

新型 α_1 受体阻滞药—萘哌地尔

解放军第 452 医院 (成都) 610021 廖名龙 郁杰 胡正波 黄成斌

[文章编号] 1562-9023(2002)-01-0091-02

新型 α_1 受体阻滞剂萘哌地尔 (Naftopidil) 最近在中国上市, 该药商品名称博帝 (Eapidil), 化学名称为 1-(2-甲氧基苯基)-4-[3-(萘-1-氧基)-2-羟丙基]哌嗪, 是贵州益康医药集团与贵阳医学院合成药物研究所历时 10 年联合研制的化学合成国家一类新药, 已取得国家药品监督管理局的正式生产批文 (国药准字 X20010004 号), 填补了国产抗高血压一类新药的空白, 是一种新型的高度选择性突触后膜 α_1 受体阻滞剂, 对突触前膜的 α_1 受体无影响。本品通过减少外周阻力降低动脉血压, 但不降低心输出量, 也不会产生由于负反馈机制促进肾上腺素 (NE) 释放而发生心动过速的危险^[1]。文献报道该药还兼有 Ca^{2+} 拮抗作用^[2,3]。本品对多种高血压动物模型有降压作用, 起效平缓稳定, 持续时间长, 不引起反射性心动过速, 无传统 α_1 受体阻滞剂的首剂效应, 多次口服该药未见明显的耐药现象。本品能缓解分布于前列腺及尿道中的交感神经紧张度, 降低尿道压力, 改善前列腺肥大症引起的排尿困难, 同时对血脂、血糖代谢有良性作用, 是高血压伴高血脂症、糖尿病、前列腺增生患者的理想药物^[4]。

1 药效学

1.1 降压作用 川崎等研究 Naftopidil 对高血压大鼠和犬的降压作用, 并与 α_1 受体阻滞哌唑嗪进行比较, DOCA 盐性高血压大鼠和肾血管狭窄性高血压大鼠服用同样剂量, 血压有明显下降, 作用维持 2~4h。肾型高血压犬一次口服 Naftopidil 3, 10mg/kg, 血压下降, 心率加快。本品的降压作用比哌唑嗪弱, 但作用维持时间较长, 并且对交感神经活动亢进的试验性高血压模型有显著降压作用, 且无心率加快的不良反应^[5]。

1.2 对 α_1 受体的选择性作用 Muramatsu 等^[6]研究了本品对狗、兔、豚鼠和大鼠的离体血管的作用, 用去甲肾上腺素 (NA) 引起血管收缩, 结果表明本品对血管 α_1 受体均有阻滞作用, 进一步研究表明本品对突触后 α_1 受体的阻滞强度为突触后 α_1 受体的 10~20 倍, 而对突触前 α_1 受体的阻滞作用则很弱。现有资料已证实本品是一种选择性 α_1 受体阻滞剂, 但对 α_1 受体各种亚型有否选择尚未明确。北京大学医学部韩启德等用放射配基结合实验对本品与三种受体亚型亲和性的研究表明: 萘哌地尔对 ¹²⁵I-BE2254 与 α_1B 、 α_1A 、 α_1D 受体的特异性结合均呈现浓度依赖性抑制, Hill 系数分别为 1.03 ± 0.07 、 0.93 ± 0.04 、 0.92 ± 0.14 , PIC_{50} 值分别为 6.52 ± 0.09 、 7.19 ± 0.11 、 7.64 ± 0.06 , 萘哌地尔对 α_1A 、 α_1D 受体的亲和性显著高于 α_1B 受体 ($p < 0.01$)。近年来有关 α_1

受体亚型的研究表明, 人体前列腺约有 70% 属于 α_1A 亚型, 在心血管系统则以 α_1B 受体亚型占大多数。本实验结果显示萘哌地尔对 α_1A 的亲性和性显著高于 α_1B 受体, 提示萘哌地尔很可能选择性拮抗前列腺平滑肌上的 α_1 受体, 缓解尿路狭窄症状, 而对心血管上的 α_1 受体拮抗作用较小, 从而减轻心血管不良反应。

1.3 对 5-HT_{2A} 受体的激动作用 Herbert 等报道^[7], 萘哌地尔对 5-HT_{2A} 受体有高度亲和力, 能激活猫脑干腹侧髓质的 5-HT_{2A} 受体, 使内皮松弛因子 (EDRF) 和 PG₂ 释放, 扩张血管引起血压降低。同时外周交感神经末梢的 5-HT_{2A} 受体激活后可抑制去甲肾上腺素的释放, 降低血管阻力而致血压下降。

1.4 钙拮抗作用 Himmel^[8] 等用豚鼠离体心室乳头肌比较萘哌地尔、哌唑嗪和异博定的钙拮抗作用, 三种药浓度为 $10 \mu m$ 时都能抑制乳头肌的收缩, 萘哌地尔对动作电位持续时间和不应期作用不明显, 异博定使之延长, 哌唑嗪使之稍有缩短。在离体心脏灌流实验中, 药物引起灌流压下降, 心肌收缩力降低及自发性心率变慢的作用强弱为异博定 > 萘哌地尔 > 哌唑嗪。心室肌细胞电压钳实验表明钙内流能被萘哌地尔阻断 53.5%。消旋萘哌地尔对 T 型钙通道的 3 个受体都有亲和力, 有弱阻滞作用, 且无立体特异性。Grundke 等^[9] 进一步研究表明萘哌地尔的 3 个代谢产物 NHN、PHN 及 DMN, 分别使豚鼠心肌收缩力减弱 60%~81%, 心率变慢 26%~48%, 其作用与母体化合物相似。

1.5 抑制血小板聚集 萘哌地尔对体外移植血小板聚集的 K_{50} 值为 $1.1 \mu m$, 口服萘哌地尔对血小板聚集的抑制率高达 36%。萘哌地尔 ($40 \mu m$) 可抑制血清素引起的血小板聚集达到 23.9%, (10.7 ~ 37.1)。先加低浓度 ADP、胶原或血清素, 再加亚阈值的肾上腺素可使血小板聚集作用显著增强, 而萘哌地尔 ($40 \mu m$) 对该增强的最大抑制率分别为 ADP 58.3%、血清素 58.9%、胶原 70.9%, 其对血小板聚集的不完全抑制可能是其在临床上具抗凝血作用的优点^[10]。

2 药动学^[4]

健康受试者单次口服本品 50mg 后, 血药浓度达峰值为 $1.10 \pm 0.51h$, 峰浓度为 $23.17 \pm 5.26mg/ml$, 消除半衰期为 $12.30 \pm 3.20h$ 。多剂量口服给药 ($50mg/d$, bid), 于 4d 达稳态血药浓度, 服药 2w 后未发现体内药物蓄积现象。本品在人体内有多种代谢产物, 其中主要是去甲基萘哌地尔和苯羟基萘哌地尔, 并均具有相似的活性。主要代谢产物转变为葡萄糖醛酸的结合物从尿中排泄, 尿中原药排泄率在

0.01%以下。血浆蛋白结合率为 98.5%。

表 Naftopidil 及其代谢产物 PHN 在狗及人体内的药动学参数

种别	化合物	C _{max} ng/ml	T _{max} h	Term t _{1/2} h	AUC ng·h/ml	V _d l/kg	Cl ml/min/kg	Abs bioav %
狗	Naftopidil	1039	0.38	6.4	3528	9.4	14.2	30
	PHN	444	0.88	6.8	2413			
人	Naftopidil	61-162	0.5-1.0	2.7-9.0	158-215	2.0-3.3	9-11	20
	PHN	14-48		1.4-2.8	39-98			

注: C_{max}, 最大血药浓度; T_{max}, 最大血药浓度时间; term t_{1/2}, 最终消除半衰期; AUC 血药浓度曲线下面积; V_d, 分布容积; Cl, 累积血浆清除率; Abs bioav, 绝对生物利用度。

3 临床应用

3.1 原发性高血压 ①短期应用: 萘哌地尔对轻、中、重度高血压均有效, 25-100mg/d 治疗 4-16w, 28 例重度高血压病人中 22 例血压明显降低。236 例单用或与利尿药合用, 均在 2w 后使血压明显降低, 且未见心动过速, 最佳剂量范围为 25-100mg, 每天 1 次。②长期应用: 55 例病人单用萘哌地尔 25-100mg/d, 31 例病人与利尿药合用, 治疗 1 年无耐受性, 单用者 92% 的血压得到很好控制, 合用则为 91%, 症状改善分别为 62% 和 78%, 每天服用 1 次, 病人依从性好。③上海医科大学华山医院等 8 个临床单位进行了萘哌地尔的 II 期 II 阶段临床试验。采用随机分组, 平行对照及开放试验方法, 较大范围内考察萘哌地尔的降压效果、不良反应和安全性, 与已知抗高血压疗效确切的同类药物特拉唑嗪进行比较。博帝组 171 例, 特拉唑嗪组 163 例。随机分组试验的结果显示, 对轻中度高血压患者, 萘哌地尔每次 25-50mg, bid, 治疗 2 周后血压即有明显降低, 治疗 4w 后显示出良好的降压效果, 血压控制并维持至治疗结束, 对心率无明显影响, 降压显效率为 58.48%, 有效率为 21.6%, 总有效率为 80.12%。平均有效剂量为每次 34.76mg, bid。与对照药特拉唑嗪组相比, 萘哌地尔具有相似抗高血压作用 (P>0.05)。166 例开放试验的结果显示, 萘哌地尔每次 25-50mg, bid, 治疗轻中度高血压, 8w 结束时, 降压显效率为 51.85%, 有效率为 32.72%, 总有效率为 84.57%, 治疗前后收缩压与舒张压均有显著性差异 (P<0.05)。59 例轻中度高血压患者接受本品治疗 6 个月的长期试验证实, 4w 后达稳定疗效, 长期应用耐受性好。

3.2 嗜铬细胞瘤并发高血压 萘哌地尔 25-200mg, 1-4 次/d, 单用或与 β 受体拮抗剂或 Ca²⁺拮抗剂合用治疗 7-25d, 对 13 例病人产生降压效果, 有效率估计为 92%, 11 例有症状病人中有 9 例得到改善。

3.3 前列腺肥大和尿失禁 泌尿系统下段前列腺和前列腺尿道段的肌紧张度主要由 α₁受体肾上腺受体支配。227 例良性前列腺肥大病人用萘哌地尔 25-75mg/d, 每天 1 次治疗 6 周, 可使尿流量增加, 残留尿量减少, 同时可改善膀胱最大关闭压力。

3.4 性功能障碍 (ED) 高血压病的发病趋向年轻化, 而抗高血压药物可引起 ED 亦愈来愈受到重视。以往抗高血压药物治疗使血压下降, 但患者生活质量也随之下降, 患者承受着难言之苦。α₁受体阻滞剂能促进 NO 的生成与循环, 萘哌地尔不但无 ED 的不良反应, 而且对 ED 有改善和治疗作用, 适用于中青年高血压患者。

4 不良反应

偶见疲倦、头昏、出汗、头痛、心悸和上腹不适等, 并且是暂时而轻微的, 持续时间短, 随继续治疗多可自行消失。本品不会引起反射性心动过速及首剂效应, 对体重也无影响。偶有病人出现血 ALT 轻度升高, 停药后可恢复正常。

5 用药注意事项

①对本品成分过敏者禁用。②对从事具有危险性的职业 (如高空作业、驾驶员) 者应慎用。③轻中度高血压患者的临床对照试验中未发现萘哌地尔有体位性低血压和首剂反应的发生, 但鉴于 α₁受体阻滞剂的共有特点, 在开始服用萘哌地尔或增加剂量时 (尤其是老年人), 仍应注意有无站立性眩晕等体位性低血压症状。④与其它降压药合并使用时, 应注意血压的变化。血压过低时, 须采取减量或停药等措施。⑤肝功能损害者血药浓度可高于肝功能正常者, 应慎用。⑥严重心脑血管疾病、妊娠期及哺乳期应慎用, 也不推荐儿童使用。

参考文献

- 1 Muramatsu I et al: Jpn J Pharmacol 1991, 51:391
- 2 Himmel HM et al: J Cardiovasc Pharmacol 1990, 17:213
- 3 Gruncke M et al: J Cardiovasc Pharmacol 1991, 18:918
- 4 Herbert M. Cardiovascular Drug Reviews 1994, 12:32
- 5 川崎博己等: 日本药理学杂志 1990, 96: 129
- 6 N.A Alarayed et al: Br J Clin Pharmacol 1995, 39:369

(编辑 郝剑道)