化性心脏病风险的患者在使用本药治疗其他适应证时, 应谨慎遵循以上建议。

2. **禁忌证** (1) 对本药过敏者 (国外资料)。(2) 支气管哮喘、慢性阻塞性支气管炎以及有支气管痉挛史的病史者。(3) 心源性休克患者。(4) II~IV 度房室传导阻滞者。(5) 严重或急性心力衰竭患者。(6) 窦性心动过缓以及病窦综合征患者。(7) 低血压患者 (国外资料)。(8) 代谢性酸中毒患者。(9) 长期禁食

后的患者。

3. **慎用** (1) 有过敏史者。(2) 充血性心力衰竭患者。(3) I 度房室传导阻滞者 (国外资料)。(4) 糖尿病患者。(5) 肺气肿或非过敏性支气管炎患者。(6) 肝功能不全者。(7) 甲状腺功能低下者。(8) 雷诺综合征或其他周围血管疾病患者。(9) 肾功能减退者。(10) 麻醉或手术患者 (国外资料)。

4. **药物对儿童的影响** 若根据体质量计算儿童用量, 本药血药浓度治疗范围与成人相似。但是按体表面积计算的儿童用量, 本药血药浓度治疗范围高于成人。有报道认为, 先天性愚型患者服用本药时, 血药浓度升高, 从而提高生物利用度。

5. **药物对妊娠的影响** 目前未见致畸的报道, 但本药可透过胎盘进入胎儿体内, 有报道妊娠高血压者用药后可致宫内胎儿发育迟缓、分娩无力, 造成难产。新生儿可产生低血压、低血糖、呼吸抑制及心率减慢。尽管也有报道对母亲及胎儿均无影响, 但须慎用, 不宜作为在妊娠期间中治疗高血压的首选药物, 在其他药物无效或无其他药物可供选择时才使用。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 C 级。

6. **药物对哺乳的影响** 本药可少量混入乳汁, 哺乳期妇女慎用。

7. **药物对检验值或诊断的影响** 肾功能不全时本药的代谢产物可蓄积血中, 干扰测定血清胆红素的重氮反应, 可出现假阳性。

8. **用药前后及用药时应当检查或监测** 用药过程中应定期检查血常规、血压、心功能、肝功能、肾功能。糖尿病患者应定期检查血糖。

### 【不良反应】

1. 心血管系统 诱发或加重充血性心力衰竭是本药最常见的不良反应。较常见轻度心动过速, 少见心动过缓、高血压 (此时应停药)。

2. 精神神经系统 可见眩晕、头痛 (低血压所致)、头痛、意识模糊 (特别是老年人)、感觉异常、幻觉、抑郁、焦虑、注意力分散、反应迟钝、倦怠、嗜睡、失眠、多梦等。

3. 代谢/内分泌系统 可见血糖降低, 而糖尿病患者可能出现血糖增高。极少见发热。

4. 呼吸系统 少见支气管痉挛及呼吸困难。

5. 消化系统 可见恶心、呕吐、腹胀、腹泻、便秘、咽痛、口干。

6. 皮肤 可见皮肤干燥、皮疹。

7. 眼 可见眼干。

8. 其他 可见血中尿素氮、脂蛋白、肌酐、钾、三酰甘油、尿酸等增高, 少见出血倾向 (血小板减少)。此外, 本药还可引起雷诺综合征样四肢冰冷、指 (趾) 麻木等。

### 【国外不良反应参考】

1. 心血管系统 可引起严重的心动过缓伴眩晕和晕厥。心电图可出现 PR 间期轻度延长, QT 间期轻度缩短, 也可引起房室传导阻滞。大剂量或长期应用可出现反应性高血压。无症状性周围动脉病患者使用本药偶可诱发间歇性跛行。有报道个别老年患者口服小剂量后出现休克, 表现为大汗、肢体冰冷、意识混乱、尿失、紫绀、心动过速、呼吸急促、低血压和循环衰竭。某些心绞痛患者突然停药后可引起心绞痛发作频率和严重性显著增加, 甚至导致严重的心血管事件 (如心肌梗死、心律失常或猝死)。高血压患者突然停药可出现高血压反跳。

2. 精神神经系统 可引起抑郁症 (有精神疾病史患者更易发生), 表现为注意力集中困难、冷漠、倦怠、回避社交、食欲缺乏、兴奋、失眠、噩梦、哭泣以及自杀倾向等。也可引起精神病, 主要表现为不安、激动、意识模糊、定向力障碍、共济失调、类偏执狂妄想、人格改变、幻听、幻视、幻嗅、触觉幻觉等,

其中幻觉较常见。其他还可引起嗜睡、失眠、噩梦、感觉异常或认知功能障碍。此外,有本药急性中毒引起强直阵挛性癫痫发作的个案报道。个别患者长期用药可出现腕管综合征。

3. 代谢/内分泌系统 (1) 对甲状腺的影响: 有报道, 数例无甲状腺病史患者用药后出现甲状腺功能亢进, 停药或减量后表现出格雷夫斯病的典型症状, 如心悸、突眼、神经过敏、出汗。有报道甲状腺功能亢进患者首次服药后出现甲状腺功能亢进, 但也有报道出现  $T_3$  水平下降 (甲状腺功能降低)、 $T_4$  水平升高。(2) 对甲状旁腺的影响: 原发性以及继发甲状旁腺功能亢进症患者用药后, 血清甲状旁腺素 PTH 水平降低。但也有不引起改变的报道。(3) 对血糖调节的影响: 1 型糖尿病患者可出现低血糖或使低血糖持续时间延长, 全身症状加重。2 型糖尿病患者则较常见高血糖。(4) 多数研究显示非心脏选择性或无内在拟交感活性的  $\beta_1$ -肾上腺素受体阻断药可增高高三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 及总胆固醇 (TC) 浓度, 同时降低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 浓度。利尿药可加重本药对脂肪代谢的不良影响。(5) 其他: 可轻度升高血钾水平, 但体内总钾量不变。个别肝硬化患者出现血氨浓度上升。长期使用可能引起电解质紊乱。
4. 呼吸系统 可引起支气管痉挛、哮喘、呼吸困难。有嗜铬细胞瘤患者用药后发生肺水肿的个案报道。其他还可引起鼻腔水性分泌物增加, 可能是由鼻黏膜过敏反应引起。
5. 肌肉骨骼系统 极少数患者可出现四肢肌肉无力及肌强直。有报道可引起多发性关节炎, 长期用药 (2-5 年或更长) 患者可出现关节病。
6. 泌尿生殖系统 可引起阳痿。少见蛋白尿、少尿和间质性肾炎。本药可降低肾血流量和肾小球滤过率, 对肾功能正常者无明显临床意义, 但对潜在肾功能不全和 (或) 糖尿病的患者, 应注意监测肾功能。
7. 消化系统 常见腹泻, 同时可伴恶心、呕吐和食欲下降, 肠易激综合征患者更易出现消化不良和腹泻。还可引起口干、嘴唇溃疡、颊黏膜炎、黏膜白斑样改变。本药可与腹膜纤维化有关。此外, 本药有引起胃酸分泌减少的报道。个别肝硬化患者突然停药后可出现继发于食管静脉曲张破裂的急性胃肠道出血。
8. 血液 有引起粒细胞缺乏、血小板减少的个案报道。
9. 皮肤 可见剥脱性皮炎、银屑病样皮疹、湿疹样皮炎、角化过度、指甲改变、瘙痒、荨麻疹和溃疡性苔藓样皮炎等, 少见脱发。也有引起接触性皮炎 (湿疹) 的报道。
10. 眼 少见结膜充血、泪液减少、视力下降和瞳孔散大, 停药后上述症状可缓解。
11. 其他 有过敏史的患者服用本药后, 可导致患者对过敏原 (如蜂毒) 的反应增高, 对肾上腺素治疗无效。

### 【药物相互作用】

#### 药物-药物相互作用

1. 与奎尼丁合用时, 后者半衰期不变, 但清除率明显降低, 血药峰值浓度明显增高, 此外, 奎尼丁可增强本药的生物利用度。如必须合用时, 应密切监测强心药, 必要时调整两者的用量。
2. 普罗帕酮可增加本药血药浓度, 引起卧位血压明显降低。如必须合用, 应仔细监测心功能, 特别是血压, 必要时调整本药用量。
3. 与二氢吡啶类钙通道阻滞药合用治疗心绞痛或高血压有效, 但也可引起严重的低血压或心力储备降低。合用时应仔细监测心功能, 尤其是对于左室功能受损、心律失常或主动脉狭窄的患者。
4. 地尔硫草可增强  $\beta_1$ -肾上腺素受体阻断药的作用,

对心功能正常的患者有利。但合用后也有报道引起低血压、左室衰竭和房室传导阻滞。因此, 两药合用时, 应密切监测心功能, 尤其是老年、左室衰竭、主动脉狭窄及两种药物的用量都较大时。

5. 屈臣氏可增加本药的生物利用度, 空腹服药多见, 而对本药缓释制剂的影响较小。
6. 右丙氧芬可增加本药发生低血压和心动过缓的危险。合用时应注意监测。
7. 利托那韦可增加本药的药药浓度及毒性反应。合用时应减小本药用量。
8. 齐留通可引起本药药药浓度明显升高。合用时应密切监护。
9. 西咪替丁可减少肝血流量和肝脏对本药的代谢, 使本药药药浓度增加。如需合用时, 应密切监测心功能 (如血压、心率), 必要时调整剂量。雷尼替丁虽可减少肝血流量, 但并不增加本药的药药浓度, 对接受本药治疗并需用  $H_2$  受体拮抗剂的患者, 雷尼替丁较西咪替丁更为适宜。
10. 甲氧氯普胺可增强胃肠蠕动, 加快本药吸收速度, 因而可提高本药的药药浓度。
11. 环丙沙星可增加本药药药浓度, 引起低血压和心动过缓。合用时应监测血压和心功能。
12. 呋塞米可提高本药的药药浓度, 合用可导致低血压、心悸徐缓。
13. 氟西汀可使本药药药浓度升高, 毒性增大, 故应监测本药的毒性反应, 必要时减少用量。
14. 与氯丙嗪合用, 后者通过抑制本药的代谢使肝内消除减少, 生物利用度增加。肝素哌嗪同样可改变本药的肝内首过代谢量而提高生物利用度。
15. 本药可减少利多卡因和阿替比林的肝脏清除, 使后者药药浓度提高。合用时应注意监测, 相应调整利多卡因和阿替比林的剂量。
16. 本药可使非去极化肌松药 (如氯化筒箭毒碱、戈拉碘铵等) 药效增强, 作用时间延长。
17. 本药可增加利扎曲坦的生物利用度。
18. 本药可增加丙米嗪的血药浓度。
19. 本药可延长溴西洋半衰期, 使其毒性增强。
20. 本药可抑制佐米曲坦代谢, 使其不良反应增加。
21. 本药可抑制硫利达嗪代谢, 增加后者毒性。由于可能引起严重心律失常, 因此严禁两药合用。
22. 与华法林合用, 可增加出血的危险性。
23. 与可卡因合用, 可增加血管阻力, 降低冠脉循环血流。
24. 本药可延长降血糖药物对胰岛素的作用, 故与降糖药合用时, 须调整后者的剂量, 并注意监测血糖, 或换用心脏选择性  $\beta_1$ -肾上腺素受体阻断药。
25. 本药与泛影酸盐类造影剂合用时, 应注意可能加重后者的类过敏反应。
26. 与胺碘酮合用可出现明显的心动过缓和窦性停搏。与丙吡胺、氟卡尼合用, 也可引起心动过缓。
27. 维拉帕米与本药均有直接的负性肌力和负性传导作用, 合用可引起低血压、心动过缓、充血性心力衰竭和传导障碍。在左室功能不全、主动脉狭窄或两药用量均大时危险性增加。因此, 两药合用时, 应密切监测心功能。对于传导异常的患者, 不能同时使用这两种药物, 在其中一种药物停用后 48 小时内不得静脉注射另一种药物。
28. 与咪贝地尔合用可引起低血压、心动过缓或心力储备降低。在开始  $\beta_1$ -肾上腺素受体阻断药治疗前应停用咪贝地尔 7-14 日。如必须合用的患者, 应监测心功能, 特别是老年、左室功能下降、心脏传导功能下降或主动脉狭窄的患者。
29. 目前虽然还没有苜蓿地尔、氟桂利嗪、利多氟嗪、加洛帕米、哌克昔林与本药发生相互作用的报道, 但这些药均能减弱心肌收缩、减慢房室传导, 从而引起血压降低、心动过缓或心力储备下降, 因

此, 如必须合用, 应监测心功能。特别是左室功能下降、心脏传导功能下降或主动脉狭窄的患者。

30. 与奥洛福林合用, 可引起低血压或高血压伴心动过缓。应密切监测患者的血压和心率。

31. 芬太尼麻醉时, 使用本药可引起严重的低血压。

32. 氟伐沙明可抑制本药代谢, 导致心动过缓(或)低血压。合用时建议开始剂量减小, 并监测心率及血压, 或换用心脏选择性 $\beta$ -肾上腺素受体阻断药。

33. 当归提取物可能抑制 $\beta$ -肾上腺素受体细胞色素 $P_{450}$ 酶的代谢, 如果合用, 应注意监测血压。

34. 与氢氯噻嗪合用, 可使血糖、三酰甘油及尿酸水平增高。糖尿病或高脂血症患者应避免两药合用。

35. 与地高辛合用可导致房室传导时间延长, 并且本药可使地高辛药浓度升高, 合用时应仔细监测心电图和地高辛药浓度, 并相应调整剂量。本药可增加洋地黄毒性的作用, 可发生房室传导阻滞而使心率减慢, 合用时需严密观察, 对已洋地黄化而心脏高度扩大、心率又较不平稳的患者忌用。

36. 可加重 $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药的首剂反应。除哌唑嗪外其他 $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药虽较少出现, 但与本药合用时仍需注意。

37. 本药与可乐定联合治疗时, 突然停用可乐定可使高血压加重。因此要撤可乐定时, 应先撤本药, 密切监测血压, 数日后逐步减停可乐定。与莫索尼定合用时, 如突然撤去莫索尼定也可引起高血压反应, 应予注意。

38. 与甲基多巴合用时, 极少数患者对内源性或外源性儿茶酚胺可出现异常的反应, 如高血压、心动过速或心律失常。

39. 与麦角胺、氢麦角胺、美西麦角合用, 由于血管收缩作用增强, 可引起外周缺血或高血压发作。应密切监测, 或换用心脏选择性 $\beta$ -肾上腺素受体阻断药。

40. 与利舍平合用, 可导致直立性低血压、心动过缓、头晕、晕厥。

41. 与单胺氧化酶抑制剂合用, 可致极度低血压。

42. 与肾上腺素、苯福林或拟交感胺类合用, 可引起显著高血压、心率过慢, 也可出现房室传导阻滞。

43. 与氟哌啶醇合用, 可导致低血压及心脏停搏。

44. 与甲状腺素合用可致 $T_1$ 浓度降低。

45. 抗酸药(如氢氧化铝凝胶)可降低本药生物利用度, 应尽量分开服用。

46. 考来替泊可减少本药吸收, 使本药疗效下降。如合用, 应分开服用, 必要时调整剂量。

47. 利福平、利福布汀可诱导肝脏细胞色素酶, 加快本药代谢, 降低疗效。如合用, 应增加本药剂量。

48. 苯巴比妥或戊巴比妥对肝脏微粒体酶系统有诱导作用, 可降低本药的药浓度、生物利用度和疗效。必须合用时应监测疗效, 必要时调整剂量, 或换用其他不依赖肝脏代谢的 $\beta$ -肾上腺素受体阻断药, 如阿替洛尔、噻吗洛尔。

49. 与甾体类抗炎药合用, 可使血压升高。如合用应监测患者的血压, 相应调整本药剂量。

50. 麻黄含有麻黄碱和伪麻黄碱, 可降低抗高血压药疗效。使用本药治疗的高血压患者应避免使用含麻黄的制剂。

51. 本药可减弱异丙肾上腺素、黄嘌呤、茶碱的疗效。

52.  $\beta$ -肾上腺素受体阻断药可拮抗利托君的作用, 应避免本药与利托君合用。

53. 本药与腺苷、阿莫曲坦、苯那普利、西拉普利、氟伐他汀、多非利特、非那雄胺、兰索拉唑、奥美拉唑、劳拉西泮等无明显相互作用。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**  
酒精可减缓本药的吸收速率。  
**药物-食物相互作用**  
食物可使本药在肝脏的代谢减慢, 生物利用度增

加, 但对缓释剂的影响较小。

**【给药说明】**

1. 本药可空腹服用, 也可与食物同时服用。
2. 用量必须强调个体化, 不同个体、不同疾病用量不尽相同。首次用本药时需从小剂量开始, 逐渐增加剂量并密切观察反应以免发生意外。
3. 本药血药浓度不能完全预示药理效应, 故应根据心率及血压等临床征象指导临床用药, 心动过缓(通常小于 50-55 次/分)时, 剂量不能再增。
4. 少数患者长期用药可出现心力衰竭, 可用洋地黄糖苷类(或)利尿药纠正, 并逐渐递减至停用。
5. 静脉给药能快速控制心率及心肌收缩力。研究表明, 在心肌梗死症状发作几小时内, 静脉给药效果优于口服。而心肌梗死后先静脉给药, 然后改口服维持比单用其中一种方法更好。
6. 冠心病患者不宜骤停本药, 否则可出现心绞痛、心肌梗死或室性心动过速。高血压患者突然停药可引起高血压反跳。因此, 长期用药者撤药应逐渐减量, 至少经过 3 日, 一般为 2 周, 同时应尽可能限制体力活动。
7. 甲亢患者也不可骤停本药, 否则使甲亢症状加重。
8. 外科手术前是否停药尚有争议, 因为停药可引起心绞痛和(或)高血压反跳, 其危险性可能比手术本身产生的心脏抑制更大。故本药在术前应逐渐减量, 但不要完全停药, 直到手术进行。术前使用乙醚、环丙烷和三氧乙烷之类的麻醉药时须十分小心, 如果出现迷走神经优势, 可用阿托品(1-2mg 静脉注射)纠正。
9. 本药过量的处理: (1)一般情况下应尽快排空胃内容物, 预防吸入性肺炎。(2)心动过缓时给阿托品, 慎用异丙肾上腺素, 必要时安置人工起搏器。(3)室性期前收缩时给予利多卡因或苯妥英钠。(4)心力衰竭时给予吸氧、洋地黄糖苷类药或利尿药。(5)低血压时输液并给予升压药。(6)抽搐时给予地西洋或苯妥英钠。(7)支气管痉挛时给予异丙肾上腺素。

**【用法与用量】**

成人

- 常规剂量**
- 口服给药
    1. 高血压: 一次 5mg, 一日 4 次, 1~2 周后增加 1/4 量, 在严密观察下可逐渐增至一日总量 100mg。或开始一次 10mg, 一日 3~4 次, 按需要及耐受程度逐渐调整, 直至血压得到控制。一日最大剂量为 200mg。缓释片, 开始一日 40mg, 早晨或晚上服, 必要时可增至一日 80mg, 顿服。
    2. 心律失常: 一次 10-30mg, 一日 3~4 次, 饭前、睡前服用, 用量根据心律、心率及血压变化及时调整。
    3. 心绞痛、心肌梗死: 开始一次 10mg, 一日 3~4 次, 每 3 日可增加 10-20mg, 渐增至一日 200mg, 分次服。缓释片, 开始一日 40mg, 早晨或晚上服, 必要时可增至一日 80mg, 顿服; 心肌梗死后预防, 可用至一日 160mg。
    4. 肥厚型心肌病: 一次 10-20mg, 一日 3~4 次, 按需要及耐受程度调整剂量。
    5. 嗜铬细胞瘤: 一次 10-20mg, 一日 3~4 次。常用一日总量 60mg, 分 3 次服用。术前用 3 日, 常与 $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药合用, 一般应先应用 $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药, 待药效出现并稳定后再加用本药。
    6. 偏头痛、面神经痛或震颤: 一日 40-120mg。
    7. 肝硬化工消化道出血预防及治疗: 开始剂量为一日 160mg, 以后调整剂量。
  - 静脉滴注 宜慎用。对麻醉过程中出现的心律失常, 一次 2.5-5mg, 稀释于 5%-10% 葡萄糖注射液 100mL 中, 以 1mg/min 的速度静脉滴注, 同时必须严密观察血压、心律和心率变化。如心率转慢,

应立即停药。

• **老年人剂量**

老年人对本药代谢与排泄能力低, 应适当调整剂量。

**儿童**

• **常规剂量**

• 口服给药 小儿用量尚未确定, 一般一日 0.5~1mg/kg, 分次服用。

• 静脉注射 按 0.01~0.1mg/kg 缓慢注入, 一次用量不宜超过 1mg。

【国外用法用量参考】

**成人**

• **常规剂量**

• 口服给药

1. 心绞痛: (1) 速释片, 常用剂量为一日 80~320mg, 分 2~4 次服用。(2) 长效制剂, 常用剂量为 80~160mg, 一日 1 次。平均最佳用量为一次 160mg, 顿服。

2. 心律失常: (1) 常用剂量为 10~30mg, 一日 3~4 次。(2) 本药 80~160mg 对运动或紧张所致的室性心动过速有效。其他室性心律失常的剂量可用至一日 500~1 000mg。(3) 冠状动脉搭桥术后早期给予本药

一次 10mg, 每 6 小时 1 次, 可明显降低患者术后心律失常的发生率。

3. 高血压: (1) 速释片, 开始剂量为一次 40mg, 一日 2 次。以后逐渐增加, 常用维持剂量为一日 120~240mg, 分 2~3 次服用。曾有患者用至一日 640mg。(2) 缓释片, 常用剂量为一次 80mg, 顿服, 可单用或与利尿药合用。为充分控制血压, 可用至一日 120~160mg。

4. 肥厚性主动脉瓣下狭窄: (1) 速释片, 常用剂量为一次 20~40mg, 一日 3~4 次。(2) 长效制剂, 常用剂量为一次 80~160mg, 顿服。

5. 心肌梗死: 预防再梗死的剂量为一日 180~240mg, 分 2~4 次服用, 至少维持 3 年。

6. 嗜铬细胞瘤: 不能手术治疗者, 推荐用量为一日 30mg, 分次服用。可手术治疗者, 推荐用量为术前 3 日, 一日 60mg, 与  $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药联合应用。

7. 震颤: 开始用量为一次 40mg, 一日 2 次。大多数患者有效剂量为一日 60~320mg。最佳日剂量为 120mg。

8. 偏头痛: 预防用量为一日 80~240mg, 分次服用, 长效制剂则 1 次服下。但某些患者可能需用至一日 320~480mg 才能见效, 用量须逐渐增加, 直至达到满意的预防效果。如突然撤药, 少数患者可导致严重偏头痛发作。如用最大剂量治疗 4~6 周效果仍不满意, 应在 2 周内缓慢停药。也有推荐使用小剂量 (1mg/kg) 治疗, 对大多数患者有效, 必要时可增加剂量。

9. 胃肠道出血: 一日 40~360mg, 长期口服, 调整剂量使静息心率降低 25%, 可降低由食管、胃或结肠血管曲张破裂或急性胃腐蚀引起胃肠道出血的危险, 以及降低肝硬化或非肝硬化患者的死亡率。

10. 甲亢危象: (1) 在静脉给药后改为口服治疗, 用量为每 6 小时 40~80mg。(2) 常用开始剂量为一次 10mg, 一日 4 次, 然后逐渐增加剂量, 直至症状控制。常用维持剂量为一次 40~60mg, 一日 4 次。

11. 甲状腺外科手术前准备: 进行甲状腺次全切除术的患者在术前 2 周至术前 4 日使用本药, 一次 20~40mg, 一日 4 次, 调整剂量至脉搏小于每分钟 90 次, 用药至术后 7~10 日。

• 静脉给药

1. 心律失常: 开始推荐用量为 0.1~0.15mg/kg, 每 1~2 分钟增加 0.5~0.75mg。麻醉患者最大总量为 5mg, 清醒患者为 10mg。治疗致命性心律失常时, 常用量为 1~3mg, 给药速率不超过 1mg/min, 并进行持续心电图、血压监护。2 分钟后可重复 1 次。如果已重复给药, 4 小

时内不得再增加剂量。

2. 甲亢危象: 为快速控制甲亢危象, 可在持续心电图监护下, 按 1mg/min 的速度静脉滴注, 最大用量为 10mg。必要时可在 4~6 小时后重复给药。

• **肾功能不全时剂量**

研究表明, 本药清除主要受肝脏血流的影响, 肾衰竭患者无需调整剂量。

• **肝功能不全时剂量**

本药几乎完全通过肝脏代谢清除, 因此肝病患者需调整用量并加强监测。

• **老年人剂量**

老年患者由于药动学改变, 不良反应发生率增高, 因此应仔细调整用药剂量。

• **透析时剂量**

血液透析期间无需调整用量。

• **其他疾病时剂量**

伴有烧伤的患者: 静脉给予 8 $\mu$ g/(kg·min) 对控制烧伤后的高代谢症状有效。

**儿童**

• **常规剂量**

• 口服给药

1. 新生儿: 一次 0.2~0.5mg/kg, 每 6 小时 1 次。

2. 心律失常: 一日 2~6mg/kg, 分 3~4 次给药。最大推荐量为一日 60mg。

3. 高血压: 开始用量为一次 0.5~1mg/kg, 可在 3~5 日内逐渐增至最大剂量一日 16mg/kg。

4. 甲状腺功能亢进: (1) 治疗新生儿甲亢推荐日剂量为一次 2mg/kg, 每 6 小时 1 次, 作为抗甲状腺药物的辅助治疗。(2) 治疗青春期甲状腺功能亢进推荐用量为每 6 小时 10~40mg。

5. 法洛四联症: (1) 儿童法洛四联症的推荐维持剂量为一次 1~2mg/kg, 每 6 小时 1 次。(2) 婴儿法洛四联症的缓解治疗推荐用量为一日 1mg/kg, 分 4 次给药。如果治疗 1 周无效, 应以一日 1mg/kg 的幅度增加, 直至最大剂量一日 5mg/kg, 每次改变用量后应观察 24 小时。如果患者曾经控制发作, 而后疗效下降, 用量可以缓慢地增至一日 10~15mg/kg, 同时密切监测心脏大小、心率和心肌收缩力。

• 静脉注射 对于儿童患者, 本药不应稀释直接静脉注射。推荐用量为一次 0.01~0.15mg/kg, 注射时间在 3~5 分钟以内。不推荐间歇给药和持续滴注。

给药 2~3 小时内, 应监测患者有无低血压、心动过缓、低血糖和支气管痉挛。

1. 新生儿: 0.05~0.15mg/kg。先给予半剂观察, 如需要可在 2 分钟内再给予剩下的剂量。

2. 心律失常: 一次 0.1mg/kg, 最大量为一次 1mg。应缓慢注射, 注射时间不短于 5 分钟。

3. 甲状腺功能亢进: 治疗青春期甲状腺功能亢进推荐剂量为一次 1~3mg, 注射时间在 10 分钟以上。

4. 儿童法洛四联症发作的紧急处理: 一次 0.15~0.25mg/kg 缓慢推注, 必要时在 15 分钟后重复 1 次。

• **肾功能不全时剂量**

研究表明, 本药清除主要受肝脏血流的影响, 肾衰竭患者无需调整剂量。

• **透析时剂量**

血液透析期间无需调整用量。

【制剂与规格】

盐酸普萘洛尔片 10mg。贮藏: 密封保存。

盐酸普萘洛尔缓释片 40mg。贮藏: 遮光, 密闭保存。

盐酸普萘洛尔缓释胶囊 40mg。贮藏: 阴凉干燥处, 避光密封保存。

盐酸普萘洛尔注射液 5mL:5mg。贮藏: 避光, 阴凉干燥处密封保存。

03c07. 中枢性降压药

HYPOTENSIVES, ACTING PRINCIPALLY ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

可乐定  
Clonidine

【其他名称】

可乐宁、氯压定、润瑞、血压得平、压泰生、盐酸可乐定、盐酸可乐宁、Atensina、Catapres、Catapresan、Chlofazoline、Clonidine Hydrochloride、Clonidinum、Duraclon。

【临床应用】

1. 用于治疗高血压。对原发性高血压有效,也可用于高血压急症。临床常作为二、三线降压药,与其他降压药联用可明显提高疗效。  
2. 也可用于偏头痛、绝经期潮热、痛经及戒断阿片瘾时快速除毒。  
3. 本药滴眼液用于原发性开角型青光眼及闭角型青光眼眼,尤适用于不能耐受缩瞳药的青光眼患者。

【药理】

药效学

本药为中枢性  $\alpha_2$  受体激动药,作用机制为:(1)通过激活延髓突触后膜  $\alpha_2$  肾上腺素受体,使中枢交感冲动传出减少,周围血管阻力降低,心率减慢,同时激活周围血管  $\alpha_2$  受体,使儿茶酚胺释放减少,从而降低血压,并在降压时很少发生直立性低血压。(2)可激活  $\alpha_2$  肾上腺素受体,通过负反馈机制,抑制交感神经,并减少房水生成,增加房水流出,产生降眼压效果,对瞳孔大小、视力及眼调节功能均无影响。(3)可能通过阻滞血管运动反射用于偏头痛。(4)本药用于痛经及绝经期潮热的作用机制尚不明确,可能通过稳定周围血管发挥作用。(5)抑制脑内  $\alpha$  受体活性还可能有利于戒断阿片瘾。

药动学

口服吸收率为 70%~80%,生物利用度为 75%~95%。口服后半小时即产生降压作用,3~5 小时达血药峰浓度,一般为 1.35ng/mL,可持续 6~8 小时。吸收后迅速分布至各组织,组织内药物浓度比血药浓度高,能透过血-脑脊液屏障并蓄积于脑组织。蛋白结合率为 20%~40%。吸收量中约 50% 在肝内经生物转化。肾功能正常时消除半衰期为 12.7(6~23)小时,肾功能不全时为 25~27 小时,40%~60% 以原形于 24 小时内经肾排出,20% 经肠肝循环由胆汁排出。

本药贴片经皮肤吸收后以平稳速度释放入血循环。除去本药贴片,局部皮肤内贮存药物仍能维持有效血药浓度 24 小时。

本药滴眼液用药后被吸入血液循环,可使对侧眼的眼压下降。滴眼后 30 分钟眼压下降,1~2 小时达血药峰浓度,并持续 4~8 小时。吸收全身吸收后,蛋白结合率低,少部分在肝内代谢,约 80% 随尿排泄,约 20% 随胆汁排泄,半衰期为 12.7 小时。

遗传与生殖毒性

(1) 遗传毒性:3 倍于人体最大推荐剂量的本药对兔子无致畸作用,无红细胞毒性作用。(2) 生殖毒性:本药按 150 $\mu$ g/kg 或约 3 倍于人体最大推荐剂量使用,对雄性或雌性小鼠的繁殖能力无影响;但按 500~2 000 $\mu$ g/kg 或 10~40 倍人体最大推荐剂量使用时,对雌性小鼠繁殖能力有影响。(3) 致癌性:小鼠按 32~46 倍人体最大推荐剂量给予本药 132 周,无致癌作用。

【注意事项】

1. 禁忌证 (1) 对本药过敏者。(2) 对粘合剂过敏者禁用贴片 (国外资料)。
2. 慎用 (1) 脑血管病患者。(2) 冠状动脉供血不足患者。(3) 近期心肌梗死患者。(4) 窦房结或房室结功能低下患者。(5) 雷诺病患者。(6) 血栓闭塞性脉管炎患者。(7) 有精神抑郁史者。(8) 慢性肾功能障碍者。
3. 药物对老人的影响 老年人对降压作用较敏感,又可有与年龄相关的肾功能减退,应用本药时须减量。
4. 药物对妊娠的影响 人体研究尚不充分,孕妇须权衡利弊后用药。美国食品药品监督管理局 (FDA) 对本药的妊娠安全性分级为 C 级。
5. 药物对哺乳的影响 本药可经乳汁分泌,哺乳妇女须权衡利弊后用药。
6. 药物对检验值或诊断的影响 (1) 抗球蛋白试验 (Coombs test) 弱阳性。(2) 尿儿茶酚胺和香草杏仁酸 (VMA) 排出可减少。
7. 用药前后及用药时应当检查或监测 长期使用本药滴眼液的患者应定期检查眼底。

【不良反应】

大多数不良反应轻微且连续治疗后有减轻趋势。最常见的 (其出现与剂量相关) 有口干 (约 40%)、嗜睡 (约 33%)、头晕 (约 16%)、便秘 (约 10%) 和镇静 (约 10%)。

据报道,极少数患者出现下列不良反应,但药物与这些不良反应之间的因果关系尚未确定。

1. 全身反应 虚弱 (约 10%)、疲劳 (约 4%)、头痛 (约 1%) 和戒断综合征 (约 1%)。此外,也可见皮肤苍白、对酒精的敏感性增加和发热等。
2. 心血管系统 偶见直立性症状 (约 3%)、心悸和心动过速 (约 0.5%) 以及心动过缓 (约 0.5%)。也可见雷诺现象、充血性心衰和心电图异常 (即窦房结抑制、功能性心动过缓、过度房室传导阻滞和心律失常)。
3. 精神神经系统 可见神经质和情绪激动 (约 3%)、精神抑郁 (约 1%) 和失眠 (约 0.5%)。偶见行为改变、幻想或梦魇、烦躁、焦虑、视听幻觉和谵妄。
4. 皮肤 可见皮疹 (约 1%)、瘙痒 (约 0.7%)、荨麻疹和血管神经性水肿 (约 0.5%)、脱发 (约 0.2%)。
5. 消化系统 可见恶心和呕吐 (约 5%)、畏食 (约 1%) 和胃脘不适 (约 1%)、轻度的短期肝功能检查异常 (约 1%)、偶见肝炎、腮腺炎、便秘、假梗阻和腹痛。
6. 泌尿生殖系统 可见性欲减弱、阳痿和性欲丧失 (约 3%)、夜尿症 (约 1%)、排尿困难 (约 0.2%)、尿滞留 (约 1%)。
7. 血液 偶见血小板减少。
8. 代谢/内分泌系统 可见体重增加 (约 1%)、男子乳房发育 (约 0.1%)、偶见血糖或血清肌酐磷酸激酶短期升高。
9. 肌肉骨骼系统 可见肌肉或关节疼痛 (约 0.6%) 及抽搐 (约 0.3%)。
10. 眼 可见眼干、眼灼烧感和视物模糊。
11. 其他 偶见鼻黏膜干燥。

【药物相互作用】

药物-药物相互作用

1. 与中枢神经抑制药 (如巴比妥类或镇静药等) 合

用可使本药的中枢抑制作用增强。

2. 与  $\beta$ -肾上腺素受体阻断药合用后停药, 可增加本药的撤药综合征危象的发生率, 宜先停用  $\beta$  阻滞药, 再停用本药。

3. 三环类抗抑郁药可减弱本药的降压作用, 故合用时本药须加量。

4. 非甾体类抗炎药可减弱本药的降压作用。

**药物-酒精/尼古丁相互作用**

乙醇可加强本药的中枢抑制作用。

### 【给药说明】

1. 高空作业或驾驶人员不宜应用本药。

2. 本药禁用于使用单胺氧化酶抑制药 (MAOI) 的患者。

3. 为保证夜间血压的控制, 宜在睡前给予每日末次药量。

4. 静脉注射时, 在产生降压作用前可能出现短暂的升压现象。

5. 使用皮肤贴片每次换片时, 应更换用药部位以减少局部皮肤刺激。

6. 使用本药滴眼液时, 应用手压迫泪囊部位, 以减少药物全身吸收。用药 15 分钟内须避免配戴角膜接触镜。

7. 长期用药可因液体滞留及血容量扩充出现耐药性, 而使降压作用减弱, 与利尿药同用可减少耐药性并增强疗效。

8. 突然停药或连续漏服数剂药物, 可发生反跳性血压增高, 多于停药后 12-48 小时出现, 可持续数日, 此时可有 5%-20% 患者伴有精神紧张、胸痛、头痛、失眠、面红、恶心、呕吐、唾液增多、手指颤动等症状。每日用量超过 1.2mg 时突然停药或停用原用的  $\beta$ -肾上腺素受体阻断药时, 反跳性高血压的发生率增加。

9. 为避免本药所致的反跳性血压增高, 停药时须在 1-2 周内逐渐减量, 并同时考虑其他降压治疗; 血压过高时可给予二氮嗪或  $\alpha$ -肾上腺素受体阻断药, 或再用本药; 若因手术必须停服本药时, 应在术前 4-6 小时停药, 术中静脉滴注其他降压药, 术后再复用本药。

10. 药物过量征象包括低血压、心动过缓、嗜睡、烦躁、疲乏、反射减弱或丧失、恶心、呕吐和通气不足。过大剂量可有心律失常 (如可逆性心脏传导障碍)、短暂高血压。低血压时应平卧, 抬高床脚, 必要时予静脉滴注多巴胺; 高血压时需静脉给予咪

噻米、二氮嗪、酚妥拉明或硝普钠对症治疗。

11. 在本药滴眼液中加入的增稠剂玻璃酸钠, 可延长药液在眼球表面停留时间, 延迟药液流入鼻腔、口腔的时间, 减少药物的全身吸收及其产生的毒副作用。

### 【用法与用量】

**成人**

#### · 常规剂量

· 口服给药 极量为一次 0.6mg, 一日 2.4mg。

1. 高血压: 开始一次 0.075-0.1mg, 一日 2 次, 隔 2-4 日后可按需每日递增 0.075-0.2mg, 维持量为一次 0.075-0.2mg, 一日 2-4 次。

2. 严重高血压需紧急治疗时: 开始剂量为 0.2mg, 以后每小时 0.1mg, 直至舒张压控制或用药总量达 0.7mg 时可用维持量。

3. 绝经期潮热: 一次 0.025-0.075mg, 一日 2 次。

4. 严重痛经: 一次 0.025mg, 一日 2 次, 月经前及月经时服, 疗程为 14 日。

5. 偏头痛: 一次 0.025mg, 一日 2-4 次, 最多为一次 0.05mg, 一日 3 次。

· 静脉注射 高血压: 一次 0.15-0.3mg 加入 50% 葡萄糖注射液 20-40mL 中, 缓慢注射, 10 分钟内起效, 降压作用在 30-60 分钟达高峰, 持续 3-7 小时。24 小时内总量不宜超过 0.75mg。

· 肌内注射 高血压: 一次 0.15-0.3mg, 必要时 6 小时重复一次。

· 经眼给药 青光眼 单侧一次 1 滴, 一日 2-3 次。

· 经皮给药 取出贴片, 揭去保护层, 贴于耳后无发、干燥处皮肤。成年患者首次使用 1 片 (2.5cm<sup>2</sup>), 然后根据血压下降幅度调整每次贴用面积 (减少或增加), 如已增至 3 片 (7.5cm<sup>2</sup>) 仍无效, 且不良反应明显, 应考虑停药。贴用 3 日后换用新贴片。

#### · 老年人剂量

应用本药须减量。

### 【制剂与规格】

盐酸可乐定片 (1)0.075mg, (2)0.1mg, (3)0.15mg。

贮法: 避光、密封保存。

盐酸可乐定注射液 1mL:0.15mg。贮法: 避光、密封保存。

盐酸可乐定滴眼液 5mL:12.5mg。贮法: 避光, 密闭保存。

盐酸可乐定贴片 (1)2mg, (2)2.5mg。贮法: 避光, 密闭保存。

《MCDEX-中国医师药师临床用药指南》的出版发行，结束了长期以来我国缺乏科学、公正、权威的临床用药信息的局面，为医师、药师等临床专业人员提供了一个可靠的、值得信赖的医药信息源，是**临床医师和药师必备的工具书**。

——中国医师协会、中国执业药师协会

服务热线：028-85184413，85183848

