

室重量平均每平方米下降 21 g,阿替洛尔组则下降 10 g^[5]。可见缬沙坦对左心室肥厚产生显著逆转。

3.4 保护肾脏作用 阻断肾小球滤过率减少的进展是对慢性肾功能衰竭患者治疗的主要目的。为此,必须控制高血压及蛋白尿。从这个意义上说,Ang II 拮抗药可降低血压,从而减少尿蛋白排泄,保护肾脏。西班牙马德里大学医院高血压病中心主任 Ruilope 等^[6]指出,缬沙坦可改善肾血流动力学,减少尿蛋白的排泄。慢性肾衰患者联合使用此种药物是安全的,至少可控制血压及减少蛋白尿。

3.5 对血管保护作用 ACE I 能抑制平滑肌细胞迁移,但其不能抑制平滑肌细胞增生。缬沙坦能同时抑制平滑肌细胞的迁移和增生。动物研究表明,缬沙坦对心脏、血管、肾脏及内皮功能异常有良好作用,对心血管能起到长期保护作用。试验表明 Ang II 能刺激冠状动脉平滑肌细胞迁移和增生,缬沙坦抑制 Ang II 生成,因此,可抑制冠状动脉平滑肌细胞迁移和增生,从而抑制冠状动脉粥样硬化^[7]。

3.6 对心肌梗死的作用 Fleetwood 等在大鼠心脏缺血-再灌注实验中发现,如再灌注前和再灌注过程给予 AngII受体拮抗药、ACE I或肾素抑制药,虽然均可减少室性心律失常持续时间,但仅仅只有 AngII受体拮抗药具有明显减少室性心律失常持续时间的的作用。进一步临床试验如缬沙坦急性心肌梗死试验(VALiant)现正进行,将于 2003 年有结果。ACE I可改善心肌梗死后的生存率。VALiant 试验目的是证实单用缬沙坦或缬沙坦联用 ACE I 治疗在减少心肌梗死死亡率方面是否优于单用 ACE I。此项试验是多国家、多中心、随机、双盲、阳性对照、平行试验。

4 缬沙坦的安全性、耐受性

治疗剂量时,缬沙坦高度有效并显示出与安慰药一样的耐受性。缬沙坦 80 ~ 160 mg · d⁻¹ 有良好耐受,头晕、头痛、上呼吸道感染、腹泻、疲劳发生率与安慰药相似。320 mg · d⁻¹,头晕发生率 9.3%,而 80 ~ 160 mg · d⁻¹ 为 3.4%。它选择性作用于肾素-血管紧张素系统,且没有 ACE I 的副作用,与氨氯地平相比,水肿发生率明显降低。对缬沙坦过敏者、孕妇禁用。

5 药物相互作用

未发现缬沙坦与西咪替丁、华法林、呋塞米、地高辛、阿替洛尔、吡哌美辛、氢氯噻嗪、氨氯地平、格列本脲临床上有相互作用。必要时联用氢氯噻嗪,高血压病的短期及长期治疗都是有效与安全的。

总之,缬沙坦与 ACE I、钙通道阻断药等许多抗高血压药物相比有许多优点,在高血压病、心力衰竭、心肌梗死、肾脏病、糖尿病及心脑血管疾病的防治中有广泛的前景。但长期应用的利弊,有待多项临床试验结果证实。

[参考文献]

- [1] Oparil S, Dyke S, Houris F, et al. Valsartan; a randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of 20, 80, 160 and 320 mg with placebo in the management of essential hypertension [J]. *Clin Ther*, 1996, 18(5):797-810.
- [2] Markham A, Goa K L. Valsartan; a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension[J]. *Drug*, 1997, 54:299-311.
- [3] Corea L, Cardoni O, Fogari R, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension, a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine[J]. *Clin Pharm Ther*, 1996, 60:341-346.
- [4] Baruch L, Anand I, Cohen I S, et al. Augmented short and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure[J]. *Circulation*, 1999, 99(20):2658-2664.
- [5] Petra A, Thurmunn, Peter A K, et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension[J]. *Circulation*, 1998, 98:2037-2042.
- [6] Ruilope L M, Aldigier J C, Ponticelli C, et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(1):89-95.
- [7] Kohno M, Ohmori K, Nozaki S, et al. Effects of valsartan on angiotensin II induced migration of human coronary artery smooth muscle cells[J]. *J Hypertens Res*, 2000, 23(6):677-681.

依普沙坦的药理学特点与临床应用

张来银

(山东省临沂市人民医院药剂科,276003)

[摘要] 介绍新型抗高血压药——依普沙坦的药代动力学、药效学、药物相互作用、不良反应等。经临床应用表明,依普沙坦抗高血压作用强,不良反应少。

[关键词] 依普沙坦;受体拮抗药,血管紧张素 II;药理学

[中图分类号] R972.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2002)08-0521-02

依普沙坦(epsosartan)为非联苯四唑类血管紧张素 II(Ang II)受体拮抗药,是由史克必成公司开发的新型抗高血压药^[1]。

1 药理学特点

1.1 药代动力学 ①吸收:依普沙坦口服后吸收快但不完全,故生物利用度较低(约 13%),富含脂质食物可减慢其吸收,但不影响吸收率。正常年轻人血药浓度达峰时间 1~3 h(中位数

1.5 h),老年人约 2.5 h^[2]。②分布:依普沙坦的稳态表观分布容积(AUC)12.6 L,血浆蛋白结合率高达 98%^[3]。③代谢:在体内几乎不代谢降解,故未经细胞色素 P₄₅₀ 系统代谢。④排泄:主要通过胆道和肾脏排泄。静脉注射依普沙坦 14 d 后,由粪便排出 61%,口服后 90% 由粪便排出,其余部分由尿液排出。排

泄物中原形药物 80%，尿液中排泄的是依普沙坦的酞糖醛酸化物^[4]，正常人终末消除半衰期 5~7 h，老年人延长 3.4 h，静脉给药平均血浆清除率 7.9 L·h⁻¹。

[收稿日期] 2001-03-07 [修回日期] 2001-03-28

[作者简介] 张来银(1973-)，男，山东临沂人，主管药师，主要从事临床药学工作。

1.2 药效学 依普沙坦与 Ang II 受体具有高亲和力，可选择性、竞争性地与其结合，从而阻滞 Ang II 的活性。应用依普沙坦可使心输出量和心率增加，而外周血管阻力明显下降(均 $P < 0.05$)。对尿中钠的排泄量增加以及平均动脉压降低均呈剂量依赖性。效果强于洛沙坦钾。

1.3 药物相互作用 ①与细胞色素 P₄₅₀ 关系：因依普沙坦不受细胞色素 P₄₅₀ 系统所代谢，故药物相互作用的发生较少。氟康唑(FCZ)系 CYP2C9 同工酶抑制药，用 200 mg·d⁻¹，对依普沙坦的稳态药代动力学没有影响；而 FCZ 却能明显增加洛沙坦钾的稳态 AUC，抑制其活性代谢物形成^[5]。②与华法林、格列本脲、地高辛合用：18 例志愿者，将依普沙坦(200 或 300 mg, bid)与华法林合用，对其抗凝作用无任何影响^[6]；12 例服用格列本脲的 II 型糖尿病患者，依普沙坦也不影响其降血糖作用；依普沙坦 200 mg, bid，对一次口服地高辛 0.6 mg 的药代动力学没有影响^[7]。

1.4 制剂与用法 本品为 400 mg 胶囊剂，治疗高血压病推荐剂量每日 400~800 mg, qd 或 bid, po，初始剂量一般每日 400 mg，2 周内出现最大降压效应，增加剂量应在 2 周后进行。

1.5 不良反应 临床试验显示，依普沙坦不良反应与安慰药差异无显著性，常见不良反应为头痛(3.8%)、眩晕(2.4%)、肌肉痛(1.9%)、咳嗽(1.8%)和疲乏(1.4%)，极少见使用依普沙坦的患者出现面部水肿的报道，咳嗽的发生率只有依那普利组的 1/3.85。

1.6 注意事项 富含脂质的食物延缓依普沙坦的吸收，但无需空腹服用。老年患者使用安全，剂量可与青年患者相同。严重肾功能损害的患者(内生肌酐清除率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)及严重肝病患者剂量减半。对双侧肾动脉狭窄的患者，可增加其血中尿素和血清肌酐含量，故禁用。依普沙坦通过药物介导对肾素-血管紧张素系统的作用引起胎儿及新生儿损害和死亡，本品供儿童用药的安全性和有效性评价尚未确立，故妊娠、哺乳期妇女及儿童勿用本品。

2 临床应用

240 例轻、中度高血压病患者[坐位舒张压(DBP)94.5~

114.0 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)] 双盲随机试验，用依普沙坦 400~800 mg·d⁻¹，治疗 13 周，比安慰药明显降低血压，依普沙坦在 qd 组坐位 DBP 降低 9.8 mmHg，而在每日二次组则降低 9.0 mmHg，安慰药组只降低 4.5 mmHg($P < 0.05$)。服用依普沙坦每日一次组谷/峰比高于 0.67，说明其抗高血压作用维持时间大于 24 h^[8]。对重度高血压病患者(坐位 DBP 114.8~124.5 mmHg)，用依普沙坦 200~400 mg, bid，降低收缩压更强于依那普利 10~40 mg, qd，患者均用随机双盲试验 10 周。59 例用依普沙坦治疗者，坐位血压平均降低 29.3/21.0 mmHg，而依那普利降低 21.0/15.8 mmHg($P < 0.05$)^[9]。

总之，依普沙坦对 Ang II 受体具有选择性抑制作用，其抗高血压作用强，不良反应少。

[参考文献]

- [1] Mc Clellan K J, Balfour J A. Eprosartan[J]. *Drugs*, 1998, 55(5): 713.
- [2] 马虹, 黄洁夫. 临床医生用药大全[M]. 广州: 广东科技出版社, 2000. 701.
- [3] Tenero D, Miller A. Effect of age and gender on the pharmacokinetics and plasma protein binding of eprosartan[J]. *Pharmacotherapy*, 1997, 17(5): 114.
- [4] Cox P J, Bush B D, Gorycki P D, et al. The metabolic fate of eprosartan in healthy subjects[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1996, 48(Suppl III): 75.
- [5] Kazierad D J, Martin D E, Blum R A, et al. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(4): 417.
- [6] Martin D E, Kazierad D J, Ilson B E, et al. Eprosartan, an angiotensin II antagonist, does not affect the anticoagulant activity of warfarin[J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(9): 842.
- [7] Martin D E, Tompson D, Boike S C, et al. Lack of effect of eprosartan on the single dose pharmacokinetics of orally administered digoxin in healthy male volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43(6): 661.
- [8] Hedner T, Hinnelmann A, Eprosartan Multi-national Study Group. Results of a 13-week, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of eprosartan in patients with essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(4 pt 2): 130-131.
- [9] Ponticelli C, Eprosartan Study Group. Comparison of the efficacy of eprosartan and enalapril in patients with severe hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1997, 10(4 pt 2): 128.

喹诺酮类药物的药理作用与在儿科临床中的应用

王书华

(天津市塘沽区妇幼保健院儿科, 300451)

[摘要] 概述喹诺酮类药物的药理作用特点及其在儿科临床中的应用, 如对儿童泌尿系统感染、消化系统感染、呼吸道感染、颅内感染、性传播疾病、免疫性疾病及其他疾病均有较好疗效, 副作用有关节炎、肝肾功能损害等, 其严重程