

## · 药物评价 ·

## 抗心律失常新药——依沙噻嗪

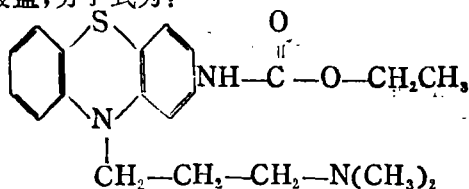
上海市中医医院(上海 200090)

陈崇羔

依沙噻嗪(Ethaeizine, ETHA)为一种新型抗心律失常药,与莫雷西嗪(Moracizine)一样,同属吩噻嗪的衍生物。主要用于治疗室性心律失常,其临床疗效比后者更为优越。

## 一、化学结构

属三环硝基化合物,为乙基—10—[2—二乙胺基丙基]吩噻嗪—2—氨基甲酸酯的盐酸盐,分子式为:



其抗心律失常作用与噻嗪环第10位原子上的侧链有关,在去甲胺基上代之以二乙基胺即为ETHA分子,比原吩噻嗪分子更具有抗心律失常作用,但其毒性也因此有所增加。

## 二、电生理作用

用微电极技术观察ETHA与氟卡胺对狗心室肌的电生理作用。ETHA在 $10^{-6}$ M浓度以上时,对除极最大速率( $V_{max}$ )抑制作用与浓度密切相关。在浓度 $10^{-5}$ M以上时,静息电位开始除极,而对其它动作电位参数及有效不应期却没有任何作用,由此可以认为其与氟卡胺一样是一种钠通道阻滞剂,且可归入Ic类。<sup>[1]</sup>

莫雷西嗪和ETHA均为噻嗪类药物,它们的钙通道动作电位受体及钙结合蛋白作用的研究中发现,它们兼有钙通道阻滞作用,ETHA与维拉帕米受体的结合较莫雷西嗪强。与维拉帕米相近(分别为 $0.64 \pm 0.09$ 和

$0.60 \pm 0.10$ ),当两者浓度达到 $10\text{nmol/L}$ 时,对双氢吡啶受体的作用与维拉帕米相似,但莫雷西嗪略逊。当两者浓度达到 $100\text{nmol/L}$ 时,对钙结合蛋白及向宁蛋白(froponin)没有作用,对钙结合蛋白(磷酸二酯酶和肌动蛋白ATP酶)的依赖作用也没有影响,临床资料和电生理数据证实ETHA兼有钙通道阻滞作用<sup>[9]</sup>。同时也可借药物对血小板钙离子流的作用来估计其抗心律失常作用。<sup>[8]</sup>

在离体狗心脏实验中显示其有剂量依赖性阴性变时性、变力性和冠脉扩张作用。表现在降低A—H及H—V传导性,但以A—H间期延长较为明显,引起房内及希氏束——浦氏纤维——心室肌的传导抑制。静注时可出现窦性心动过缓并对窦房结、乳头肌具有抑制作用,且比氟卡胺出现的慢而持久,因此认为其比氟卡胺具有更强而持久的抗心律失常作用<sup>[2]</sup>。

## 三、药代动力学

Gibara报道,在麻醉狗实验中,以ETHA $0.5-1.0\text{mg/kg}$  iv.能引起心率减慢,暂时性的心肌收缩力减弱。当剂量达到 $1\text{mg/kg}$ 时,产生周围血管阻抗暂时性增加,但不影响主动脉压,不影响心肌收缩性和每分钟心输出量。ETHA主要在尿中排泄,用HPLC法在尿中可测得其N—脱乙基化物、亚砷化物、N—10酰胺水解物、芳香族的氢氧化物及其复合物等<sup>[10]</sup>。

## 四、临床应用

1. 定性心律失常 Abda//a对不同病

程不同时间室性心律失常的住院病人进行回顾对照分析,认为Ic组最有效,其中以ETHA可产生最佳疗效,如果各药均失效,则可考虑联合用药。<sup>[1]</sup>Karaush报道30例慢性酒精中毒室早患者,以ETHA、胺碘酮、单剂注射后1h室早减少90%以上的有效率分别为100%、80%及50%<sup>[4]</sup>。Tetarch-enco报道63例ETHA治疗室早有效率为34.6%,治疗预激症候群伴早搏等由刺激诱发的心律失常的有效率为44—53%。对结性心动过速亦有效,但它显著抑制心肌的传导性<sup>[7]</sup>。KorKushKo报道40例中老年冠心心律失常,以ETHA150mg/d口服治疗,对室早的有效率为80%,室上早为63%,本药无明显负性心力作用,但引起房室及室内轻度的传导抑制,心副交感神经调节减弱,副作用发生率为20%,认为ETHA适合于老年人室早的长期治疗。

2. 室上性心动过速 Lukoshiavichute报道46例频发室上速患者,静注ETHA,对交界速即时中止发作者为100%,预防室上速反复发作的有效率为70.5%;<sup>[3]</sup>Fomina报道240例预激症候群伴阵发性室上速,首次静注下列药物判断中断发作的有效率:普鲁卡因酰胺为97%;定搏定93.3%;胺碘酮80.9%;双异丙吡胺75%;缓脉灵70.3%;ETHA60%;慢心律43%。前瞻性观察10—14年,评估它们的有效率,从首次给药的平均有效率81.3%下降至21.4%。<sup>[6]</sup>Smetnov报道27例不同病因的房室结折返性心动过速,由食道内程序刺激诱发,用电生理测定评估,维拉帕米320mg/d,莫雷西嗪80(mg/d,

ETHA150mg/d治疗四天后,其有效率分别为78%,48%,78%。证实ETHA有较广泛的抗心律失常作用。

3. 房颤 Denisiuk报道70例38—73岁各种病因引起的顽固性房颤治疗,用维拉帕米加ETHA联合治疗,其复律效果良好。

尚有不少报道证实ETHA对治疗冠心病心律失常有效,其降低心肌传导性,但血流动力学及心肌收缩性仅有轻度改变,无负性肌力作用,以150—300mg/d口服治疗是安全有效的,对急慢性心肌缺血没有明显影响。主要的不良反应为口干,纳减,恶心,呕吐,眩晕,头痛,心动过缓,一般不影响治疗,部份与剂量有关者,可减量或与它药联合应用缓解之。此外可能出现低血压,传导阻滞,须观察并随时停药。

#### 参 考 文 献

- [1] Abdalla et al. Kadiologija, 1991, 31(6):22
- [2] Sugiyama et al. Jpn-j-pharmacol, 1991, 56(1):1
- [3] Lukoshiavichute et al. Kadiologija, 1991, 31(1):67
- [4] Karaush et al. Kadiologija, 1991, 31(1):65
- [5] Ratner et al. Arzneimittelforschung, 1992, 42(5):614
- [6] Fumina et al. Klin—Med—mcsk, 1992, 70(1):26
- [7] Tetarchenco et al. Klin—med—Mosk, 1991, 69(8):60
- [8] Mazaev. et al. Kadiologija, 1999, 29(2):17
- [9] Satoh et al. Br—j—Pharmacology, 1989, 98(3):827
- [10] Giha al et al. Cesk—farm, 1990, 39, 1):15

#### ·告读者·

亲爱的订户:

本刊经国家新闻出版局批准,更改刊名为《药学期报》,并由季刊改为双月刊,国内正式刊号为CN31—1685/R,国际刊号ISSN·1006—0111,经本刊编委会研究决定,自1994年第4期起正式改刊,希望继续得到广大读者的支持与帮助。