

· 新药介绍 ·

抗心绞痛药物——硝酸酯

杭州市药物研究所 冯国兴 张文华

硝酸酯, 译名为烟浪丁(Nicorandil), 商品名为 Sigmart, 化学名为N-(2-羟乙基)烟酰胺硝酸酯或硝酸烟酰胺乙醇。

本品于1975年由日本中外制药株式会社和三菱油化药品株式会社首先开发, 1983年9月21日经日本厚生省批准生产, 以片剂投放市场。八十年代我国徐州医药科研所和福州军医学校先后研制成功, 江苏、山东、陕西等省相继生产。杭州市药物研究所在1987年也研制成功并通过鉴定, 已与杭州利民制药厂联合批量生产。

理化性质^[4] 本品为吡啶衍生物, 其化学结构式为 -CONHCH₂CH₂ONO₂,

白色结晶性粉末, 熔点92—93℃(分解), $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (262 nm H₂O)为161—175, 1%水溶液的pH值为5.7—5.8, Pka为3.18, 在结晶状态时, 化学性质稳定, 其水溶液室温时较易分解, 将其存于-20℃的兔或狗血浆内时, 其稳定性至少达4个月之久。

药理作用^[1-4] (1) 扩张冠状血管 对麻醉狗、清醒狗的冠状血管具有扩张作用, 可持续增加冠脉血流量, 并呈剂量依赖性。在临床上, 心绞痛患者经冠状动脉造影, 可见明显的冠状血管扩张作用。(2) 抑制冠状动脉痉挛 本品对由氯醋甲胆碱、乙酰胆碱等引起的冠脉痉挛具有抑制作用。临床上心绞痛患者经冠脉造影, 可见本品对变异性的心绞痛自然发作或由麦角新碱负荷量引起的冠脉痉挛均具抑制作用。在心电图上

可使S—T段的升高消失。本品扩张冠状动脉血管和抑制冠状动脉痉挛的机理, 是抑制细胞内钙离子的游离, 提高细胞膜对钾离子的通透性^[6]。(3) 对血压、心功能的影响 当剂量达到使麻醉狗、清醒狗血流量加倍时, 也几乎不影响血压、心率、房室传导时间、心肌收缩力等。临床上心绞痛患者未见心脏、血压方面的变动。

毒理作用^[2, 5] 小鼠、大鼠口服给药的急性LD₅₀值分别是1100—1150(mg/kg)和1220—1320(mg/kg)。大鼠口服给药5.1—200 mg/kg, 共四周, 最大耐受量是32 mg/kg, 6个月为12.8 mg/kg; Beagle狗口服给药2.5—80 mg/kg, 共四周, 最大耐受量是5 mg/kg, 6个月为2.5 mg/kg; 高剂量(80 mg/kg)组除部分见体重增加受抑, 未见特殊异常。观察了对妊娠前、妊娠初期(大鼠)、器官形成期以及围产期、哺乳期(大鼠)的影响, 未发现对生殖及胎儿有何影响。

药代动力学^[3, 5] 大鼠口服5 mg/kg后, 吸收迅速, 30分钟后血药浓度达高峰, 半衰期为1小时21分。主要代谢产物为N-(2-羟乙基)烟酰胺, 其半衰期约4小时。代谢物的药理和毒理作用均比本品弱。大鼠口服标记化合物后, 主要分布于肝、肾、肾上腺、血液、心脏。24小时后尿中排泄率约占70%, 粪便排泄极少。

健康人口服本品10 mg时, 吸收迅速, 30分钟后血药浓度达高峰, 半衰期约50分钟, 代谢产物是硝酸酯的水解产物, 主要从

(下转第31页)

(上接第45页)

尿中排泄。

临床疗效评价^[5] 经双盲试验以及531例一般临床观察,对心绞痛的有效率为72.2%(369/511)。双盲比较试验证明本品有效。本品对各种类型心绞痛均有效。对劳力型心绞痛的有效率为69.8%(185/265),劳力型兼静息型心绞痛为69.1%(96/139),静息型心绞痛为94.3%(50/53),变异型心绞痛为73%(27/37),梗塞型心绞痛为64.7%(11/17),其中对不稳定型心绞痛的有效率为82.4%(14/17)。

适应症 适用于冠心病心绞痛的治疗。

注意事项 慎用于青光眼,严重肝功能不合者及孕妇。

不良反应 本品副作用轻微,偶见心悸颜面潮红,下肢浮肿,头痛,眩晕,耳鸣,恶心,呕吐,食欲不振,腹泻。亦还可偶见SGOT, SGPT, ALP等上升,停药即自行

消失。

临床总结909例,其中发生副作用的有169例(18.6%),主要是头痛(14.2%),其他精神神经系统症状占1.9%,循环系统症状占2—1%,恶心,嗝气、呕吐占2.5%,头痛大多在继续服药时自行消失。

用法、用量 口服,成人15 mg/日,分三次服,随症状适当增减。

制剂 片剂, 2.5 mg/片 5 mg/片。

贮存 放避光阴凉处。

生产单位 浙江杭州利民制药厂和杭州市药物研究所联合生产。

参 考 文 献

- [1] 戴诗文等 新药与临床 4(4)34, 1985
- [2] 许景峰等 医药工业 17(2)29, 1986
- [3] 王建华 国外医学 (5)310, 1984
- [4] US Patent 1980 4, 200, 640
- [5] 中国医药科技出版社 世界新药 P.67 1937
- [6] 药学通报 1988, 23(3): 182