

抗心律失常新药——瑞卡南

上海市第二医科大学附属第五人民医院药剂科(上海 200011)

王爱华

临床应用抗心律失常药常常失效,因此应探索发掘一种有效、长效、广谱、低毒性、副作用少的新药。

瑞卡南(Recainam)是一种新型的抗心律失常药。也是最新的钠(快)通道阻滞剂,按照它们对钠通道使之恢复其通道动力学的的作用可分为三组即:

I_A组(中):包括西苯唑啉(Cibenzoline)、潘美诺(Pirmenol)、Quancainol等。

I_B组(快):有妥克律(Tocanide)、莫雷西嗪(moracizine)等。

I_C组(慢):氟卡安、恩卡安、奥卡安、英的干安、心律平、以及瑞卡南等。

I_C组药物对心内传导的抑制作用最强,而抗室早的作用也最强,但是长期抑制室性心律失常,是否有助于提高存活率仍值得怀疑。

一、瑞卡南的电生理作用

在窦性心律、室性及室上性早搏时,以0.1mg/kg/min iv.gtf达40min时,继而以0.02mg/kg/min维持静滴,注射前及负荷注射后30min分别测其传导时间,心肌不应期及窦房结恢复时间,结果是(1)平均房内压不变;(2)心率轻度增加(4/min);(3)心内传导速度减慢,其中房内传导时间原为600msec,负荷注射后延长44%,从38.8±2.8延长至53.0±5.4msec,结内传导时间延长10%,从102±5.5msec延长至112.1±5.2msec;结下传导时间延长31%从53.1±3.0延长至70.7±3.8msec,传导时间延长至药效消失。(4)平均右房有效不应期明显延长,延长

至600msec,达7%($P < 0.05$),延长至450msec达8%($P < 0.01$),作用维持至药效消失。

亦有报导,对反复发作室上速患者,静注负荷剂量0.8mg/kg/h,维持剂量1mg/kg/h;或口服1200mg/d,用程序电刺激法刺激测定,结果是不论静注或口服,心电图及心内传导均无明显改变,但心室肌有效不应期(ERP)缩短,从231±14msec缩短为219±9msec($P < 0.05$)所有三支双向旁道三相对不应期明显延长,但折返旁道及房室结的不应期则无明显改变。

瑞卡南为一种特殊的钠通道阻滞剂,使Na⁺在膜内外转移的速度减慢,对动作电位时程钠通道有强力的亲和作用,对控制室性心律失常有明显的作。

二、瑞卡南的药代动力学

在小鼠、大鼠、家兔、狗、猕猴及人体内比较了生物利用度。在猴和狗体内完全被吸收,人体内为67%,大鼠为51%,家兔在口服和静注之间呈非线性动力学关系,妨碍了生物利用度的测定。狗口服剂量为6-60mg·kg⁻¹;猕猴静注剂量为1-15mg·kg⁻¹的线性血浆量呈比例性,口服剂量小鼠为54-208mg·kg⁻¹,大鼠为25-110mg·kg⁻¹,家兔为50-100mg·kg⁻¹的瑞卡南血浆AUC大于比例增长,在人体口服400-800mg之间的ADC/单位剂量成线性关系。

实验动物和人体内瑞卡南的最终消除半衰期($t_{1/2}$),范围为1-5h。狗在单剂量和多剂量(21d)口服给药后的瑞卡南血浆C_{max}、

AUC 完全相等,一次静注剂量后其血浆清除率($\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}$)在大鼠和家兔体内为4.9-5.2;狗、猕猴和人体内为0.4-1.9。稳态分布容积为实验动物和人的全部体液量的2-5倍。瑞卡南与家兔、狗、猕猴和人的血清蛋白结合极少(10-45%),给药6h后,猕猴和人体内的瑞卡南分别占血浆放射性的10%和70%,狗体内的药代动力学概况与人体内的非常相似。人体的平均有效剂量为427mg 0.8h;有效血浆浓度为1.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$,血浆半衰期为 $9.4\pm 4.1\text{h}$ 。

三、瑞卡南的临床应用

主要用于室性心律失常,也可用于反复发作的室上速。用双盲法临床验证,证实其对难治性室性心律失常有效,口服剂量在300-600mg,每8h一次是安全、有效而且可以耐受的,剂量可在48-72h内逐步增加,直至心律失常得到控制。副作用可有恶心(1/20);轻度的室内传导阻滞(2/20)。

参 考 文 献

- [1] Feld Gk et al. *Pace-Pacing-Clin-Electrophysiol*, 1991, 14(7):1129
- [2] Wyeth Troy SM et al. *J-Clin-Pharmacol*, 1991, 31(5):433
- [3] Tai YT et al. *J-Cardiovasc-Pharmacol*, 1991, 17(2):310
- [4] Scafina JA et al. *Drug-metab-Dispos*, 1990, 18(5):746
- [5] jaillon P et al. *arAm-j-Calrdial*, 1989, 64(20):65j
- [6] *Clin-Pharmacol-Ther*, 1989, 46(3):324
- [7] TaiYT et al. *Eur-Heart-j*, 1989, 10(4):380
- [8] *Biopharm-Drug-dispos*, 1990, 11(5):445
- [9] Kamiya K et al. *J-Cardiovasc-Pharmacol*, 1989, 13(4):630

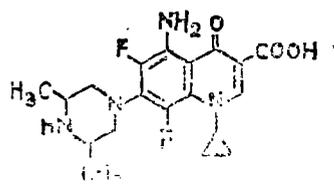
斯帕沙星的药理和临床应用

中国医学科学院医药生物技术研究所 (北京 100050) 李 眉

斯帕沙星 (Sparfloxacin, SPFX, AF 4140)系日本大日本制药公司于1987年首次合成的新喹诺酮类抗菌剂^[1]。化学结构上的特点是5位引入氨基,8位上引入了氟,并在7位上配有具立体特点的二甲基哌嗪。斯帕沙星的出现是喹诺酮类结构改造取得显著进展的重要标志之一。

本品的化学结构如图所示:

化学名:5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(顺式-3,5-二甲基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸。



日本对本品的研究进展十分迅速,1990年即进入Ⅲ期临床研究。1993年6月2日日本中央药事委员会执委会推荐批准大日本制药公司的口服喹诺酮抗菌剂Spara^[2]。另外,美