

· 药物评价 ·

阿洛地平 —— 一种新的长效钙拮抗剂

第二军医大学药理学教研室(上海 200433) 缪朝玉 苏定冯

人们已逐渐认识到血压和心肌缺血的昼夜节律(早上为高峰)与中风、心绞痛、心肌梗塞和猝死的发生的昼夜节律是一致的^[1,2],因此治疗学上就要求抗高血压药和抗心绞痛药必须控制整个24h以免早上发作。目前常用的抗高血压、抗心绞痛钙拮抗剂尼非地平,为了达到治疗学的要求必须tid或qid。另外,因为其吸收快,一日多次服药会造成多次血浆浓度骤变易致迅速的血管扩张而引起一系列副作用:头痛,心悸,面部潮红等,故长期服用病人不易接受^[3]。为了弥补这些不足,研制了第二代钙拮抗剂,特点是疗效强,副作用少和长效。这样病人每日一次口服就能有效地控制整个24h,容易接受^[4]。本文综述的阿洛地平是第二代钙拮抗剂的其中之一。阿洛地平(amlodipine, Aml)具有选择性的扩张血管作用,作用强于尼非地平,治疗剂量无心脏负性肌力和负性传导作用。Aml吸收和起效缓慢,从而避免了快速的血压下降,也降低了血管扩张性副作用(头痛,心悸,面部潮红等)的发生率。Aml的血浆半衰期长达36-50h,使得Aml只需每日一次口服就能有效地治疗高血压和心绞痛。

Aml的化学结构 Aml是双氢吡啶类衍生物^[5],与尼非地平的化学结构有两个主要的不同。第一,—Cl取代了—NO₂使Aml-具有光稳定性;第二,侧链取代基—CH₂CH₂NH₂使Aml的pKa=8.7,所以在生理pH下,Aml呈离子状态。

Aml的药代动力学^[6] Aml口服吸收缓

慢,6—12h达血浆浓度峰值,口服吸收良好,不受食物影响,生物利用度为64%。吸收后98%与血浆蛋白结合,分布容积高达211/kg,血浆清除率低(7ml/(min·kg)),半衰期长(35—45h),因此浓度-时间曲线平稳。Aml大多数(>90%)经肝代谢转化后从肾脏排出,只有大约5%以原型从尿中排出,代谢产物无钙拮抗活性。老年人和肾功能受损者不影响Aml的药代动力学,但肝功受损者的Aml清除率下降。Aml与西咪替丁,地高辛间无药代动力学间的相互作用。这些药代动力学特点使Aml适合于每日一次给药,且降低了由血浆药物浓度迅速波动而引起的血管扩张性副作用:头痛、心悸、面部潮红等。

Aml的药理作用 Aml的作用主要在心血管系统,主要的研究归结如下。

离体实验 Aml通过阻滞电压依赖性钙通道的钙内流,松弛多种血管平滑肌和抑制心肌收缩力。与尼非地平相似,Aml松弛血管平滑肌的作用为抑制心肌收缩力的10倍,但Aml的起效慢,恢复也慢,受体结合试验发现Aml与钙通道受体结合和解离都较慢^[7-9]。用猪和兔的冠状动脉降支和脑基底动脉比较不同钙拮抗剂的抗平滑肌痉挛作用,以罂粟碱为1计算,则尼非地平为3000,尼索地平、尼群地平、尼卡地平为1000^[9]。Aml也抑制内皮素,PGF_{2α}和K⁺诱发的人冠状动脉收缩^[10]。从离体实验看,Aml抑制血管平滑肌和心肌的作用都不比尼非地

平强,但是整体实验的情况就不同了。

整体实验

1. 心肌保护作用 Aml 通过阻止外钙内流而保护 Ca^{2+} 超负荷而引起的心肌损伤:如 Aml 能避免异丙肾上腺素诱发的大鼠心肌损伤^[9]和缺血再灌注引起的狗心肌损伤^[11,12]。比较不同钙拮抗剂抑制异丙肾上腺素诱发的心肌钙内流作用,尼非地平、尼索地平和费洛地平的作用相等,尼群地平、尼莫地平的作用大大低于尼非地平,而 Aml 的作用比尼非地平强 4—5 倍,这说明在整体给药时 Aml 的钙拮抗作用明显高于离体给药^[9]。

2. 降压作用 Aml 10mg/kg 单次灌胃显著降低 SHR 的血压,作用时间长(>24h),无心肌负性肌力作用,降压作用比尼非地平、尼群地平、维拉帕米、费洛地平强几倍,这进一步提示 Am 对整体动物具有较强的钙拮抗作用^[9]。Aml 长期给药能使 SHR 的血压维持在正常水平,并能防止 SHR 的心肌肥厚^[13]。Aml 阻止 Dahl-S 大鼠的血压升高,使 Dahl-S 大鼠血压水平维持在低于 Dahl-R 大鼠的血压水平^[9]。另外, Aml 能显著延长 SHR 和 Dahl-S 大鼠的寿命, Aml 在降压的同时使 SHR 痉挛狭窄的视网膜小动脉产生长时间的松弛; Aml 还能保护 SHR 和 Dahl-S 大鼠的动脉结构的完整性。Aml 单次灌胃使肾性高血压狗产生持续的降压作用。与尼群地平比较, Aml 1mg/kg 起效缓慢, 8h 达最大降压, 给药后 24h 还有降压作用。而尼群地平 1mg/kg 起效快, 1h 达最大降压, 给药后 6h 已恢复原血压水平^[8]。Aml 还有排钠利尿作用^[8]。

3. 血流动力学改变 Aml 0.25-1mg/kg iv 能产生显著的、剂量依赖性的冠脉和外周血管扩张和血压下降。起效缓慢(5—30min),作用时间长,伴反射性心率加快,心输出量增加, dp/dtmax 增大,未观察到心脏的负性肌力和负性传导作用^[8]。Aml 增加肾血流量和肾小球滤过率^[14]。

Aml 的临床应用

高血压 Aml 治疗轻中度高血压的剂量为 5—10mg, qd, po, 疗程为 4 周。Aml 能有效地降低整个 24h 血压,不影响血压的昼夜节律,不改变心率,不产生直立性低血压^[15-17]。与硫甲丙脯酸比较,发现 Aml 和硫甲丙脯酸的降压疗效和安全性相当,但硫甲丙脯酸用量大,且需每日两次服药(平均为 77mg/d)^[18]。与尼群地平比较, Aml 5—10mg, qd 抗高血压疗效稍高于尼群地平 20—40mg, qd 无显著差异。但尼群地平的副作用发生率高,有些病人因副作用而停止试验^[19]。Aml 与依那普利合用治疗中重度高血压能增强降压疗效,但不增加副作用^[20]。

心绞痛 Aml 抗心绞痛的剂量为 1.25—10mg, qd, po, 疗程为 4 周,个别临床试验为了比较不同药物的疗效和安全性。疗程延长到 6—8 周。目前认为钙拮抗药是冠脉痉挛性心绞痛(休息时发作)的首选药。Aml 因为长效,每日一次给药,血管扩张性副作用少,将成为治疗冠脉痉挛性心绞痛的更好的药物^[21]。对于稳定性心绞痛(活动时发作), Aml 能显著减少心绞痛发作次数,延长心绞痛发作的运动时间和总运动时间, Aml 10mg/qd 达最大疗效,病人在治疗过程中副作用发生率低且不需要停药^[22,23]。与硫氮革酮比较,两者抗心绞痛疗效和安全性相当,但硫氮革酮需每日三次服药^[24]。与 β 受体阻滞剂合用能提高抗心绞痛疗效,但不增加副作用,因此那些单用 β 受体阻滞剂不能控制的心绞痛患者合用 Aml 是很合适的^[25]。

Aml 的安全性评估^[26,27]

Aml 在国外已进入四期临床试验,用 Aml 治疗的病例已超过 5000 例。

2988 例双盲、安慰剂对照研究表明, Aml 组的副作用发生率(29.8%)稍高于安慰剂组(22.1%),这一差别主要是因为 Aml 组局部水肿发生率较高,但水肿常常是病人可以承受的。另外, Aml 组的面部潮红和肥

胖发生率也稍高,但是其它血管扩张剂常有的副作用如头痛和头晕的发生率 Aml 组不比安慰剂组高。

比较 Aml 与其它抗高血压药、抗心绞痛药的安全性,发现:与 β 受体阻滞药阿替洛尔和纳多洛尔相比, Aml 更安全,严重副作用的发生率约为 β 受体阻滞剂的一半;与维拉帕米相比, Aml 组水肿较常见,维拉帕米组便秘较常见;与硫氮草酮相比,两者的安全性相当;与尼群地平相比,尼群地平是目前唯一的另一可每日一次口服的双氢吡啶类钙拮抗剂, Aml 的副作用发生率(27.5%)低于尼群地平(47.4%),这主要是因为尼群地平引起的血管扩张性副作用(头痛,面部潮红,心悸)发生率较高。比较 Aml 与尼群地平给药后 3 天的副作用发生率, Aml 组(2.6%)明显低于尼群地平组(24.3%),这也是病人易于接受长期 Aml 治疗的原因之一。

Aml 与常用抗高血压药、抗心绞痛药(β 受体阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、硝酸酯类)合用的安全性也作了研究,认为合用不会增加副作用,病人能够接受。Aml 与地高辛、西咪替丁、华法令无药物相互作用。Aml 对血清肌酐、尿酸盐、禁食葡萄糖、血清胆固醇、甘油三酯无不良影响。Aml 可用于伴心脏传导障碍者、老年人、肾功能受损者,不必减量。

总之,虽然 Aml 是一强血管扩张剂,但血管扩张性副作用发生率是低的,每日一次服用 Aml 治疗高血压和心绞痛是安全的。

参 考 文 献

- [1] Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, et al. Lancet, 1988, 2: 755-9
- [2] Taylor CR, Hodge EM, White DA. Am Heart J, 1989, 118: 1098
- [3] Sorokin EM, Clissold SP, Brogden RN. Drugs, 1985, 30: 182
- [4] Purcell H, Waller DH, Fox K. Br J Clin Pract, 1989, 43: 369
- [5] Arrowsmith JE, Campbell SF, Cross PE, et al. J Med Chem, 1986, 9: 1696
- [6] Abernethy DR. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S4
- [7] Burges RA, Gardiner DG, Gwilt M, et al. J Cardiovasc Pharmacol, 1987, 9: 110
- [8] Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Am J Cardiol, 1989, 64: 10 I
- [9] Fleckenstein A, Frey M, Zorn J, Fleckenstein-Grun G. Am J Cardiol, 1989, 64: 21 I-34
- [10] Godfraind T, Mennig D, Brovo G, et al. Am J Cardiol 1989, 64: 53 I-64
- [11] Gross GJ, Farber NE, Pieper GM. Am J Cardiol, 1989, 64: 94 I-100
- [12] Lucchesi BR, Hoff PT, Tamura Y. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S34
- [13] Nayler W. J Cardiovasc Pharmacol, 1988, 12(Suppl 7): S41
- [14] Loutzenhiser RD, Epstein M, Fischetti F, Horton C. Am J Cardiol 1989, 64: 122 I
- [15] Rafferty EB, Heber ME, Brigden G, Al-Khawaja I. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S8
- [16] Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS. J Cardiovasc Pharmacol, 1988, 12(Suppl 7): S79
- [17] Varrone J, Investigators of Study AML-NY-86-002. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S30
- [18] Velasco M, Urbina A, Silva H, et al. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17 (Suppl 1): S19
- [19] Englert R, Beressem P, von Manteuffel E, Stafunsky M, Kramer N. J Cardiovasc pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S22
- [20] Davies J, Jensen H, Garsdal P. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl 1): S16
- [21] Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Am Heart J, 1989, 118: 1128
- [22] Deedwania P, Cheitlin M, Das S, et al. Am Heart J 1989, 118: 1132
- [23] Taylor SH, Lee P, Jackson N, Cocco G. J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17 (Suppl 1): S46
- [24] Bernink PJJM, de Weerd P, ten Cate FJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol, 1991,

17 (Suppl 1):S53

- [25] Klein W, Mitrovic V, Neuss H, et al.
J Cardiovasc Pharmacol, 1991, 17(Suppl
1):S50

[26] Osterloh IH. Am Heart J, 1989, 118:
1114

- [27] Osterloh IH. J Cardiovasc Pharmacol,
1991, 17(Suppl 1):S65

龟叶草抗炎作用的实验研究

沈阳军区第 202 医院(沈阳 110003) 王慧芬 张 盼

俞惠然 李东辉 王飞飞 鹿九江

唇形科香茶菜属 *Rabdosia* 植物所含二萜类单体是近 30 年来研究的热门课题^[1]。冬凌草(碎米桠)*R. rubescens* 已用于临床治疗食管癌, 获得满意的疗效。其同属植物龟叶草在我国东北资源丰富。其植物学名为尾叶香茶菜 *R. excia* (Maxim) Kudo。孙汉董等曾分离鉴定其所含的数种二萜成分, 并提及其中某个单体有多种细胞毒作用^[2]。除此以外, 对该植物的其他药理研究尚未见报道。我们采集了辽宁中部山区的龟叶草进行了抗炎作用的实验, 现将结果报道如下。

一、仪器与试药

1. 龟叶草醇提取液取龟叶草粗粉, 乙醇回流提取 3 次, 除去醇以后制成浓度为 1g/1ml 的醇提取液。

2. 龟叶草水煎液取龟叶草粗粉, 用水煎煮 3 次, 过滤后, 浓缩成 1g/1ml 的溶液。以下简称水煎液。

3. 阳性对照用氯化可的松 沈阳第一制药厂出品。

4. 空白对照用氯化钠注射液 本院制剂室生产。

5. 电子分析天平 岛津 AEL—160—21 型。

6. 足容积测定器 沈阳药学院自装。

7. 实验用动物昆明种小鼠、Wistar 种大白鼠均系沈阳第一制药厂实验动物室提供。

二、方法与结果

1. 龟叶草对小鼠耳壳由巴豆油诱发炎症的影响。

取体重 21—24g 健康小白鼠 50 只, 随机分为 5 组。腹腔给药后 30min, 将每只小鼠右耳内外两侧均匀涂巴豆油致炎液(巴豆油: 无水乙醇: 蒸馏水: 乙醚: = 2:20:5:73) 0.05 ml, 左耳不涂致炎液作对照。1 hr 后处死小鼠, 以 6mm 的打孔器将两耳穿孔取下耳片; 将两耳片分别精密称重, 依下式计算抑制率。

$$\text{抑制率} = \left(1 - \frac{\text{给药组两耳重量差}}{\text{空白组两耳重量差}} \right) \times 100\%$$

所得数据经统计学处理, 结果见表 1

由表 1 可以看出: (a) 龟叶草对巴豆油引起的耳肿胀有非常显著的抑制作用。(b) 龟叶草水煎液的作用显著地高于醇提液和在实验剂量下的氯化可的松。

2. 龟叶草对由角叉菜胶引起的足肿胀的影响^[3]

将体重 85—140g 的健康大白鼠 29 只随