

尼度克罗米钠治疗哮喘新进展

孙树华 (杭州市药品检验所, 杭州 310014)

陆 新 (杭州市第一医院, 杭州 310006)

尼度克罗米钠(Nedocromil sodium, Ned)是一种安全、有效的治疗哮喘的抗炎药物。在治疗哮喘中, 其疗效虽不如糖皮质激素, 但可以使糖皮质激素的吸入量明显减少而作为慢性哮喘的维持用药。与色甘酸钠作用相似, 但作用更强、副作用少而有良好的耐受性, 有更广泛的适应症。可用于各种类型哮喘的预防、尤其是儿童用药。该药一般在吸入3~4 wk后才出现明显疗效。本文综述了自1987年至1993年间的一些国外资料、介绍了Ned的药理学特性和临床应用情况。

1 药效学

Ned对血小板活化因子(PAF), 血清活化酵母多糖(ZAS)、白三烯 B_4 (LT B_4)或N-甲酰-甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸(FMLP)引起的正常人嗜酸性细胞和中性粒细胞趋化性有抑制作用。Ned和色甘酸钠的对照研究表明, 两者对PAF、ZAS、LT B_4 和FMLP引起的中性粒细胞的趋化性都有同样有效的抑制作用。但PAF和LT B_4 引起的嗜酸性细胞的趋化性只能被Ned抑制、色甘酸钠则不能, 而对ZAS引起的嗜酸性细胞的趋化性的抑制作用, 两者则恰好相反。哮喘病人分离出来的肺泡巨噬细胞由过敏原和抗IgE刺激产生的白细胞介素6(简称白介素6, IL $_6$)和正常人体支气管上皮细胞IL $_6$ 的产物IL $_1$ 都能被Ned抑制。

哮喘病人每天吸入Ned 16 mg, 12~16 wk。降低气道对乙酰甲胆碱的高反应性, 其程度类似于每天1500 μ g的二丙酸氯地米松。相比之下, 二丙酸氯地米松每天200 μ g, 2~4次, 用药6~8 wk降低气道对组胺和蒸馏水的反应性要比Ned 4 mg、每天2~4次更为有效。

在过敏性哮喘病人中, Ned 4 mg在抗原激发试验前30 min给药, 能有效地抑制速发型哮喘反应。在室内尘埃过敏性试验前15 min吸入Ned 6 mg能抑制速发型和迟发型反应, 对迟发型反应有

更好的保护作用。而且在此后的3~24 h内对支气管高反应性具有显著的改善作用。

二氧化硫、P物质、缓激肽、辣椒素、神经激肽A、焦亚硫酸钠等神经原性刺激物, 磷酸腺苷(AMP)等化学刺激物, 超声雾化蒸馏水、干燥冷空气等物理刺激物所引起的支气管收缩, Ned 4 mg即有抑制作用。巨噬细胞、嗜碱性细胞、中性粒细胞、嗜酸性细胞、血小板释放的PAF可以引起速发型支气管收缩, 并增加气道对吸入乙酰甲胆碱的反应性, 对此, Ned有较好的抑制作用。

2 药代动力学

健康志愿者和哮喘病人吸入4 mg Ned、血浆浓度的达峰时间约为20 min。峰浓度约3 μ g/L, 平均半衰期为85 min。而静注后的消除半衰期为65 min。Ned吸入后在循环中的血浓度维持时间为129 min, 而静注给药为48 min。吸入给药明显长得多, 这表示Ned经肺吸收较缓慢, 吸入给药的生物利用度为6~9%。

将Ned放射标记静注给药, 没有检出代谢产物, 2 h尿液中发现55%的原形药、96 h内尿液和粪便中分别发现64%和36%的原形药。各种剂量给药结果显示Ned没有蓄积现象。

3 临床应用

3.1 辅助用药 经双盲对照试验表明、哮喘病人吸入维持剂量的皮质激素(二丙酸氯地米松)以维持治疗, 辅以吸入和口服支气管扩张药和/或茶碱类, 再用Ned的疗效明显优于安慰剂的对照组。有些严重的哮喘病人, 尽管吸入适宜剂量的皮质激素, 但仍不能完全控制症状, 此时吸入Ned 4 mg, 每天4次可以进一步改善症状。

3.2 与其他药物比较 在73例哮喘病人与茶碱作双盲对照试验表明, 两药在使用8 wk后对改善症状, 提高PEFR值(最大呼气流速)和减少支气管

(下转第57页)

(上接54页)

扩张药的吸入量,两者的作用相似。在212名吸入 β_2 受体激动药和口服茶碱难以控制哮喘症状的病人,Ned明显比沙丁胺醇效果好。吸入Ned 4 mg 每天4次与二丙酸氯地米松100 μ g 每天4次相比较,对那些支气管扩张药效果不佳的哮喘病人作用相似,而且有利于病人减低糖皮质激素的吸入量。在减轻夜间哮喘症状和减少夜间支气管扩张药用量方面,Ned比色甘酸钠有效。

4 不良反应

包括长达12 mo以上的长期试验都已证实Ned副作用十分少见、轻微而持续时间短,易为病人所耐受。

5 剂量与给药途径

Ned采用吸入给药,用于成人、儿童(12 a以上)的剂量是4 mg、每天2~4次,每疗程3~4 wk。适宜于长期维持治疗。而不能用于哮喘急性发作。

收稿日期:1994-05-25