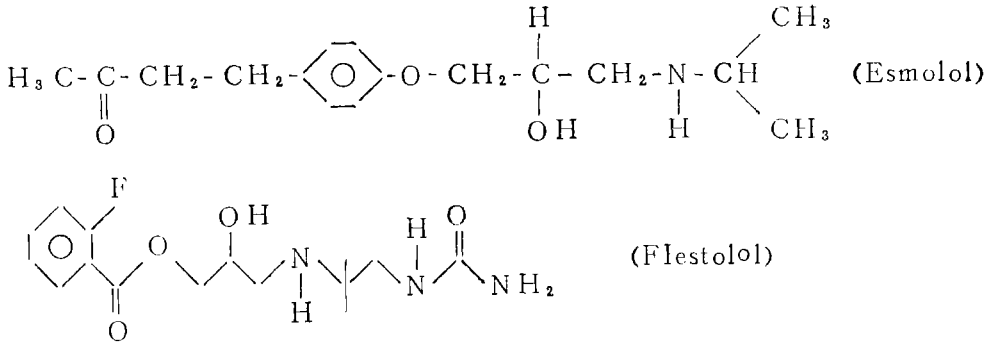


超短效 β 受体阻滞剂研究现状

南京军区卫生学校 曾慎健

常规应用的β受体阻滞剂治疗高血压、心律失常和心绞痛具有确切的疗效。但是对伴有急性心肌梗塞、传导阻滞、心功能不全或支气管痉挛者则有加重症状的危险，因此常规β受体阻滞剂应用受限制。超短效β受体阻滞剂可消除这种限制⁽¹⁾。理想的超短效β受体阻滞剂应具有：可静滴，并于10~20min内达到β受体阻滞作用；停止静滴可于30min内逆转作用；药物在体内快速被代谢，代谢物应是无活性或无毒并迅速排出体外；由于达到充分疗效需静滴若干小时以上，因此其溶液应有满意的理化稳定性。为了满足下述条件，化学家进行设计合成新的化合物。许多学者认为机体内普遍存在酯酶，可使含酯药物迅速水解而使其药理作用消失。为

此而选用酯键与典型β受体阻滞剂分子缩合形成的新型化合物可具有超短效β受体阻滞特性。有人把酯键结合到某些异丙醇胺结构的氨烷基取代基上。后来又有相似的化合物合成。这些化合物类似于结构中含有氨基的β受体阻滞剂。由于酯键和酰胺基之间电子相同，认为这些酯可表现出适当的β受体阻滞效能。故合成了一系列芳香环含酯的异丙醇胺类化合物。经系统动物药理研究，大部分化合物呈现超短效β受体阻滞作用，并筛选出符合上述理想的超短效β受体阻滞剂艾斯洛尔 (Esmolol, ASL-8052) 和氟斯洛尔 (Flestolol, ACC-9089)。其化学结构分别如下：



药效动力学

临床电生理作用 Grrenspan 研究了艾斯洛尔对7名患者的电生理作用，静滴300 μg/(kg·min)可使窦性周期和在600 msec时AH周期分别延长15%和16%。停止静滴后30min内所有电生理参数均恢复至对照值甚至低于对照值，表明艾斯洛尔有抑制窦房结的自律性，延长房室(AV)传导作用。Swerdlow等对15例患者研究表明，静滴

氟斯洛尔5 μg/(kg·min)可使窦性周期延长20%，窦房结(Sz)延长42%，AH周期延长21%，也延长AV结不应期，停止静滴后电生理参数均恢复至对照值。表明此两药电生理作用相似，均减慢传导，延长AV结有效不应期，而不改变希氏-蒲倾野纤维或室内传导。

β受体阻滞作用 艾斯洛尔和氟斯洛尔抗β受体作用强度P_A值在离体豚鼠心房分

别为7.0和8.1;在离体支气管分别为5.2和8.4;心脏选择性分别为10和-2。表明艾斯洛尔有心脏选择性,氟斯洛尔无心脏选择性。两药均无内在交感活性。静注ISO(异丙肾上腺素)使心率(HR)增加50b/min的剂量,在静注ISO前静滴此两药,对HR,收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均无明显变化,当静注上述剂量ISO后导致HR、SBP升高和DBP降低,此时静滴此两药均可减弱ISO诱致的HR和SBP升高及DBP下降,也表明了抗 β 受体的作用。

药代动力学

两药均以静滴给药,但在体内迅速被代谢,主要被红细胞内酯酶水解成无活性的酸性代谢物。而肝与其它组织的酯酶则无活性。经高效液相色谱仪药动学研究,艾斯洛尔呈二室开放模型,其 $t_{1/2\alpha}$ 为2.2min, $t_{1/2\beta}$ 为9.2min;分布容积为3.42L/kg,总清除率为285ml/(min·kg)。氟斯洛尔呈一室模型O级动力学,其 $t_{1/2}$ 为7.2min,表观分布容积1.89L/kg,总清除率为181ml/(min·kg),曲线下面积为2.23 μ g·h/ml。两药代谢物经尿排出体外,其尿中原型药浓度与静滴剂量无关;血药浓度与静滴的剂量呈线性关系。可根据病情需要或临床变化随时调整静滴速度,以达到最大治疗效果和最小不良反应。这也是不同于常规 β 受体阻滞剂的独特优点。

临床应用

治疗心律失常室上性心动过速(SVT)伴有心功能不全、急性心肌梗塞、慢性阻塞性肺病或支气管痉挛的患者应用常规 β 受体阻滞剂反有加重并发症的危险,而艾斯洛尔和氟斯洛尔则有效而安全。在喉镜检查、气管插管、麻醉、手术中和手术后产生的

SVT、房颤或房扑此两药均有疗效,而且可提供常规 β 受体阻滞剂不具备的安全性。

治疗心肌缺血病 因病理因素导致心肌血氧的供需失调,出现心肌缺血病,如心肌梗死、心绞痛等。当有并发症时不能应用常规 β 受体阻滞剂,艾斯洛尔和氟斯洛尔均可减少心肌缺血面积,保护缺血心肌作用。艾斯洛尔50~150 μ g/(kg·min)或氟斯洛尔5 μ g/(kg·min)使心室率和收缩压降低,从而减轻心脏负荷,使心肌耗氧量减少,有利于缓解心肌缺血病症状。与硝酸甘油比较,皆能降低HR和BP,但硝酸甘油以降低BP为主,而BP下降过大易致反射性HR加快,对心肌缺血者不利;而此两药对HR和BP均降低,无反射性HR加速,因此治疗心肌缺血病此两药较硝酸甘油更适用。临床实践表明急性心肌缺血者往往伴有心动过缓、低血压、充血性心功能不全或有AV传导阻滞等,此两药由于超短效特性,仍安全有效。

治疗高血压 手术时或手术后,由于儿茶酚胺水平增高,以收缩压升高的高血压较为常见。易致严重的并发症,如切口渗血、脑溢血和心脏术区心肌缺血或梗死。防止这些并发症,快速控制动脉性高血压是非常必要的。此两药虽然不能抑制神经末梢释放儿茶酚胺,但可降低血管对儿茶酚胺的反应性,可迅速有效地控制术后高血压。

不良反应

艾斯洛尔常见不良反应为低血压,但剂量控制于50~150 μ g/(kg·min)则可避免;氟斯洛尔有报道恶心、头痛、耳鸣及注射部位硬结等不良反应,但均不需终止治疗。临床上尚无明显的不良反应。

[参考文献20篇略]