

# 甲氰咪胍与甲硝咪胍

有些组织例如胃、心脏含有活性组胺  $H_2$  受体于十多年前已被预言。 $H_1$  受体及其传统的抗组胺阻滞作用，多年来早已为人所共知。甲氰咪胍作为第一个  $H_2$  受体阻滞剂被广泛使用。不论从那个标准作为一个显著药物，它通过广泛临床实践已有五年多。至于甲硝咪胍 (Ranitidine) 以及其他  $H_2$  受体拮抗剂进入临床领域时，似应对其药理以及疗效地位，根据临床经验作出审慎的评价。

甲氰咪胍已知它不仅抑制由组胺刺激引起的胃液分泌，而且还能抑制由促胃液素 (gastrin) 和胃内食物所引起的胃酸分泌。由于这些功能，很像是壁细胞有独立受体，而且均对组胺有依赖。受到这样广泛评价的药物尚不多。在临床试验期间副作用不很明显，但在较长时间使用后，据临床家用药经验积累的资料，还是发现某些其他不良反应。

人们发现甲氰咪胍可与雄激素受体结合而使血流中催乳激素 (prolactin) 增多；偶见男子女性乳房 (gynaecomastia)，甚至有的发生阳痿。另外有一个更重要的事实，甲氰咪胍能减少进入肝脏的血流量并抑制某些肝微粒体酶。有些按照这样途径而正常代谢的药物的效应由此而会加强，例如心得安 (可能还有别的  $\beta$  受体阻断剂)、茶碱、安定、华法令和苯妥英。甲氰咪胍还可影响肾小管功能，所以能增加血清中肌酐水平。其他的偶发副作用如精神错乱，尤其是老年患者以及肝肾功能不良的病人常易出现。尚应值得注意的是较甲氰咪胍更早发现的甲咪硫脲 (metiamide)，由于可以引起粒细胞减少，终未获得满意的临床评价。

甲硝咪胍特别引人注目的是它的分子构

型。在早期研究  $H_2$  受体拮抗剂时，认为组胺的咪唑环对竞争性阻断是不可缺少的，如甲氰咪胍即属此类。但在甲硝咪胍的分子中咪唑母核为一种化学结构不同的咪喃环所取代。甲硝咪胍是组胺在  $H_2$  受体位置上的竞争性抑制剂，但此药并不抑制肝脏细胞色素氧化酶系统，没有抗雄激素作用，显然同精神错乱无关，也不会改变肌酐的水平。因此，甲氰咪胍的这些作用，肯定是与其分子结构本身有关而不是由  $H_2$  受体的拮抗作用所致。换言之，对胃酸分泌的抑制作用的机理，可能与  $H_2$  受体的阻滞没有多大的关系。

不论选用这类药物的哪一种治疗急性消化性溃疡，要考虑许多问题。如它们的生物利用度相似，而半衰期差别也不大。但由于甲硝咪胍抑制胃酸分泌的作用，可持续12小时，所以推荐剂量为150mg，一天两次。甲氰咪胍一般给药4个剂量，总量可达每日一克，但最近研究建议400mg一天两次，至少对十二指肠溃疡有同样效果。甲硝咪胍在临床试验的病例还不多，但是两药对没有含合并症的胃溃疡及十二指肠溃疡均有效。目前，甲氰咪胍的价格稍便宜些。在某些溃疡病人或胰源性溃疡综合症 (Zollinger-Ellison syndrome) 患者，使用甲氰咪胍不能抑制胃液分泌时，甲硝咪胍可能有效。此外，甲硝咪胍对肝肾功能障碍、老年人以及同时服用许多其他药品的病人较为合适。

有关因长期抑制胃液分泌而导致胃癌的观点，似乎有点过分。理论是由于胃酸分泌受到抑制，使胃内还原硝酸盐细菌容易生长，因而形成了亚硝基化合物，其中有些在动物实验中可以诱发胃癌。在体外，甲氰咪胍也能转变为亚硝基衍生物，但甲硝咪胍则不能。

总之，甲氰咪胍是一种治疗无合并症消化性溃疡广泛有效的药物。通过五年多的应用，它的大部分副作用似已查明。甲硝咪胍也同样是有效药物，某些情况下甚至优于甲氰咪胍。但因使用时间不长，对长期临床应用可能出现的不良反应，掌握的资料还不多，这是它现存的主要缺点。

还有两点也很重要。第一， $H_2$ 受体拮抗剂还只是处于早期发展阶段，关于这类药物的疗效比较，仍需要继续作很多工作，以确定它们治疗消化性溃疡的地位，特别是长期或维持给药情况。第二，这类药物的发展

情况虽然令人鼓舞，其临床治疗效果也很显著，但是不应当让此类流行的药物，掩盖了我们对消化性溃疡病发因的基本知识的贫乏，需要抱着预防的目的，在此领域内继续研究。我们还应记住处理消化性溃疡的其他重要问题，亦即准确的诊断是基本的，胶体铋也是一种最有效的药物，同时对某些病人进行审慎的外科手术，仍然是必要的治疗手段。

[ Warren I. Austad; Medical Progress 《医药进展》，10(1): 11~13, 1983(英文) ]

刘佐庭译 邵文钊校 张紫洞审

## · 文摘 ·

### 噻嗪类药物副作用可能增加 冠心病的危险性

正当对患中度高血压病人是否应该进行毕生的药物治疗问题继续争论的时候，伦敦哈默司密斯医院的研究人员已经报道说，噻嗪类利尿药可能具有危险的副作用。他们认为长期使用这类药物，因其有使血糖增高的趋向，故可能增加心脏病的危险性。

为了定量测定由噻嗪类药物引起的葡萄糖耐受不良，Dollery教授等对34名一直服用噻嗪类药物的高血压病人随访了14年。作者指出葡萄糖耐受不良最先出现于治疗6年之后，随后进一步恶化。最后的效应是明显的，而且比单独由于年龄增加所预计的更为严重。

作者认为葡萄糖耐受不良易于导致心脏病。因此尽管长期使用噻嗪类药物可以降低由脑血管疾病及肾脏损害造成的死亡率，不过它们也确有可能增加冠状血管疾病的发病率。作者结论说噻嗪类药物的长期使用不过是这种长期心血管危险因素取代另一种而已。

[ The Pharmaceutical Journal, 《药学杂志》，229(6207): 766, 1982(英文) ]

步 威译 贡瑞生校 张紫洞审

### 青霉胺与铁剂

青霉胺可能引起毒性反应，但在患风湿性关节炎的病人中，如果其剂量逐渐递增可以减少其副作用。由于铁剂在胃肠道中形成难溶的螯合物而减少青霉胺的吸收。对病人在应用青霉胺引起肾小球性肾炎的关系及其以后撤消铁剂疗法而导致青霉胺剂量的迅速增加的可能性进行了研究。

此项研究是对20名患肾小球性肾炎病人中的16名进行了详细的随访。结果表明，其中有7名患者在应用青霉胺时并用铁剂。4名因停用铁剂后出现肾小球肾炎症状。所有的患者在应用青霉胺前均服用过铁剂。

作者认为，“临床医生必须充分认识到，在患有风湿性关节炎的病人中同时进行口服铁剂和青霉胺疗法有潜在的危险性”。

**评论：**本文这一有益启示，说明病人的医生和风湿病学家在进行青霉胺治疗而又开始铁剂时并未注意及此。风湿性关节炎的病人常常授予铁剂，因为许多应用的非甾体抗炎药可使胃肠道产生潜出血，经过一段时间就会导致缺铁性贫血。

[ AJP 《澳大利亚药学杂志》，64(760): 494, 1983(英文) ]

张振家译 张紫洞校