

H型为9.9~25.0mg/kg。

虽然现在还没有可利用的临床研究报告,但根据上述引用的结果可以得出结论:它不仅是一种具有独特化学结构的头孢烯抗生素的新家族,而且一定能在不久的将来成

为治疗上有价值的抗生素药物。

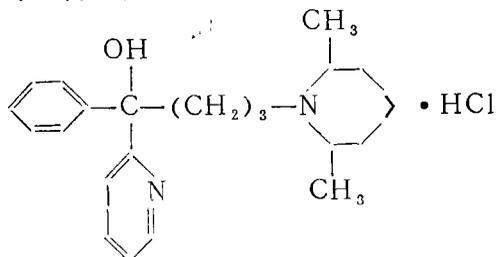
[International pharmacy 《国际药  
学》, 7 (3) : 55~56, 1986 (英文) ]

张 钧译 张紫洞校

## 抗心律失常药: 吡美诺

Reier, M. J 等

盐酸吡美诺 (Pirmenol) 是一种吡啶  
甲醇衍生物, 其化学结构式:



在狗心脏分离出的浦肯野氏纤维实验中, 观察到吡美诺是有抑制最大的O相除极上升速率, 降低动作电位振幅, 并减慢传导速度。50%再极化时测定的动作电位持续时间缩短, 但在整个再极化时的动作电位持续时间期和有效不应期则延长。因此吡美诺具有类似I型药(“奎尼丁样”)和利多卡因的双重作用。当细胞外钾浓度变化在4~6 mM之间, 吡美诺的这些作用并不受影响。本品的作用不决定于钾浓度已在体内中证实。此药还可降低狗的浦肯野氏纤维的自动性。在用巴比妥盐麻醉狗的实验中, 本品能增高正常和缺血心肌的室颤阈值, 且用药后不影响电复律。对动物用于本品大剂量可使心率适当增快, 缩短A—H间期, 并减慢结下和室内传导。

本品具有直接负性肌收缩能作用, 似乎比其他抗心律失常药要弱。可能因对血管平滑肌无作用, 而且也无 $\alpha$ 或 $\beta$ 阻滞作用的迹象。此药确实具有一种抗胆碱能作用, 但与同剂量的双异丙吡胺或奎尼丁比较要小些。

### 药物动力学

吡美诺可静注、肌注或口服。对人体快速静脉注射之后, 通过两室药物动力学的描述本品从血浆消失。开始血浆的药物浓度迅速下降, 其半衰期为10分钟(范围4~20分钟), 这反映了从血浆到组织的再分布。本品86%与血浆蛋白结合。其代谢过程不完全清楚。消除半衰期约8小时(范围4~17小时)。原形药物的肾清除率为全部药物消除量的30~50%。肾清除率与肌酐清除率关系不大, 但超过肾小球滤过率, 可以认为是主动性或与pH有关的肾小管排泄。非肾清除的部份可以设想先通过肝脏代谢和粪便排泄。初步资料表明在部分患者中, 口服本品后出现肠肝再循环。

稳态的治疗血浆浓度可迅速地达到, 并用输注给药加以维持, 这包括首先给予大剂量(50毫克2分钟内), 然后快速负荷性的静滴(2.5毫克/分经1小时), 继而用0.25毫克/分维持。在快速负荷性静滴时, 本品的血浆浓度平均为 $2.43 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ (范围1.2~3.5 $\mu\text{g/ml}$ )。在静滴维持量时, 每个受试者血浆浓度几乎保持恒定, 在 $0.94 \sim 2.75 \mu\text{g/ml}$ (平均为 $1.66 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ )之间变化。

口服后吸收迅速(给药后30分钟达到高峰浓度)且几乎完全; 生物利用度平均为83%。显然无首过作用。消除半衰期与静脉给药法相类似。

## 抗心律失常效果

从动物模型观察到此药能预防冠脉结扎、梗塞的Harris—狗模型的室性心律失常，防止大鼠结扎冠状动脉后所致的室颤和哇巴因及肾上腺素所诱发的室性心律失常以及乌头硷诱发的房性心律失常。

当血浆药物浓度在 $0.7\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下时，似乎无抗心律失常作用。当血浆浓度在 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上时，就有60~80%。患者的室性早期收缩得到实际的抑制（减少 $\geq 90\%$ ）。在静注期间，抗心律失常效果保持48小时以上（此为静滴最长时间）。本品（150毫克静注经30分钟）的疗效（88%）高于利多卡因（250毫克经30分钟）的疗效（25%），且前者副作用的发生率低。

长期用药的疗效尚未充分地评价。在有限的病人中，长期口服可有效地抑制室性早搏达9个月。平均治疗剂量约为400毫克/日；长期治疗时平均血浆药物浓度为 $2.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 。最近研究有所进展，认为本品预防慢性反复发作的室速、梗塞后室性心律失常和室上性心律失常的作用。

## 副作用和毒性

本品在给予一次口服（剂量达250毫克）或一次静滴（剂量达150毫克）的患者中，未出现严重的不良反应症状或实验室检查的异常。对休息时心率或P—R间期无影响，且有QRS轻度增宽（约10%）。虽然校正QT间期增加较小，但具有统计学意义（ $P \leq 0.05$ ）。

较之利多卡因副作用少，12名患者用本品者2例有副作用。一名冠状动脉血管造影正常者感到短暂的轻度胸部不适，但心电图

未改变。另一名可能有特异性，出现类肾上腺素能反应，如潮红、刺痛、焦虑和窦速。但血浆肾上腺素和正肾上腺素浓度并未因本品而增高。

持续静滴142小时期间（8名患者12次静滴，每次48小时）未观察到毒性。QRS时限（最高为15%）和校正QT间期（最高为17%）稍微延长，但这些并未继续超过静滴过程，且无一例超过对照组的125%。肾、肝和血液学的参数实验室检查均无异常。在长期研究观察过程中，约有15%患者感到此药有金属味或苦味。口干和便秘（可能由抗胆碱能作用所致）并不常见。

此药有类似其它抗心律失常药的负性肌收缩能作用，射血分数（EF）和左室每搏做功指数略有降低。左室舒张末期压（LVEDP）由 $6 \pm 2$ 升高 $8 \pm 3$  mmHg。静注或口服此药后，少数患者舒张期血压明显有小的升高，但收缩压不变。偶而，快速滴注时可出现高血压，但停药后即好转。本品口服二周时，超声心动图检查射血分数未减低。本品与其它药物尚未发现不良的相互作用。

作者认为吡美诺在下列几方面可能优于其它常用的抗心律失常药：给药方便、作用持续时间长、毒性小、对心肌收缩力抑制较轻以及较宽的毒性/治疗比率。虽然仍有几个主要问题需要解决，不过初步数据还是令人鼓舞的，作为一个抗心律不齐药物是值得深入开发的。

[ Clin. Cardiol. 《临床心脏学》，7  
(6) : 330, 1984 (英文) ]

吕国良译 张紫洞校



服务台

## 补购本刊读者注意

我刊自创刊以来，目前共出14期，现在只有下列存书：83年第2期，84年第1期，85年第3、4期（以上每本0.60元），86年第1、2期（每本0.70元），每本平寄邮费另加0.06元，欢迎补购，售完为止。

本刊编辑室