

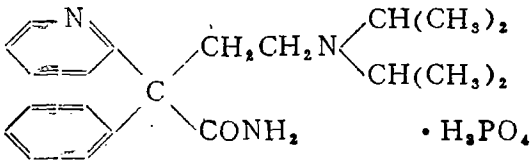
双异丙吡胺应用进展

南京军区总医院药品科 陆晓和

双异丙吡胺 (Disopyramide, 以下简称DP) 于1962年由Mokler等人合成, 经药理及临床研究发现类似奎尼丁的抗心律失常作用, 较奎尼丁强2~3倍, 较普鲁卡因酰胺强4倍以上, 且安全范围较大, 毒副作用明显小于奎尼丁^(1,2)。1963年开始有临床应用报告, 以后对其毒理学、药物动力学^(3,4,5)和构效关系⁽⁶⁾等方面进行了深入研究。自60年代后期以来, DP成功地用于治疗多种心律失常⁽⁷⁾, 在欧洲作为商品已有15年历史; 在美国1977年亦开始进入临床使用阶段。1978年美国和日本正式批准将DP应用于临床^(2,8)。国内1979年后亦有生产并已广泛应用于临床。

一、理化性质

化学结构:



分子式: $C_{21}H_{26}N_3O \cdot H_3PO_4$

分子量: 437.47^(9,10)

DP磷酸盐的化学名为: 4-双异丙胺基-2-苯基-2-(2-吡啶基)-丁酰胺磷酸盐 (国内名: 达舒平磷酸盐; 国外名: Disopyramide phosphate, Norpace, SC-13975, Rythmodan, Rifmodan)。

DP为白色或类白色结晶性粉末, 在水中易溶; 水中溶解度为1 mg/ml; 硷基的pKa为8.36; pH为7.2时, 硷基的氯仿、水分配系数为3.1⁽¹¹⁾; 熔点为206~208℃。

二、药理作用

DP在化学结构上属吡啶乙酰胺, 与奎尼丁完全不同, 但它的细胞电生理作用却与奎尼丁为代表的I类抗心律失常药相似。其主要作用^(7,12,13,14):

1. 降低自律性: DP可使自律性增强的细胞舒张期除极化(4相)速度减慢。对窦性自律作用无显著影响或可使自主心律的平均周期轻度缩短。治疗剂量下的DP对由于异位灶自律性增强所致的心律失常有显著的效果。

2. 减慢传导: DP可减慢0相上升速度, 延长正常心肌细胞的动作电位时间, 从而使传导速度减慢。但对房室结的传导无显著影响。

3. 延长有效不应期: DP可减少3相复极化时K⁺的流出, 使有效不应期及动作电位时间延长, 并延长心房、心室及浦倾野氏系统的相对不应期, 增加P及QRS波的时限。由于DP能突出地抑制心肌纤维的传导和延长有效不应期, 所以, 可使构成折返激动的单相传导阻滞和折返的部分转变为双向阻滞, 消除折返性心律失常。

4. 抗胆硷能作用: DP具抗胆硷能作用, 主要对胃肠及泌尿系统有影响。离体实验表明, DP的抗胆硷能作用相当于阿托品的0.06%, 故DP的上述抑制效应可部分地被伴随的抗胆硷能作用所抵消。另外, DP的抗胆硷能作用为时短暂, 在剂量减小时可消失^(11,15)。

5. 其它: 在人体的应用观察还表明, DP可使心输出量减少10~14%, 血压轻微下降, 对α和β受体无阻滞作用。并且不抑

制心肌需氧量及对糖元的利用，这与目前常用的一些抗心律失常药不同^(11,16)。

三、药物动力学

DP静脉注射后，立即发挥作用。口服吸收迅速且近于完全。极小部分有肝首过作用。一次服药后0.5~3.0小时可达血药高峰浓度。血浆有效治疗浓度为2~4 μg/ml；中毒时的血药浓度为7~9 μg/ml⁽¹⁷⁾；血浆药物半衰期为6小时。

DP吸收入血后，在正常治疗浓度水平(2~4 μg/ml)约30%与血浆蛋白结合，结合部分随药物的总浓度变化而改变。分布容积接近1L/kg体重。

大约总剂量的50%以原形、20~25%以代谢产物mono-N-dealkylated(其抗心律失常及阿托品样作用相当于原药的 $\frac{1}{2}$)从肾脏排除，10%为不可鉴别的代谢产物，由胆道排泄⁽¹⁸⁾。DP的血浆半衰期及排泄不受人体血浆pH值的影响^(2,7)。

由于DP主要由肾脏排泄，故对肾功能不全的病人，随肾损害程度增加而使DP的体内半衰期延长^(7,19)。据Whiting和Elliott对5名严重肾衰病人(血清肌酐清除率少于8 ml/min)的研究表明，静注DP(2 mg/kg体重)的血浆清除半衰期在13.8~43小时。Johnston等人最近研究了12名患者稳定性慢性肾损害的病人(血清肌酐清除率为2~53 ml/min)的DP药物动力学，这些病人在口服300mg DP后血浆清除半衰期在6.2~20小时⁽⁷⁾。

血液透析对DP的血药浓度无明显影响。最近Sevke等人报道6例长期进行血透的病

人一次口服200mg DP后，在透析期间，DP的半衰期平均为16.8小时，与非透析期间所测得的半衰期(16.1小时)无显著差别。据观察，在持续2小时的透析中，经透析损耗的药量，最多为2.4%。这个量对治疗是无关紧要的⁽⁷⁾。

对妊娠的影响：大鼠和家兔实验表明，DP可透入胎盘并被胎仔吸收，但未见胎仔异常。在人体仅见报道一例妊娠14周的孕妇，接受了DP治疗，剂量为600mg/天。分娩时，胎儿体内的血药浓度为母体的39%，虽然胎儿血中有DP，但没发现胎儿有先天异常或生长迟缓。由于这方面有限，DP对孕妇是否安全尚未得出结论。

四、给药途径和剂量

静脉注射：首剂1~2 mg/kg，在5~15分钟内缓慢注入；以后可以10~30 mg/小时的剂量静脉滴注维持治疗。

临床上多用口服，常用剂量为400~800 mg/天，分四次服入。负荷剂量为200~400 mg，可迅速达到有效的血药浓度。成人体重少于50公斤者，负荷剂量为200mg，而后用维持剂量150mg/6小时。对肾功能不全者，剂量应仔细调节。据报道⁽¹¹⁾，中度肾功能不全(血清肌酐清除率在40 ml/min以上)或肝功能不全者，剂量为100mg/6小时；对严重肾功能不全者(血清肌酐清除率少于40 ml/min)，每次100mg，间隔时间见表1。对这类的病人，在治疗过程中药物的疗效、毒性和血浆药物浓度应认真进行监护。

表1 严重肾功能不全者 DP 剂量间隔时间

肌酐清除率 (ml/min)	40 ~ 15	15 ~ 5	5 ~ 1
间隔时间 (小时)	10	20	30

需要说明的是，对于已使用其它I类抗心律失常药的患者，当改用DP时，应在停用奎尼丁后6~12小时或停用普鲁卡因酰胺

后3~6小时再用DP。且在用DP时不宜用负荷剂量。

五、副作用

DP最主要的副作用是抗胆碱能作用,包括口干、排尿困难(偶见尿潴留)、视力模糊及头痛、头昏、腹部不适、呼吸困难(罕见)⁽²⁰⁾等。男性病人有前列腺肥大及女性病人有糖尿病性膀胱炎者易发生尿潴留。最近E. lisalo等人⁽¹⁵⁾的研究发现,血清DP浓度与抗胆碱能作用之间有相关关系。因此降低DP的浓度应当可以减少这种副作用。

近几年临床报道,还有突然性低血糖症、急性精神病和脂肪肝⁽⁷⁾等。

另外,对患有心衰或以往有心衰病史并已得到良好控制的病人,使用DP后可引起心功能恶化,发生率约为50%。这是由于DP的心肌抑制作用使心肌收缩力明显减弱、左心功能损害、丧失代偿能力所致。但对左心室功能较好的病人,DP这一作用并不明显,诱发心衰者罕见。

DP最严重的副作用是诱发室性心动过速甚至心室纤颤。近年来这方面的报道已屡见不鲜^(7,17,21,22)。这是由于DP可延长心肌细胞的动作电位时间,使心肌复极化延迟所致。心电图表现为QT间期延长。因此,在DP治疗期间应注意心电图监护。如果QT间期延长超过25%,易发生这一副作用。

有人对奎尼丁和DP进行了临床对照研究^(7,23)认为,治疗中因药物副作用必须停药者,DP为10%,而奎尼丁达30~36%。对心脏的副作用也较奎尼丁少。有人对抗心律失常药加重心律失常之副作用进行了比较研究⁽¹⁰⁾,结果认为DP的副作用发生率是最低的。因此,目前在I类抗心律失常药中,DP可属有效而安全的药物。

六、临床应用

DP是一种广谱的抗心律失常药,对下列心律失常(单独发作或同时发作)有预防和治疗作用:

1. 单源性室性早搏;
2. 多源性室性早搏;
3. 呈二联律的室性早搏;
4. 发作性室性心动过速(对于持续的室性心动过速常用电复律术治疗);
5. 预防及控制急性心肌梗塞并发的各种室性心律失常;
6. 房性心律失常:房性早搏、心房颤动及心房扑动;

对上述心律失常,无论洋地黄化与否,DP均有效。

对患有前列腺肥大的老年病人、窦房结功能不全、重度房室传导阻滞、未控制的心衰、低血压、青光眼等病人应慎用。

有人发现⁽²³⁾DP可降低心肌梗塞病人的死亡率。特别有意义的是一组60例急性心肌梗塞的病人在双盲试验中,治疗组死亡率明显低于对照组($P=0.0025$)。心肌梗塞范围扩大的发生率、室颤及室性心动过速发生率都明显降低($P<0.05\sim0.01$)。许多抗心律失常药,大多不能降低死亡率,如果这一结果能重复肯定,那末此药的价值是颇为令人瞩目的。

七、DP与其它药物的相互作用

近年来对DP的药物相互作用的研究认为:DP与其它抗心律失常药(如奎尼丁、普鲁卡因酰胺、利多卡因及心得安、慢心律等)联合应用,易出现房室传导阻滞。

DP与华法令合用,可使华法令的作用增强⁽⁷⁾,其作用结果见表2。

表2 DP与华法令的相互作用

DP的剂量	华法令的剂量	凝血酶元时间
400 mg /天	3 mg /天	24 秒
	3 mg /天	3天后: 15 秒

DP与地高辛合用：最近的几个人体和动物研究均表明^(7,24)，DP对地高辛的血浆浓度无影响，

DP与含钾药物合用：由于DP对心肌细胞的动作电位之抑制作用与细胞外K⁺浓度有密切关系，即高K⁺状态时DP的作用增强，低K⁺状态时则减弱。故DP与含钾药物合用可增加DP的作用强度⁽²⁵⁾。

八、DP的剂型研究

前已论及，DP口服可迅速而完全地从胃肠道吸收，同时又迅速以原形随尿排出。因此，在体内维持时间较短。据临床观察⁽²⁶⁾，一次口服200mg，半数以上的病人(67%)在一小时内生效，如不继续服药，大部分病人(70%)的疗效仅能维持4小时左右。为了巩固疗效，需要比较频繁地投药，间隔时间不宜长于6小时。这样便需要病人在夜间服药1~2次，DP的副作用也随之增多，特别是DP在抗胆碱能方面的副作用，使有的病人因不能耐受而停药。为了弥补上述缺点，维持DP在血中一定浓度而达到较好疗效，以及减少副作用并减少服药次数，国外从1981年开始，将DP制成可控制释放小丸剂。Liem等人⁽²⁷⁾对两组各10例病人分别采用静脉滴注DP和静脉快速注射剂量DP之后，改用口服缓释片，测定其血药浓度。结果发现，这种给药法可使DP的血浆药物浓度维持在最低限治疗血药浓度(2mg/L)水平。证明了DP注射给药后，改用口服缓释片是安全有效的。

1983年李汉令报道了他在英国伦敦大学实验室对美国试制的DP可控制释放小丸做的人体药物动力学研究⁽²⁸⁾。证实一次服用此剂即可平稳地维持一定范围的血药浓度达24小时，其尿中排药速度及血药浓度一时间的曲线基本吻合，并证实了口服及直肠用药后的药一时曲线基本一致。

在国内随着DP的广泛应用，根据临床经验我们亦对DP试图进行剂型改革⁽²⁹⁾，

即把DP制成长效制剂，初步实验取得了较好的临床疗效，但此实验尚有待于进行人体血药浓度观测。

九、展 望

综上所述，DP是安全有效的广谱抗心律失常药，其剂量及毒副作用均比同类药少而小，疗效亦较强。特别是在降低心肌梗塞死亡率方面的作用，颇为令人瞩目。近几年来在日、美、英等国家，DP越来越受到临床重视。但DP的不足之处在于抗胆碱能方面的副作用一旦出现，病人便难以耐受，而且少数病人服用DP可发生室性心动过速及药物体内半衰期短等。这些是目前国内临床应用率减少的原因所在。为克服这些副作用，应从两方面着手：一则是在患者用药期间，采取血药浓度监护及心脏监护，这方面工作进行的好，其副作用是完全可以避免或减轻的；再则是应着手于DP的剂型改革，即将口服普通片剂制成可控制释放片剂型。国外目前均热心于此方面的研究。设想在采用DP治疗初期，将长效与速效剂合用，达临床作用后便停用速效剂；或一次剂量快速静注(或静滴一治疗量)，而后便改用DP长效制剂，这种给药方法可使DP扬长避短，在临床应用中将会出现新的局面。

(蒋孝忠审)

主要参考文献

- [1] C. M. Mokler, et al; J. Pharmacol Expt. Ther., 136(1): 114~124, 1962
- [2] Douglas P. Zipes, et al; Am. J. Cardiol., (41): 1005~1024, 1978
- [3] A. Karim, et al; J. Pharm. Sci., 61(6): 888~893, 1972
- [4] S. M. Bryson, et al; Br. J. clin. Pharmacol., 4(5): 633, 1977
- [5] S. M. Bryson et al; Br. J. clin. Pharmacol., 6(5): 409~419, 1978
- [6] Morgan PH, et al; J. Pharm. Sci., (65): 467, 635, 1976

- [7] Morady F, Ann. Intern. Med., 96(3) : 337~343, 1982
- [8] 医药工业—国外动态, 1979 (7)
- [9] U. S. Pharmacopia, 1980, p. 259
- [10] Philip J. Podrid, J. clin. Pharmacol., 24(7) : 313, 1984
- [11] 徐世淞编: 药物临床评价 (I), 1981, 上海科技文献出版社
- [12] Desai J. et al, Cir, 59 (2) : 236, 1979
- [13] Befeler B. et al: Am. J. Cardiol., 31 : 119, 1973
- [14] Josephson ME, et al: Am. Heart J., 86 (6) : 771, 1973
- [15] Lisalo, et al: Br. J. Clin. Pharmacol., 17(3) : 325, 1984
- [16] Adreas P. Niardaos: Am. Heart J., 92 (1) : 57, 1976
- [17] Janice B. Schwartz, et al: Druys, (21) : 23~45, 1981
- [18] Paul N. Yu, Cir., 59 : 215, 1979
- [19] Martin Burk, et al, clin. Pharmacol. Ther., (34) : 331~340, 1983 (sep)
- [20] 齐春来: 《新药与临床》, 3(5) : 41, 1984
- [21] Nicholson MJ. et al, Am. J. Cardiol., (43) : 1053, 1979
- [22] Terry B. et al, Am. J. Cardiol., (44) : 391, 1979
- [23] 陈全林: 心血管药物十讲, 1982, 重庆出版社
- [24] G. John Digregorio, et al: J. Pharmac. Sci., 71 (22) : 211~213, 1982
- [25] Danilo P. et al, Am. Heart J., 92(4) : 522, 1976
- [26] 李俭春: 《中华心血管杂志》, 8(4) : 260, 1980
- [27] K. L. Liem, et al, Br. J. Clin. Pharmacol., 18(2) : 226, 1984
- [28] 李汉令: 《山东医学院学报》, NO. 4 : 1~5, 1983
- [29] 陈国良等: 《中国医院药学杂志》, 3(1) : 5~7, 1983

同位素在药学研究中的应用

解放军202医院 李 氏

一、概 述

同位素用于生物学研究的基本依据, 是其化学性质和相应的普通元素原子的一致性, 使生物细胞难以区别。作为“放射性示踪剂”的同位素以特有的方式和速度进行蜕变, 放出射线。由于它不受任何化学、物理作用的影响, 又具有特异能谱, 因此可利用现代工具和方法测出放射性同位素的位置和数量。

近年来, 放射性同位素及其标记物在医药上应用的品种有1500多个, 医用发生器已有100多种。国内五十年代试制了第一批放射性核素, 如胶体 ^{198}Au 等33种, 六十年代后放射性同位素已能逐渐自给, 并研制了第

二代放射性药物及放射性药盒, 并用回旋加速器生产了一批短寿命同位素等。七十年代成功的研制了地高辛等分析药盒及标记了一些药物。进入八十年代后, 生产放射源数十种, 体内、体外用药近百种, ^{14}C 、 ^3H 、 ^{32}P 标记数百种, 而且国内有许多单位已能单独进行药物的同位素标记。随着放射性同位素的不断开发, 其测量手段和方法也日益增多, 主要有:

1. 闪烁计数法: 包括晶体闪烁计数、 γ 能谱测定、液体闪烁计数等。

2. 放射自显影: 利用放射同位素的电离幅射对核子乳胶的感光作用, 显示样品中放射物的定位、分布和定量。近年来这种技