

平衡，使肌组织水肿和纤维性变，引起肌萎缩，该例证实横纹肌性变，抑制生长激素的释放与肾皮质产生雄激素，使成骨细胞活动降低，间接干扰了骨质形成。患者X片显示，先有骨质疏松后继而溶骨性骨质破坏。分析其因是当骨质疏松之后，产生了关节软骨下微细骨折，尤其是持重关节，最后导致骨质塌陷、碎裂，局限性缺血坏死而溶骨。

2. 患者的并发症是因为剂量过大，注射间隔时间短所致。肩周炎用皮质激素封闭是常用方法，一般是向关节周围痛点注射小剂量激素，24h内见效。一次封闭疗效维持一周甚至几个月。药动力学分析，强的松龙与地塞米松的半效期分别是24~36及36~54h，对组织作用时间又相应显著长于半效期。患者第一次封闭、显效和维效是适合的，遗憾的是后四次局部超量注射，每次间隔只3~5天，药量相应累加，加之年老体弱，增加了不良反应。

3. 患者的并发症是因为三种药物混合后理化性质改变所致。氟美松是不溶于水的白色或类白色结晶性粉末，制成磷酸酯二钠盐方可溶于水。我们试验，按上述配方用pH 8.2的地塞米松注射液（常州制药二厂）与pH 4.2的普鲁卡因注射液混合（湖南洞庭制药厂）后在100倍显微镜下观察，每视野有2~10个直径在5~90 μ m不

等的结晶。各自单纯的注射液则见不到其结晶，这是因为氟美松注射液pH下降之后，使溶于水的磷酸氟美松析出不溶于水的氟美松结晶。这些结晶与强的松龙的微晶体灭菌水混悬液（制剂要求结晶细度在320倍下95%以下为10 μ ，5%为20 μ 以下。注入人体后，在局部停留时间可达2周以上，在皮肤内存留甚至可长达三年之久。然而被单核细胞吞噬、清除，这些晶体停留可刺激组织，发生急性异物反应，引起剧痛性炎性反应。这些反应虽是立刻的、短暂的，经热疗、抗菌可得缓解。但剂量过大，反应剧烈，可致局部组织无菌性坏死。

综合本文磷酸氟美松和盐酸普鲁卡因注射液混合后pH变化较大，不宜混合注入。临床上局部注入盐酸普鲁卡因是为了避免注射时局痛及检验注射部位是否正确（正确则局部疼痛及压痛消失）。实际上混合于同一针管注入，对盐酸普鲁卡因来说pH上升，可使其部份水解，降低局部麻醉疗效。我们认为还是以先局封普鲁卡因后再注入皮质激素的方法为好。皮激注射量宜小量用药，小关节如手指、腱鞘用0.2~0.3ml强的松龙即可，大关节1ml足够。间隔时间1~2周一次，2~3次为一疗程，1~2次注入后疗效不佳，不宜延长用药时间或加大剂量，尤其是年老体弱者。

西米替丁的不良反应及其防治

南京军区总医院药品科(南京市) 陆晓和

自1972年Black等人发现H₂受体以来，采用H₂受体阻滞剂治疗消化道溃疡已有十多年历史，其中西米替丁近年来已在国内外临床广泛应用。实践中确认西米替丁是~高效抗胃酸分泌药；但它阻滞H₂受体并无选择性，故由此带来了差不多遍及全身的不良反应，这点已逐渐被人们所认识，尤其

停药后消化道溃疡的复发率甚高，有人报道，在停药后3个月内复发达45~70%，一年内复发达74~90%。近年来国内外有关西米替丁在用药过程中出现的个体不良反应报道屡见不鲜。根据Freston等人总结在9907例采用西米替丁治疗的病人中，常见的不良反应发生率如下表。

不良反 应	病例数 (%)	不良反 应	病例数 (%)
腹 泻	98 (1.0)	便 秘	18 (0.2)
恶心、呕吐	57 (0.8)	噯 气	18 (0.2)
皮疹、荨麻疹、瘙痒	41 (0.8)	嗜 睡	17 (0.2)
眩 晕	34 (0.3)	口 干	12 (0.1)
头 痛	20 (0.2)	肌 痛	10 (0.1)
上 腹 痛	23 (0.2)	其 他	184 (1.8)
男性乳房增生	19 (0.2)		

一、不良反应

1. 心血管系统：国外报道，心功能不良或有病变的消化道溃疡患者采用西米替丁后，有发生心搏过缓、窦性停搏等病例，静脉注射后可致血压过低，其原因是西米替丁阻滞了心肌及周围血管的 H_2 受体，故认为心脏病病人慎用。

2. 中枢神经系统：西米替丁可缓慢透入人体血脑屏障，尤其老年病人、幼儿、肝和肾功能不全者及有精神病史患者采用西米替丁后，可使脑脊液/血浆值增加，从而导致中枢 H_2 受体受阻，于是出现一系列中枢神经系统症状，如精神错乱、焦虑、嗜睡、复视、定向力障碍、抽搐等。常见精神症状往往在用药的第一剂后 48 小时发生。Sawyer 等人报道了 8 例肾功能不全和肝病者，当血药浓度 $>1.2\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，6 例发生精神错乱，脑脊液/血清药浓度值为 0.24 (SD ± 0.05)。这是值得临床关注的问题。

3. 血液系统：不良反应罕见。近年来有零星报道关于西米替丁致粒细胞、血小板减少，个别可发生严重骨髓抑制及再生障碍性贫血。有人认为这是阻断了骨髓细胞的 H_2 受体而致造血细胞正常功能受损。长期服用西米替丁可因胃酸抑制而造成继发性缺铁性贫血。此外还可引起蛋白结合型 VB_{12} 吸收不良。国外有关西米替丁抑制骨髓作用的报道较多，多为暂时性抑制。

4. 消化系统：口服西米替丁 4~6 周，有 3.6% 的患者可出现 SGOT 轻度升高。在某些儿童中可明显表现出暂时性血清胆汁酸升高，少数患者可因过敏而致肝功能严重损害。

近年来国内外有大量报道关于西米替丁治疗期间可诱发胃溃疡及溃疡穿孔，并有人对此进行了动物实验研究，证实了此论点。另外西米替丁在治疗大鼠十二指肠溃疡过程中，可引起胰脏急性出血；据 Wilkinson 等人报道，西米替丁口服可明显升高血清淀粉酶水平，引起急性胰腺炎，故西米替丁对胰脏也有毒性。

5. 内分泌系统：西米替丁具抗雄性激素作用，男性患者长期服用可引起乳房发育，在一组 61 例胃泌素瘤患者中，发现 6 例乳房胀大；另一组 25 例十二指肠溃疡患者中，治疗 4~9 个月后，6 例也发生了上述情况。另外在用药期间还可出现性欲减退及阳痿等，一组 7 例男性受试者，每日口服 1200mg 共 9 周，精子数平均减少 43%。对于女性患者，采用西米替丁后，个别患者可引起催乳素水平升高而致溢乳症。对代谢不稳定的患者，用药期间曾有血糖、非酮体高渗昏迷病例。

6. 肾脏：西米替丁最严重的不良反应是可引起急性间质性肾炎及急性肾衰，国外近年来对此报道较多。它对肾脏的主要毒性表现为用药期间血清肌酐水平轻度升高（约

0.1mg/dl), 少数病人可出现蛋白尿及异常尿沉淀。据认为西米替丁严重的肾毒性可能是机体的过敏反应所致。

7. 其他: (1) 致癌性: 目前对西米替丁致癌问题仍有争论, 据认为能导致胃内亚硝酸胺浓度升高, 而亚硝酸胺则为致癌因素之一, 但另一些研究则又否定了这一观点。

(2) 皮肤: 西米替丁可减少皮脂腺分泌速率, Greist等人报道了西米替丁诱发干燥病与皮脂缺乏性皮炎; 此外还可引起皮疹、红斑、荨麻疹、剥脱性皮炎、皮肤血管炎等。(3) 西米替丁可作用于细胞色素P450, 使药酶活性受到抑制, 降低了许多药物的体内代谢, 如心得安、茶碱、安定、利眠宁、苯妥英及华法令等等, 从而增强了上述药物的作用及延长其作用时间。

二、不良反应的防治

综上所述, 西米替丁的不良反应虽然甚广, 但除间质性肾炎及肾衰外, 多不严重, 只要合理用药, 严格掌握适应症, 及时发现不良反应并加以防治是可以避免其恶果的。对于不良反应的防治, 据笔者的实践及文献报道, 主要有以下几方面。

1. 长期用药要严格掌握适应症: 西米替丁主要用于(1)胃及十二指肠溃疡;

(2)慢性浅表性胃炎; (3)上消化道出血; (4)返流性食管炎。

2. 治疗消化性溃疡的疗程: 一般为3个月, 治疗3个月以上者出现不良反应的发生率明显升高。鉴于西米替丁治疗消化性溃疡具有发生胃溃疡、穿孔及胃癌变的潜在危险, 将西米替丁仅用于治疗十二指肠溃疡剂量 $\leq 1.2\text{g}/\text{日}$, 6~8周; 上消化道大出血

者 < 2 周, 而不用药于胃溃疡, 并密切注意症状变化, 并且在溃疡治愈后, 仍要继续治疗数周, 其用药可适当减量。1980年美国FDA提出, 对溃疡的维持治疗可采用每晚400mg, 延用一年之方案, 总之, 不易突然停药, 以防停药后的复发。

3. 对老人、幼儿及肝、肾功能不全患者, 应用西米替丁应酌减药量: Benet等人报道了老年人(无肝肾疾患)体内对西米替丁排泄缓慢($t_{1/2}$: 老年人2.6小时, 年青人2.0小时), 故达治疗浓度仅需较小剂量, 而当血药浓度持续在 $1.2\sim 1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上时, 便出现中枢神经紊乱症状, 因此, 在应用中应特别注意血药浓度的监护。1981年在沪召开的西米替丁国际讨论会上, 提出了根据血清肌酐清除率来调整给药方案, 可供临床参照:

血清肌酐清除率(ml/分)	西米替丁的用量
0~15	200mg 2次/日
15~30	200mg 3~4次/日
>50	1.0g/日

4. 由于西米替丁可抑制肝脏微粒体药物代谢酶, 故与许多药物有相互作用, 可延长肝内代谢药物的半衰期, 故在并用药时应减少各自的药量。由于西米替丁可使胃内pH升高, 故与其它药物合用时, 应注意胃内pH对其药效的影响。

5. 对临床用药中出现的不良反应, 主要是对症治疗。住院病人在用药期间应定期进行临床各学科的检查; 对门诊病人, 应告其注意事项等, 严防滥用。

(主要参考文献23篇略)

盐酸甲硝咪胍引起精神错乱

日本厚生省药务局

盐酸甲硝咪胍为1984年7月24日批准的新药。自1972年Black等开发了组胺 H_2 受

体阻断剂以来, 1981年9月19日开始出售甲硝咪胍, 继之出售盐酸甲硝咪胍。其化学结