

〔7〕李宗周：现代血液净化疗法，1986，湖北科学技术出版社

〔8〕谢相主编：透析疗法，1985：14，上海科学技术出版社

防治运动病新药—膜控释型东莨菪碱贴片

空军南京医院 陶纪值

东莨菪碱作为抗M—胆碱能受体药物早已用于临床。该药具有解除平滑肌痉挛、改善微循环、抑制腺体分泌、解除迷走神经对心脏的抑制、散大瞳孔、兴奋呼吸中枢等作用，临床应用甚广、抗运动病为其主要用途之一。其抗运动病作用可能和抑制前庭神经、大脑皮层和胃肠运动有关，属抗运动病疗效较好的药物之一。但常规剂型存在的副作用如疲劳、口干、视力模糊，剂量大时甚至会产生精神错乱、幻觉，且有效作用时间较短（半衰期为1.12小时），影响了作为抗运动病药物的临床应用。为减少副作用、开拓其临床应用新前景，我们用一年零七个月的时间研制成功了新的剂型——膜控释型东莨菪碱贴片（以下简称“贴片”）。

一、“贴片”的结构与特点

“贴片”为面积 2.5Cm^2 ，厚 $300\mu\text{m}$ 的圆形薄片，共有背衬层、贮库层、控释层、压敏胶层和保护层五层结构（由涂塑铝箔、高分子聚异丁烯、低分子聚异丁烯、矿物油、乙烯—醋酸乙烯共聚物等制成）。“贴片”属经皮治疗系统制剂，具有恒速释药、作用时间长、副作用小等特点。本药离体皮肤实验，测得恒速释药速率为每小时 $4.94\mu\text{g}$ /片，持续72小时。

二、临床验证与结果

“贴片”先后经过飞机、汽车、转椅和舰艇四种方法临床验证，共有562名志愿者受试。飞行验证285名志愿者受试，三架运五型飞机在400米高度，以中，上等强度颠簸，上升下降 $5\sim 8$ 米/秒，左右坡度 30° 、

俯仰加速度 5 米/秒²的条件下，以240公里/小时航速飞行32架次。验证结果：恶心、呕吐、头晕、面色苍白、冷汗等症状的有效率分别为68.4%、84.2%、84.2%、71.9%和77.2%。汽车验证以120名确有晕车史者为受试对象，验证结果表明：上述五项症状的平均出现率实验组为35.56%。对照组为85.56%，有显著差异。舰艇验证的条件为风级：6~7级、浪级5级海况以上，航速最大时为26节，顶浪与侧浪时为18节，在风浪中航行时舰体倾斜 $26\sim 42$ 度，航行时间12小时。验证结果：实验组发病率43.33%（60名），对照组（60名）发病率78.33%（以往在类似条件下运动病发病率在95%以上）。Coriolis加速度耐力的临床验证采用贴“贴片”与不用“贴片”的自身前后对照方法，验证结果：前者运动病发生率为37.84%，后者上升到89.19%，充分显示出“贴片”的防治运动病效果。上述试验时受试对象均有明确的入组条件与剔除条件、均设立实验组与对照组，并以随机方法分组和给药，对运动病的观察指标和方法进行了标准化处理，因此验证的结果科学、可靠

三、规格、剂量、用法与有效时间

“贴片”按所含东莨菪碱剂量不同分两种规格，即 1.2mg /片、 1.5mg /片。“贴片”应于乘坐车、船或飞机前 $5\sim 6$ 小时，或于旅行前一天晚上贴于耳后乳突部，其有效作用时间可达72小时。实为空中运输、装甲运兵、舰船作战和民用旅游的防治运动病良药。

四、禁忌症及注意事项

禁忌症:东莨菪碱过敏病人、哺乳期妇女禁用。青光眼、肠梗阻、幽门梗阻、由前列腺疾病等引起的排尿困难及孕妇慎用。

不良反应及注意事项:“贴片”属透皮吸收系统,为恒速释药,避免了口服或注射

给药后出现的副作用,仅极少数病人贴药后稍感口渴,疲倦、脉搏徐缓,个别病人皮肤粘贴处在2~3天时有痒感,揭去“贴片”后自行消失。若有明显不良反应,应立刻去除贴片并洗净粘贴处。本药速释时间需5~6小时,临时用药效果不佳。

新型钙拮抗剂 苜普地尔 简介

南京军区卫生学校
山东武城县卫生局

许榕椿 苏开仲
许世民

苜普地尔(双苜吡乙胺, Bepridil) 1973年由法国合成,1981年在法国开始上市,及至1983年法国就已用本品治疗心绞痛患者8万余例;美国也于1979年开始对本品抗心绞痛的作用进行了大量的临床研究。

一、药理学

苜普地尔主要作用于心肌的慢通道,能扩张周围血管和冠状血管,与其它钙拮抗剂类似的作用是在动作电位的时程中,有效地阻止 Ca^{++} 透过细胞膜而进入慢通道,而不同的是本品还能影响 Na^{+} 运动(快通道)和 K^{+} 的运动,从而使心肌的动作电位时程延长。此外本品的脂溶性较高,能在细胞内保持较高的浓度,从而增强细胞内 Ca^{++} 释放的阻滞作用。血流动力学的研究显示,本品能减慢心率、降低心肌收缩力、增加冠脉血流量,从而减少心肌氧的需求与供给。

二、药物动力学

本品口服吸收完全,食物可降低本品的吸收率,但不减少其吸收程度。口服时的生物利用度因存在首过效应的影响,故仅有59%。口服一剂量后在2~3小时内血浆浓度达高峰,而静注给药15分钟后血浆浓度达高峰。本品的表观分布容积为 $8L/kg$ 。治疗作用的有效浓度为 $200\sim 2000ng/ml$,当血浆浓度到达 $4000ng/ml$ 时,其蛋白结合

程度降低,游离浓度增加。本品的代谢途径主要是芳香族的羟基化、异丁基和脂肪族的羟基化,代谢产物主要经尿和粪便中排泄(主要代谢产物为4-羟基双苜吡乙胺)。本品的血浆半衰期为33h。

三、药物的不良反应

本品耐受性良好,不良反应较少见,且较轻微,主要为腹泻、便秘和恶心等胃肠道反应;少数出现头痛、头晕、震颤等神经系统症状,一般不必停药。

本品与利尿剂、洋地黄类等并用可使其血清浓度增高,又可能导致低血钾和低血镁等不良反应。

四、药物相互作用

本品与利多卡因、奎尼丁、普鲁卡因胺、普萘洛尔、甲基多巴、速尿、地高辛、双氢克尿噻、水杨酸盐类并用,其疗效降低,而异搏定、硝苯吡啶、硫氮卓酮、双异丙吡胺和华法令与本品并用,可使其血浆游离浓度增加,从而使治疗效应增加。

五、小结

苜普地尔为一种抗心绞痛的钙通道阻滞剂,副作用少见,主要表现在胃肠道系统和中枢神经系统。本品半衰期较长,可每日用药一次。本品有着独特的血流动力学和电生理效应,与其他 β -阻滞剂不同的是,能改善