

## 依拉地平临床应用评估

上海市中医医院内科(上海 200090) 陈崇羔

目前CCB已广泛应用于高血压及其它多种疾病的治疗,而且已成为治疗高血压四类中第一线药物之一。

高血压治疗的根本目的,不单纯是降血压,而是降压以减少并发症及死亡率、并能提高生命质量。一种理想的降压药应具有血管选择性高,长效安全易耐受,不干扰抑制体内正常代谢作用,改善血流动力学,维护靶器官的供血,少有心动过速、水钠潴留、直立性低血压等不良作用,改善心血管病理变化,有效地降压以减少并发症死亡率。至今大多数降压药都不够理想,如利尿剂可致血容量降低、直立性低血压、低血钾、低血镁、高血糖、高血脂; $\beta$ -阻滞剂可加重哮喘、心衰,诱发高血糖等,肼苯哒嗪等血管扩张剂可致水钠潴留,心动过速;ACEI虽然优点甚多,但应用数年也发现其可致白细胞降低,肾衰时高血钾。相比之下,CCB副作用相对少轻且短暂,更适用于高血压伴有肾衰、糖尿病、冠心病、阻塞性肺部疾病及外周血管患者。

但是第一代CCB如维拉帕米、地尔硫唑、硝苯啶等在治疗高血压方面仍不够理想,前二者具有负性心肌力作用,传导系统抑制

作用,降压效果差,硝苯啶多见有皮肤潮红灼热、头痛、心悸等副作用。

依拉地平(IDP)为新型第二代CCB,属双氢吡啶类,临床应用证明其为一较理想有前途的降压药。

### 一、IDP的临床疗效

#### 1. 临床资料

本组观察38例患者,男22例,女16例;年龄32—78岁,平均52.2岁;病程为3—33年(平均 $6\pm 18$ 年),其中I期者18例,II期15例,III期5例;根据1978年世界卫生组织制订的诊断标准,排除各种继发性高血压,治疗前后测定坐卧位血压及脉搏。32例治疗前用过其它降压药,本组治疗前停药1周,采用前后药效自身对照法进行评估。

#### 2. 治疗方法

每周测血压一次,共4周,药品为Isradipine (Dynacirc® Sandoz药厂);开始治疗剂量为1.25mg, bid,如果治疗2周 $D_{BP} \geq 90$  mmHg (12KPa)则改为2.5mg, bid,两疗程共4周,随访中记录疗效及不良反应。

#### 3. 治疗结果(见表I)

38病人应用两种不同剂量观察其降压

表I. 依拉地平的降压疗效

组别	卧位 $\bar{X} \pm SD$ (KPa)		坐位 $\bar{X} \pm SD$ (KPa)	
	$S_{BP}$	$D_{BP}$	$S_{BP}$	$D_{BP}$
治疗前	22.6 $\pm$ 1.96	13.6 $\pm$ 0.48	22.6 $\pm$ 1.02	13.3 $\pm$ 0.56
2.5mg bid(2w)	21.3 $\pm$ 1.28*	12.8 $\pm$ 0.48*	21.6 $\pm$ 1.42*	12.57 $\pm$ 0.68*
2.5mg bid(2w)	20.1 $\pm$ 1.62*	12.1 $\pm$ 0.48*	26.1 $\pm$ 1.49	12.07 $\pm$ 0.52**

\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.001$

疗效,如以  $D_{BP}$  下降  $\geq 1.5\text{kPa}(10\text{mmHg})$  认为有效,则有 45% 的病人已对  $1.25\text{mg bid}$  有效;如将剂量增至  $2.5\text{mg bid}$ ,则有 78% 有效;按  $D_{BP}$  降至正常 ( $\leq 12\text{kPa}$ ) 而论,则在  $1.25\text{mg bid}$  时已有 12% 已达到,剂量增至  $2.5\text{mg bid}$  时则有 54% 可达正常;降压程度与年龄无关,坐卧位亦无明显差异,伴有糖尿病、哮喘、冠心病者,同样可有明显降压,未见并发症加剧。

副作用轻微,短暂,均能通过试验治疗。发现眩晕 2 例 (5%);面红 3 例 (7%),头胀 3 例 (7%);皮痒 3 例 (7%);未发现心动过速、踝部水肿等不良反应,本试验认为  $2.5\text{mg bid}$ ,是恰当的,以上治疗结果与国外报道相仿<sup>[1]</sup>。Cihak 报道,24h 动态血压计监测 24 名高血压患者,其中 14 例使用 IDP 6 月,平均  $S_{BP}$  由  $146.8 \pm 4.1\text{mmHg}$  下降至  $133.8 \pm 3.3\text{mmHg}$  ( $P < 0.01$ );  $D_{BP}$  由  $92.4 \pm 1.4\text{mmHg}$  下降至  $86.0\text{mmHg}$  ( $P < 0.01$ ),日间尤其是晨间血压降低比夜间更明显,且有利尿作用<sup>[3]</sup>。Dzurik 报道,多中心研究治疗高血压病 I—II 期患者 102 例,单用 IDP 的有效率为 59%,而 41% 病人需合用  $\beta$ -阻滞剂 Eopindolol 才能有效降压,尤其  $D_{BP}$  下降明显。观察三月发现  $\alpha$ -脂蛋白明显升高,而胆固醇则明显降低<sup>[2]</sup>。Samuel 报道 44 例双盲观察 chol、TG、HDL、 $HDL_2$ 、 $HDL_3$ 、LDL、VLDL、APOA—I、APOB,达 52 周,证明 IDP 组对血脂无影响,而在 DCT 组 13 例中 TG 升高 11 例,chol 升高 2 例<sup>[4]</sup>。在短期或长期试验观察中,其它血脂参数都无变化,个别报告可降低 LDL。Dahlöf 报告 IDP 可维持血流动力学平衡,显著降低外周阻抗 (TPR),维持生命器官血流,用于降血压单用或与  $\beta$ -阻滞剂,或与 ACEI 合用均是安全有效的<sup>[5]</sup>。McGrath 报道 9 例冠心衰,单剂  $10\text{mg}$  可有效降低外周阻抗,增加心输出量,经  $7.5\text{mg tid}$  治疗 12 周,在给药后 2—3h 内已显示血

流动力学改善,Taylor 报道 IDP 治疗稳定型心绞痛  $2.5\text{mg}—7.5\text{mg tid}$ ,作用相似于硝苯啶  $10—30\text{mg/d}$ <sup>[6]</sup>。

## 二、讨论

IDP 的药理作用 CCB 共有的药理作用为抑制心肌、血管等平滑肌细胞的跨膜  $\text{Ca}^{++}$  内流,从而使血管扩张,外周阻抗降低,心肌收缩力降低,耗氧量减少。但是它们对心脏与血管的相对选择性不同,如维拉帕米对心肌与血管平滑肌细胞的作用为 1:1,地尔硫嗪为 1:7,硝苯啶为 1:10, IDP 为 1:100,说明 IDP 对血管有高度的选择性,比硝苯啶有更强的血管扩张作用;降压作用也更明显。现在进一步明确 CCB 的组织选择性与其分子结构有关,也取决于细胞的膜电位和膜受体特殊结合部位对药物分子的亲和性<sup>[8]</sup>。治疗剂量时, IDP 显示了外周血管扩张 (前负荷降低),对心脏传导收缩性无抑制作用,且有利钠利尿作用。也有报导其血流动力学总效应为增强心肌收缩力,增加心输出量,因而可用于充血性心衰,尤其是冠心及/或高血压时的心衰<sup>[7]</sup>。

与其它 CCB 明显不同的是它选择性作用于窦房结,因此抑制了反射性心动过速,对房室传导无影响,不会引起心动过缓,治疗剂量时可用于高血压伴有病窦、房室传导阻滞<sup>(7,8)</sup>。

左室肥厚是高血压进展的后期表现, IDP 有使左室肥厚消退的作用<sup>[7]</sup>。

IDP 对脑血管、冠状动脉及骨骼肌血管均起选择性扩张作用,但对脑血管比后两者更早而持久,往往在降压作用开始前已产生。在实验性兔脑梗塞时,皮下注射  $2.5\text{mg/kg}$  即可使梗塞面积减少 50—60%,大大超过其它 CCB 药物。但重要的是其作用随梗塞时间延长而减小,因此应在梗塞后不迟于 4h 前开始治疗<sup>(8,9)</sup>。

IDP 可对抗去甲肾上腺素、AT II 的血管收缩作用,它对动脉粥样硬化血管中因缺乏

内皮依赖性血管舒张因子(EDRF)而引起的血管收缩作用,可起部份代偿作用。在很小剂量下,对动脉硬化有关的胆固醇及器质性内皮损害有防治作用<sup>[7]</sup>。

IDP 与所有 CCB 一样,通常能增加肾血流量,维持肾小球滤过率,且有利钠利尿作用,不影响血脂、血糖,不增加尿酸。此外有报告 IDP 可改善肺血流循环,改善休克时微循环障碍,治疗妊娠时胎盘由于 TXA<sub>2</sub> 等引起的动脉痉挛收缩比 Mg<sup>2+</sup> 更为有效。因此 IDP 肾性高血压、糖尿病、哮喘、痛风、妊娠高血压时均可安全使用。

2. 药代动力学<sup>(7)</sup> 口服吸收率达 90—95%,口服后 2h 达血浓度最高峰值。生物利用度 18%,60—65% 由尿排泄,30% 由粪排泄,体内代谢完全。

3. 耐受性 从上述治疗结果来看,由于其使用剂量小,副作用少而短暂,服药方便,患者依从性好。与患者过去多次长期应用的第一线降压药比,除 ACE 外耐受性较好,尤其对伴有并发症者亦无禁忌。生命质量有改善。

### 三、结论

依拉地平为对血管有高度选择性的 CCB。可有效地扩张血管,减少外周阻抗,降低血压,尤其可增加脑血管、冠脉、肾血管的血流量,改善血流动力学平衡,维护生命重要器官的血供,不干扰体内代谢,对心肌无负性

肌力作用。临床应用范围广,适合于轻中型高血压的长程治疗,必要时可与 ACEI 或  $\beta$ -阻滞剂小剂量联合治疗,适合于伴有多种并发症者,无特殊禁忌。依拉地平对充血性心衰、左室肥厚、脑梗塞、动脉粥样硬化、休克的防治作用如果能得到临床广泛证实,依拉地平将作为高血压治疗的主要选择药物。其前景是令人鼓舞的。

### 参 考 文 献

- [1] Miller H. J Cardiovascular Pharmacol, 1990, 15(Suppl.1): S60
- [2] Dzurik et al. Co-vasa. 1990, 32(2 Suppl. 1): 42
- [3] Cihak-R et al. Co-vasa, 1990, 32 (2 Suppl. 1):54
- [4] Samuet-P.Co-vasa, 1990, 32 (2 Suppl.1): 35
- [5] Dahlof. Co-vasa, 1990, 32 (2 Suppl. 1): 23
- [6] Taylor et al. Am J Cardiol,1987, 59: 123 (B)
- [7] Robert P Hof. Calcium antagonists new insight into the managment of hypertension. Published by sandoz pharm. Ltd. 1990
- [8] Dahlöf B, Am J med 1989, 86 (Suppl. 4A):19
- [9] Sauter A et al. Stroke, 1986, 17: 1228
- [10] Henry PD. Am J Cardiol, 1980, 46:1047

## 辅酶 Q<sub>10</sub> 的临床应用

河北峰峰矿务局第二医院 (峰峰矿区 056201) 高宏科

辅酶 Q<sub>10</sub>(Coenzyme Q<sub>10</sub>, CoQ<sub>10</sub>) 是人体内具有重要生理生化作用的辅酶之一,在呼吸链中起传递氢体的作用,能激活一系列酶

的活性,维持线粒体结构的完整性,清除脂质过氧化反应的产物,并有膜稳定作用。动物实验证明,CoQ<sub>10</sub> 能改善脑水肿所致的脑缺