

4. 未经医师许可,患者不应自行停药。停药时,须密切观察监护,以防意外。

参 考 文 献

1. 许律西,许慧. 抗焦虑药物的撤药症与处理. 中国医院药理学杂志, 1992;12(2):60
2. 陈金和. 抗高血压治疗的停药综合症. 中国医院药理学杂志, 1984;4(8):349
3. 李哲君译. 心得安的停药问题. 中国医院药理学杂志, 1984;4(2):94
4. 徐洪才. 浅谈合理停药. 中国医院药理学杂志, 1988;8(6):262

雷尼替丁与肝脏损害

上海市松江县药品检验所(上海 201600) 陆道生

重症病毒性肝炎与肝硬化都可出现严重并发症——上消化道大出血。这与肝功能减退时对组织胺灭活功能减退引起的病理性胃酸增高刺激及门静脉高压的侧枝循环开放有关,对病人的生命威胁极大。为预防及治疗上消化道大出血,人们曾使用 H_2 -受体拮抗剂治疗。第一代 H_2 -受体拮抗剂西咪替丁因具有明显的对抗组织胺引起的胃酸增高作用而得到肯定。随后,以雷尼替丁为代表的第二代 H_2 -受体拮抗剂,因具有更强的抗胃酸作用和促进溃疡愈合作用而引起人们的兴趣。但是,临床应用雷尼替丁的病人常出现久已损伤的肝脏明显加重。国外研究资料也表明雷尼替丁在某种程度上有促进已损伤肝脏加重损伤的作用,而西咪替丁则有一定的促进受损伤肝脏恢复的功能,这可能与二者和细胞色素 P-450 酶结合紧密程度不同有关。结合紧密的西咪替丁可抑制细胞色素 P-450 酶的活性,该酶参与生物氧化中呼吸链的电子传递功能,推测可能与肝脏解毒有关。

一、肝病时上消化道大出血的病理生理基础

目前认为重症肝炎及肝硬化有共同的发病机理即免疫功能紊乱,可造成肝细胞的大量溶解、坏死,再生修复的结果形成弥漫性结

缔组织增生和再生结节,导致正常肝小叶结构破坏和肝内循环障碍:①由于枯否氏细胞功能减退,对炎性细胞及组织胺灭活下降,使体内组织胺水平升高,可刺激胃壁细胞产生胃酸,而溃疡形成的基础就是胃酸升高,消化道粘膜发生糜烂出血。②门静脉汇集来自胃肠道、脾、胰和胆囊的血液,肝硬化时由于肝内和肝外门静脉血流受阻,均可使门静脉压力增高,引起充血性脾肿大,胃肠、腹腔的阻塞性充血及侧枝循环建立等,称门静脉高压症。在胃底部、门静脉系的胃冠性静脉与腔静脉系的肋间静脉、膈静脉、食管静脉和半奇静脉吻合,形成胃底——食管静脉丛,经常受到食物的摩擦和反流至食管的胃流的侵蚀,容易发生破裂、出血^[1]。

基于以上二个原因,重症肝炎和肝硬化的严重并发症便是上消化道出血,且出血迅猛、量大,立即威胁病人生命,为主要死因。因此,积极地预防治疗上消化道大出血是降低重症肝炎及肝硬化死亡率的重要途径。

二、雷尼替丁对肝脏的损害

人们在预防和治疗上消化道出血方面选择了 H_2 -受体拮抗剂,以减低胃酸刺激性。起初,应用西咪替丁,由于雷尼替丁抑制胃酸作用更强,人们转而选择后者,但是,临床大

量应用后出现了许多新问题:

①某些原来没有肝脏损伤的病人同时服用雷尼替丁出现一定程度的肝损伤。

②一些轻症肝炎患者用雷尼替丁治疗后,病情明显加重。

③停用雷尼替丁,并加强护肝治疗后,病情明显得到改善。

显然,上述这些现象与雷尼替丁的肝脏损伤作用有关,在原有肝脏损伤的基础上并发了由雷尼替丁引起的药物性肝炎。而同样对西咪替丁的观察结果,肝脏损伤的作用较小。

国外,也有许多学者作过这方面的研究,如有的认为西咪替丁对由于半乳糖致损伤的动物模型有阻止进一步肝脏损伤,从而保护肝脏的作用。同样,观察由扑热息痛引起的肝损伤的动物模型,发现雷尼替丁无阻止肝损伤继续的作用,甚至尚有一定的加重肝损伤作用^[3]。

另有资料研究认为,西咪替丁对损伤肝脏的保护作用在于抑制体内的复合功能氧化酶系统,而该系统主要与多种药物的代谢作用有关^[4]。

进一步研究表明,西咪替丁的保护作用和雷尼替丁的肝毒性作用的主要区别,在于两者与细胞色素P-450酶结合紧密程度不同,该酶参与生物氧化过程中呼吸链的电子传递,由此,可能与肝脏的解毒作用有关。西咪替丁与细胞色素P-450酶紧密结合,可阻止如扑热息痛等药物引起肝损伤的继续,而且对肝脏有保护作用。雷尼替丁则有加重此类肝损伤的作用^[5]。

此外,雷尼替丁还有一定消耗谷胱甘肽,影响肝脏合成的作用,这样,对肝脏明显损害者具有较大危害。

根据以上资料,很容易解释原来没有肝损伤或轻症肝炎患者,由于使用雷尼替丁后出现或加重肝脏损伤的副作用,而西咪替丁有保护肝脏的作用。

对于严重的肝病患者,有效地使用H₂-受体拮抗剂预防消化道大出血,已属必不可少。同时,为了减少药物性肝损伤,选择有一定护肝作用的H₂-受体拮抗剂又显得至关重要,通过国家科委重症肝炎攻关协作组多年的努力,已证实西咪替丁对预防及治疗上消化道出血有一定的疗效,且随着迷走神经的兴奋程度不同,夜间增加剂量,效果极为满意,常用剂量为0.2~0.2~0.4g,饭后服。目前,西咪替丁新剂型——泰胃美(中美史克公司生产),含西咪替丁0.4及0.8两种制剂,常在夜间口服0.8g,抑制夜间胃酸,而夜间胃酸因无食物缓冲,常损害胃粘膜,促成溃疡。同时,使白天胃酸水平接近正常分泌状况,而不干扰胃肠白天的正常生理功能。此外,泰胃美能减低溃疡复发率,还有降低致癌的功能,是目前较理想的H₂-受体拮抗剂,值得推广。

综前所述,笔者作为可以得出这样的结论:在严重肝病时,为预防和治疗上消化道大出血,应常规选用H₂-受体拮抗剂,由于西咪替丁致肝损伤的副作用较小,临床应用,较为理想,而雷尼替丁有一定的肝损伤发生率,故应慎用。

参考文献

- [1] 韦无难等.实用内科学,第8版.北京:人民卫生出版社,1988:1407
- [2] 李汝良等.用药必读,第1版.四川:成都出版社,1990:191
- [3] Leonard-TB, et al: Effects of H₂ receptor antagonist on hepatotoxicity of various chemicals. Res-Commun-Chen-Pathol-pharmacol:1984;44:575
- [4] Lewis-JH: Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. Amer-J-Gastroint, 1987;82:987
- [5] Black-M, Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H₂) receptor antagonists, Am-J-Med, 1987; 83(6A): 38