

呋喃硝胺的药理作用及临床应用

杭州医药工业研究所 张书楮

呋喃硝胺(Ranitidine)是继甲氰咪胍(cimetidine)之后,又一个高效的 H_2 -受体阻断剂。本文将其药理作用及临床应用作一概述。

一、动物药理学研究^{[1][2]}

1. H_2 -受体阻断作用 呋喃硝胺能抑制组织胺对离体大鼠子宫肌及离体豚鼠心房的作用。其作用比甲氰咪胍强4.5~6倍。主要选择性地作用于 H_2 -受体,对 H_1 -受体及 β -肾上腺素能受体无影响。即使剂量为 H_2 -受体阻断剂剂量的1000倍和100倍,对 H_1 -受体及 β -肾上腺素能受体均无影响^[3]。

在麻醉狗或麻醉大鼠,口服或静脉注射呋喃硝胺都可阻断 H_2 -受体,从而有效地抑制胃酸分泌。它对由组织胺、五肽胃泌素等引起的胃酸分泌都具抑制作用。其作用比甲氰咪胍强4.2—9.6倍。且作用时间比甲氰咪胍更持久^{[3][4]}。本品不影响唾液分泌,而抗胆碱能药哌吡氮平(Pirenzepine)在抑制胃酸分泌的同时,也抑制唾液分泌^[5]。

2. 对心血管系统的作用 麻醉狗,静脉注射本品,剂量为抑制胃酸分泌 ED_{50} 的40倍时,仍不影响心率、心电图及血压。

3. 对中枢神经系统的作用^{[1][2]} 大鼠及小鼠口服本品800mg/kg;猫、狗口服80mg/kg均未见对行为动作的影响。本品对作用于中枢神经系统药物,如可待因、甲基多巴、利血平、丙咪嗪和阿扑吗啡等的药理作用也无干扰。

4. 对肝脏细胞色素P450的影响^[1] 肝脏细胞色素P450是肝脏微粒体混合功能氧化酶的主要组成之一。已知甲氰咪胍

能与细胞色素P450相结合,从而抑制了肝脏微粒体混合功能氧化酶系统,从而可影响那些经肝脏灭活的药物,如华法令、茶碱、安定的作用和代谢。早先的报导指出^[2]:呋喃硝胺与甲氰咪胍不同,它不与P450相结合,因此不影响经肝灭活药物的作用和代谢。但最近报导:呋喃硝胺对华法令、美多心安、硝苯吡啶和茶碱等药物的作用和代谢,也有不同程度的干扰,但比甲氰咪胍弱得多。

5. 对内分泌的影响 动物试验证明甲氰咪胍具有抗一雄激素样的作用,致使雄性动物第二性特征发育受到影响。这是由于甲氰咪胍能与雄性激素受体相结合所致。呋喃硝胺与其不同,狗或大鼠长期服用大剂量的呋喃硝胺未发现与二氢睾酮有竞争作用,也未发现它改变前列腺和精囊的大小。如大鼠每天口服剂量高达2000mg/kg的呋喃硝胺78周;狗每天服用225mg/kg,54周,均未发现对雄性激素作用的干扰^[1]。

最近有人用离体垂体及肾上腺皮质细胞进行实验,发现呋喃硝胺虽不影响促黄体激素、促甲状腺激素、生长激素及促肾上腺皮质激素等释放,但可刺激醛固酮的释放。

二、毒理学实验研究

1. 急性毒性^[7] 小鼠口服时的 LD_{50} 为 714 ± 50 mg/kg(Glaxo公司产品)。或 LD_{50} 为 886 ± 49 mg/kg(杭州民生药厂产品)

2. 亚急性毒性^{[1][2]} 狗可耐受的最大剂量为每天75毫克/公斤。当每天用450毫克/公斤时,则有一只狗因共济失调和震颤而死亡。大鼠在每天用2000mg/kg的剂量时体

重减轻，而低于每天 2000mg/kg 的剂量均可耐受。大鼠、兔子和狗注射给药，每天剂量为 2.5~20mg/kg，给药 5~28 天，均未发现副反应。

3. “三致”试验 大鼠每日口服呋喃硝胺 25~800mg/kg 或每日静脉注射 2.5~10mg/kg；兔子每日口服 10~1000mg/kg 或每日静脉注射 2.5~10mg/kg。然后观察这些动物的交配、受孕、胚胎发育、分娩及对乳仔的影响。经对 2297 只大鼠胚胎及 944 只兔子胚胎进行观察，均未发现该药对胚胎细胞发育成熟有不良影响，表明本品无致畸胎作用^[2]。以呋喃硝胺及其代谢产物，以及在生理条件下与亚硝胺作用所形成的产物进行细菌 DNA 诱变试验及 Ames 试验研究，结果表明，这些化学物质均无致突变作用^[2]。大鼠口服本品每日剂量 100~2000mg/kg，小鼠口服每日 100~1000mg/kg，进行终生性致癌试验 (life span carcinogenicity tests) 均未发现有致癌作用^[2]。

三、临床药理学研究

1. 药效学研究

(1) 对胃酸分泌的抑制^[2]：呋喃硝胺能抑制人的基础胃酸分泌和刺激引起的胃酸分泌，也抑制十二指肠夜间酸分泌。其作用比甲氰咪胍强 4~9 倍，也比抗胆碱药物哌吡氮平强。本品抑制胃酸分泌的程度与剂量相关。胃及十二指肠溃疡病人，剂量 150mg 时作用强度最大，胃酸分泌量及酸含量均减少，使用可持续 12 小时。因此临床上治疗胃及十二指肠溃疡。采用口服 150mg 每天二次的剂量方案。

(2) 对消化道其他功能的影响：本品不影响人的胃粘液的分泌及胰腺的功能，也不影响十二指肠的活动能力^[1]。以 150mg 每天二次给药七天，未引起胃中细菌的繁殖。

(3) 对内分泌功能的影响：无论是正常人还是溃疡病人都未发现由本品引起的血浆

中皮质醇、睾丸酮、雌激素、生长激素、卵泡刺激素或甲状腺激素浓度的升高^[1]。用推荐剂量的呋喃硝胺不引起血浆催乳素及血清促胃液素的升高^[1]。而甲氰咪胍对这些激素都有影响^{[1][2]}。

2. 药动学研究

(1) 吸收：人口服或十二指肠内给予呋喃硝胺，其血浆浓度与剂量直接有关。口服后 60~180 分钟，药物的血浆浓度达到高峰。通常食物或服用抗酸剂对本品的吸收无影响。单次或多次口服给药，在药动学上并无差异^[1]。

(2) 生物利用度及清除半衰期：呋喃硝胺口服的生物利用度为 50%^[1] 或 88%^[2]，且不受食物影响，但可受肝功能的影响。其清除半衰期大约为 2 小时^[2]。

(3) 代谢和排泄：呋喃硝胺在人体的排泄情况与动物相似。口服 100~400mg 后，24 小时内有 27~39% 的原药、约 4% 的 N-氧化物、2% 的硫氧化物及 1% 去甲基呋喃硝胺从尿中排出。在静脉注射后，约有 70% 的原药、5% N-氧化物及少量的硫氧化物和去甲基呋喃硝胺从尿中排出^[2]。对肾功能正常病人，药物在血浆中无积累，但对严重肾功能障碍病人，本品吸收延迟，清除半衰期延长，排泄很慢。因此对严重肾衰的病人剂量必须相应减少。

四、临床应用

1. 十二指肠溃疡 呋喃硝胺以每次 150mg，每日二次，服用四周的平均治愈率为 80%，八周为 90%；而对照的安慰剂组平均治愈率为 30%^[1]。经本品治疗后很快出现疼痛缓解，抗酸剂消耗量明显减少。用甲氰咪胍每日 1g (每次 200mg 每日三次及晚上 400mg) 与本品每日 300mg (每日分二次服) 比较，两组治愈率相似或后者略优^[2]。

2. 胃溃疡 104 例应用本品 (150mg，每日二次) 四周的治愈率为 61%，8 周为 89%，

服用后疼痛缓解,抗酸剂耗用量明显减少^[18]。另有报导45例服用本品者其疼痛发生率,抗酸剂用量均明显低于安慰剂组^[9]。

本品(每日二次,每次150mg)与甲氰咪胍(每日1克,分次服用)的治愈率也相似。对每天服用1~1.6克甲氰咪胍,治疗2~36个月而产生耐药的病人,改用本品(150mg,每天二次)治疗8周获得治愈^[1]。

3. 急性上消化道出血 用本品(口服或静脉注射)能有效地控制上消化道出血^{[10][11][12]}。每4小时或8小时静脉注射20mg本品可升高胃内PH值并且减少90%以上的酸分泌量。胃内pH值上升是治疗上消化道出血的重要条件。用静脉缓慢滴注本品50mg,每日四次,止血后改为口服150mg每日二次。

用本品治疗消化道出血的适应症为:出血性糜烂性胃炎、食管炎及十二指肠炎症性出血、血管不显露的溃疡出血、吻合口溃疡出血及胃手术后或内窥镜止血后预防再出血。对溃疡性或搏动性的动脉出血及食管静脉曲张破裂引起出血则无效。

4. 返流性食管炎 46例返流性食管炎的病人服用本品(150mg,每日二次)六周,内窥镜检查,愈合改善率为48%,安慰剂组为25%;组织学检查愈合改善率为60%,安慰剂组为25%。抗酸剂的消耗量也明显减少^[12]。用本品治疗返流性食管炎,在组织学上改善明显,减少炎症并使糜烂和溃疡治愈。这点具有特殊意义,可望预防溃疡和消化道狭窄的发展。

5. 卓-艾氏综合征(ZES) 过去治疗ZES综合征常用全胃切除术或大剂量的甲氰咪胍(2000毫克/日)。但有些病人不能耐受:此大剂量的甲氰咪胍,而每日口服450~900毫克的呋喃硝胺则能有效地控制病情而使症状很快消失。对于病程6个月的病人,也可通过增加剂量得到控制。曾用甲氰咪胍(2000毫

克/日)而未得到控制的病人,改用本品(每600~900mg)后可获治愈,说明本品比甲氰咪胍更有效和安全。有些男性病人因甲氰咪胍引起的女性化副作用,在改用本品后也得到了控制,并恢复了正常的性欲。

6. 维持治疗 消化性溃疡治愈后,在治疗停止后往往复发。其六个月的复发率达42%^[13]。十二个月的复发率高达80%。如果在溃疡治愈后用小剂量本品(每晚150mg)进行维持治疗,可使复发率大为降低。在开放性研究中,本品维持治疗6个月,复发率从42%降到9%。在用安慰剂对照的研究中,本品维持治疗六个月,复发率从42%降到6%。另有报导^[14]484例应用本品与甲氰咪胍预防十二指肠溃疡复发的比较:本品维持治疗四、八及十二个月的复发率分别为8%、14%及23%,甲氰咪胍组分别为21%、34%及37%。故本品作为维持治疗以预防溃疡复发时,本品优于甲氰咪胍。同样,本品也可用于溃疡手术后的预防复发^[1]。

7. 麻醉中的应用 全身麻醉的病人、有些剖腹产及需要紧急手术的病人,往往会引起吸入性肺炎的危险。尤其当胃液分泌量大于25mg及pH>3.5时,这种危险性更为增加。如果在手术前45分钟,静脉注射50~100mg或口服150mg的本品,可显著减少胃酸分泌和升高pH值,使患者发生吸入性肺炎大为减少^{[1][2]}。

五、不良反应

Simon等在数千例的临床应用中,本品剂量为每次150mg,每日2次,4~8周后改为晚间一次,给药150mg,进行维持治疗。用药期间分别观察血象、肝功能、胃功能、及心、脑血管参数,均未发现本品有不良影响。对6804例分别应用本品、甲氰咪胍及安慰剂后的不良反应发生率进行了比较,结果见下表。总之,呋喃硝胺在使用推荐剂量时,一般是较安全的,副作用也很轻微。但本品

表 1

	发 生 率 (%)		
	呋喃硝胺 n = 4532	甲氧咪胍 n = 908	安 慰 剂 n = 1364
头 痛	1.81	1.54	1.75
疲 劳	1.54	3.52	1.24
腹 泻	1.12	1.32	1.17
便 秘	0.83	1.43	0.65
恶 心	0.75	0.55	0.37
皮肤情况 (包括感染)	0.53	0.55	0.22

n = 病例数

的应用经验有限, 长期服用或高于推荐剂量的情况尚待研究。随着愈来愈多的病例使用, 有些副作用也可逐渐发现, 如个别病人应用本品后出现激素水平的改变, 一例妇女血清催乳素水平升高^[15]。脉注射本品后个别病人出现心动过缓^[16]。此外还有个别病人出现肝毒性^[17]及一例青光眼加重^[18]。虽然这些副作用较轻微, 病例数甚少, 但必须重视。

六、剂型及推荐剂量

剂型: 片剂——每片含 150mg 呋喃硝胺盐酸盐

注射剂——每 5 毫升安瓿含 50mg 呋喃硝胺盐酸盐

推荐剂量:

片剂: 1. 胃、十二指肠溃疡及返流性食

管炎每次口服 150mg、每日二次

2. 维持治疗 150mg, 晚上一次口服。

3. ZES 综合征——每日 450~900mg。

注射剂:

静脉缓慢推注, 每 6~8 小时推注 50mg

静脉滴注以 25mg/小时的速度滴注 2 小时, 每 6~8 小时滴注一次

参 考 文 献

- [1] Dawson J et al: J. Clin Hosp Pharm 1983, 8:1
- [2] Abstract, A Glaxo international symposium, London, October 1981
- [3] Daly MJ et al: Brit J Pharm 1981, 72:49
- [4] Daly MJ et al: Gut. 1980, 21:408
- [5] Daly MJ et al: Brit J Pharm 1982, 76:361
- [6] Daly MJ et al: Brit J Pharm 1981, 72:55
- [7] 杨岳洲杭州医药工业研究所 (内部资料)
- [8] Takemoto T et al: Scand J Gastroenterology 1981, 16:125
- [9] Schulz TB et al: Scand J Gastroenterology 1984, 19:119
- [10] Dawson J et al: Brit Med J 1982, 285:476
- [11] Nowak A et al: Scand J Gastroenterology 1982, 17 (Suppl 78) 212
- [12] Keith RH et al: Digestion 1984, 29:119
- [13] Cockel R et al: Scand J Gastroenterology 1982, 17 (Suppl 78) 155
- [14] Gough KR et al: Lancet 1984, 2:659
- [15] Lombardo L et al: Lancet 1982, 1:224
- [16] Camarri E et al: Lancet 1982, 2:160
- [17] Lauritsen K et al: Lancet 1984, 2:1471
- [18] Dobrilja G et al: Lancet 1982, 1:1078