

药物临床评价

II

徐世淞 编

上海科学技术文献出版社

药 物 临 床 评 价

(II)

徐世淞 编

上海科学技术文献出版社

药物临床评价(I)

徐世淞 编

上海科学技术文献出版社出版
(上海市武康路2号)

新华书店上海发行所发行
上海市业余工业大学印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张: 13 字数: 324,000

1984年8月第1版 1984年8月第1次印刷

印数: 1—8,800

书号: 14192·28 定价: 1.60 元

《科技新书目》 76-212

前 言

本书编写目的是及时地介绍国外对常用药物包括新药的临床评价情况，以供临床用药时参考。

为了及时反映药物治疗学的进展，书中各章侧重介绍各类药物的临床使用经验，并重点地介绍有关的新药资料，包括理化性质、药理作用、药动学、临床用途、不良反应、注意事项、用法用量及药物过量等。

有关评价药物的基本原则和常用术语，可参阅本书第一卷第一章。鉴于 β 肾上腺素能受体阻滞药和钙通道阻滞药近年来取得较大进展，临床地位日趋重要，在本书最后两章作了相应介绍，故本书章节与第一卷预告的目录不尽相同。

药名的统一问题极为重要，目前我国卫生部药典委员会正在按世界卫生组织提出的命名原则制定标准药名，本书使用的药名力求与卫生部药典委员会制定的名称一致，但为了照顾使用习惯，在新的药名后附有原用药名，以便对照。

本书每章的述评中，简要介绍国内尚未生产的新药，以供制药单位试制新产品时参考。

书中所引的参考文献反映国外近年来的药物治疗学进展情况，其中有些是作为推荐性的，以便于读者进一步查阅参考。

由于笔者水平有限，书中如有不妥之处，请广大读者多提宝贵意见。

在本书编写过程中，不断得到有关领导的热情关怀，第一卷自1982年出版以来，得到不少专家和读者的支持，并提出了积极性建议，在此深表谢意。

编 者

1983年10月

目 录

第一章 全身麻醉药	1
第一节 述评.....	1
第二节 复合麻醉.....	6
第三节 乙醚酯.....	8
第二章 局部麻醉药	11
第一节 述评.....	11
第二节 丁哌卡因.....	19
第三章 麻醉辅助药和苏醒药	23
第一节 麻醉前用药.....	23
第二节 肌松药.....	25
第三节 其他麻醉辅助药.....	27
第四节 苏醒药.....	28
第五节 泮库铵.....	29
第四章 镇痛药	33
第一节 述评.....	33
第二节 奈福泮.....	37
第五章 解热消炎镇痛药	41
第一节 述评.....	41
第二节 萘普生.....	44
第三节 吡罗昔康.....	47
第四节 芬布芬.....	50
第六章 抗痛风药	54
第一节 述评.....	54
第二节 别嘌呤醇.....	56
第七章 用于锥体外系功能障碍的药物	60
第一节 震颤麻痹.....	60
第二节 舞蹈病.....	63
第三节 金刚烷胺.....	65
第八章 用于骨骼肌功能亢进的药物	69
第一节 肌强直.....	69
第二节 肌痉挛.....	70
第三节 甲氧巴莫.....	71
第九章 用于眩晕、晕动病及呕吐的药物	75
第一节 述评.....	75

第二节	地芬尼多	79
第十章	抗组胺药	83
第一节	H ₁ 受体阻滞药	83
第二节	H ₂ 受体阻滞药	87
第三节	雷尼替丁	88
第十一章	肾上腺皮质激素类药	92
第一节	述评	92
第二节	肾上腺皮质替代疗法	97
第三节	糖皮质激素用于非内分泌性疾病	99
第十二章	用于不育症的药物	109
第一节	述评	109
第二节	氯米芬	116
第十三章	用于调节血糖的药物	120
第一节	降血糖药	120
第二节	升血糖药	127
第十四章	维生素和矿物质	129
第一节	维生素	130
第二节	矿物质	132
第三节	复方制剂	136
第十五章	抗肿瘤药	139
第一节	述评	139
第二节	米托坦	148
第三节	达卡巴嗪	150
第十六章	用于治疗青光眼的药物	153
第一节	述评	153
第二节	噻吗洛尔	158
第十七章	β肾上腺素能受体阻滞药	162
第一节	述评	162
第二节	阿替洛尔	170
第十八章	钙通道阻滞药	177
第一节	述评	177
第二节	凡拉帕米	183
第三节	硝苯吡啶	189
中文药名索引		196
英文药名索引		200

第一章 全身麻醉药

第一节 述 评

全身麻醉药(全麻药)可影响中枢神经系统,导致不同程度的镇痛作用、知觉抑制、骨骼肌松弛及反射活动减少。理想的全麻药应是性质稳定,不易燃烧,不经代谢,奏效迅速,消除亦快;应能产生充分的镇痛和肌松作用,对生命器官不产生有害作用,亦不引起中枢兴奋;麻醉后苏醒快,且无不良后遗症作用或后遗症。现有的全麻药无一具备所有这些理想性质。

目前认为,全麻药的作用机制是使神经细胞膜中的类脂质变成流体(临界容积学说),从而干扰细胞膜的正常生理功能^[1,2]。这一学说可概括所有全麻药的作用机制,或许亦可解释局麻药和乙醇中性亲脂性分子的作用。在麻醉药的作用下,细胞膜中的类脂质发生适应性改变,由此使乙醇、巴比妥类药物与全麻药产生交叉耐受性。

确定麻醉深度的传统分期仅适用于单用乙醚或合用乙醚和氧化亚氮的麻醉。不能再把全麻药单纯看作为是使中枢神经系统逐步产生抑制。由于引进了新的不同类型的吸入全麻药和静脉全麻药,对于全麻药是怎样改变意识而阻抑疼痛刺激反应的看法,必须重新予以研究。意识的改变理应与脑电活动存有良好的相关性,无论抑制或兴奋均可使选择性脑活动发生功能失调^[3]。氧化亚氮、氯胺酮及恩氟烷(Enflurane)可选择性地增强脑电活动,从而产生一种遗忘和/或木僵(分离)状态。后者与仅使中枢抑制的全麻药(如巴比妥类、氟烷及异氟烷 Isoflurane)所产生的麻醉状态殊不相同。某些可致木僵状态的全麻药如氯胺酮和恩氟烷,剂量大时能引起惊厥。乙醚引起的麻醉兼有兴奋和抑制两种性质。

相对评价^[4,5]

全麻药可分为吸入全麻药和静脉全麻药两类。这两类药物引起麻醉所需的动脉血药浓度可因患者情况、所需麻醉深度及具体药物而有所不同。

在少数情况下,即使麻醉前未给药物,单用一种全麻药亦可引起麻醉。但在使用吸入全麻药之前,几乎总要先行静脉诱导麻醉。有些小手术仅用一种静脉全麻药,这时往往需要加用肌松药。由此看来,大多数全身麻醉术需运用数种药物。在应用某些吸入和静脉全麻药时,常与吗啡类镇痛药、神经安定药或肌松药合用,这就称为复合麻醉,其中主要是指平衡麻醉,亦包括神经安定麻醉。

吸入全麻药

这类麻醉药可为气体或挥发性液体,它们的麻醉诱导速度、麻醉效价、肌松效果及镇痛作用有很大差别。吸入全麻药的麻醉效价常以最低肺泡浓度(MAC)表示,表1-1所列的MAC值说明,每种药物间的相对效价很不相同,同时与气体全麻药氧化亚氮相比,挥发性全麻药的效价较高。所谓MAC是指使50%患者对痛刺激(如切开皮肤)不发生运动反应

表 1-1 吸入全麻药的性质

药 名	MAC*(%)	蒸气压(20℃时的托数)	血/气分配系数(37℃)	油/气分配系数
甲氧氟烷	0.16	22.5	12.0	970
氟 烷	0.75	243	2.3	224
恩 氟 烷	1.68	175	1.9	98
异 氟 烷	1.40	250	1.4	99
乙 醚	1.92	450	12.1	65
氧化亚氮	105**	气体	0.47	1.4

* 最低肺泡浓度。

** MAC 大于 100, 说明需在高压情况下才能达到 MAC。

所需的最低肺泡浓度(%)。为达到足够的麻醉效果,约需产生 0.5~2倍MAC的药量,但当因疾病或运用其他药物时,给予产生 MAC 以下的药量亦可奏效。挥发性全麻药的挥发性常以 20°C 时的蒸气压托(torr)数来表示。表 1-1 的第 2 项列出挥发性全麻药的饱和蒸气压,可以看出,在常压下,氧化亚氮不能达到 MAC,而其他药物则易于达到和超过 MAC。一种吸入全麻药在动脉血中的分压接近肺泡中分压的速度主要取决于该药在血中的溶解度,即在 37°C 时的血/气分配系数。MAC 与血/气分配系数的乘积可指导每种药物的相对剂量。例如,与甲氧氟烷或氟烷相比,为了达到相同深度的麻醉,恩氟烷需增加 50%,而氧化亚氮则需增加 25 倍。表 1-1 中的油/气分配系数愈大,则药物与脂肪组织达到平衡的速度愈慢,而在停药后,药物消除时间亦愈长。

气体麻醉药有乙烯、环丙烷(Cyclopropane)及氧化亚氮。乙烯的性质与氧化亚氮相似,但由于它易于燃烧和有异臭,因而很少应用。环丙烷是种强效全麻药,可用于麻醉诱导和维持,奏效快,恢复亦快,安全范围大,镇痛效果良好,肌松满意。本品可用于产科快速诱导麻醉,但自采用复合麻醉术后,其临床应用减少。由于本品与氧化亚氮相比较少引起缺氧,故常用于衰弱和危重患者。本品的缺点是易爆易燃,可致呼吸抑制和室性心律失常,在苏醒时伴有术后呕吐。氧化亚氮可用于麻醉诱导和维持,不燃烧和不爆炸。本品是一种弱全麻药,但有较强的镇痛作用,相对来说没有毒性。本品广泛用作为基础麻醉药和其他挥发性全麻药的载气。常用浓度为本品 70~75%加 20%氧(作为全麻诱导)或 30%氧(作为全麻维持)。为加强其全麻作用,必要时可加用强效的吸入和静脉全麻药及吗啡类镇痛药。通常联合应用氧化亚氮-氧和硫喷妥钠,必要时亦加用肌松药。本品虽然奏效快(2~3分钟),苏醒亦快,但除用于小手术外,本品并不单独使用,因低氧混合气体如氧化亚氮 90%-氧 10%,仍不能使某些患者达到足够的全麻状态,却可引起缺氧。同时大量呼出氧化亚氮时,亦可产生短暂的麻醉后缺氧状态。本品可使胸、腹及头颅中的密闭空腔膨胀,故忌用于张力性气胸等患者。长期应用可致白细胞减少。术后可出现轻度恶心和呕吐。总的说来,氧化亚氮主要可与其他药物合用,从而使其他药物的用量减小,副反应亦可相应减轻。

挥发性液体全麻药主要包括氟烷、恩氟烷、甲氧氟烷及乙醚等。氟烷是应用最广的挥发性全麻药,其优点为不燃烧和不爆炸,麻醉诱导平稳而迅速,无刺激性和异臭,不引起咳嗽和进气,术后呕吐发生率低。在复合麻醉中,本品用于维持大手术的全麻和增强氧化亚氮-氧混合气体的全麻作用。本品作为诱导麻醉时仅用于小儿和小手术。由于诱导期约为 5 分钟,故常与硫喷妥钠合用。本品(浓度可至 5%)需与 25%以上的氧混和后单用或与氧化亚氮-氧混合气体合用。苏醒期不长。本品有中度肌松作用,但必要时需加用肌松

药。本品的缺点为镇痛作用不强，需加用吗啡类或氧化亚氮。需用其他药物处理内脏反应。由于高碳酸血症和注射肾上腺素可致室性心律失常，故必须避免使用。应采用人工呼吸防止高碳酸血症。在氟烷麻醉期间若需用肾上腺素，则可先小量静脉注射 β 受体阻滞药。氟烷可引起心动过缓和血管扩张，从而导致起立性低血压，这种反应与所给氟烷的浓度成正比。当需要控制性降压时，则可使用高浓度氟烷(5%)，同时给以人工呼吸。由于某些证据表明，氟烷可影响肝功能，偶见黄疸，特别是肥胖患者，因而尽可能在4~6个月内不重复用药。当两次用药间隔时间短于6周时，上述危险性较大。氟烷已广泛应用20余年，虽然由于使用了恩氟烷和多种静脉全麻药，氟烷的应用有所减少，但目前仍是全麻药中的对照标准药。恩氟烷是1973年开始临床应用的，对其临床地位尚未充分评价。本品可作为氟烷的有效替代药，在复合麻醉时两药的作用相似。与氟烷相比，本品有以下两个优点：(1)在麻醉期间可注射肾上腺素而不致引起室性异位搏动或纤颤；(2)消除较快，药物后遗作用时间较短。初步结果表明，第二次使用本品后所致的肝功能不全较氟烷为少。本品的缺点是麻醉诱导时不如氟烷平稳而快，麻醉加深时可抑制呼吸和循环系统，并可兴奋中枢神经系统，引起癫痫样脑电图和肌肉抽动。从发展趋势看，本品的应用面可渐扩大。甲氧氟烷从1960年引入临床后曾广泛用于各种麻醉。本品不燃烧，具有较强的镇痛和肌松作用，不抑制子宫收缩，术后恶心和呕吐较轻。但本品在体内的代谢物无机氟离子对肾脏有毒性，这种毒性作用与剂量有关，亦有称谓“氟性尿崩症”，主要表现为对于抗利尿激素(ADH)不起反应，伴有多尿、脱水、口渴、血浆渗透压升高、氮和尿素滞留等，可能致命，故本品用作全身麻醉药已受到限制，应用面愈来愈小。乙醚曾广泛用于临床，但由于它易燃易爆，对呼吸道有刺激作用，术后恶心和呕吐发生率高，且不宜用于诱导麻醉，因而本品的临床地位日趋下降，偶而用于儿科补充氧化亚氮麻醉。

新药异氟烷(Isoflurane)由于临床应用尚少，其不良反应尚难确定，有待进一步研究。至于乙烯醚、氯仿、氯乙烷及三氯乙烯因各有缺点，最主要者为肝毒性、心血管不良反应及易燃易爆(除氯仿外)，故都被其他药物所替代。

静脉全麻药

这类药物目前主要用于快速诱导麻醉，然后用适宜的吸入全麻药维持麻醉。由于吸入全麻药存在一定缺点，最近已提出采用全静脉全麻术(Total Intravenous Anesthesia)，即在诱导麻醉后，继续间歇或连续滴注静脉全麻药，并加用吗啡类镇痛药和/或肌松药等。为使全静脉全麻术日趋完善和推广应用，目前正在按下列标准努力寻找新型静脉全麻药：(1)快速引起意识消失；(2)快速消除；(3)麻醉诱导快而稳；(4)患者易于接受；(5)避免心血管和/或呼吸系统的不良反应；(6)注射部位很少引起疼痛或刺激；(7)可与其他静脉全麻药配伍使用。可以预期，新的静脉全麻药将日趋增加。

超短效巴比妥类硫喷妥钠、甲己快妥钠及硫戊妥钠(Thiamylal Sodium)均可用作静脉全麻药。硫喷妥钠可用于诱导麻醉，亦可单独用于小手术和电休克疗法。本品应用最广，不良反应亦最多，它无镇痛作用。主要优点为麻醉诱导快(需时10~30秒)而稳，术后很少出现兴奋和呕吐。本品常用浓度为2.5%，由于对皮下组织有刺激性，动脉注射特别危险，因而仅供静脉给药。本品忌用于血卟啉症患者，对于血尿素增高的患者应避免使用，对于严重心力衰竭患者最好不用本品，但对于其他心脏病患者，如果预给氧气，且缓慢注射，则可少量应用本品。本品不影响肌松药的作用强度和时效。在诱导麻醉时，偶见不自

主肌肉运动,但一般无大影响,用本品作诱导麻醉后可见喉痉挛,这一般是反射性反应,最常见于术前未用阿托品的上呼吸道疾病患者。本品的作用通常持续6~8小时,完全苏醒较慢。本品间歇注射或连续滴注可产生显著的蓄积作用,这时需减小剂量。当使用吗啡类镇痛药时,本品剂量应进一步减小。甲己炔妥钠的优点是苏醒较快,可用于门诊和牙科手术,同时对组织的刺激性小,溶液亦较硫喷妥钠稳定。本品的缺点是诱导麻醉时不及硫喷妥钠平稳,常见呃逆、震颤和不自主运动。预给吗啡类药物可减低不良反应发生率,但因此会延长苏醒时间,故不常使用。硫戊比妥钠的作用和不良反应同硫喷妥钠。

阿法沙龙-阿法多龙醋酸酯(Alphaxalone-Alphadolone Acetate)是一种复方制剂,每毫升含阿法沙龙9毫克和阿法多龙醋酸酯3毫克。本品是硫喷妥钠的一种有效代用品,可用于诱导麻醉,亦可单独用于小手术。苏醒较硫喷妥钠快,但较甲己炔妥钠慢。本品主要缺点是较易引起过敏反应,通常表现为血压突然明显下降、支气管痉挛及面部潮红等。其原因可能是赋形剂所致。处理方法为快速滴注电解质溶液,必要时给用拟交感药物。本品忌用于有过敏反应史的患者,慎用于肝功能不全患者。阿法多龙醋酸酯的麻醉作用较小,它主要是促使阿法沙龙溶解。本品注射液粘稠,难以用小针头注射。

丙泮尼地(Propanidid)是一种超短效静脉全麻醉,特别适用于门诊小手术。与其他药物相比,本品时效很短,且无后遗作用。本品的缺点是易于引起过敏反应,特别是支气管收缩,其原因亦可能是赋形剂所致,此外,剂量较大时可致明显的低血压。本品可致一过性呼吸兴奋,随后出现呼吸抑制,亦可延长琥珀胆碱的作用时间。

氯胺酮(Ketamine)主要用于儿科麻醉诱导,特别适用于可能需重复给药的手术。本品作用较长,不适用于门诊手术。本品的镇痛作用较强,即使用低于催眠量的药物亦有良好的镇痛效果。本品不仅可静脉给药,亦可肌肉注射。本品的作用特点是可引起木僵,伴有肌张力增高和心血管兴奋。因而有助于保持呼吸道通畅,但不适用于需肌肉松弛的手术如腹腔手术。成人应用本品后,幻觉等精神症状的发生率高,故不易被接受,小儿的此种症状发生率较低。本品不应用于高血压成年患者,对于有精神病史的患者亦不可用。

地西洋(安定)有时亦可作为静脉诱导麻醉药。但与硫喷妥钠相比,它有以下两个缺点:(1)奏效慢,至少需1分钟,有时需3分钟,同时苏醒亦慢;(2)药物用量的个体差异性很大,有些患者剂量高达1毫克/公斤亦不能入睡。但本品可用作诊断术(如内窥镜检查)的基础镇静药,劳拉西泮(Lorazepam)亦有这种作用。

乙咪酯(Etomidate)是一种较新的静脉全麻药。本品的时效短于硫喷妥钠,因而苏醒快,对心血管的作用较为轻微。本品可致不自主肌肉运动,麻醉前给用镇痛药芬太尼等时,可减轻这种副反应。注射部位可致疼痛,有时可引起静脉血栓形成。

不良反应和注意事项^[6]

吸入全麻药

在麻醉诱导期和苏醒期可致谵妄,尽管麻醉前给用中枢抑制药、阿托品或东莨菪碱,亦不能防止。术后亦可发生恶心和呕吐,这种副反应可由全麻药单独引起,亦可因其他联用药物所致,但乙醚和环丙烷尤易引起恶心和呕吐。

吸入全麻药可直接抑制心肌和血管平滑肌,其抑制程度随药物而异,但均与麻醉深度有关。给一般患者以适当浓度的麻醉气体或蒸气时,则较少产生循环衰竭。氟烷、恩氟烷、

异氟烷及甲氧氟烷对心血管系统有明显抑制作用,药物过量时可致严重低血压和循环衰竭。乙醚和环丙烷可直接抑制心肌,但由于它们对交感神经系统亦有兴奋作用,因而很少影响心输出量和动脉压。

在运用任何一种吸入全麻药时,均可致心律失常,尤其是环丙烷。常见室上性心律失常,若不伴有心输出量减少和动脉压下降,则一般经过良好。很少见有室性心律失常,但当存在缺氧或高碳酸血症时,则较易发生。环丙烷和氟烷可使心脏对儿茶酚胺类的作用增敏,因而在麻醉期间使用肾上腺素、去甲肾上腺素或异丙肾上腺素时,可使室性心律失常的发病率有所增加。

在用吸入麻醉药期间,当麻醉较深时,往往抑制通气功能,必要时可给人工呼吸。环丙烷、氟烷、恩氟烷、异氟烷及甲氧氟烷抑制通气功能的作用最强。乙醚虽对呼吸中枢有抑制作用,但在浅麻醉时通过反射效应可刺激通气功能。

对于短暂和轻度肝功能试验异常的原因,一般难以确定,任何一种全麻术后往往可见以上改变,但较少出现严重肝损害。氟烷偶可引起肝炎,但对其他卤化全麻药(如恩氟烷和甲氧氟烷)是否会引起肝炎,至今尚无令人信服的证据。

在全麻期间,由于肾血流减少,肾小球滤过率减低,因而可见可逆性少尿。如果给患者以足量液体,同时避免麻醉过深,则可大大减轻少尿情况。但甲氧氟烷可直接损伤肾小管,引起多尿性肾衰竭,因而肾功能不全及使用其他肾毒性药物(如庆大霉素,四环素)的患者忌用本品。与甲氧氟烷相比,恩氟烷在代谢过程中产生的氟离子要少得多,异氟烷更少,氟烷基本上不产生氟离子。

在全麻时由于身体暴露、血管扩张及体温调节功能抑制,患者体温趋于下降。在用强效吸入全麻药后,术后常见战栗。

偶见恶性高热,发生于遗传性易感患者,临床经过不一,重者往往致死。某些易感家族患者可见肌肉功能障碍。血肌酸磷酸激酶的活性增高,但这并非是易感性的可靠指标,采用肌肉活检作体外收缩试验则较为可靠。多种不同的全麻术均可伴发恶性高热,在手术时应常规监测体温,及早识别代谢亢进(心动过速和呼吸急促)的征候。恶性高热的处理方法为停用所有吸入全麻药,仅供给氧气,纠正代谢性和呼吸性酸中毒,并用物理降温法,包括采用冰袋、冲洗打开的体腔等。同时必须给以支持疗法,以解决心律失常、高钾血症、体液平衡失调及其他问题。静脉给用普鲁卡因或普鲁卡因胺(不用利多卡因或甲哌卡因 Mepivacaine)可能有效,但给药速度必须缓慢(0.5~1毫克/公斤/分钟),以免发生心血管抑制,必须进行心电图监护。有项实验研究不支持使用普鲁卡因胺,而主张应用丹曲林(Dantrolene)^[7],目前正在应用后者预防或控制恶性高热,初步临床研究的结果令人满意^[8]。对于易感恶性高热的患者,假如必须施行全麻术,则可使用硫喷妥钠、吗啡类镇痛药、丁苯哌利多(Droperidol)以及氯胺酮,这些药物较安全。氧化亚氮与恶性高热的关系难以评定,许多麻醉师仍认为氧化亚氮对易感患者是安全的。

氧化亚氮、乙醚、恩氟烷、氟烷、异氟烷及甲氧氟烷可增高颅内压,但这种作用仅对颅内病变患者才有意义。由于通气过度所致的低碳酸血症基本上可纠正颅内压升高,因而在使患者换气过度以后,以上药物可考虑用于颅内病变患者。

虽然全麻药对动物有致畸作用,但尚未见对人胎有此作用。按一般原则,除特殊情况外,在妊娠头三个月不应使用全麻药。在分娩前长期使用高浓度强效吸入全麻药,有可能

抑制新生儿。除环丙烷和氧化亚氮外，高浓度吸入麻醉药可使子宫松弛，从而引起产后出血，这种情况尤多见于氟烷、恩氟烷和异氟烷。

运用环丙烷、乙醚、氟烷、恩氟烷、异氟烷或甲氧氟烷时，应减小非去极化型肌松药（箭毒碱、二甲箭毒 Dimethyltubocurarine、泮库铵 Pancuronium及加兰铵 Gallamine）的剂量，因上述全麻药可增强肌松药的作用。在这方面，环丙烷和氟烷的作用最小，恩氟烷和异氟烷的作用最强。

环丙烷和乙醚易爆易燃，必须谨慎使用，防止着火。

静脉全麻药

用巴比妥类作诱导麻醉时，可见短暂的血压下降、呵欠、咳嗽和喉痉挛等。对于低血容量或心肌收缩力减弱的患者，可能引起低血压^[9]。当硫喷妥在脑内消除较快时，则可发生麻醉太浅的现象。注速过快或过量时，也可引起明显的换气抑制和呼吸暂停。在苏醒期，当伴有疼痛时可致战栗、激动和谵妄。

巴比妥类可加剧急性间歇性血卟啉症，故此病患者应忌用。静脉注射时应防止外漏或误入动脉，以免引起组织坏死或坏疽。

第二节 复合麻醉

平衡麻醉

由于氧化亚氮的麻醉效价较低，必须适当加用其他药物以产生适于手术的麻醉状态。所谓平衡麻醉即是应用超短效巴比妥类（如硫喷妥钠）、吗啡类镇痛药、肌松药及氧化亚氮以产生全身麻醉。应用最广的镇痛药是哌替啶（度冷丁）、吗啡和芬太尼，这类药物与静脉全麻药合用可增强氧化亚氮的催眠和镇痛作用。

在平衡麻醉中，首先使用的吗啡类镇痛药是哌替啶。通常在手术前先用一种吗啡类镇痛药，再用一种巴比妥类和氧化亚氮作诱导麻醉，然后静脉给用哌替啶，每次10~25毫克，可重复使用，于5~10分钟内给药完毕，直至出现满意的镇痛作用。药物总量因人而异，一般成人为50~100毫克。在手术期间，如患者对痛刺激发生反应（如脉率加快、动脉压升高、瞳孔扩大、出汗及肌肉运动等），则需加用哌替啶10~25毫克。如果用药适当，同时在长时间手术的最终1~2小时内不再用药，则在手术期间可产生满意的镇痛作用，同时在手术后无需人工呼吸。假如使用肌松药，则在手术期间常规运用人工呼吸。假如不用肌松药，在小手术时可见满意的自主呼吸，但一般说来，手术期间宜用人工呼吸。

一般对于心外科和虚弱病危患者，在行平衡麻醉术时愈来愈多地使用吗啡。在用氧化亚氮的同时，大剂量静脉给用吗啡（0.5~3毫克/公斤）。由于发现施行心外科手术的患者对大剂量吗啡耐受良好，从而对1毫克/公斤吗啡的血流动力学作用进行了一项研究。结果表明，主动脉瓣病变患者的血流动力学反应较无病变患者为好，表现为心脏指数增加及全身血管阻力降低等。然而相似的研究表明，这些血流动力学改变为时短暂，同时与瓣膜性心脏病和心输出量恒定降低的患者相比，冠心病患者的改变不很明显。这类研究还表明，在用吗啡1毫克/公斤后，再用浓度高于60%的氧化亚氮或0.21~0.23%的氟烷，可致心血管抑制，例如心脏指数和动脉压降低。

目前认为,对施行平衡麻醉的某些患者,使用大剂量吗啡具有一定价值,但必须强调指出,假如在用100%氧的同时单用大剂量吗啡,则不能使患者达到遗忘。许多患者需适当处理高血压,在手术后需用人工呼吸,至少维持12~24小时。

某些麻醉师在麻醉终了时给用吗啡拮抗药以消除吗啡类镇痛药的后遗作用,但这样可能影响术后镇痛作用,有时可致逾量反应,表现为交感兴奋性增高,从而导致心律失常和心肌工作量增加。此外,如果在镇痛药的作用尚存在时吗啡拮抗药的作用即见消失,则亦是有害。此时应仔细观察患者,必要时加用拮抗药。

上述给药方案仅属一般原则,实际上平衡麻醉术仍带有一些经验性的。吗啡类镇痛药的选择、所用剂量和给药次数各不相同,必须按患者情况而定,努力做到给药方案个体化。在平衡麻醉结束时,一般总需仔细而客观地评定患者自主呼吸情况。

临床经验和某些对照数据表明,当适当运用平衡麻醉时,除不发生易燃问题外,一般亦不出现手术期间的心血管抑制和外周阻力增加,同时意识恢复较早,术后恶心、呕吐、兴奋和疼痛的发生率有所减少。

目前,平衡麻醉的概念已有进一步发展,一般的复合麻醉均称平衡麻醉。例如用硫喷妥钠或其他静脉全麻药作诱导麻醉后,以氧化亚氮-氧混合气体维持麻醉,必要时采用氟烷或其他强效吸入全麻药,或者给用吗啡类镇痛药。后者可增强全麻药的作用,减少全麻药所需的总量。为了达到足够的肌松效果,可给用肌松药,同时进行人工呼吸。对于某些手术,需要施行控制性低压,这时可用拉贝他洛尔(Labetalol)、硝普钠及咪噻芬(Trimetaphan)等。麻醉期间出现心律失常时,可用 β 受体阻滞药加以控制。

神经安定麻醉

联合应用吗啡类镇痛药和丁苯哌利多(神经安定药或抗精神病药)可引起意识和知觉的改变,此即称为神经安定镇痛(Neuroleptanalgesia)。有时用木僵或分离麻醉药氯胺酮及遗忘性抗焦虑性苯二氮草类代替丁苯哌利多。在临床研究中,已将地西洋(安定)、氯胺酮或丁苯哌利多与吗啡类镇痛药如哌替啶、吗啡或喷他佐辛(镇痛新)联合应用。当加用65%氧化亚氮-氧混合气体时,即称为神经安定麻醉(Neuroleptanesthesia),此时亦可加用肌松药。在许多情况下,神经安定麻醉可产生满意的全身麻醉,但更适用于需在手术时合作的患者,因停用氧化亚氮时,患者意识很快恢复。神经安定镇痛(这时不用氧化亚氮,患者意识并不消失)适用于在局麻下进行的诊断性和治疗性手术,如心导管术和烧伤换药包扎等。

在神经安定麻醉时,最常应用的是芬太尼和丁苯哌利多,这两种药物可单方联合应用或制成复方制剂。关于其他联合用药方法,虽时有报道,但经验尚嫌不足。

芬太尼和丁苯哌利多常可产生满意的遗忘和镇痛。用药初,心输出量减少,全身血管阻力增高;随着手术的继续,心输出量和血管阻力恢复正常。动脉压维持稳定,但心率可减慢。除由于换气不足使二氧化碳蓄积而兴奋交感神经外,不常出现室性心律失常。可以预料,芬太尼可明显抑制呼吸,引起呼吸暂停。造成呼吸暂停的原因是中枢抑制或外周肌肉强直,治疗措施是行人工呼吸。当单次用药或用药次数不多时,中枢抑制作用为时短暂。肌肉强直可用肌松药加以克服。

可见短暂和轻度的肝功能试验异常,这种情况与用其他麻醉术后所见者相似。可见高

血糖，但无酸中毒。瞳孔缩小，眼内压不变，脑脊液压力降低，此与挥发性全麻药的作用相反。

如果未予重复大量用药，则在停用氧化亚氮和人工呼吸后，意识和自主呼吸迅即恢复。由于体温下降，术后可见战栗，并有恶心和呕吐，但少见不安和谵妄。假如丁苯哌利多的用量较大，则可引起锥体外系症状。对于曾在全身麻醉时发生恶性高热的患者，使用芬太尼和丁苯哌利多较为安全。

第三节 乙 咪 酯(Etomidate)

【理化性质】 本品为咪唑衍生物，系白色结晶性粉末，在水中不溶。化学名为R-(+)-苯乙基-1-(N-甲基)咪唑-5-羧酸乙酯，分子式为 $C_{14}H_{16}N_2O_2$ ，分子量为244.28。

【药理作用】 本品为非巴比妥类静脉全麻药，总的来说，本品的优点为：(1)作用快而短；(2)静脉注射或滴注后无不良后果；(3)未见过敏样反应。此外，与其他静脉全麻药相比，如阿法沙龙-阿法洛龙、氯胺酮、甲己炔妥、丙泮尼地、硫喷妥及丁苯哌利多等，本品对血流动力学仅有很小的作用，不显著改变心肌血流量和心肌耗氧量。即使与吗啡类镇痛药如芬太尼等合用，亦未见心血管系统的改变，这对冠心病患者特别重要。本品的缺点为：(1)注射部位疼痛；(2)无镇痛作用；(3)可致肌阵挛^[10]。

本品静脉注射20秒钟后即可产生快而稳的诱导麻醉。大鼠实验表明，本品效力较丙泮尼地约大6倍，其治疗指数为26，而甲己炔妥和硫喷妥则分别为9和4。在早期临床试验中，连续监护血压、心率和呼吸，结果发现本品可致肌阵挛、心率加快、不自主运动及其他表现，说明本品不宜单独使用，宜与其他药物合用。

许多麻醉药可致组胺释放，为了检测本品对组胺的作用，曾比较了本品与甲己炔妥、阿法沙龙-阿法洛龙和丙泮尼地对人体血浆组胺浓度的影响。结果表明，只有本品不引起组胺释放。

在本品与丙泮尼地的对比研究中发现，本品对血压无明显影响，而丙泮尼地可使收缩压下降约25%。另一项实验对比了本品与甲己炔妥及丙泮尼地对呼吸的影响，结果发现，甲己炔妥可显著升高血中二氧化碳分压和降低血中氧分压，本品与丙泮尼地对血中气体无显著影响。但当本品剂量为0.3毫克/公斤时，可见血中氧分压降低。这三种药物均不显著改变血糖、血清胆碱酯酶活性和脂肪代谢。脑电图测定表明，本品静脉注射后，迅速由清醒状态进入深麻醉期，经2分钟作用达高峰，3~4分钟内趋于恢复。

本品停药后苏醒较快，与硫喷妥钠相比，较少出现头痛。

【药动学】^[11,12] 本品静脉注射后迅速分布至脑及其他血流丰富的器官，其分布半衰期为 2.8 ± 1.6 分钟，在血液中主要与白蛋白结合(76.5%)，仅有3%与球蛋白结合。人体研究表明，从血药浓度的下降情况来看，符合三室模型，第二相半衰期为32.1分钟，消除半衰期为 3.9 ± 1.1 小时。

本品在肝内水解为无活性的R-(+)-(α甲基苄基)-5-咪唑羧酸，这种水解作用可能为容量限制性过程，血中代谢物峰浓度可在给药后7分钟时出现。除上述酸性代谢物外(80%)，尚有其他代谢物，例如脱羧、氧化及与葡萄糖醛酸结合等产物。

本品主要随尿排出体外，约占给药量的87%(其中3%为原形)，其余13%随胆汁排泄。

【临床用途】^[13] 本品主要用于麻醉诱导，此后如果选用氟烷作为全麻药，则氟烷的剂量应减小。本品亦可与芬太尼等吗啡类镇痛药合用作平衡麻醉。与琥珀胆碱合用，可用于电休克疗法。从目前发展趋势来看，本品的用途正在进一步增加。

曾给 14 例患者静脉注射本品 0.2 毫克/公斤，在 10 秒钟内诱导麻醉，持续 6~8 分钟，8.5% 的患者平均动脉压轻度下降，2.8% 的患者心率略有增快，对肺动脉压无显著影响。心输出量和每搏输出量分别减少 7.6 和 10%，外周血管阻力降低 3.8%。

在一项对比研究中，给 48 例患者用硫喷妥 4 毫克/公斤或本品 0.3 毫克/公斤诱导麻醉。给用硫喷妥后收缩压降低 15 毫米汞柱，给用本品后仅降低 5 毫米汞柱；舒张压未见影响。给用本品后，25% 的患者发生轻度肌阵挛，8% 的患者发生严重肌阵挛，麻醉前给用芬太尼或地西洋(安定)后，未见严重肌阵挛；此外，25% 的患者出现通气减少，16% 的患者发生短暂的呼吸暂停。

在另一项随机对比试验中，共 120 例患者，给用本品 0.3 毫克/公斤或硫喷妥 3.5 毫克/公斤后，分别有 43.3 和 1.7% 的患者注射部位发生疼痛，5 和 3 例患者发生血栓性静脉炎。给用本品的患者中，28% 发生肌阵挛性运动，其中约有 1/3 较为严重，10 例患者呈全身性肌阵挛，但脑电图检查未见癫样放电；给用硫喷妥后未见肌阵挛。给用本品和硫喷妥后，分别有 7 例和 1 例患者发生肌强直。给用本品后 8 例出现呼吸暂停，给用硫喷妥后则有 25 例呼吸暂停。给用本品后呼吸次数先见轻度减少，随后增加，而给用硫喷妥后即见呼吸次数减少较多。两药均可引起轻度心率增快和血压下降，无显著差别，未见心律失常。

据报道，给 100 多例患者在肘窝静脉注射本品(历时 10 秒)时未见疼痛，麻醉前口服地西洋和丁苯哌利多，注射本品前先注射芬太尼 1 微克/公斤。

在一项对比研究中，静脉滴注本品 20 微克/公斤/分钟以维持麻醉。术前一小时肌肉注射阿片全碱 15 毫克和口服地西洋 10 毫克，静脉诱导麻醉时先注射丁苯哌利多 5 毫克和芬太尼 0.1 毫克，随后注射本品 0.3 毫克/公斤和阿库铵(Alcuronium) 0.25 毫克/公斤，接着用本品维持麻醉，药物稀释方法是将本品 200 毫克用 0.9% 氯化钠溶液稀释至 200 毫升^[14]。

曾将本品 20 微克/公斤注入颈内动脉而使一侧大脑半球达到选择性麻醉，看来动脉注射本品并无害处。

据报道，10 例颅内病变患者应用本品作诱导麻醉时，未见颅内压增高或脑灌注压严重降压。

在一项对比研究中，给施行各种小手术的 296 例患者，应用本品或硫喷妥作诱导麻醉时，本品优于硫喷妥，术后知觉恢复较快。

本品已成功地用作电休克疗法前的诱导剂。本品亦用于各种妇科小手术。396 例患者应用本品 0.3 毫克/公斤，术前给用哌替啶(度冷丁)可减轻注射部位疼痛；术前给用地西洋或哌替啶可减轻兴奋现象；术后恢复迅速，但常见恶心和呕吐。

曾给 60 例施行剖腹产的产妇分别用本品 0.3 毫克/公斤或硫喷妥 3.5 毫克/公斤作诱导麻醉，结果认为用本品时新生儿的临床情况较好。

本品亦用于心外科及泌尿外科手术时的麻醉。儿科手术时亦用本品作诱导麻醉。

【不良反应和注意事项】

1. 本品最主要的不良反应为肌阵挛性运动，其发生率可为 10~65.5%，但在发生此

反应时, 未见脑电图异常。给癫痫患者应用本品时, 亦无异常发现。在用本品前预给地西泮(0.07毫克/公斤), 不仅可显著降低肌阵挛的发生率, 亦可大为延长睡眠时间。新苯二氮草类劳美西泮(Lormetazepam)可有效地对抗本品的肌阵挛作用, 且无局部刺激和呼吸抑制作用。

2. 本品可致注射部位疼痛, 其发生率可占1/3~1/6, 即使较快注射(于15秒钟内注射毕)亦可引起疼痛。预防疼痛的方法是在用本品前注射吗啡类镇痛药如芬太尼, 并选择肘窝较粗的静脉进行注射。

3. 本品可致术后恶心和呕吐、血栓性静脉炎。对血流动力学参数有一定抑制作用^[15]。

4. 动物实验表明, 本品无致畸作用, 但对孕妇仍应慎用。

【用法与用量】 本品用量应按患者对药物的反应而定, 诱导麻醉的剂量为0.3毫克/公斤, 缓慢静脉注射, 必要时可再次注射0.1~0.2毫克/公斤。麻醉前给用吗啡类镇痛药可减少肌阵挛性运动。如果需作气管插管时, 则必须采用肌松药。

用于维持麻醉时, 可静脉滴注本品, 目前推荐的剂量为10~40微克/公斤/分钟, 应给予足量的镇痛药。用于静脉滴注的制剂为本品的盐酸盐, 临用前用5%葡萄糖注射液或氯化钠注射液至少稀释50倍。

【制剂和规格】 注射剂: 10毫升内含乙咪酯20毫克。

1毫升内含盐酸乙咪酯125毫克(按乙咪酯计)。

【贮藏】 遮光, 密闭保存。

参 考 文 献

- [1] Kaufman RD: Biophysical mechanisms of anesthetic action: Historical perspectives and review of current concepts. *Anesthesiology* 1977; 46:49-62.
- [2] Roth SH: Physical mechanism of anesthesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:159-178.
- [3] Winters WD: Effects of drugs on electrical activity of brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1976; 16:413-426.
- [4] Barnes PK: Recent advances in anaesthesia. *Practitioner* 1980; 224:1045-1049.
- [5] Clarke RSJ, Norman J (eds): Symposium on anesthetic pharmacology. *Br J Anaesth* 1979; 51:577-710.
- [6] Cohen EN: Toxicity of inhalation anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1978; 50:665-675.
- [7] Nelson TE, Flewellen EH: Rationale for dantrolene vs procainamide for treatment of malignant hyperthermia. 1979; 50:118-122.
- [8] Hall GM: Dantrolene and the treatment of malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 1980; 52:847-849.
- [9] Ngai SH: Effects of anesthetics on various organs. *N Engl J Med* 1980; 302:564-566.
- [10] Spiedijk J, et al (eds): *Developments in Drug Used in Anaesthesia*. Hague, Leiden University Press, 1981; 49-58.
- [11] Dundee JW (ed): *Intravenous Anesthetic Agents*. London, Edward Arnold, 1979; 46-66.
- [12] Hewer CL, Atkinson RS (eds): *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia* 13. New York, Churchill Livingstone, 1979, 1-22.
- [13] Dundee JW: New I. V. anaesthetics. *Br J Anaesth* 1979; 51:641-658.
- [14] Thomson MF, et al: Anaesthesia and intra-ocular pressure: A comparison of total intravenous anaesthesia using etomidate with conventional inhalation anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; 37:758-761.
- [15] Criado A, et al: Induction of anesthesia with etomidate: Haemodynamic study of 36 patients. *Br J Anaesth* 1980; 52:803-806.

第二章 局部麻醉药

第一节 述 评

局部麻醉药(局麻药)能可逆性地阻滞神经传导,从而使局部的感觉和运动功能丧失,产生所谓区域麻醉(局部麻醉)^[1]。

理想的局麻药应对组织无刺激性,对神经系统不引起任何永久性损伤。由于局麻药最终将在用药部位被吸收,因而其全身毒性应小;在评价局麻药的有效性和安全性时,治疗指数是一项重要指标。局麻药最好不仅在注入组织时有效,而且在局部用于粘膜时亦有效。奏效速度应尽可能快。作用持续时间应足以完成手术,但又不致于太长而影响恢复。

化学分类

多数常用的局麻药由三个部分组成:亲脂性的芳香族环、中间部分和亲水性的胺基。其中芳香族环是发挥麻醉作用的主要部分。有效的注射用局麻药,其脂溶性(芳香族环)与水溶性(胺基)之间应有适当的比例,以达到一定的平衡。根据局麻药的中间部分,一般可分为酯类(如普鲁卡因、可卡因、苯佐卡因等)和酰胺类(如利多卡因、甲哌卡因 Mepivacaine、丁哌卡因 Bupivacaine 等)两大类,前者在血浆中易于水解,后者在血液和组织中不易被酶分解。此外,局麻药的中间部分亦可为醚类或酮类等。某些抗组胺药、抗胆碱能药及肾上腺素能药物具有与上述局麻药相似的结构,因而亦有一些局麻作用。有许多化合物,虽其结构与上述不同,但亦可归为局麻药。

作用机制

目前对局麻药的作用部位和作用机制提出如下假说:阳离子型局麻药与神经轴浆内膜(可能是一种磷脂受体)相结合,使离子流出,特别是钠有所减少,动作电位的提高速率和振幅受到阻抑,以致于不能产生足够的去极化,结果动作电位不能传布。这种非去极化型或稳定型阻断作用类似箭毒在神经肌肉接头处产生的作用。事实上已有报道,某些局麻药具有神经肌肉阻断作用,这种作用与箭毒类肌松药产生的作用可以相加。这一发现的临床意义尚待确定。由于在有髓神经纤维上,冲动可跳跃传布,因而至少应有1厘米长的神经接触局麻药后才能保证神经传导阻断。

非离子化型的局麻药碱基,在组织液 pH 值的条件下亦可阻断神经传导,但这种作用不很明显。其作用部位是神经膜的亲脂性区域,作用机制与全麻药相似。一般认为,全麻药不是通过特定受体,而是通过理化机制发挥作用的。当麻醉药占领临界容积的神经膜后,神经膜发生膨胀和液化,从而干扰离子流出和去极化所必需的蛋白质构象改变。pKa 极低的局麻药(如苯佐卡因的 pKa 为 3)或某些不含氮的醇类局麻药(如苯甲醇)几乎仅通过理化机制而产生神经阻断作用。

局麻作用^[2]

局麻作用奏效的快慢(主要是药物透入神经的速度和程度)取决于药物的脂溶性、分子