

作用于循环系统的药物

久保新一郎（日本，大阪医科大学内科副教授）等

近年来药物研制的进展是惊人，研制出很多新的循环系统药物如强心药、抗心绞痛药、抗心律失常药、降压药等，不但在临床进行验证而且也有市售品。作为“谈谈今年新药”专栏文章，主要介绍一部分最近受到重视的新药，并对现有市售新药及最近研制的长效制剂亦略加说明。

长 效 制 剂

研制长效制剂的目的是减少服用次数以消除多次服用带来的麻烦，同时亦想改善病人的遵从性，达到更有效的药物治疗。因此，要求这类药物比过去多次服用的制剂具有相等或更大的效果及更小的副作用，尤其降压药、抗心绞痛药等确实需要这种长效制剂。长效制剂是由服用后立即发挥药效的部分和保持一定长效血中有效浓度的部分组成，其共同点是通过某些控制药物在消化道内的释放。这类剂型通常分类如下。

(1) 缓释性包衣：是由在胃液、肠液中不消化的多孔性塑料和颗粒加以包衣与不加包衣的药物充填于硬胶囊或压成片剂、由速溶性部分和塑料包衣缓慢扩散的缓效部分组成而获得的长效作用。(2) 埋藏于缓慢崩解的基质中：用在脂肪或腊质中溶解或混悬的颗粒与不加这些基质的速效颗粒制成胶囊剂或片剂。制片剂时可将速效颗粒放在外面、缓效部分放在里面做成夹心片剂。(3) 环氧树脂微珠：将溶解或混悬于液态塑料单体中的药物，分散在亲水性或亲油性溶媒中，再聚合成微珠状物质。长效化就是通过速效性环氧树脂微珠和缓效性微珠混合而得到的。(4) 将药物混入不被消化的甲基纤维素等亲水性树胶中压成片剂，由于片剂表面形成树胶和水的凝胶而使药物缓慢释放。(5) 将药物埋藏于药理不活性的塑料基质中，由于药物缓慢溶解从而获得在水中易溶的长效药物。

现在进行研制的长效制剂有 β 受体阻断剂、钙拮抗剂、亚硝酸制剂等。

β 受体阻断剂

自1964年Prichard等证实心得安的临床效果以来，国内外研制了很多 β 受体阻断剂。广泛应用于心绞痛、心律不齐及高血压的治疗，并已确认其有效性。降压剂的效果缓慢，单独用药的有效率为40~50%，很多医疗单位把噻嗪类降压利尿剂作为次选药物合用，但在摄入食盐量低的欧洲有效率高，1978年WHO高血压专科委员会作为与噻嗪类并列的首选药物进行推荐。而且相继报导了 β 阻断剂可以预防过去降压药所不能完全预防的心肌梗塞，并能明

显减少再发，可以设想它将在心绞痛、高血压治疗中起重要作用。

许多 β 阻断药在血液中半衰期短到3~5小时，因此要每天服用数次，对许多无症状的患者来说很麻烦，病人不能坚持服药进而影响疗效降低，也影响对药物效果的判定，为此，促进了长效制剂的研制；在欧美有一些市售品，日本也有数种长效 β 阻断剂处于临床试验阶段，缓释心得平是1976年由瑞士及英国的Ciba Geigy药厂研制的用腊和塑料混合物为基质制成的缓释性薄膜衣片剂，30%是速溶性，其余需数小时才能溶出。1次服用后血中浓度的高峰根据用量出现于2~4小时后，14小时后仍可保持有意义的高浓度。临床应用于心绞痛、高血压患者每日1次给予80~160毫克，可得到与同量的过去制剂或其它心得平相当剂量分次服用时同样的效果。

英国帝国化学公司研制的心得安长效制剂（Inderal LA）是将用缓释性包衣的多数心得安颗粒装入明胶胶囊的制剂，在胃中缓慢释放并通过胃肠道的半透膜而扩散。血中最高浓度由过去制剂的2小时延迟到6~10小时以上，高峰浓度降低而半衰期延长2倍以上， β 受体阻断作用就可维持24小时。在国外已有报告说采用每日投与160毫克胶囊1次，与过去的同量制剂而分次投与相比，心绞痛及轻度~中度高血压病人可获得同样效果。日本研制的一个胶囊含60毫克长效制剂在许多医疗单位公开试验，并获得相同的效果。

心得静也由盐野义制药厂研制成长效制剂（S-1220），由不施加包衣的速溶性颗粒（5毫克相当量：在胃中溶解）和缓释性包衣的颗粒（10毫克在十二指肠溶出）混合装入胶囊，1次服用，血中浓度的高峰推迟到6小时，作用时间延长，获得与过去1日3次服、每次5毫克相同的血中浓度曲线下面积。因此在门诊公开试验，高血压患者每日1次口服S-1220，15毫克的胶囊，疗效与服用过去制剂5毫克、每日3次一样。

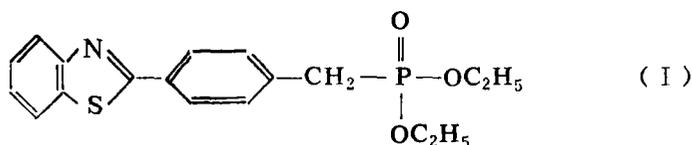
以上非心脏选择性的 β_1 、 β_2 两种受体阻断药对支气管哮喘等阻塞性呼吸疾病的患者比较安全，并且对糖或脂肪代谢影响小的心脏选择性即选择性 β_1 受体阻断药物中本来具有作用时间长的醋丁酰心安（Acebutolol）及氨酰心安（Atenolol）每天服1~2次，可获得稳定的降压效果。

钙拮抗剂

钙拮抗剂的作用是抑制钙离子进入肌细胞，松弛血管平滑肌并增加冠脉的血流量，降低心肌收缩力，抑制兴奋的传导。据此机理可作为抗心绞痛的药物，尤对变异型心绞痛的冠状动脉痉挛有效，而且具有扩张末梢血管作用较强的硝苯吡啶（Nifedipine）可用于左心功能不全的减轻负荷疗法。

硝苯吡啶（心痛定、Adalat）口服或舌下含用，对末梢血管扩张作用强，具有确实强力的降压效果，故对高血压紧急处置非常适用，不过作为长期口服降压则有作用时间短、血压变动大的缺点。这有可能通过并用利尿药、 β 阻断剂、交感神经抑制剂而减轻血压波动，作为对其它药物无明显反应的第三期高血压降压用非常有效，不过仍要每天服用3~4次。虽无严重副作用，但据作者经验，出现发热感、头痛为5%，眩晕、胃肠道症状、浮肿各为2%。此外据报道由于血压过度下降，可诱发心绞痛发作及缺血性心电图，突然停药则出现冠状动

脉痉挛等。卡内宝药厂研制出速溶性心痛定颗粒与用水溶性高分子化合物包衣控制心痛定溶出的缓释性颗粒，然后填充胶囊制成长效制剂KB-1712(每个胶囊含10毫克、15毫克)，选心绞痛、高血压患者为对象进行临床试验；作者则选择对并用噻嗪类、 β 受体阻断剂、 α -甲基多巴等降压效果仍不明显的门诊高血压病人为对象，每日2次给与长效制剂10~15毫克，与服用心痛定3次相比，则可以控制一天内血压波动轻微，长期需要每天服心痛定的大多数病人可改为每天服KB-1712 1~2次；上述副作用也有所减少。拜耳药厂也研制出心痛定的缓释片(每片20毫克)，开始每日服2次(40毫克)同样有效。卡内宝药厂更进一步研制出与过去的钙拮抗剂完全不同结构的作用时间更长而每天服1次的降压剂KB-944(I)，最近以高血压患者为对象开始临床试验。



KB-944 [Diethyl 4-(benzothiazol-2-yl) benzylphosphonate] 的结构与化学名称

亚硝酸类药物

亚硝酸类药物有松弛血管平滑肌的作用，主要扩张周围静脉，由于静脉回流减少而减轻前负荷；扩张周围动脉，降低血压，减轻后负荷使心肌耗氧量降低，从而缓解心绞痛，这是广泛用作治疗和预防心绞痛发作的药物。而且近年来被用于心衰时减轻负荷的疗法。心绞痛发作时舌下给予硝酸甘油1~3分钟即迅速发生作用，但持续时间短仅15~45分钟。因此为了预防频发和发作，需要长效的制剂。舌下含服硝酸异山梨醇(ISDN)作用可持续1~2小时，口服为4小时，仍要多次用药；尤其夜间睡眠的患者必要时也得服药，因此需要作用时间更长的制剂。国内外虽已应用硝酸甘油或ISDN硬膏或纸带，经由皮肤缓慢吸收而获得长效，但仍有使用不便的缺点。口服ISDN长效的制剂Nitrol R胶囊(20毫克)是在球状芯(白糖玉米淀粉核)之外加上含ISDN的虫胶或乙基纤维素胶层，再在其外包以虫胶、乙基纤维素胶膜，将此许多个缓释性小颗粒填充在硬胶囊中的制剂。浸入消化液中，通过高分子膜上的许多小孔ISDN以一定的速度扩散出来，而得到长效化作用。每次口服1粒胶囊可维持均匀血药浓度1~6小时，血中有效浓度可维持11小时，延长作用时间约为过去制剂的4倍。FrandoI片是将ISDN的速溶颗粒压成片剂的复合颗粒型长效片，1次口服作用可维持10~12小时，国内外报告，上述任何一种ISDN长效剂，每日用药1~2次，经多数临床验证认为效果可靠。

降压利尿剂

袢利尿剂作为降压剂是依靠用量而发挥盐类的利尿作用，故适用于肾功能低下的病例、慢性肾实质疾病等血清肌酐浓度3.0毫克/100毫升以上者。多数无合并症的原发性高血压患者虽广泛应用前述作用徐缓而长效的噻嗪类及其衍生物，但希望将袢利尿剂制成缓释剂以

延长作用时间，扩大适应症。Eutensin 胶囊（40毫克）是以白糖玉米淀粉为核，包以速尿，再复以虫胶等薄膜小颗粒并填充于胶囊制成的，1次口服后血中达到最高浓度的时间（过去速尿为1.7小时）达3.8小时，约延长2倍，并且峰值降低，因此减弱其最强利尿作用而得以延长利尿的持续时间。据报告其每天排钠量与过去的制剂大致相同，Eutensin 40毫克每天1次的降压效果与三氯甲噻嗪2~4毫克相当。

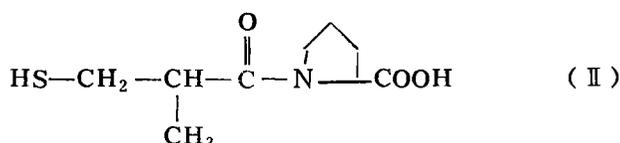
血管紧张素转化酶抑制剂

肾素—血管紧张素系统至少对一部分高血压的发病及维持确实起着作用，因此试图抑制这个系统以治疗高血压。血管紧张素转化酶从血管紧张素 I 的 C 末端将组一亮切断，即成血管紧张素 II，它与使激肽变为无活性的激肽酶 II 是同一物质。因此服用血管紧张素转化酶抑制剂可使血管紧张素 II 合成减少而血管扩张物质缓激肽的量增多。由 Squibb 药厂创制的血管紧张素转化酶抑制剂最初合成的壬肽抗压素 (teprotide) 只能用于静脉注射，而后来研制的甲硫丙脯酸 (Captopril) 可以经口服用，抑制转化酶的作用很强，经临床广泛试验结果，评价为非常有效的降压药。

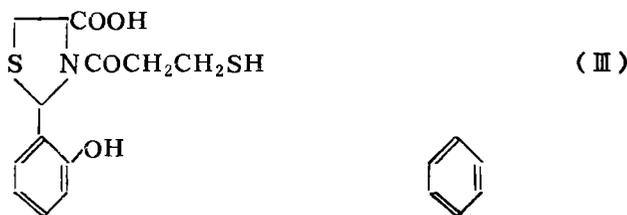
甲硫丙脯酸的降压机制，其即刻效果决定于用药前血浆肾素的活性，许多研究证明肾素值高者降压幅度大，但另一方面也有不一致的结果，而且肾素活性低的高血压病人长期服用也有效，除血管紧张素 II 合成减少外，可能与缓激肽量增多及血管对交感神经兴奋的敏感性降低等有关。

甲硫丙脯酸

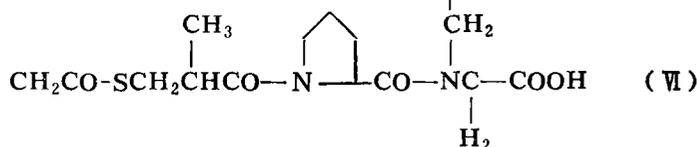
(SQ 14, 225)



DE-040

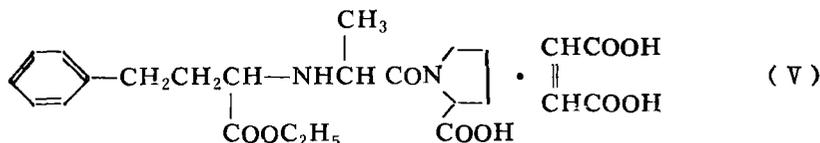


DU-1219



Enalapril

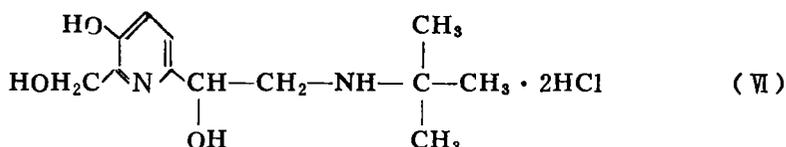
maleate
(MK-421)



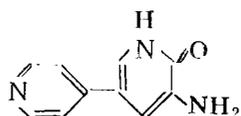
日本正在进行临床试验的血管紧张素转化酶抑制剂的化学结构

其它特点尚有不因血压降低而发生脉搏增快，不会引起液体潴留而产生利尿作用，连续用药很少见耐药性，停药后不致发生反跳现象等。美国已有市售品，在日本很多医疗单位进行了临床试验，认为对无合并症的轻度或中度原发性高血压及重度高血压、肾性高血压等继发性高血压病人有效。亦即中度以下的原发性高血压病人给予甲硫丙脯酸首次1片12.5毫克，1日3次，单独用药有效率为67%，与噻嗪类并用为80%，并确认对重度及继发性高血压的有效率也很高。

此外，转化酶抑制剂参与肾素—血管紧张素系统，可应用其这一作用缓解高血压以外的许多疾病，对充血性心力衰竭作为减轻负荷的疗法也有效。作者曾对慢性充血性心衰患者给与甲硫丙脯酸，30分钟起持续至2小时使周围血管阻力降低、心输出量增加、肺动脉楔压及周围静脉压降低，尤其对血浆肾素活性高者有效，而且每日75~150毫克（分3次）长期服用的病例可见肾血流量增加并且尿量、排钠量增加。甲硫丙脯酸的副作用是皮疹、发热、蛋白尿及味觉异常等。开始临床试验时用量大，皮疹发生率高达10%，后来减小用量则副作用少见。据报告有粒细胞减少的副作用，虽是极为少见，但要注意。虽然有严重肾功损害及胶原病的患者在停药后可见血象的改善，但应用本品的初期应定期检查血液。在日本很多医疗单位临床试验过程中，虽未发现这种粒细胞减少，但作者遇到1例充血性心肌疾病引起的心衰患者，为减轻负荷给与甲硫丙脯酸150毫克6周，出现发热、咽痛、出血倾向及全血球减少（白细胞1,500，粒细胞缺失、红细胞292万、血小板52,000），骨髓穿刺证明有核细胞减少症及幼红细胞、幼粒细胞系统减少；停药并应用类固醇而得到改善。据报告有因再用本品而再发生同样的粒细胞减少症。此外，最近有人报告1例心肌梗塞后出现心衰的患者，给予本品6.25毫克证实心功能改善后，再次用药却引起血压下降及心室纤维颤动而死亡，故对血浆肾素活性很高的病例用药需严密监护。本品降压作用于30~60分钟迅速出现，维持3~6小时，作为降压药时需每日服3次，因此希望有长效制剂。近来更有数种转化酶抑制剂正在进行临床试验，如日本参天药厂的DE-040为1日三次服用；大日本药厂的DU-1219在代谢过程中转变为甲硫丙脯，故作用时间长，1日服2次，正开始公开试用。美国默克药厂研制出与甲硫丙脯酸副作用相同而具有SH基的青霉胺及其类似但不含SH基而作用时间延长的转化酶抑制剂Enalapril maleate (MK-421)，据基础实验其作用出现比甲硫丙脯酸迟而抑制转化酶的作用却持续长达21~24小时，认为与甲硫丙脯酸一样同用药前血浆肾素活性无关而降压效果充分，根据对1天内血压变动影响，有可能成为每天给药1次的降压剂，在日本也已进入临床试验阶段。为了减少副作用，尽管不含SH基，但报道还有引起伴随发热和红斑的粒细胞减少症而经停药可改善的病例。

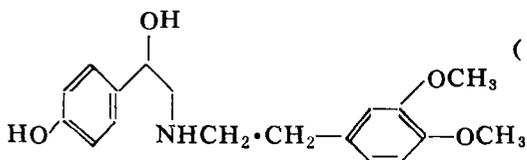


盐酸吡丁醇 (Pirbuterol) 的结构和化学名称



(VII)

氨联吡啶酮 (amrinone) 的结构和化学名称



(-)- α -(3,4-dimethoxy phenethylamino methyl)-4-hydroxy benzylalcohol

(VIII)

TA-064 的结构和化学名称

强 心 药

对心力衰竭病人历来应用洋地黄类加利利尿剂，近年的进展在于使用各种血管扩张剂去减轻负荷以治疗心衰，另一方面除洋地黄外研制了某些有正性肌力作用的强心药，显示良好的临床效果。盐酸吡丁醇 (VII) 虽作为强效支气管扩张剂，但也注意到它具有正性肌力作用，对洋地黄及利尿剂无效的冠状动脉疾病引起心衰的患者，口服 1 次对心排血量的增加、左室舒张压的降低可维持 5~6 小时。在日本正作为支气管扩张剂 (商品名 Exirel) 出售。氨联吡啶酮 (VIII) 是与洋地黄甙、交感神经兴奋药完全不同的强心剂，同样对由于心肌病及冠状疾病引起的并对过去药物疗法已有耐药性的重症心衰患者，经静脉或口服可获得心排血量增加及左室舒张末期压下降而血压及心率无变化的效果。这样的效果，在能得洋地黄最大作用的患者据说也可以出现，氨联吡啶酮正性肌力作用机理还不明了，设想可能是直接对于心肌的兴奋—收缩偶联起作用，并调节收缩蛋白的相互作用等。在日本一部分单位正在进行临床试验。最近田边药厂研制的 TA-064 受到重视 (VIII)。TA-064 是可经静脉及口服用药， β_1 受体激动剂，动物实验表明有很强的正性肌力作用，有可能取代洋地黄或与洋地黄有协同作用的新强心药，正在临床试用。作者等通过心导管检查证实 TA-064 正性肌力作用取决于用量，并且用心超波动图观察到充血性心肌病等引起的心衰患者的心功能变化，1 次用 TA-064 10 毫克后 30 分钟心搏量增加，驱血率及左室内周平均缩短率显著增加。未发现心率增快及心律不齐等，可以考虑长期应用。现在正通过每天给药 3 次观察效果及安全性。

结 语

本文介绍了循环系统的一部分新药，并进而说明了最近研制治疗高血压、心绞痛长效制剂的动向。由于长效制剂减少了服用次数，解除了多次用药的麻烦，并且改善了病人服药的遵从性，从而达到有效的药物治疗的目的。但随着作用持续时间的延长，也就意味着副作用的延长，今后要把此项问题通过长期应用再加评价。

参考文献 (69 篇, 略)

〔医药ジャーナル《医药杂志》，19(1):27~35, 1983 (日文)〕

金 进译 张紫洞校