

哌 仑 西 平

AA Curmine等 (美国, 奥克兰ADIS药物情报服务中心)

哌仑西平(Pirenzepine)为吡啶并苯二氮草类抗胆碱能化合物,其结构与丙咪嗪有关。然而,它是一个“选择性”抗毒蕈碱药,由于它难于透入中枢神经系统,基本上没有中枢活性。

药效学研究

动物研究表明,对于毒蕈碱受体位点哌仑西平是乙酰胆碱的竞争性抑制剂,在等摩尔基础上比较时它的强度为阿托品的1/100~1/10。与经典抗胆碱能药不同,它在低剂量时选择性地阻滞控制胃分泌的毒蕈碱受体,而要影响唾液腺、中枢神经系统、心血管眼、泌尿和胃肠道运动功能则需要较高剂量。对人,它能抑制基础胃酸分泌以及五肽胃泌素、组胺和正常进餐刺激引起的胃酸分泌,对健康人及十二指肠溃疡患者具有阿托品的1/10~1/8的强度(等重量比较)。健康人一次口服本品50及100mg可分别减少酸分泌总量的32%和41%,而每天75及150mg给药一周则分别减少24小时酸度20%和29%。十二指肠溃疡患者口服25mg每天3次共4周,可分别减少基础及五肽胃泌素刺激的胃酸分泌量51%和41%。本品与安慰剂比较能显著减少夜间酸分泌。

本品使用西咪替丁剂量的1/12~1/10(按重量计)时可在类似或稍低的程度上抑制基础及五肽胃泌素刺激的酸分泌,虽然本品似有较长的作用时间。健康人及十二指肠溃疡或佐-埃二氏综合征患者合用本品与西咪替丁或雷尼替丁时对胃酸分泌的抑制程度比各药单用要大得多。

对健康人及十二指肠溃疡患者,本品常

用剂量并不影响胃泌素、生长激素抑制素、神经紧张肽(neurotensin)、血管活性肠肽、肠促胰液素、肠抑胃肽、胰蛋白酶、脂酶、高血糖素或胰岛素的血清浓度或胃粘膜分泌,虽然它可使肠高血糖素、胰肽及基础胃动素(motilin)浓度显著减少。注射给药可减少胃蛋白酶分泌,减少食道括约肌压力,作用具有剂量依赖性。本品对于催乳素或生长激素分泌通常并无作用。

药物动力学

口服后2~3小时达到峰血浆浓度。一次口服本品25及50mg后,峰血浆浓度分别为24~32 $\mu\text{g/L}$ 及51~62 $\mu\text{g/L}$ 。一次口服的生物利用度据报道为20~30%,与食物同服时可能减少到10~20%。它不发生显著的“首过”肝脏代谢,本品在中央室的表观分布容积(14L)相当于细胞外液空间。本品的蛋白结合率为12%。本品极少发生代谢,形成的小量脱甲基代谢物无药理活性。口服后96小时内,有10%本品以原形随尿排泄,90%随粪排泄。由于本品具有亲水性,不发生肾小管重吸收。总血浆清除率约15L/h,肾清除率相当于肾小球滤过率,肝清除率约7.5L/h。健康人的平均消除半衰期为11小时。为了最佳地抑制进餐引起的胃酸分泌,要求达到70~165 $\mu\text{g/L}$ 的血浆浓度。然而,因为产生这样的血浆浓度需要的剂量也会引起抗胆碱能的副作用,临床实践采用低剂量方案。

治疗试验

对内窥镜证实为十二指肠溃疡的门诊患者进行了许多次双盲、随机安慰剂对照研

究,证明本品使溃疡愈合的情况与剂量有关。与安慰剂对照,本品100~150mg/d通常可显著改善愈合率,但较小剂量时并不显著。总的说来,以安慰剂治疗的十二指肠溃疡患者4周内32~57%愈合,服用100mg/d以下本品的患者愈合率为45~75%,而本品在100~150mg/d时可达70~90%。本品治疗组与安慰剂对照组比较,通常可使日间及夜间疼痛以及制酸药用量减少。

门诊患者的许多次双盲或单盲研究中,本品100~150mg/d的十二指肠溃疡愈合率通常与西咪替丁1g/d并无明显不同,其中几项研究本品愈合率较高。然而在一项96例的双盲研究中,以西咪替丁1g/d治疗6周的溃疡愈合率优于哌仑西平100mg/d。多数研究发现,日间或夜间疼痛等症状以及制酸药用量的减少,在本品或西咪替丁治疗结束时程度类似,虽然有些研究结果认为用西咪替丁时症状较快发生缓解。

以小剂量本品(30~50mg/d)与安慰剂或西咪替丁400mg/d进行长期预防性治疗的小规模研究未能一致地证明十二指肠溃疡的复发率存在显著差异。在一项12个月的双盲研究中,本品100mg/d优于安慰剂,但这需要在设计良好的研究加以证实,因为患者组年龄不同。

本品治疗良性胃溃疡的疗效,研究得不如十二指肠溃疡广泛。在一项小规模双盲研究中,本品150mg/d在促溃疡愈合及减少溃疡症状方面优于安慰剂。在大规模非盲研究

中与其他药物比较时,本品100~150mg/d的溃疡愈合率与西咪替丁1g/d并无明显不同。类似地在门诊患者的几项小规模双盲研究中本品每天50~75mg与甘珀酸(生胃酮)每天200~300mg并无显著不同。然而在住院和门诊患者的大规模双盲研究中本品75~150mg/d优于吉法酯300mg/d。

对非溃疡性消化不良、十二指肠炎及/或胃炎患者也已进行了本品与安慰剂或西咪替丁的对照比较。本品100mg/d改善胃或十二指肠粘膜内窥镜所见以及减轻非溃疡性消化不良患者的消化不良,均优于安慰剂。而且凡例佐-埃二氏综合征患者以西咪替丁或雷尼替丁长期或短期治疗时加用本品也得到了某些令人鼓舞的结果。

副作用

在短期对照研究中,多数患者能很好耐受本品,很少(2%)因不良反应而停药。最常报道的副作用是口干(14%)、视觉模糊(2%)、便秘(3%)、腹泻(3%)、头痛(2%)和精神错乱(1.5%)。分析表明,视觉模糊的发生率似依赖于剂量(100mg/d时1%,150mg/d时5.6%)。本品的副作用特点与西咪替丁不同,本品较少发生中枢神经系统、变应性及内分泌的反应,而西咪替丁似较少出现口干和视觉模糊。

[Drugs《药物》30(2):85,1985
(英文)]

李以欣节译 王树滋校

新型H₂受体拮抗剂呋喃硝胺的药理作用与应用

重庆市医学情报研究所 马 劲

呋喃硝胺(Ranitidine, Zantac, AH 19065)是Bradsaw等于1979年在甲氰咪胍分子结构的基础上,用呋喃环代替其咪唑环而合成的一种新型H₂受体拮抗剂,是第

二个上市而临床广泛应用的品种。与甲氰咪胍相比,无论在药理性能、临床应用或不良反应等方面,均有许多优点。1980年6月14日在西德汉堡召开的第一次呋喃硝胺临床药