

氯唑沙宗的药理和临床

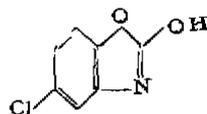
章 宏 (山东省医药工业研究所, 济南 250100)

吴葆杰 (山东医科大学药理教研室, 济南 250100)

提要 氯唑沙宗是中枢性骨骼肌松弛剂, 即阻断连接感觉神经和运动神经的中间神经元, 选择性地抑制多突触反射。药物动力学和毒理研究显示: 该药吸收快, 体内代谢完全且迅速, 血药、尿药排泄数据符合理论方程; 毒性低, 对心、肝、肾无明显影响。该药主要用于缓解骨骼肌痉挛及痉挛所致的疼痛, 作用迅速, 疗效确切。

关键词 氯唑沙宗/药物动力学; 肌痉挛; 疼痛

氯唑沙宗(chlorzoxazone 氯唑唑, 简写 CZ, 商品名 Solaxin, Paraflex)是氯苯噻唑胺的衍生物, 化学名: 5-氯-苯并噻唑酮-2 (5-chloro-benzoxazolinone-2), 保留了氯苯噻唑胺的缓解骨骼肌痉挛与消除痉挛所致疼痛的作用, 而明显地减少了其对肝、肾的毒性及其它不良反应。其结构式见图 1。



美国于 50 年代末期, 60 年代初期进行了该药的药理与临床实验研究。1985 年美国药典 21 版, 1981 年日本药局方第 10 版均收载此药。氯唑沙宗在国内已由山东省医药工业研究所研制成功, 并进行了急性毒性研究和临床验证。该药卫生部(89)卫药准字 x-75 号 890913 批准, 由南京江浦制药厂生产, 现结合国内外文献综述如下。

药理学研究

药理作用及临床应用 CZ 的药理作用是缓解骨骼肌痉挛以及肌肉劳损所致的疼痛。临床主要用于治疗腰背痛、神经痛、风湿性关节炎、关节周围炎、肌纤维炎、急慢性软

组织(肌肉韧带、筋膜)挫伤、扭伤, 以及脊椎疾病引起的肌肉痉挛、强直。

作用机制 运动神经过度兴奋是以痉挛的形态出现的。中枢性骨骼肌松弛剂 CZ 等的作用于脊髓反射中枢, 即阻断连接知觉神经和运动神经的中间神经元, 由于多突触反射的抑制, 使反射的兴奋性低下而缓解骨骼肌紧张。

药物效应研究

1 麻痹效应 小鼠经 ig 与 ip 2 种途径给予 CZ 后, 导致实验动物翻正反射消失的半数有效量(ED₅₀)分别为 351 mg/kg 和 86 mg/kg。大鼠经 ig 与 ip 2 种途径给予 CZ, 致使实验动物翻正反射消失的(ED₅₀)分别为 520 mg/kg 和 46 mg/kg。狗经静脉给予 CZ, 导致全部实验动物失去站立能力、翻正反射消失的全数有效量(ED₁₀₀)和美芬辛(mephenesin)等 4 个同类药比较, 其麻痹效应较强。

2 选择性地抑制多突触反射效应 电刺激猫的脊神经(腰₇), 1 次/s, 诱发单突触和多突触反射释放。不同剂量的 CZ 静脉注射后, 结果总是抑制多突触反射的释放。并观察到事先注射硝酸士的宁, 已经增强的多突触反射亦减小。其抑制效应与同类药物相比亦较强, 但对屈肌反射抑制的持续时间没有显著性差异。

3 抗士的宁效应 CZ 对抗小鼠使用大剂量士的宁引起惊厥和死亡的 ED₅₀。与同类药物相比, 抗惊厥效应最强, 抗死亡效应居第 2 位。

药物动力学研究

据报道,狗经 ig 给予 CZ 100 mg/kg, 3 h 后处死,检查该药在组织中的分布。肝、肌肉、脑和肾组织中的分布为血药浓度的 1/2, 或略少,脂肪组织中的分布为血药浓度的 2 倍。本品在动物的肝脏代谢。

另报道^[1], 23 例健康男性志愿受试者口服 CZ 750 mg 和醋氨酚 900 mg 悬浮液, 其血样品测量获得 CZ 在人体内血药峰浓度 $36.3 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$, T_{max} $38 \pm 3.3 \text{ min}$, AUC (0-10 h) $4084 \pm 284 (\mu\text{g} \cdot \text{min})/\text{mL}$, $T_{1/2}$ $1.12 \pm 0.48 \text{ h}$, Cl $148.0 \pm 39.3 \text{ mL/min}$ 。受试人口服 CZ 后, 24 h 尿样品测定, 原形排出量 < 1%, 其在体内的主要代谢方式是苯环被羟化, 生成 6-羟基氯唑沙宗而丧失肌松活性, 该代谢产物在尿中与葡萄糖醛酸结合排出体外, 未发现游离 6-羟基氯唑沙宗从尿中排出。其血药、尿药排泄数据符合药物动力学的口服一室模型。

毒性研究

据报道, 小鼠 ig CZ 悬浮液进行急性毒性研究, 其半数致死量 (LD_{50}): 3651 mg/kg (3200-4160 mg/kg)。据另文报道, 小鼠 ip 用 NaOH 配制的 CZ 水溶液进行急性毒性研究, 其 LD_{50} : 210 mg/kg (128-233 mg/kg)。

我所参照上述文献, 由山东医科大学动物室供给的昆明种小鼠, 体重 18-22 g, 雌雄各半, 用我所合成室提供的药物(国产 CZ), 批号: 86-3-24。通过 ig 和 ip 2 种途径给药, 分别进行其急性毒性 (LD_{50}) 研究, 用综合计算法(改进寇氏法)统计。小鼠口服 $LD_{50} = 3837.07 \text{ mg/kg}$, 95% 可信限 = $3837.07 \pm 687.22 \text{ mg/kg}$, 可信限率 = 17.9% (5-20%)。小鼠 ip $LD_{50} = 204.64 \text{ mg/kg}$, 95% 可信限 = $204.64 \pm 27.62 \text{ mg/kg}$, 可信限率 = 13.5% (5-20%)。2 种途径分别进行急性毒性研究

的结果与国外文献^[2]报道相似。

临床研究

国外临床研究报道 156 例脊髓疾病引起的肌痉挛和 82 例其他骨骼肌疾病患者共计 238 例各自口服 CZ 500 mg/次, tid, 其疗效: 显效 90 例(37.8%), 有效 108 例(45.5%), 无效 40 例(16.8%), 总有效率 83%。

CZ 与地西洋进行临床双盲对照研究^[2], 53 例因身体不同部位的扭伤, 挫伤引起骨骼肌痉挛患者, 随机分 2 组, CZ 组 26 人, 各口服 CZ 750 mg, qid, 共 8 d; 对照组 27 人, 各口服地西洋 5 mg, qid, 共 8 d。其结果表明 CZ 对各种症状的缓解有明显的疗效。2 组间疗效比较有非常显著的意义 ($P < 0.01$)。

2 组间副作用比较, CZ 组 7 例(27%) 出现轻度嗜睡, 其中 1 例并有口干; 地西洋组 22 例(81.5%) 出现轻度至中等程度的嗜睡, 头晕, 口干, 乏力等副作用。2 组相比, CZ 组的副作用明显少而轻。

国内, 山东省医药工业研究所研制的 CZ, 由山东医科大学附属医院、山东省立医院、济南市第五人民医院共同进行临床验证。选择 197 例脊椎疾患及其他病因引起的骨骼肌痉挛、疼痛的患者, 以 3:1 的比例分 2 组 (CZ 组和对照组)。CZ 组 147 人, 各口服 CZ

表 1 氯唑沙宗(CZ)与苯丙氨酯的疗效比较

病种	药物	病 例 数					有效率 (%)
		治愈	显效	有效	无效	总计	
肌纤维炎	CZ	88	17	15	5	90	92
	苯丙氨酯	3	2	15	21	41	49
扭伤	CZ	14	4	5	1	24	96
	苯丙氨酯	1				1	
肩周炎	CZ	0	1	12	4	17	76
	苯丙氨酯	0	0	2	4	6	
颈椎病	CZ	4	1	5	6	13	62
	苯丙氨酯	0	0	0	2	2	
增生性骨刺	CZ	1		1	1	2	

总有效率 = [(总例数 - 无效例数) / 总例数] × 100%;

CZ 总有效率 87.7% (129/147); 苯丙氨酯 46.2% (22/50);

2 组 χ^2 检验: $P < 0.01$ 。

600 mg, tid, 共 10 d; 对照组 50 人, 各口服苯丙氨酯(强筋松)400 mg, tid, 共 10 d。治疗期间均未服用其他药物。验证结果见表 1。

部分患者在服药期间, 有轻微的嗜睡、头晕、胃肠不适等副作用, 无须停药, 亦同文献报道。用药前、后的血、尿常规检查及肝、肾

功能检查均无明显变化。

参 考 文 献

- 1 Desiraju RK, Renzi NL Jr, Nayak RK, Ng KT. *J Pharm Sci* 1983; 72:991-4
- 2 Scheiner JJ. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976; 19: 51-7

新药与临床 *New Drugs and Clinical Remedies* 1991年5月;10(3):141-142

多塞平治疗急性水肿型胰腺炎 30 例

林高云 (四川省青川县人民医院, 青川 628100)

提要 本文报道应用多塞平治疗急性水肿型胰腺炎 30 例。在一般治疗基础上加用多塞平口服 50 mg, bid, 疗程不超过 7 d。平均腹痛缓解和消失时间为 9 ± 4 h 和 46 ± 20 h, 腹部压痛消失时间为 50 ± 20 h, 血、尿淀粉酶恢复正常时间 29 ± 12 h 和 40 ± 18 h。疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$)。无明显副作用。

关键词 多塞平/治疗应用; 胰腺炎/药物疗法; 组胺受体

我院于 1988 年 6 月至 1989 年 5 月试用上海赵屯制药厂生产的多塞平(doxepin)治疗急性水肿型胰腺炎 30 例, 疗效较好, 现报告如下。

病例选择 60 例均为住院患者, 其中男 21 例, 女 39 例。年龄平均 34 ± 7 yr (18-50 yr)。所有病例均根据典型的症状、体征、血和尿淀粉酶测定, 腹部 B 型超声波检查资料作出诊断。并除外急性坏死型胰腺炎和其它疾病。观察期间, 每 6 h 记录体温、脉搏、呼吸、血压、腹痛及腹部压痛各 1 次。每 12 h 测血、尿淀粉酶 1 次。部分病例检查肝、肾功能和心电图随访。

分组及治疗方法 60 例随机分为观察组和对照组各 30 例。2 组性别、年龄及病情基本相似。每例均在一般治疗(包括禁食, 禁饮, 维持水、电解质和酸碱平衡)基础上, 观察组加用多塞平口服 50 mg, bid, 疗程不超过

7 d。剧烈腹痛患者临时给予阿托品 0.5 mg, im。

结果 2 组临床症状的缓解时间见表 1。可见观察组与对照组的腹痛缓解与消失时间, 腹部压痛消失时间, 血和尿淀粉酶恢复正常时间的比较均有高度显著性差异 ($P < 0.01$)。2 组均在症状消失, 血与尿淀粉酶恢复正常时复查 B 超, 结果观察组 28 例正常, 另 2 例随访 2 d 后正常。对照组仅 18 例正常。平均住院时间观察组比对照组缩短 3.2 d。对照组中 2 例剧烈腹痛患者, 经用阿托品治疗无效, 改用多塞平 50 mg 口服, 2 h 后缓解。提示多塞平治疗该病有缩短病程、缓解症状、促进恢复的作用。

表 1 多塞平治疗急性水肿型胰腺炎的临床效果

	对照组 (h) n=30	观察组 (h) n=30
腹痛缓解时间	16±8	9±4***
腹痛消失时间	60±32	46±20***
腹部压痛消失时间	92±31	50±20***
血淀粉酶恢复正常时间	70±20	29±12***
尿淀粉酶恢复正常时间	88±40	40±18***

2 组间的比较用 t 检验, *** $P < 0.01$ 。

副作用 观察组 30 例中, 5 例 (17%) 出现不同程度的头昏、嗜睡、便秘、停药后自行缓解。1 例出现嗜酸粒细胞轻度增高, 停药 2 wk 后正常。其中 20 例于治疗前、后分别进行

1990年5月14日收稿 1990年11月5日接受