

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0631

• 海洋军事医学 •

茶苯海明治疗晕动病的安全性和有效性

程基高[△], 唐一钺[△], 李政灏, 刘 鹏, 蔡懿灵*

第二军医大学海军医学系航海特殊损伤防护教研室, 上海 200433

[摘要] 茶苯海明是一种抗组胺类药物, 是治疗晕动病的有效药物, 具有显著的民用和军事应用价值。本文检索 PubMed、the Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register、the Cochrane Central Register of Controlled Trials、EMBASE、CINAHL、Web of Science、BIOSIS Previews 等数据库, 归纳所有可获得的文献, 综合分析茶苯海明治疗晕动病的安全性和有效性。结果显示, 尽管治疗晕动病的首选药物是东莨菪碱, 但茶苯海明是治疗晕动病伴发恶心和呕吐时的首选药物。这可能与茶苯海明能减少晕动刺激过程中胃的运动有关。因此在治疗伴有恶心和呕吐症状的晕动病时, 应首选茶苯海明。

[关键词] 茶苯海明; 晕动病; 抗组胺药; 有效性; 安全性

[中图分类号] R 852.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0631-05

Safety and efficacy of dimenhydrinate for treatment of motion sickness

CHENG Ji-gao[△], TANG Yi-fan[△], LI Zheng-hao, LIU Peng, CAI Yi-ling*

Department of Nautical Special Injury, Faculty of Naval Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Dimenhydrinate, an antihistamine agent, is effective for treating motion sickness and has a value for both civil and military application. We searched PubMed, the Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CINAHL, Web of Science, BIOSIS Preview for related literatures. In this paper we reviewed the retrieved literatures and discussed the safety and efficacy of dimenhydrinate in the treatment of motion sickness. It was showed that although the first choice for motion sickness was scopolamine, dimenhydrinate was, however, the first choice for nausea and vomiting, which is partly because it can reduce gastric motility during motion sickness-inducing stimuli. Therefore, dimenhydrinate might be the first choice for treating motion sickness combined with vomiting and nausea.

[Key words] dimenhydrinate; motion sickness; antihistamine; efficacy; safety

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 631-635]

晕动病是一种乘坐汽车、舰艇、航空器等交通工具时的常见疾病, 其症状的发生常具有一定顺序性, 严重程度与个体受晕动刺激大小以及易感性有关。晕动病初期症状通常为上腹部不适, 随后出现恶心、乏力, 同时出现口周及面部苍白, 并伴有冷汗。随着这些症状的迅速加重, 可出现唾液分泌量改变、头晕、恶心和反复呕吐。晕动刺激停止后, 嗜睡、疲劳、乏力等症状仍会持续数小时^[1]。虽然晕动病持续时间一般不长, 且有自愈倾向, 但其临床症状能给人造成巨大不适。在乘坐交通工具或者暴露于不断变化的视觉刺激时, 晕动病的发生是很难预测的^[2-3]。当晕动病发生在行驶途中的司机、航海途中的船员

以及飞行中的飞行员身上时, 会造成严重的隐患, 其后果甚至可能是致命的。

晕动病的治疗方法主要包括固定患者和服用抗晕动病药物。抗组胺类药物是治疗晕动病的有效药物, 并已被广泛应用, 如茶苯海明、赛克力嗪、美克洛嗪和异丙嗪等^[4-5]。本文基于广泛的文献检索, 归纳所有可获得的文献, 尝试对茶苯海明治疗晕动病的安全性和有效性进行综合评价。

1 茶苯海明的作用机制及药代动力学

茶苯海明(CAS RN:523-87-5)的成分为 1,3-二甲基-8-氯-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮-N,N-二甲

[收稿日期] 2015-11-26 **[接受日期]** 2016-05-06

[作者简介] 程基高, 第二军医大学海军全科专业 2011 级本科学员, E-mail: 18582228951@163.com; 唐一钺, 第二军医大学海军临床专业 2011 级本科学员, E-mail: yb-tangyifan@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871135, E-mail: yilingcail@sohu.com

基-2-(二苯基氧基)乙胺盐,含苯海拉明和8-氯茶碱,用于防治晕动病^[6]。茶苯海明属于乙醇胺类,具有抗组胺(H₁受体拮抗剂)和止吐效果^[7]。8-氯茶碱属于黄嘌呤衍生物,可以与抗组胺药物苯海拉明形成稳定的盐^[8]。组胺在外周前庭器官中具有重要作用,能增加半规管壶腹部的神经冲动传入频率。组胺H₁受体存在于外周前庭器官和中枢前庭神经核,抗组胺药物通过拮抗H₁受体而发挥治疗晕动病的作用^[9-10]。此外,茶苯海明通过对脑干前庭核的潜在影响,也可发挥抗眩晕和止吐的作用^[11-12]。

茶苯海明口服后经胃肠道迅速且完全地吸收(部分经口腔黏膜吸收)。单片剂量为25 mg的茶苯海明片经2.6 h其血浆浓度达到峰值14.5 ng/mL^[6]。半衰期为6 h,服药30 min后发挥药效,作用持续8 h^[9]。茶苯海明在肝脏中代谢,代谢产物经肾脏排泄。

2 茶苯海明的安全性

常用的茶苯海明有咀嚼药片、非咀嚼药片和液体3种形式^[13]。不良反应包括眩晕、嗜睡、行为异常(如睡眠障碍、震颤、兴奋)、成瘾、头痛、过敏反应、肌肉疼痛、口干、肝脏功能紊乱、抗胆碱能作用、心动过速、排尿异常、胃肠道不适和QT间期延长。因此,在驾驶交通工具和进行机械操作时不建议使用茶苯海明。禁忌证包括对抗组胺药物过敏、严重哮喘、青光眼、良性前列腺增生症、癫痫、心动过缓、低钾血症、低镁血症、QT间期延长和妊娠。

3 茶苯海明的有效性

3.1 资料来源 检索PubMed, the Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, CINAHL, Web of Science, BIOSIS Previews等数据库,根据纳入标准和排除标准筛选文献,分析茶苯海明对晕动病治疗的安全性和有效性。纳入标准:(1)研究对象:晕动病患者;(2)研究方法:随机对照试验;(3)干预措施:茶苯海明与安慰剂、茶苯海明与其他药物、茶苯海明与行为学治疗、茶苯海明与未治疗,或以上两种或两种以上的联合治疗;(4)评价指标:晕动病的预防和治疗、工作能

力、心理测试、症状问卷评分、生理指标改变、药物不良反应。排除标准:(1)会议摘要、病例报告、综述类、评论类文章;(2)原始文献研究对象并非人类;(3)重复报道,数据描述不完整,统计方法错误且无法修正的研究。

3.2 文献分析 较多研究比较了茶苯海明和东莨菪碱治疗晕动病的有效性。Pyykkö等^[14]比较了东莨菪碱透皮给药和茶苯海明对治疗晕动病中恶心和眩晕症状的效果。试验采用随机双盲的方法,将东莨菪碱(2.5 cm²贴剂,1片或2片)和茶苯海明(100 mg)作用于16名健康受试者。研究表明,茶苯海明治疗晕动病是有效的,且对于恶心的治疗比东莨菪碱透皮给药更有效。在一项针对飞行晕动病的研究中,19名受试者按对照、双盲的方法给予东莨菪碱透皮剂或者茶苯海明,结果表明,东莨菪碱透皮给药在长距离飞行中治疗晕动病的效果优于茶苯海明^[15]。一项随机对照交叉研究比较了东莨菪碱喷鼻剂与茶苯海明的作用。20名受试者分别给予东莨菪碱喷鼻剂、茶苯海明和安慰剂,接受旋转椅的晕动刺激并进行晕船评分。评分结果表明,浓度为0.2%的东莨菪碱喷鼻剂对晕动病的治疗效果优于茶苯海明和安慰剂,且具有统计学意义。该研究显示东莨菪碱喷鼻剂是一项有效的晕动病疗法,并且能在喷药30 min后起效^[16]。Graybiel等^[17]评估了肌肉注射抗晕动病药物治疗重型晕动病的效果。47名受试者被分为东莨菪碱组、50 mg异丙嗪组、25 mg异丙嗪组和茶苯海明组,采用肌肉注射的方法治疗由失重实验产生的重型晕动病。结果显示,大部分接受50 mg异丙嗪或者0.5 mg东莨菪碱注射的受试者症状减轻,而接受50 mg茶苯海明或者25 mg异丙嗪注射的受试者无明显效果。Weerts等^[18]定量研究了茶苯海明与东莨菪碱对健康受试者前庭-视觉反射的影响。45名健康男性受试者被分为4组,分别给予安慰剂、茶苯海明、东莨菪碱(1片贴剂)、茶苯海明和东莨菪碱,并接受旋转椅测试。结果表明,茶苯海明能减少前庭-视觉反射增益约0.16 Hz,而东莨菪碱对前庭-视觉反射的抑制作用极小,或无累加作用。

Mowrey和Clayson^[19]比较了生姜和茶苯海明

治疗晕动病的效果。36名受试者被均分为3组,分别给予生姜、茶苯海明和安慰剂,受试者蒙眼在倾斜旋转椅上接受晕动刺激。结果显示,生姜治疗晕动病效果优于茶苯海明。Weinstein等^[20]通过一项双盲实验,对比了茶苯海明和赛克力嗪对于治疗晕动病相关的主观症状和胃节律障碍的有效性。23名受试者在3个时间点记录胃电图:服药前8 min、旋转刺激前8 min(服药后30 min)以及旋转16 min后。结果显示,两组受试者主观症状评分差异无统计学意义,因此茶苯海明和赛克利嗪对于晕动病主观症状的有效性类似。茶苯海明对晕动病的有效性主要与其镇静作用有关,而赛克利嗪可能更多作用于胃部,对胃节律障碍和胃肠道症状更为有效。

还有一些科研人员研究了茶苯海明预防晕动病的有效性。Muth等^[21]将63名晕动病易感对象平均分为3组,分别给予安慰剂、茶苯海明和昂司丹琼,1 h后给予20 r/min的旋转刺激。所有组别的受试者晕动病发生率显著升高,但在关于头部运动、旋转时间和症状问卷评分上,各组之间差异无统计学意义。研究结论为茶苯海明和昂司丹琼对晕动病易感人群无预防作用。Noy等^[22]研究了东莨菪碱透皮给药与口服茶苯海明对预防海上晕动病的有效性,140名受试者采用对照双盲的方法分组。东莨菪碱透皮给药对于海上晕动病的预防率达61.67%,而茶苯海明的预防率为48.88%,表明东莨菪碱透皮给药预防晕动病的效果优于茶苯海明。

以上所有关于茶苯海明预防和治疗晕动病的有效性的临床研究均为随机对照试验,发表时间在1982至2013年,其结果是具有争议性的。但一些研究仅进行了定性总结,各研究评价晕动病的方法和指标并不相同,因此无法将所有研究数据进行综合meta分析。通过以上研究结果能看出,茶苯海明是一种预防和治疗晕动病的有效方法,能减少晕动病的恶心症状,可能与减少前庭-视觉反射有关,但在多数研究中,其有效性不及东莨菪碱。

4 茶苯海明的患者依从性

常用的治疗晕动病的药物有东莨菪碱、美克洛嗪和茶苯海明。东莨菪碱是抗晕动病最有效的药

物,常采用透皮给药的方式。一片含1.5 mg东莨菪碱的贴剂,其起效时间为6 h,药效可持续3 d(贴于耳后皮肤,释放140 μg 的初始剂量,并以5 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的速度在3 d内总共释放0.5 mg东莨菪碱)。使用方便,尤其适合长时间接受晕动刺激的情况。患者依从性较高,但有10%的患者会发生接触性皮炎^[23]。美克洛嗪也是抗晕动病药物,需在晕动刺激前1 h服药,药效持续12~24 h。尽管药效持续时间较长,但药物不良反应时间也延长,并且茶苯海明治疗晕动病的有效性优于美克洛嗪^[24]。茶苯海明治疗晕动病的起效时间为30 min,药效持续8 h,符合普通交通工具乘坐时间以及旅行习惯。并且,口服茶苯海明片可避免东莨菪碱透皮贴剂所产生的接触性皮炎或其他不适感,但因需要频繁服药,患者依从性不如东莨菪碱贴剂。

5 茶苯海明治疗晕动病的地位

尽管有许多研究证明茶苯海明治疗晕动病的有效性不及东莨菪碱,但目前仍无二者有效性比较的系统评价。Spinks和Wasiak^[25]在关于东莨菪碱治疗晕动病的meta分析中提到,东莨菪碱优于或等效于抗组胺药物,但研究文献不足,受试者过少,结果偏倚较大。我们通过检索发现,长距离飞行和航海途中,东莨菪碱透皮给药方式更为有效,药效最多能持续72 h。但是对于晕动病易感人群,茶苯海明无明显作用。因此,茶苯海明在多数情况下不是治疗晕动病的首选药物。

Wood和Graybiel^[26]研究显示,50 mg茶苯海明比50 mg美克洛嗪更加有效。通过检索我们发现,尽管治疗晕动病的首选药物是东莨菪碱,但茶苯海明是晕动病伴发恶心和呕吐时的首选^[27]。其机制可能与以下解释相关,但仍需要进一步研究证明:组胺 H_1 受体的激活能刺激平滑肌的收缩,并且组胺能间接引起乙酰胆碱的释放而增加胃肠道的运动^[28-29];茶苯海明作为一种 H_1 受体阻断剂,可能通过抑制以上过程而减少胃肠道运动,从而抑制恶心和呕吐症状的出现。因此,对于以恶性、呕吐为主要症状的晕动病患者,宜选择茶苯海明治疗。

6 结 论

综上所述,茶苯海明对于一般旅行者、航海途中的士兵等人群是安全的,但考虑到茶苯海明可能导致嗜睡、眩晕等不良反应,不建议交通工具驾驶人员、机械设备操作人员服用。在治疗晕动病药物选择方面,茶苯海明能广泛用于治疗各种晕动刺激产生的晕动病,尤其适用于以恶心、呕吐为突出症状的患者。但茶苯海明药效持续时间较短,服药频率高,患者依从性较差。对于晕动病易感人群和长时间接受晕动刺激者(如长距离飞行和远航者),可将东莨菪碱透皮贴剂作为首选药物。

[参考文献]

- [1] Shupak A, Gordon C R. Motion sickness: advances in pathogenesis, prediction, prevention, and treatment [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2006, 77: 1213-1223.
- [2] Kennedy R S, Graybiel A, McDonough R C, Beckwith F D. Symptomatology under storm conditions in the North Atlantic in control subjects and in persons with bilateral labyrinthine defects [J]. *Acta Otolaryngol*, 1968, 66: 533-540.
- [3] Harm D L, Schlegel T T. Predicting motion sickness during parabolic flight [J]. *Auton Neurosci*, 2002, 97: 116-121.
- [4] Reynolds J E F. *Martindale; the extra pharmacopoeia* [M]. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.
- [5] Wood C D. Pharmacological countermeasures against motion sickness [M]//Crampton G H. *Motion and space sickness*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 343-351.
- [6] Valoti M, Frosini M, Dragoni S, Fusi F, Sgaragli G. Pharmacokinetics of diphenhydramine in healthy volunteers with a dimenhydrinate 25 mg chewing gum formulation [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003, 25: 377-381.
- [7] Desloovere C. Medical treatment for vertigo [J]. *B-ENT*, 2008, 4 Suppl 8: 59-62.
- [8] Happer J. Prevention and treatment of travel sickness with promethazine chlorotheophyllinate [J]. *Lancet*, 1951, 1: 1141-1143.
- [9] de Waele C, Mühlethaler M, Vidal P P. Neurochemistry of the central vestibular pathways [J]. *Brain Res Rev*, 1995, 20: 24-46.
- [10] Matsuoka I, Ito J, Takahashi H, Sasa M, Takaori S. Experimental vestibular pharmacology: a minireview with special reference to neuroactive substances and antivertigo drugs [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1984, 419: 62-70.
- [11] Jaju B P, Wang S C. Effects of diphenhydramine and dimenhydrinate on vestibular neuronal activity of cat; a search for the locus of their antimotion sickness action [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1971, 176: 718-724.
- [12] Kukwa L. *Selektive pharmakotherapeutische Stammhirndä mpfung* [M]. 2nd ed. Hamburg, Neu-Isenburg: DR. Wemer Rudat, 1981: 9-14.
- [13] Killion K H, Kastrup E K. *Drug facts and comparisons* [J]. St. Louis: Facts and Comparisons, 2003.
- [14] Pyykkö I, Schalén L, Jäntti V. Transdermally administered scopolamine vs. dimenhydrinate. I. Effect on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness [J]. *Acta Otolaryngol*, 1985, 99: 588-596.
- [15] Offenloch K, Zahner G, Dietlein G, Franz I. [Comparative in-flight study of a scopolamine-containing membrane plaster versus dimenhydrinate under defined acceleration conditions] [J]. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36: 1401-1406.
- [16] Klöcker N, Hanschke W, Toussaint S, Verse T. Scopolamine nasal spray in motion sickness: a randomised, controlled, and crossover study for the comparison of two scopolamine nasal sprays with oral dimenhydrinate and placebo [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 13: 227-232.
- [17] Graybiel A, Lackner J R. Treatment of severe motion sickness with antimotion sickness drug injections [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1987, 58: 773-776.
- [18] Weerts A, Pattyn N, Van de Heyning P, Wuyts F. Evaluation of the effects of anti-motion sickness drugs on subjective sleepiness and cognitive performance of healthy males [J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 28: 655-664.

- [19] Mowrey D B, Clayson D E. Motion sickness, ginger, and psychophysics[J]. *Lancet*, 1982, 1: 655-657.
- [20] Weinstein S E, Stern R M. Comparison of marezine and dramamine in preventing symptoms of motion sickness[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1997, 68: 890-894.
- [21] Muth E R, Elkins A N. High dose ondansetron for reducing motion sickness in highly susceptible subjects [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2007, 78: 686-692.
- [22] Noy S, Shapira S, Zilbiger A, Ribak J. Transdermal therapeutic system scopolamine (TTSS), dimenhydrinate, and placebo-a comparative study at sea[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1984, 55: 1051-1054.
- [23] Nachum Z, Shupak A, Gordon C R. Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45: 543-566.
- [24] Skidgel R A, Erdös E G. Histamine, bradykinin, and their antagonists[M]//Brunton L L, Lazo J S, Parker K L, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
- [25] Spinks A, Wasiak J. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): CD002851.
- [26] Wood C D, Graybiel A. Evaluation of sixteen anti-motion sickness drugs under controlled laboratory conditions[J]. *Aerosp Med*, 1968, 39: 1341-1344.
- [27] Huppert D, Strupp M, Mückter H, Brandt T. Which medication do I need to manage dizzy patients? [J]. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131: 228-241.
- [28] Hirschowitz B I. An update on histamine receptors and the gastrointestinal tract[J]. *Dig Dis Sci*, 1985, 30: 998-1004.
- [29] Daniel E E. Pharmacology of the gastrointestinal tract [M]//Code C F. Handbook of physiology, section 6: Alimentary canal, Vol. IV Motility. Washington D. C.: American Physiological Society, 1968: 2267-2324.

[本文编辑] 孙岩