

抗心绞痛新药烟浪丁及其作用

福州军区军医学校 许景峰

烟浪丁 (Nicorandil) 化学名N-(2-羟乙基)烟酰胺硝酸酯,为七十年代末国外研究合成的抗心绞痛新药。目前国内也已合成^[1]。该药具有迅速扩张冠脉血管、治疗心绞痛的作用,其长效及速效作用均优于硝酸甘油,并可制成多种剂型供静脉、肌肉注射,口服或舌下给药,为一较理想的抗心绞痛新药,现初步探讨如下。

一、烟浪丁对冠脉血流量的影响^[2,3]

应用同位素⁸⁶Rb示踪技术研究烟浪丁对小白鼠营养性血流量的影响表明:烟浪丁具有迅速扩张冠脉血管,增加心肌营养性血流的作用。

小白鼠腹腔注射烟浪丁250 μ g/10g,分别测定了5、10分钟后心肌营养性血流量增加的百分率,与川芎嗪、潘生丁对照;结果表明:烟浪丁在给药后3分钟迅速发挥作用。与川芎嗪、潘生丁比较,10分钟内有显著性差异($P < 0.05$),其中3、5分钟又有非常显著性差异($P < 0.01$)。这项研究表明烟浪丁不仅具有显著扩张冠状动脉的作用,而且具有显著增加心肌细胞营养性血流量的能力,使心肌不断获取各种营养物质。这对于缺血性心脏病具有极其重要的临床意义。

另外在通过烟浪丁对狗冠状动脉影响的研究表明:静脉注射烟浪丁10 μ g/kg或更大时,狗的冠脉血流量明显增加,当剂量增加到50 μ g/kg或更大时冠脉血流量非常显著增加,以至出现充血反应,持续时间长达3小时之多。与硝酸甘油对照,在较低剂量时烟浪丁对冠脉血流量增加的百分率比硝酸甘油强,但随着剂量的增加则差些。

烟浪丁扩张冠脉的机理可能是烟浪丁对冠脉阻力血管和大冠脉导流血管都有直接扩张作用。若将狗的冠脉造成机械性不完全阻塞,使心肌部分缺血的情况下,静脉注射烟浪丁100 μ g/kg,可以使冠脉血流量明显增加,心肌缺血区心电图ST段明显改善,缺血区室壁张力得以恢复。但是,在完全阻塞的情况下,烟浪丁不能改善ST段或缺血区中心点的室壁张力。不过,可使缺血区周围的情况得以改善。这可能是烟浪丁使缺血心肌的收缩改善,扩大了缺血区冠状侧枝循环而使局部供氧增加,使缺血边缘区氧的供需达到平衡,使缺血区的乳酸由产生到摄取,最终保护了缺血区的心肌。由此说明:烟浪丁具有在“功能上”减少梗塞区,缩小心肌缺血范围的作用。

二、烟浪丁对周围血管及血压的影响^[3~5]

烟浪丁具有明显松弛血管平滑肌,扩张动静脉血管,降低血压,减少静脉回血,减轻心脏前后负荷,使心肌耗氧量降低的作用。这在对狗进行的主动脉血流量及对血压影响的研究后也得到充分的肯定。

静脉注射烟浪丁10 μ g/kg或更大剂量时,使狗的主动脉血流量增加,并与给药剂量轻度相关,静脉注射烟浪丁100 μ g/kg或更大剂量时,使狗的体血压下降。

注射烟浪丁50 μ g/kg或更大时,体血压显著下降,但烟浪丁对体血压的影响却弱于硝酸甘油,持续时间则比硝酸甘油要长。烟浪丁温和而持久的降压作用不会因药物降低动脉舒张压而减少冠状动脉的灌注压。这就避免了在急性心肌梗塞时,由于血压的降

低，冠脉灌注压的降低而导致梗塞范围心肌发生坏死，使梗塞范围扩大，进而影响心肌，造成心功能更坏的恶性循环。事实上，烟浪丁由于使总的外周阻力减少而使心输量相应增加，动脉压没有明显的改变。

如果仔细控制烟浪丁的静注速度，使心搏量的增加和周围血管阻力的降低相平行，可使血压基本维持在一恒定水平。烟浪丁这一降低外周阻力而又不引起动脉压明显下降的能力，具有及其重要的意义。这说明烟浪丁不会因降低灌注压而危及冠状动脉血流量。

三、烟浪丁对心率及室壁张力的影响^[3,6]

在研究烟浪丁对狗的心率及室壁张力影响中说明：烟浪丁在静脉注射 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 时，正常狗的心率不受影响。当剂量由 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射并增大时，才出现与剂量呈轻度相关的下降，但对于动物在急性实验性心肌缺血时，烟浪丁除了对缺血性损害和功能作用外，可减少自发性心室颤动发生率和提高心室颤动阈（在缺血时此值降低），并能增加急性缺血心肌的电稳定性。烟浪丁对反复性缺血或梗塞有抗心律失常的作用。

另外，在研究烟浪丁对室壁张力的影响后发现：烟浪丁具有使室壁张力下降的效能。当静脉注射烟浪丁 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 或更大时，左室壁张力轻度下降，下降的程度不会因剂量的增加而产生显著变化，最大下降率不超过30%。

四、烟浪丁对 Ca^{2+} 的拮抗作用^[3,7]

将狗冠状动脉条与豚鼠的肠肌条分别置于Loeks及Tyrodes溶液中，研究烟浪丁对 Ca^{2+} 的拮抗效应说明：烟浪丁具有干扰体内

Ca^{2+} 的正常功能，包括在平滑肌与心肌中的兴奋—收缩耦联作用。选择性地阻滞细胞膜上的通道，干扰跨膜的内向钙离子流。

然而，烟浪丁对 Ca^{2+} 的拮抗能力（即一克分子的烟浪丁能拮抗多少克分子的 Ca^{2+} ）还不清楚，有待于进一步研究。

五、烟浪丁的抗血小板凝集作用^[3,8]

通过研究烟浪丁对兔血小板影响发现：烟浪丁对ADP和胶原引起的小血小板凝集有促进其解凝的效应，并可延缓胶原诱发凝集的发生，这项研究证明：烟浪丁对血小板具有抑制作用，可作为抗凝集药物使用。在造成动物实验性模型中发现，烟浪丁能抑制血小板的功能和延缓血栓的形成。而且体内抗血栓形成的作用显著较体外血小板功能试验所显示的改变为强。不过对它的作用机理还不甚了解。但重要的是烟浪丁作为治疗缺血性心脏病，尤其是对心肌梗塞，脑血管疾病（包括栓塞）的预防和治疗具有一定的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 许景峰等：《医药工业》(4)：34，1984
- [2] 许景峰等：《医药工业》(7)：30，1984
- [3] u.s, 4200640
- [4] Uchida, et al: Jpn. Heart J 19(1):112~124, 1978
- [5] K. SuKai, et al. J. Cardiovasc Pharmacol. 3(1): 139~150, 1980
- [6] Yanagisawa et al: Jpn. J. Pharmacol 31(3): 407~417, 1981
- [7] J. Pharmacol EXP. Ther. 218(1): 260~270, 1981
- [8] Jpn. J. Pharmacol 29(5): 687~694, 1979