

普萘洛尔构象研究与临床应用进展^Δ

张娟红^{1*},徐丽婷^{1#},王 荣^{1,2},孙爱军¹,谢 华¹,尹 强¹,贾正平^{1,2#}(1.兰州军区兰州总医院药剂科,兰州730050;2.兰州大学药学院,兰州 730050)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2680-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.31

摘要 目的:了解普萘洛尔对映体的药理活性及临床应用情况,为其新型药物研发提供参考。方法:通过查阅国内外文献及专利,从该药的构象、特殊药理作用与目前在临床上的应用情况、不良反应等方面进行综述。结果与结论:普萘洛尔有S-(-)-普萘洛尔和R-(+)-普萘洛尔两种光学异构体,临床上使用的是左旋和右旋异构体等量混合的消旋品。其是一种非选择性β受体阻滞剂,可抑制交感神经活性,无其他自律神经系统活性,临床应用广泛,主要用于治疗各种心血管系统疾病、甲状腺机能亢进、精神疾病等。普萘洛尔口服后胃肠道吸收较完全,脂溶性好,与血浆蛋白结合率为85%~95%,主要在肝脏代谢。将外消旋普萘洛尔拆分为手性纯化合物,并作为两种不同的药物分别使用,以及将R和S型以不同比例混合应用于不同临床症状的患者,是创制具有我国自主知识产权的新药、提高我国普萘洛尔药品质量的有效方法。

关键词 普萘洛尔;异构体;药理作用;代谢

普萘洛尔(Propranolol),化学名称为1-异丙氨基-3-(1-萘氧基)-2-丙醇盐酸盐,分子式 $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$,别名心得安、萘心安、恩特来、萘氧丙醇胺,游离碱的 $pK_a(HB)$ 为9.15^[1]。普萘洛尔对热稳定,而光对其有催化氧化作用,酸性环境可发生异

丙氨基侧链氧化,在碱性条件下较稳定。普萘洛尔原主要用于治疗心血管疾病,但在使用过程中发现该药有不少新用途,且其两个对映体药理活性差异大,引发了科研工作者对其作用机制和临床应用进一步探索的兴趣。近年来其相关研究主

“注射剂输液被内毒素污染可以导致输液反应”。

2.6.4 不宜使用“指针”。该书第105页倒数第7行“临床应用药应严格掌握注射用药的指针”,应为“临床应用药应严格掌握注射用药的指针”。

2.6.5 不宜使用“药害过敏”。该书第106页第1行“应加强注射用药后反应的观察,以防出现药害过敏甚至休克等不良事件”,应为“应加强注射用药后反应的观察,以防出现过敏甚至休克等不良事件”。

3 讨论

尽管该书已用符号标注了国家基本药物品种,但既不系统,也不全面(请见2009年或2012年版目录)。如果将国家基本药物的所有品种全部列出,可有利于基层医务人员对国家基本药物的掌握、使用和管理。因此,建议增加国家基本药物品种目录,让国家基本药物品种全部展现在人们眼前,为基层医务人员掌握、使用和管理国家基本药物提供更好的条件。

4 结语

《国家基本药物政策与基层医疗卫生机构用药管理》一书是对国家基本药物制度促进临床合理用药、国家基本药物制度在基层医疗卫生机构的实施、国家基本药物在基层医疗卫

生机构的使用与管理等一系列内容的深刻阐述,对于基层医疗卫生机构贯彻落实国家基本药物政策、确保国家基本药物制度体系在基层医疗卫生机构的运行、规范基层医疗卫生机构的用药管理、保障人民群众获得基本医疗保健服务必将进一步发挥积极作用。

参考文献

- [1] 丁玉峰.《国家基本药物目录》2012年版解读[J].医药导报,2013,32(10):1255.
- [2] 肖永红.《抗菌药物临床应用管理办法》简析[J].医药导报,2013,32(8):975.
- [3] 马勇,杨止良.《国家基本药物制度》在基层医疗机构实施情况的调查与分析[J].医药导报,2012,31(3):404.
- [4] 李秋,王珊.《国家基本药物目录》与临床应用[J].医药导报,2012,31(3):409.
- [5] 黄宇光,杨世民.特殊管理药品管理和临床合理应用[M].北京:中国中医药出版社,2010:346-348.
- [6] 张友干,等.麻醉药品处方登记手册[M].北京:中国医药科技出版社,2013:7.
- [7] 张友干,薛东升,戈复文.麻醉药品临床应用与管理[M].北京:人民军医出版社,2013:216.
- [8] 孙燕,顾慰萍.癌症三阶梯止痛指导原则[M].2版.北京:北京医科大学出版社.2002:78.
- [9] 张友干.麻醉药品滥用与不合理使用的区别[N].中国医药报,2012-04-11.
- [10] 张友干.防止“判定药物滥用”出现误解[N].健康报,2012-04-18.

(收稿日期:2013-09-12 修回日期:2014-03-30)

Δ 基金项目:国家科技部重大资助项目(No. 2008ZXJ09014-010)

* 药师。研究方向:体内药物分析。电话:0931-8994675。E-mail: lzzyzhang@126.com

#a 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0931-8994714。E-mail: 565108683@qq.com

#b 通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:药物分析及分子药理学。电话:0931-8994652

要集中于药动学、对映体拆分、单一对映体活性及不同比例制剂的研究,现综述如下。

1 构象研究

普萘洛尔是临床上常用的一种能够稳定细胞膜、无内源性拟交感活性的 β 受体阻滞药,也是这类药最早、最典型的代表,有S(-)-普萘洛尔和R(+)-普萘洛尔两种光学异构体,临床上使用的普萘洛尔是左旋和右旋异构体等量混合的消旋品。S(-)-普萘洛尔的 β 受体阻滞作用比R(+)-普萘洛尔强,是治疗心绞痛时发挥主要作用的对映体^[2]。而R(+)-普萘洛尔代谢产物具有抗氧化活性,可用于治疗心力衰竭、心肌梗死、动脉粥样硬化、中风、高血压、局部缺血或再灌注损伤等无细菌炎症过程^[3]。1973年,Peterson RN等^[4]首次报道S(-)-普萘洛尔和R(+)-普萘洛尔在体外可以抑制精子活力,之后普萘洛尔抗生育的作用逐渐受到重视。由于R(+)-普萘洛尔在体外具有与S(-)-普萘洛尔以及RS(\pm)-普萘洛尔同等强度的杀精效力^[5],而其 β 受体阻滞作用仅为RS(\pm)-普萘洛尔的1/50,对心血管系统的效应仅为RS(\pm)-普萘洛尔的1/100^[6],因此将R(+)-普萘洛尔作为阴道避孕药的研究有实际应用价值。在对心肌、肾、脑组织的缺血保护作用方面,R(+)-普萘洛尔与RS(\pm)-普萘洛尔的作用相似,原因是这些作用与 β 受体无关。

2 药理作用和临床应用

普萘洛尔为非选择性 β 受体阻滞药,抑制交感神经活性,无其他自律神经系统活性,临床应用广泛。已上市的普萘洛尔是消旋品,目前主要用于治疗各种心血管系统疾病、甲状腺机能亢进、精神疾病等,关于R(+)-普萘洛尔避孕作用已有研究报告,但未有单一对映体药品上市。

2.1 心血管系统疾病

2.1.1 治疗心绞痛 普萘洛尔可通过阻断心脏 β_1 受体,拮抗交感神经兴奋和儿茶酚胺作用,降低心脏的收缩力,减慢其收缩速度,同时抑制血管平滑肌收缩,降低心肌耗氧量,使缺血心肌氧的供需关系在低水平上恢复平衡,从而发挥治疗心绞痛的作用。主要用于稳定型心绞痛,常与硝酸酯类药物联用,特别适用于伴有心率快或高血压的患者,但不适用于变异型心绞痛。陈彩云等^[7]使用普萘洛尔联合维拉帕米治疗156例顽固性心绞痛,结果138例心绞痛缓解,且疗效稳定。

2.1.2 抗心律失常 普萘洛尔通过抑制 Na^+ 内流,增加 K^+ 外流而发挥膜稳定作用,通过降低自律性、减慢传导、对动作电位时程和有效不应期的影响而产生抗心律失常作用。临床主要用于纠正室上性快速性心律失常、室性心律失常、洋地黄类及儿茶酚胺引起的快速心律失常^[8-9]。

2.1.3 治疗高血压 普萘洛尔能通过中枢及肾上腺素能神经元阻滞、抑制肾素释放及减少心排量等降低血压,适用于治疗轻、中度高血压,作为一线用药,单独或与其他药物合并应用。对伴有心排出量偏高或血浆肾素水平偏高的高血压患者效果好,伴有冠心病、脑血管病变及夹层动脉瘤的高血压患者尤为适用,最突出的优点是很少发生直立性低血压,与利尿药或血管扩张药合用可增强疗效^[10-11]。

2.1.4 心肌梗死二级预防 普萘洛尔可降低心肌梗死患者的死亡率,如无禁忌证,患者应尽早使用普萘洛尔等 β 受体阻滞药,尤其对于前壁心肌梗死伴有交感神经功能亢进者,可防止梗死范围的扩大,但应注意对其心脏收缩功能的抑制^[12]。

2.1.5 门脉高压症的治疗 1980年,Lebree等首次报道普萘洛尔治疗门脉高压,之后的研究已基本肯定其有益作用。其可能的机制是阻滞心脏 β_1 受体,使心率减慢,心输出量减少,内脏血流量减少,同时阻滞内脏 β_2 受体,反射性使 α 受体活性增强,内脏动脉收缩,门脉压下降^[13]。

2.1.6 治疗流行性出血热 邓天君^[14]等使用普萘洛尔和酚妥拉明治疗流行性出血热效果较好。普萘洛尔每次10~20 mg, tid,酚妥拉明每日0.6 mg/kg加入500 ml溶媒中以每分钟10滴的速度滴注,进入多尿期后停止使用这两种药物,效果较好。其可能的作用机制是普萘洛尔和酚妥拉明可减少肾脏病损,改善肾血流,加速废物排泄,保护肾脏,预防和治疗急性肾衰。

2.1.7 治疗血管瘤 Léauté-Labrèze C等^[15]首先发现口服普萘洛尔能治疗血管瘤,其在使用普萘洛尔治疗2例新生儿心脏疾病的过程中,发现婴儿所患血管瘤颜色变浅,范围缩小。后续应用普萘洛尔治疗9例颜面部血管瘤患儿,用药24 h内血管瘤颜色变浅,且未见严重的不良反应发生,仅个别出现血压偏低现象。此后关于普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床应用和基础研究较多,但其机制迄今尚不清楚。

2.2 治疗甲状腺机能亢进

普萘洛尔可用于治疗嗜铬细胞瘤及甲状腺机能亢进(简称“甲亢”)。甲亢首选的治疗方案是口服抗甲状腺药物,但单独使用抗甲状腺药物不能很好控制甲亢患者的多种临床症状,而且服药时间长,总剂量偏大,停药后复发率高。相关研究提示,在服用抗甲状腺药物的基础上加用 β 受体阻滞药治疗甲亢效果更佳^[16-17]。甲亢患者体内过多的甲状腺激素能增加心肌细胞膜上 β 受体的数量和与儿茶酚胺的亲合力,应用 β 受体阻滞药能在其受体处竞争对抗儿茶酚胺的作用,迅速减轻甲亢患者的心动过速、心悸、眼睑震颤、焦虑等症状^[18]。普萘洛尔也用于甲状腺次全切除术的术前准备。

2.3 在精神疾病中的应用

近些年来,普萘洛尔在精神疾病中的应用日益广泛,常用于治疗焦虑、偏头痛和其他一些精神障碍。范贤等^[19]使用普萘洛尔治疗焦虑症、静坐不能、原发性震颤、紧张性头痛和偏头痛等精神疾病效果显著。

2.4 避孕作用

对于普萘洛尔的避孕作用,国内外学者均有研究,但相关作用机制研究甚少。Zipper J等^[20]曾对普萘洛尔的避孕作用进行临床药效学评价,在不实行其他避孕措施的情况下,育龄妇女每晚经阴道给予RS(\pm)-普萘洛尔片80 mg,持续11个月(经期除外),结果受孕率为3.4%。这一结果与甾体避孕药的受孕率相似。而对试验中避孕失败者通过人工流产终止妊娠,未发现胎儿有任何异常现象。周慧君等^[21]以家兔为实验对象对R(+)-普萘洛尔阴道给药的药动学进行了评价,研究表明,静脉注射10 mg/kg剂量组 $t_{1/2\beta}$ 为2.31 h,阴道给药的3个剂量组(5、10、15 mg/kg) $t_{1/2\beta}$ 分别为2.31、2.65、2.32 h,相当接近。经阴道给药后,药物的剂量与曲线下面积(AUC)、峰浓度(c_{\max})成线性相关($r \geq 0.99$),说明家兔阴道给予不同剂量R(+)-普萘洛尔的药动学过程为线性一级动力学过程,且吸收快、消除快、不易蓄积、无代谢饱和现象,为临床安全合理用药、制订给药方案提供了非常重要的实验依据。

2.5 其他作用

除上述药理作用外,普萘洛尔还有其他用途,如用于红斑

性肢病症、预防肝硬化患者胃肠道出血等^[22]。

3 蛋白结合与代谢情况

普萘洛尔口服后胃肠道吸收较完全,脂溶性好,与血浆蛋白结合率为85%~95%,主要与 α_1 酸性糖蛋白和白蛋白结合。普萘洛尔与血浆蛋白结合的立体选择性对不同的蛋白质呈现出相反的方向。R-(+)-普萘洛尔与人体 α_1 酸性糖蛋白的结合力小于S-(-)-普萘洛尔,而与人体白蛋白的结合力则大于S-(-)-普萘洛尔。由于普萘洛尔与 α_1 酸性糖蛋白的结合占主导地位,因此其与血浆蛋白的总结合力小于S-(-)-普萘洛尔。而在鼠血浆中,R-(+)-普萘洛尔与血浆蛋白的总结合力则大于S-(-)-普萘洛尔^[23]。

普萘洛尔主要在肝脏代谢,其代谢途径主要有3条:第一条途径是萘环-4,-5和-7位羟基化,此过程主要由细胞色素P₄₅₀2D6催化^[24]。如通过环氧化生成4-OH普萘洛尔,进而葡醛酸化生成水溶性更大的葡醛酸苷。马剑茵等^[25]采用反相高效液相色谱法直接测定人尿中普萘洛尔光学异构体葡醛酸化代谢物,结果显示,健康志愿者口服RS-(±)-普萘洛尔后,尿液中测得的两种普萘洛尔葡醛酸苷的量有所不同,排泄初期,R-(+)-普萘洛尔葡醛酸苷排泄量大于S-(-)-普萘洛尔葡醛酸苷,前者优先代谢或排泄;而排泄中后期,正好相反;累积排泄总量S-(-)-普萘洛尔葡醛酸苷大于R-(+)-普萘洛尔葡醛酸苷。这表明人体葡醛酸转移酶对普萘洛尔葡醛酸结合反应的催化作用有立体选择性。第二条途径是异丙胺侧链氧化所致的N-脱烷基化作用,代谢产物主要为N-去异丙基普萘洛尔,N-去异丙基普萘洛尔进一步代谢为普萘洛尔乙二醇和萘氧乳酸,萘氧乙酸单胺氧化酶及乙醛还原酶参与此过程^[26]。第三条途径是侧链上醇羟基直接葡醛酸化^[27]。

4 结语

将外消旋普萘洛尔拆分为手性纯化合物,并作为两种不同的药物分别入药,以及R和S型以不同比例混合应用于不同临床症状的患者,是创制具有我国自有知识产权的新药、提高我国普萘洛尔药品质量的有效方法。近年来科研工作者一直在进行通过拆分外消旋普萘洛尔以制备手性纯普萘洛尔药物的研究工作,本课题组已通过自制手性柱对普萘洛尔进行了拆分且已制得纯的单一异构体。不过,普萘洛尔单一异构体口服或静脉给药后是否发生手性翻转,未见文献报道。在体内生理环境下若能发生互相转化,则研究纯化的异构体的药理活性及作用机制会非常困难。

普萘洛尔研发领域发展迅速,隐含着广阔的发展空间及良好的应用前景。本文对其研究及应用进展进行综述,以期引起国内药物研发人员的关注。总之,制备其纯的单一异构体将成为获得新型药物的重要渠道。

参考文献

[1] 姚彤炜.手性药物分析[M].北京:人民卫生出版社,2008:190.
[2] Barrett AM, Cullum VA. The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias[J]. *Br J Pharmacol*, 1968,34(1):43.
[3] Weglicki WB. *D-Propranolol metabolites useful for antioxidant activities*[P]. US5854287:A, 1998-12-29.
[4] Peterson RN, Freund M. Effects of (H⁺), (Na⁺), (K⁺) and certain membrane-active drugs on glycolysis, motility,

and ATP synthesis by human spermatozoa[J]. *Biol Reprod*, 1973,8(3):350.

[5] Hong CY, Sain tonge DM, Turner T. The inhibitory action of procaine, (+)-propranolol and (±)-propranolol on human sperm motility: antagonism by caffeine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1981,12(5):751.
[6] Howe R, Shanks RG. Optical isomers of propranolol[J]. *Nature*, 1966,210(5043):1336.
[7] 陈彩云,乔家治.心得安加异搏定治疗顽固性心绞痛156例观察[J].河南医科大学学报,1994,29(2):224.
[8] Zhang L, XU CQ, Hong Y, et al. Propranolol regulates cardiac transient outward potassium channel in rat myocardium via cAMP/PKA after short-term but not after long-term ischemia[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010,382(1):63.
[9] 李贵荣,赵更生.酚妥拉明与心得安抗心律失常作用的比较[J].中国药理学通报,1986,2(2):18.
[10] 周惠琴.心痛定、心得安、卡托普利联合治疗原发性高血压病的临床观察[J].社区医学杂志,2006,4(5):37.
[11] Emilien G, Maloteaux JM, Emilion G. Current therapeutic uses and potential of β -adrenoceptor agonists and antagonists[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998,53(6):389.
[12] 贺宏英,许力军,马宝新,等.普萘洛尔对急性心肌梗死心肌的保护作用[J].中国老年学杂志,2009,29(14):1784.
[13] 张建玉,蔡晓玲.普萘洛尔的临床应用新进展[J].医药导报,1998,17(1):59.
[14] 邓天君.心得安和立其丁在流行性出血热少尿期急性肾功能衰竭时的应用[J].临床内科杂志,1993,10(4):35.
[15] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008,358(24):2649.
[16] 陈成邦,张衍仕,谢理成,等.抑亢丸联合甲巯咪唑、普萘洛尔治疗甲亢的疗效分析[J].中国医药指南,2013,11(11):712.
[17] 杨华,吴海清,祁平.甲状腺功能亢进性心脏病62例临床分析[J].临床和实验医学杂志,2012,11(2):116.
[18] 王芳.选择性和非选择性 β 受体阻滞剂治疗甲状腺功能亢进症的对比研究[D].太原:山西医科大学,2009.
[19] 范贤,孟庆顺.盐酸普萘洛尔在精神疾病中的临床应用[J].中华现代临床医学杂志,2007,5(2):168.
[20] Zipper J, Wheeler RG, Potts DM, et al. Propranolol as a novel, effective spermicide preliminary finding[J]. *Br Med J*, 1983,287(6401):1245.
[21] 周慧君,顾芝萍.具杀精作用的右旋普萘洛尔在家兔体内的药物动力学[J].生殖与避孕,1996,16(1):49.
[22] 程金伟,朱樑,顾明君,等.普萘洛尔预防肝硬化上消化道再出血的荟萃分析[J].中国新药与临床杂志,2002,21(7):415.
[23] Soltés L, Brée F, SEBILLE B, et al. Study of propranolol binding to human alpha 1-acid glycoprotein by high-performance liquid chromatography[J]. *Biochem Pharmacol*, 1985,34(24):4331.

对乙酰氨基酚制剂治疗癌痛的安全剂量

周俊翔*, 蒋刚#, 蔡红(四川省肿瘤医院药学部, 成都 610041)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2683-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.32

摘要 目的:探讨对乙酰氨基酚(APAP)制剂治疗癌痛的安全剂量。方法:基于卫生部《癌症疼痛诊疗规范》、美国国立综合癌症网络《成人癌痛临床实践指南》、世界卫生组织三阶梯止痛治疗原则、美国食品与药品管理局药物警戒以及相关文献资料进行综述和探讨。结果与结论:APAP主要通过抑制环氧合酶活性,减少前列腺素合成而发挥镇痛作用。过量服用其毒性中间产物N-乙酰对苯醌亚胺可致肝损伤。建议使用APAP制剂治疗癌痛时,其最大日剂量不超过2 000 mg/d。若镇痛效果不佳,患者不宜随意加大用药剂量,而应在专业人员的指导下调整给药剂量或行阶梯止痛治疗。

关键词 对乙酰氨基酚制剂;癌痛;肝毒性;合理使用

对乙酰氨基酚(Acetaminophen, APAP)属于乙酰苯胺类解热镇痛药,于1893年首次合成,是目前国际医药市场上使用最广泛的非处方药(Over-the-counter, OTC)类解热镇痛药,临床常用于感冒引起的发热以及缓解轻、中度疼痛。目前,在我国上市的解热镇痛复方制剂中大多都含有APAP,西药类如力克舒(复方酚咖伪麻胶囊)、泰诺(酚麻美敏混悬液)、泰诺林(对乙酰氨基酚缓释片)、银得菲(氢酚伪麻那敏片)、白加黑(氢酚伪麻美芬片/氢麻苯美片)、快克(复方氢酚烷胺胶囊)、感康(复方氢酚烷胺片)等,中成药类如维C银翘片、感冒清胶囊、感冒冲剂等。此外,APAP与阿片类药物组合制成的复方制剂常用于癌痛的治疗。在推荐剂量范围内,APAP具有良好的安全性和耐受性,解热和镇痛作用与阿司匹林相似,并且没有阿司匹林抑制血小板聚集的作用和胃肠道毒性反应,但是药物滥用或使用不当导致APAP过量将会引起严重的不良反应,尤以肝毒性最为严重。

根据美国多中心急性肝衰竭研究学组从25个研究单位获取的统计资料显示,一半以上的急性肝衰竭是由药物性肝损伤引起,而药物性肝损伤中约75%由APAP引起^[1]。在美国,每年APAP中毒的急诊患者约56 000例,26 000例住院接受治疗,450例死亡;79%的APAP中毒患者因使用镇痛药导致,其中38%的患者是因为同时服用两种以上不同类型的镇痛药所导致^[2]。在英格兰和威尔士地区,每年约有200例患者因APAP中毒需转诊三级医院治疗,20例需进行肝移植手术,APAP不但是引起中毒的常见原因,而且还是导致急性肝病患者肝移植失败死亡的相关危险因素之一^[3]。

我院是四川省最大的三级甲等肿瘤专科医院,目前我院有3种含APAP成分的止痛药,其中2种处方药,1种OTC,分别是:氢酚羟考酮片、氢酚双氢可待因片和APAP片,具体见表1。除氢酚羟考酮片说明书中并未限定该药每天服用剂量上限以外,氢酚双氢可待因片和APAP片说明书中均明确规定了每日最大使用剂量,即按APAP用量计算,氢酚双氢可待因片每日最大服用APAP 4 000 mg,APAP片每日最大服用剂量2 000 mg。根据我院癌痛治疗药品金额排序显示,氢酚羟考酮片连续3年排名首位。使用含APAP制剂治疗的患者大多为中度癌痛,治疗期间患者存在重复使用各种含APAP的解热镇痛药或随意加大镇痛给药剂量而导致APAP用量过大发生毒性反应的风险。因此,为在癌痛治疗中安全、合理地使用含APAP制剂,本文拟就此类药物的安全剂量进行探讨。

表1 我院用于治疗癌痛的APAP制剂

药品名称	药品分类	规格	说明书中用法用量
氢酚羟考酮片	处方药	5 mg(羟考酮)+325 mg(APAP)/片	成人常规用量为每6 h 1片,必要时可超过推荐剂量给药
氢酚双氢可待因片	处方药	10 mg(双氢可待因)+500 mg(APAP)/片	成人及12岁以上儿童:每4~6 h 1~2片,每次不得超过2片,每日最大剂量为8片
APAP片	乙类OTC	500 mg/片	6~12岁儿童,每次0.5片,12岁以上儿童及成人每次1片,若持续发热或疼痛,可间隔4~6 h重复用药1次,24 h内不得超过4次

1 APAP镇痛作用机制

尽管APAP在临床使用已有超过100多年的历史,但目前

- [24] Narimatsu S, Watanabe T, Masubuchi Y, et al. Characterization of a chemically reactive propranolol metabolite that binds to microsomal proteins of rat liver[J]. *Chem Res Toxicol*, 1995, 8(5): 721.
- [25] 马剑茵, 邵青, 栾连军, 等. 普萘洛尔对映体人体葡醛酸化立体选择性代谢研究[J]. *中国药理学杂志*, 2004, 39(3): 212.

- [26] Wu XZ, Noda A, Noda H, et al. Side-chain metabolism of propranolol: involvement of monoamine oxidase and aldehyde reductase in the metabolism of N-desisopropylpropranolol to propranolol glycol in rat liver[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2001, 129(4): 361.
- [27] Otton SV, Gillam EM, Lennard MS, et al. Propranolol oxidation by human liver microsomes--the use of cumene hydroperoxide to probe isozyme specificity and region-and stereoselectivity[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1990, 30(5): 751.

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。电话: 028-85420311。E-mail: zhoujunxiang87@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药事管理。电话: 028-85420338。E-mail: jiang379@139.com

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2014-05-29)