

充血性心力衰竭病人硝苯啶的药效学与药物动力学¹

陈达光²、冯清平、王志勤、陈珂 (南京铁道医学院心血管病研究室, 南京 210009, 中国)

Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nifedipine in patients with congestive heart failure¹

CHEN Da-Guang², FENG Qing-Ping, WANG Zi-Qin, CHEN Ke (Department of Medicine, Cardiovascular Research Division, Nanjing Railway Medical College, Nanjing 210009, China)

Abstract Twenty-seven cases of congestive heart failure (CHF) were treated with nifedipine (Nif) 20 mg po. Significant improvements in resting hemodynamics were found in 22 cases. The higher the basal systemic vascular resistance (SVR) and pulmonary artery end diastolic pressure (PAEDP) were, the greater the magnitudes of reduction found ($r=0.84$ and 0.77 , $P<0.01$, respectively). Exercise hemodynamic investigation showed that Nif led to a lowering of SVR, PAEDP and pulmonary vascular resistance (PVR), with increases in SV and concentration of 5-10 ng/ml, with a maximum being observed at the concentration of 20 ng/ml. No further vasodilation was found when the plasma concentration exceeded 20 ng/ml. No remarkable deviations from the normal ranges

of Nif pharmacokinetics were found in CHF patients. The plasma norepinephrine level decreased markedly 2 and 7h after Nif. Thus, it is concluded that oral Nif is beneficial in severe CHF patients having low cardiac output and high SVR.

Key words pharmacokinetics; pharmacodynamics; nifedipine; congestive heart failure; vascular resistance; norepinephrine

¹This paper has been accepted as a poster presentation at the 10th International Congress of Pharmacology. 1987 Aug. Sydney Australia

²Present address: Department of Medicine, 1st Affiliated Hospital of Fujian Medical College, Fuzhou 350005, China

提要 硝苯啶(Nif) 20 mg po 治疗 27 例心衰(CHF)病人, 药前周围血管阻力与肺动脉舒张末期压越高, 药后下降越明显。Nif 血浓度在 5-10 ng/ml 时就有明显扩血管作用, 超过 20 ng/ml 作用不继续增加。CHF 病人的 Nif 药物动力学参数在正常范围内, 用 Nif 后血浆去甲肾上腺素下降。上述结果表明 Nif 可用于重症低排高阻型 CHF 病人。

1987 年 7 月 28 日收稿 1988 年 11 月 9 日接受

¹ 本文在第 10 届国际药理学术会议 (1987 年 8 月悉尼) 展出, 摘要 p 655 A.

² 现在: 福建医学院附属一院内科, 福州 350005, 中国

关键词 药物动力学; 药效学; 硝苯啶; 充血性心力衰竭; 血管阻力; 去甲肾上腺素

硝苯啶(nifedipine, Nif)广泛用于治疗高血压、心绞痛,疗效肯定,但对充血性心力衰竭(CHF)病人效果还有争论。大部分报告^(1,2)认为Nif对CHF有良好近期效果,个别报告恶化⁽³⁾。Elkayam⁽⁴⁾等认为约有20% CHF病人治疗后恶化,而且无法预知哪种情况会出现恶化。CHF对Nif的药物动力学影响,国内外尚未见报道。本文研究Nif在CHF时的药效学与药代动力学,目的在于了解Nif对CHF病人静息与运动血流动力学变化;分析基础状态血流动力学与疗效关系;血药浓度与临床疗效关系;以及Nif作为一种血管扩张剂是否有反射性交感神经紧张力增高的不良作用。

Methods

对象 CHF病人27例,男15例,女12例。年龄16-78 yr,平均 $59 \pm SD 16$ yr。冠心病20例,高血压性心脏病4例,扩张型心肌病3例。心功能按纽约心脏病学会(NYHA)分级,都属于Ⅲ-Ⅳ级,CHF诊断依据病史、体格检查、X线胸片、左心室收缩间期测定、2维超声心动图。全部病人都做Swan-Ganz导管,证实CHF。除6例因病情需要常规服用digoxin 0.25 mg qd外,其它病例在血流动力学检查前3 d停用所有强心、利尿、扩血管药物。

心导管术 用皮穿刺法按常规将Swan-Ganz导管置入肺动脉。在IM-1000型心脏监护仪(Gould, USA)上记录压力。用热稀释法测定心搏出量,取3次均值。用气囊袖带法汞柱血压计测量肱动脉血压。按肺动脉记录压力曲线搏动次数取得心率(HR)。其它计算参数为:心搏指数(CI)=心搏出量(CO)/体表面积($L \cdot \min^{-1} \cdot m^{-2}$),每搏指数(SVI)=SV/BSA(ml/m^2),体循环阻力(SVR)=平均动脉压-右房压/ $CO \times 80(N \cdot s \cdot cm^{-5})$;肺循环血管阻力

(PVR)=平均肺动脉压/ $CO \times 80(N \cdot s \cdot cm^{-5})$ 。

运动试验 病人平卧在EGM-11心脏功量仪(岳阳仪器仪表厂,湖南)上做卧位踏车运动,初始负荷为25 J/s,运动2 min后增至50 J/s,再运动2 min后结束,这一运动量模拟病人日常生活运动量。

试验方案 病人清晨空腹,静卧30 min后静脉取血,测定空白值Nif及空腹去甲肾上腺素(NE)值,行Swan-Ganz导管术后,30 min,待血流动力学基础状态稳定后,做卧位踏车试验,于4 min末,再测定一次血流动力学峰值。po Nif 20 mg后1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36 h从肘静脉避光采血2.5 ml测定血浆Nif含量,药后2及7 h,分别采血5 ml,测定血浆NE含量;药后1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 h,重复测定静态血流动力学参数。药后4 h再次复查等量负荷的运动试验前后的血流动力学参数。

健康志愿者10名,男性,平均年龄 25 ± 2 yr,既往无心、肝、肾及胃肠道疾患。体格检查无异常发现。3个月内无服药史。Nif药物动力学测定5名,NE动态变化测定10名。方案与上述CHF病人同。

血浆Nif测定 用反相高效液相色谱法⁽⁵⁾。仪器为Shimadzu LC-4 A紫外线可变波长检测器(Schimadzu SPD-2 AS)。测定Nif灵敏度为5 ng/ml,线性范围为5-400 ng/ml,回收率为 $97 \pm 8\%$,批内变异7%。

血浆NE测定 用LC-304高效液相色谱仪(BAS, USA), LC-4 B安培型电化学检测器,内标法⁽⁶⁾,测定NE灵敏度为25 ng/ml,线性范围为25-1500 pg/ml,批内变异8%,批间变异15%,回收率72%。

统计学处理 每个病人po Nif前后静态血流动力学改变用配对t试验。运动血流动力学参数,药物效应(基础状态与服药后运动)共4次观察值,用2种因素交互作用的 2×2 析因试验。血流动力学参数相互关系用直线相关与回归分析。

测得血药浓度数据在半对数纸上做图。符合血管外给药、开放式单房室模型,然后以非线性最小二乘方法,用电子计算机药动学程序(PKBP-NI Program Package, General Hospital of Arm Force)按照下列方程进行拟合

$$C = A[e^{-K(T-T_{lag})} - e^{-K_a(T-T_{lag})}]$$

分别求得各项药动学参数,与正常人比较用 t 检验。

Results

静态血流动力学 用药后,22例病人血流动力学参数明显改善。服药后2h,HR无变化,平均动脉压(MBP)从 14 ± 8 降至 12 ± 2 kPa (-14.4%),持续4h,以后逐渐回升。肺动脉舒张末期压(PAEDP)从 3 ± 1 降至 2 ± 1 kPa (-28%),以后持续下降,以用药后5h降到最低(-40%)。体循环阻力(SVR)从 0.019 ± 0.005 降到 0.014 ± 0.004 N·s·cm⁻⁵ (-28%)。心搏指数(CI)明显增加,从 2.6 ± 0.8 增加到 3.2 ± 0.8 L/(min·m²)(+23%)。直到用药后7h,CI仍有明显增加(23%)(Tab 1)。

研究用药效果与基础状态血流动力学结果表明:Nif疗效最明显往往发生在病情较重的病例。基础状态SVR与服Nif后减少的SVR

显著相关($r = 0.84, P < 0.01$, Fig 1)。基础状态的PAEDP与服Nif后减少的PAEDP幅度显著相关($r = 0.77, P < 0.01$, Fig 2)。基础状态CI与服Nif后增加的CI幅度中度负相关($r = -0.51, P < 0.01$)。Nif通过降低后负荷增加心搏出量。SVR减少值与CI增加值呈中度负相关($r = -0.59, P < 0.01$)。

比较血药浓度与血流动力学可见:服药后1h,血药浓度还很低时(8 ng/ml),病人就开始出现明显的扩血管效应,SVR减少10%。服药后第2h,血药浓度值增到20 ng/ml左右,血管扩张效应达到最大(SVR-28%, MBP-14.4%),药后3h,血药浓度增到27 ng/ml,SVR并不继续下降,MBP也没有变化(Fig 3)。

27例中1例用药后血流动力学参数无变化;4例恶化,其中仅1例基础SVR增高,与改善的22例相比较,其中18例SVR增高(81%, $P < 0.01$)。其他基础参数CI,PAEDP改善组与恶化组无区别。

恶化4例病人,2例CI减少(平均减少 0.4 L·min⁻¹·m⁻²)。3例PAEDP增高(平均增加0.6 kPa)。恶化4例病人无明显临床症状改变。

Tab 1. Effect of nifedipine on resting hemodynamic in chronic heart failure. $n = 27, \bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs baseline.

Time (h)	HR (bpm)	mBP (kPa)	PAEDP (kPa)	CO (L/min)	CI (L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SV (ml)	SVI (ml/m ²)	SVR (N·s·cm ⁻⁵)	PVR (N·s·cm ⁻⁵)
Baseline	94 ± 19	13.6 ± 2.5	3.3 ± 0.9	4.4 ± 1.2	2.6 ± 0.8	47 ± 13	29 ± 9	0.019 ± 0.005	0.006 ± 0.003
After po nifedipine 20 mg									
1	93 ± 17	12.2 ± 2.1	2.6 ± 0.9	4.8 ± 1.2	2.9 ± 0.7	54 ± 17	33 ± 10	0.016 ± 0.005	0.005 ± 0.003
2	93 ± 18	11.8 ± 1.8	2.4 ± 0.8	5.4 ± 1.3	3.2 ± 0.8	59 ± 16	36 ± 10	0.014 ± 0.004	0.004 ± 0.002
3	92 ± 19	12.2 ± 2.0	2.0 ± 0.8	5.2 ± 1.1	3.2 ± 0.7	58 ± 14	36 ± 9	0.015 ± 0.004	0.004 ± 0.002
4	94 ± 20	11.8 ± 1.8	2.5 ± 0.9	4.9 ± 1.2	2.9 ± 0.7	52 ± 16	32 ± 11	0.016 ± 0.005	0.005 ± 0.003
5	91 ± 22	12.2 ± 2.2	2.0 ± 0.6	5.0 ± 1.3	3.1 ± 0.8	58 ± 19	35 ± 11	0.016 ± 0.004	0.004 ± 0.002
6	93 ± 19	12.1 ± 2.4	2.0 ± 0.9	5.5 ± 1.0	3.4 ± 0.6	63 ± 18	39 ± 10	0.013 ± 0.002	0.003 ± 0.001
7	90 ± 17	12.8 ± 2.1	2.4 ± 0.6	5.3 ± 1.1	3.2 ± 0.8	59 ± 13	36 ± 9	0.015 ± 0.002	0.004 ± 0.001

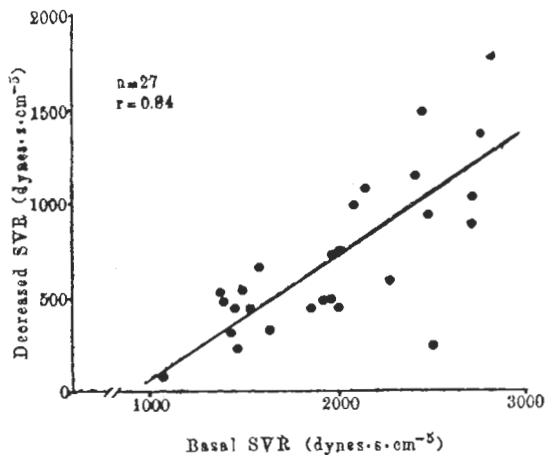


Fig 1. Relationship between the basal systemic vascular resistance (SVR) and the change in SVR induced by po nifedipine 20 mg to 27 patients with congestive heart failure.

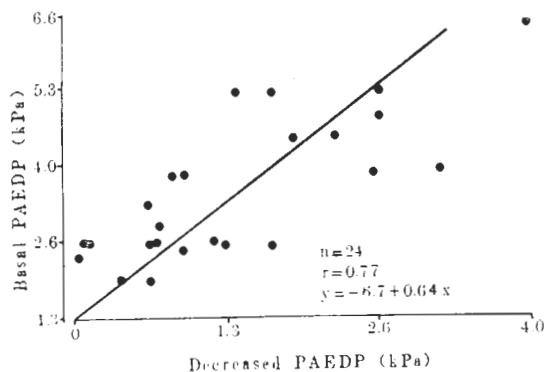


Fig 2. Relationship between the basal pulmonary end diastolic pressure (PAEDP) and the change in PAEDP induced by po nifedipine 20 mg to 24 patients (excluding the patients with elevated PAEDP after nifedipine) with congestive heart failure.

运动血流动力学变化 CHF病人运动使HR增加(99 ± 27 增到 116 ± 26 bpm, $P < 0.01$), MBP增加(14.4 ± 2.6 增到 15.3 ± 2.8 kPa, $P < 0.01$), PAEDP明显增加(3.2 ± 1.1 增到 4.1 ± 1.1 kPa, $P < 0.01$). SVR下降(0.019 ± 0.005 降至 0.014 ± 0.004 N·s·cm⁻⁵, $P < 0.01$). CI增加(2.8 ± 1.1 增到 3.9 ± 1.2 L·min⁻¹·m⁻², $P < 0.01$). Nif明显改善病人运动后血流动力学, 析因试验表明: Nif使运动后

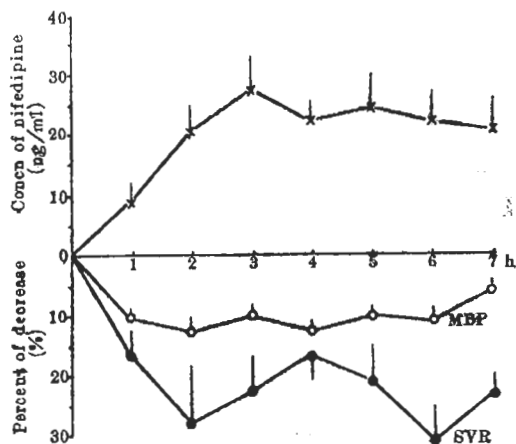


Fig 3. Correlation between nifedipine plasma concentration and the decrease of systemic vascular resistance and mean blood pressure.

PAEDP, SVR, PVR明显下降($P < 0.01$). SV及SVI增加($P < 0.05$). 左心室做功曲线向左上方移动, 提示后负荷减轻后, 心功能改善(Tab 2).

药代动力学变化 Tab 3示12例CHF病人与5例健康人各时间的血药浓度经计算机药动学程序按方程拟合后, 所求出的两组药动学参数比较, 可见: CHF病人与健康人之间各参数无明显差别(Tab 3).

如以两组实测的血药浓度-时间曲线相比较(Fig 4), 可见健康人在服药后3h血药浓度达最高峰, 以后徐徐下降, 到服药后36h血内已不可测知. 个体差异甚大, 如以3h血药浓度为例, 范围为19-45 ng/ml, 健康人个体差异可达2.5倍, CHF病人个体差异更大, 范围为9-52 ng/ml, 个体差别可达5倍, 由于正常人AUC变异就很大, CHF病人AUC也不超过这一范围.

血浆NE浓度变化 10名正常人在服Nif前及药后2, 7h, 血浆NE含量分别为 106 ± 30 , 111 ± 55 , 98 ± 53 pg/ml. 用药后NE无变化($P > 0.05$). 12例CHF病人药前血浆NE明显增高, 可达 738 ± 361 pg/ml, 用药后2h降为 506 ± 147 pg/ml ($P < 0.05$). 7h仍维持较低水平为 538 ± 153 pg/ml ($P < 0.05$),

Tab 2. Effect of nifedipine on exercise hemodynamics in patients with congestive heart failure. $n=9$, $\bar{x}\pm SD$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs baseline. † $P>0.05$, †† $P<0.05$, ††† $P<0.01$ vs baseline exercise.

Parameter	Baseline	Baseline exercise	Nifedipine	Nifedipine exercise
HR (bpm)	99±27	116±26***	95±24	117±25†
mBP (kPa)	14.4±2.6	15.3±2.8***	11.8±1.8	14.4±1.8†††
PAEDP (kPa)	3.2±1.1	4.1±1.1***	2.3±0.9	3.8±1.3†††
CO (L/min)	4.8±1.7	6.6±1.8***	4.9±1.1	7.4±1.7†
CI (L/min·m ²)	2.8±1.1	3.9±1.2***	2.9±0.6	4.4±1.0†
SV (ml)	48±12	57±17***	55±17	67±15††
SVI (ml/m ²)	28±7	34±10***	33±10	40±9††
SVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.020±0.005	0.014±0.004***	0.015±0.004	0.012±0.003†††
PVR (N·s·cm ⁻⁵)	0.006±0.002	0.006±0.002*	0.004±0.001	0.004±0.001†††

Tab 3. Comparison of nifedipine pharmacokinetics between normal volunteers and patients of congestive heart failure $\bar{x}\pm SD$. * $P>0.05$ vs volunteers.

Parameter	Volunteers (n=5)	Patients (n=12)
AUC(ng·h/ml)	378±185	353±217*
$T_{1/2}$ (h)	3.9±1.6	3.5±2.6*
T_{max} (h)	4.4±1.2	3.2±0.8*
C_{max} (ng/ml)	32±6	31±6*
$T_{1/2\beta}$ (h)	0.8±0.7	0.7±0.4*

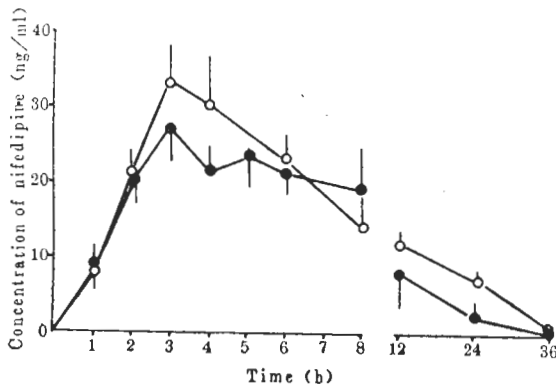


Fig 4. Plasma nifedipine concentration after po nifedipine 20 mg in normal volunteers ($n=10$, ○) and the patients of congestive heart failure ($n=12$, ●).

Discussion

我们首先在国内建立了高效液相色谱紫外

线检测血内 Nif 浓度的方法, 方法简便, 结果稳定。但在实际工作中发现 Nif 在 5-10 ng/ml 时, 就有扩血管作用。本法灵敏度为 5 ng/ml, 似嫌略低。本实验室正在用电化学检测法测定, 以求进一步提高灵敏度。

本文未能观察到 CHF 可能引起的药物代谢的变化⁽⁷⁾, 主要原因可能是正常人 Nif 药物代谢的个体差异较大。Kleinblosem⁽⁸⁾ 等报告 53 例健康人结果, AUC 从 100 ng·h/ml 到 800 ng·h/ml 不等。本文观察 CHF 病人 AUC 范围与健康人多有重叠。Nif 代谢的多形性曾被认为可能与遗传基因有关。文献上报告高血压、冠心病、肾功能衰竭等各种病人 Nif 药代动力学与健康人亦无差异, 原因可能也与 Nif 代谢的多形性有关。

学者们对 Nif 治疗 CHF 顾虑最大的是 Ca²⁺ 拮抗剂的负性肌力作用。除了在离体乳头状肌已证明 Nif 有抑制肌肉收缩的作用外, Fifer⁽⁹⁾ 用头端带压力计导管置入左心腔, 证明口服 Nif 使 LV dP/dt 下降。冠脉注射 Nif 后, 除了有直接扩冠作用外, 还使冠状窦血氧增高, 左室舒张末期压增高, 收缩压下降等。在临床上, 只有很高的血药浓度(10 μg/ml) 时可表现明显的低血压⁽¹⁰⁾。本研究观察了无论健康人还有 CHF 病人, 血药浓度在上述剂量 1/500 时, 就有明显的周围血管阻力下降, 由于心搏指数

增加(+23%), MBP 下降仅-14.4%。在此,关键是基础状态的 SVR。本文证明 SVR 明显增高的病人,用 Nif 后,心脏后负荷减轻,使 CI 增加的作用超过了 Nif 的负性肌力作用。基础 SVR 不高的病人, Nif 使 SVR 下降不明显,心肌受 Nif 的负性肌力作用,表现出血流动力学恶化,因此选择低排高阻型 CHF 病人,便成为提高 Nif 疗效的关键。

References

- 1 Magorien RD, Leier CV, Kolibash AJ, Bar-bush TJ, Unverferth DV. Beneficial effects of nifedipine on rest and exercise myocardial energetics in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 70 : 884
- 2 Leier CV, Patrick TJ, Hermiller J, et al. Effects on resting and exercise hemodynamics and regional blood flow. *Am Heart J* 1984; 108 : 1461
- 3 Brooks N, Cattell M, Pidgeon J, Balcon R. Unpredictable response to nifedipine in severe cardiac failure. *Br Med J* 1980; 281 : 1324
- 4 Elkayam U, Weber L, McKay CM, Rahimto-ola S. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56 : 550
- 5 Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Van De Linde JA, Voogd PJ, Briemer DD. Nifedipine: Kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35 : 742
- 6 Kissinger PT, Bruntlett CS, Shoup RE. Neurochemical applications of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci* 1981; 28 : 455
- 7 Woosley RL, Echt DS, Roden DM. Effects of congestive heart failure on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1986; 57 : 25B
- 8 Kleinbloesem CH, Van Brummelen P, Faber H, Danhof M, Vermeulen NPE, Breimer DD. Variability in nifedipine pharmacokinetics and dynamics: A new oxidation polymorphism in man. *Biochem Pharmacol* 1984; 33 : 3721
- 9 Fifer AM, Colucci WS, Lorell BH, Jaski BE, Barry WH. Inotropic, vascular and neuroendocrine effects of nifedipine in heart failure: Comparison with nitroprusside. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 : 731
- 10 Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II. Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann Intern Med* 1980; 93 : 886
- 11 Charlap S, Frishman WH. Nifedipine in heart failure. *Int J Cardiol* 1984; 6 : 665