

1991~ 2001 年我院西药品种的比较与分析

周 权 王欧明 颜小锋 阮邹荣 宋继芬(杭州 310009 浙江大学医学院附属二院临床药学室)

摘要 目的: 了解新增西药品种的特点, 指导医院药师业务学习。方法: 对 1991 年与 2001 年我院的西药品种进行比较分析。结果: 有 21 类西药的品种增幅超过 50%。新增品种中出现了一些药动学特性优良的药物, 例如, 不受肝、肾功能影响或合并用药时不易发生代谢性相互作用的药物。普通剂型中出现了一日给药一次的长效药物。纯光学异构体、前体药物、活性代谢产物和结构拼合药也有较大增加。从药效学看, 新增了治疗机制有突破的 8 类新药, 也出现了对靶位作用更为专属或不良反应较少的药品。复方制剂和新剂型(缓释剂、控释剂、泡腾片、分散片、咀嚼片、栓剂、凝胶剂、喷雾剂)得到了大幅度的增加。结论: 医院药师应加强对药物通用名、药物构效关系、药物代谢学、手性药理学、时间药理学、药物治疗学、新剂型、分子生物学的学习。

关键词 新药; 分析

Comparison of drugs in our hospital between 1991 and 2001

Zhou Quan, Wang Oum ing, Yan Xiaofeng, Ruan Zou rong, Song Jifen(*Department of Clinical Pharmacy, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** Learn the characteristics of the new drugs in hospital pharmacy and direct the professional education of hospital pharmacists. **METHOD:** Compare the drugs in our hospital pharmacy between 1991 and 2001. **RESULTS:** 21 classes of drugs increased 50% than ever. Some drugs have good pharmacokinetic effect, i.e., low risk of metabolic interactions, no need for dose adjustment in patients with hepatic or renal disfunction, etc. Once daily administered conventional preparations, pure optical isomers, prodrugs, active metabolites and structurally conjoined drugs also increased during the period. 8 kinds of new drugs have a break-through in pharmacology and therapeutics. Some new drugs have more selective therapeutic effects or have little side effects. A large increase was seen in the number of compound preparations and new dosage forms such as sustained release or controlled release preparation, effervescent tablet, disperse tablet, chewable tablet, suppository, gel, spray, etc. **CONCLUSION:** Hospital pharmacists should strengthen learning on generic names, structure-activity relationship, drug metabolism, chiral pharmacology, chronopharmacology, therapeutics, new dosage forms, and molecular biology.

KEY WORDS new drug, analysis

制药工业的发展使得医院药房药品越来越多,随之而来的是对医院药师的知识结构提出更高要求。笔者通过比较分析 1991~ 2001 年我院西药品种,对医院药师应在哪些方面加强自己的业务知识学习作一探讨。

1 资料来源

1991 年版浙二医院药物手册西药部分、2001 年 8 月浙二医院门诊药房、病区药房和眼科卫星药房现有的西药。不计自制制剂。同一通用名而厂家或规格不同归入同一种药品。剂型比较时不计普通片剂、胶囊剂、注射剂和溶液剂。生物技术药物是指采用 DNA 重组技术或单克隆抗体技术或其它新技术研制的蛋白质、抗体或核酸类药物,不包括重组疫苗。

2 结果

2.1 1991~ 2001 年品种增加百分率 $\geq 50\%$ 的 21 类药物见表 1。由表 1 可知,同类药品越来越多。

2.2 药动学方面 新增品种中增加了一些药动学特性优良的药物。例如,普伐他汀、福辛普利、头孢哌酮均经肝肾双通

道消除,可不受肝功能或肾功能不良的影响。磺酰脲类降糖药格列喹酮药动学可不受肾功能的影响。另外,新增品种中也出现了一些合并用药时不易发生代谢性相互作用的药物^[1,2]。例如,大环内酯类抗生素中新增的阿奇红霉素、喹诺酮类药物中新增的司帕沙星、 H_2 受体拮抗剂中新增的法莫替丁、质子泵抑制剂新增的喷妥拉唑、抗忧郁剂中新增的文拉法新、 β 受体阻滞剂类中新增的阿替洛尔、降血脂药新增的普伐他汀。

新增普通剂型中出现了 1d 给药 1 次的长效药,见表 2。它们都具有较长的半衰期,使得患者的用药依从性大大增加。

新增品种有 14 个是前体药物,见表 3。它们分别是万乃洛韦、泛昔洛韦、氟脲嘧啶脱氧核苷、班布特罗、辛伐他汀、苯那普利、培多普利、西拉普利、福辛普利、依那普利、舒林酸、霉酚酸酯。它们或增加药物生物利用度,例如,万乃洛韦为阿昔洛韦的前体药物;或提高对靶组织作用的专属性,例如,氟脲嘧啶脱氧核苷(氟铁龙[®])。利用肿瘤组织中高活性的嘧

表 1 1991-2001 年西药品种增幅≥50% 的 21 类药物

药物类别	新增品种数	现有总品种	增加百分率(%)
头孢菌素类	9	18	50
大环内酯类抗生素	8	9	89
喹诺酮类抗生素	5	8	63
抗病毒药	8	11	73
解热镇痛药	18	28	65
脑血管病治疗及 脑功能改善药	11	20	55
抗忧郁药	10	14	71
抗心绞痛药	7	14	50
抗高血压药	20	34	59
调血脂药	12	16	75
抗凝溶栓药	10	16	62
平喘药	15	22	68
抗酸、胃炎、胃溃疡药	10	18	56
泌尿系统用药	20	27	74
抗癌药	40	59	67
免疫调节剂	16	25	60
皮肤科用药	45	48	94
妇科用药	14	14	100
抗骨质疏松药	8	10	80
生物技术药物	11	12	91
疫苗	1	1	100

脱核苷磷酸化酶, 在肿瘤组织释放出氟脲嘧啶, 从而减少了对正常组织的毒性损害。或减少毒副作用, 例如, 舒林酸本身无活性, 经体内代谢分子中亚砷基被还原成甲硫化物后才显示活性。这样有效地避免了对胃肠道的毒性作用。

表 2 新增普通剂型中 qd 给药的长效药

平喘药	班布特罗、丙卡特罗
降血压药	比索洛尔、第三代钙通道阻滞剂(氨洛地平、拉西地平)、ANG II 受体拮抗剂(洛沙坦、缬沙坦、依贝沙坦) ACEI 类(苯那普利、培多普利、西拉普利、福辛普利) 司帕沙星
喹诺酮类药物	
硝基咪唑类	替硝唑
抗忧郁药	氟西汀、帕罗西汀、舍曲林
解热镇痛药	奈丁美酮、美洛昔康
抗真菌药	氟康唑、特比奈芬
降血脂药	苯扎贝特、他汀类药物
抗骨质疏松药	阿伦膦酸钠
质子泵抑制剂	兰索拉唑
抗前列腺增生药	非那雄胺、坦索罗辛、美帕曲星

新增品种有 2 个为活性代谢产物, 它们具有发挥疗效快、减少可变代谢、增加某些特殊病理条件下的治疗适应症的优点。例如, 赖诺普利为依那普利活性代谢产物依那普利拉的赖氨酸盐。因无需代谢, 故特别适合于肝功能不足患者。钙化三醇为维生素 D₃ 的肝、肾活性代谢产物, 故增加了对肾性佝偻病和肝性佝偻病的治疗适应症。

表 3 1991-2001 纯光学异构体、前体药物、活性代谢产物、结构拼合药比较

品种	1991	2001
纯光学异构体	0	6
活性代谢产物	0	2
前体药物	1	14
结构拼合药	0	1

2.3 药效学方面 新增品种中有 8 类在治疗机制上有突破的新药, 见表 4。

表 4 1991-2001 年我院新增治疗机制有突破的 8 类药物

类别	新治疗机制
平喘药	白三烯受体拮抗剂(扎鲁司特钠、孟鲁司特钠)
降糖药	α-糖苷酶抑制剂(阿卡波糖、伏格列波糖)、胰岛素增敏剂(罗格列酮)
抗高血压药	血管紧张素-II 受体拮抗剂(洛沙坦、缬沙坦、依贝沙坦)
降血脂药	HMG CoA 还原酶抑制剂(辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立他汀)
止吐药	5-HT ₃ 受体拮抗剂(奥丹西隆、格拉西隆、托烷西隆)
减肥药	β ₃ 肾上腺素受体激动剂(奥利司他)
抗骨质疏松药	二膦酸盐(帕米膦酸钠、阿伦膦酸钠)
溶栓药	5-H ₂ 受体拮抗剂(沙格雷诺)

新增品种中对靶位(酶或受体)作用更为专属的有: 增加了专属的 COX-2 抑制剂, 例如: 美洛昔康、尼美舒利、塞来西布; 增加了选择性 β 受体阻滞剂, 例如: 阿替洛尔、比索洛尔、艾司洛尔。

新增品种中出现了一些副作用减小的药品。例如, 奥氮平无氮氮平粒细胞减小的副作用。抗骨质疏松药阿伦膦酸钠克服了帕米膦酸钠胃肠道耐受性差的缺点^[3]。第 4 代头孢菌素头孢吡肟无肾毒性。

新增品种中出现了结构拼合药, 例如益多酯。它由血管扩张药乙羟茶碱与降血脂药氯苯丁酸形成的酯。在体内水解后发挥双重作用。

新增品种有 5 个是纯光学异构体。它们分别是左旋甲状腺素片、左旋氧氟沙星片、左旋氨洛地平片、左旋布诺洛尔滴眼液、(+)-托特罗丁片和(-)-石杉碱甲片。其中左旋氧氟沙星的抗菌活性是消旋体的 2 倍, 右旋氨洛地平为无效体, 左旋布诺洛尔活性是其对映体活性的 60 倍, (+)-托特罗丁是其对映体活性的 100 倍。(-)-石杉碱甲的胆碱酯酶抑制活性是其对映体的 35 倍。

新增品种中出现了一些老药新用的产品。例如, 新增的多虑平软膏用于治疗瘙痒症。

2.4 剂型 新增品种复方制剂大大增加。1991 年收载 20 只复方西药, 而 2001 年收载 67 种。其中有的配伍起到协同作用, 例如, 盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚、氯沙坦钾/双氯噻嗪、红霉素/过氧化苯甲酰。有的配伍是为了减小主药的不良反应, 例如, 双氯芬酸钠/米索前列醇、环磷酰胺/人参皂苷。有的配伍是为了保护主药不受体内某些酶的降解, 例如, 亚胺培南/西司他汀钠、氧哌嗪青霉素钠/他巴唑坦钠。

1991 年无缓释剂、控释剂、泡腾片、分散片、咀嚼片、喷雾剂和凝胶剂, 而这 10 年内则呈大幅度上升。其中增加最快的缓释剂、控释剂、凝胶剂和喷雾剂。1991 年只有硝酸甘油贴剂, 而 2001 年新增了芬太尼贴剂。见表 5。

表 5 1991-2001 年新剂型增加品种

	口服片剂					栓剂	凝胶剂	喷雾剂	透皮吸收剂
	缓释剂	控释剂	泡腾片	分散片	咀嚼片				
1991	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2001	15	6	5	2	3	8	7	6	2

另外, 甲硝唑磷酸二钠克服了甲硝唑水溶性差、临床需单独补液的缺点。琥乙红霉素克服了红霉素口服有苦味的缺点。

3 对医院药师业务学习的启示

3.1 加强对药品通用名的学习 大量新药的涌入, 要求医院药师在记商品名的同时, 还必须知道药品的通用名。这有利于药品的分类, 也能避免发药差错。

3.2 加强药物代谢知识的学习。同类药品越来越多, 如何合理选用是摆在临床医师和药师面前重要的课题。笔者认为, 首先应根据患者症状的轻重, 从药效学的角度出发去选择同类药品。但有肝病或合并用药存在时, 则应考虑药物代谢基础。笔者曾分析和总结了合理选用 11 类药物的药物代谢基础^[1, 4]。对药师业务知识的要求是应认清同类药品的药效学、药动学和化学结构差异。另外, 活性代谢产物的增加还带来了“代谢物转换”概念。国外已批准上市的有非非那丁, 它为特非那丁的代谢产物, 保持了母药的抗组胺活性而无心脏不良反应。国外已进入临床试验的有去甲阿司咪唑、脱氯雷他定、(+)-去甲西沙必利等。这些活性代谢产物被称为“软药”, 其设计目的主要是为了避免严重的代谢性相互作用。中国药典 1995 年版收载的奥沙西泮即为安定 N-去甲基化后的羟化代谢产物, 它经葡醛酸结合反应清除, 其清除率不受肝功能、肝炎等疾病的影响。相信随着代谢研究的深入, 必将有更多的活性代谢产物上市。因此, 医院药师必须了解药品主要的代谢途径。

3.3 既然出现了 qd 给药的长效药, 那么何时给药则是摆在药师目前的又一课题。笔者曾在这方面作了分析和总结^[5], 呼吁医院药师应加强时间药理学、时间病理学和时间治疗学的学习。同时应了解药品长效的原因, 对药品的构效关系应有充分的认识。

3.4 纯光学异构体的出现, 提醒医院药师应注意手性药理学知识的学习。因为, 手性药物的开发已成为国际热点。世界正在开发的 1200 种新药有三分之一是手性药物。有人预计到 2005 年, 全世界上市化学合成新药中约有 60% 为单一对映体药物。用单一异构体替代临床已认可的消旋体称为手性转换。其优点是: 通过提高药效和选择性及降低毒副作用提高治疗指数; 改善初始用药效果、延长作用时间; 减少在药动

学中由立体选择性引起的药物相互作用^[6, 7]。国外已进入临床试验的有 R-氟西汀(抗忧郁, 优点是持续时间长, 蓄积少, 毒性低)、S-氟西汀(抗偏头痛, 优点是降低毒性, 增加应答率, 起效迅速)、S-奥美拉唑(治疗反流性食管炎, 优点是吸收更快, 增加激活, 减少可变的代谢)、(+)-西替利嗪(治疗过敏, 优点是增加疗效, 降低副作用)。已批准的单一对映体有左旋布比卡因(其优点是减小心脏毒性)、S-氯胺酮(其优点是避免由 R-体引起的中枢兴奋精神症状)、S-布洛芬、S-酮洛芬(其优点是起效迅速)、R-沙丁胺醇(其优点是减少呼吸道过度反应性的发展)、催眠药(+)-佐匹克隆(其优点是克服了外消旋体拌有口干、苦的金属味等不良反应)。

3.5 医院药师应注意治疗学上的一些新思路、新概念。随一些疾病基础理论研究的深入, 在药物结构上打破了传统的化学结构, 由此诞生了一些在治疗机制上有突破的新药。以前课堂教育所建立的药理学分类现在受到了挑战。我院自 1999 年开展科室业务学习, 主要是介绍一些治疗学方面的新进展, 取得了一定的收益。

3.6 医院药师应加强新剂型的学习, 了解各剂型的制剂通则、质量技术要求和原理。也可以开展不同剂型的疗效比较研究。例如, 扶他林[®](双氯芬酸的脂肪乳剂型的 O/W 乳膏)和英太青[®](双氯芬酸的亲水性凝胶)的疗效比较。

3.7 医院药师应注意细胞与分子生物学的学习。由表 1 可知, 生物技术药物增加较快。例如, 新增重组蛋白质药物如 IFN α , IFN β , IFN γ , 重组白细胞介素 II, G-CSF, GM-CSF, 碱性成纤维细胞生长因子, 生长激素, 组织纤溶酶原激活剂, 重组链激酶, 促红细胞生成素等。新增药品中还出现了莫罗莫那-CD₃ 单克隆抗体。

参考文献

1 周权, 姚彤炜, 曾苏. 合理选用同类药品的药物代谢基础. 中国医院药学杂志, 2000, 20(10): 621.
2 胡晓红, 江启镇. 质子泵抑制剂喷妥拉唑的药理与临床应用. 中国现代应用药学, 1999, 16(1): 7.
3 陈士军, 凌静. 骨质疏松症的药物治疗现状. 中国现代应用药学, 2001, 18(2): 87.
4 周权, 姚彤炜, 曾苏. 代谢性的药物相互作用. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(4): 313.
5 周权, 周宏民, 王欧明. 时间药理学在 1 日 1 次给药中的应用. 中国药房, 1996, 7(增): 101.
6 章立, 姚彤炜, 曾苏. 手性药物对映体的药物代谢动力学. 中国现代应用药学, 1999, 16(2): 4.
7 周权, 姚彤炜, 曾苏. 手性药物相互作用. 中国药学杂志, 1999, 34(11): 721.

收稿日期: 2001-06-08