

# 异波帕胺与哇巴因的正性肌力作用的动力学比较

黄 珺, 戴 茵, 仇怡堂, 洪 旭, 黄嘉梓, 于 锋, 戴德哉 (中国药科大学药理研究室, 南京 210009, 中国)

(12)

## Comparison between kinetics of positive inotropism of ibopamine and ouabain

HUANG Jun, DAI Yin, QIU Yi-Tang, HONG Xu, HUANG Jia-Zi, YU Feng, DAI De-Zai (Research Division of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**KEY WORDS** ibopamine; ouabain; pharmacokinetics; cardiotonic agents; papillary muscles; myocardial contraction

**AIM:** To compare the kinetics of positive inotropism between ibopamine (Ibo) and ouabain (Oua). **METHODS:** The isolated right papillary muscle of cat was used to assess the positive inotropic effects by cumulative concentrations of Ibo and Oua. The maximal effects was recognized as the contraction just before the appearance of spontaneous contraction. A Hill equation was developed by using  $\lg [E/(E_{max}-E)]$  vs  $\lg C$ . **RESULTS:** The *S* value of Ibo was smaller than that of Oua, causing  $C_{95}/C_5$  (ratio of concentrations producing 95%/5% of  $E_{max}$ ) of Ibo (264) elevenfold as large as Oua (22.9). Comparing with Oua, concentrations of Ibo initiating effects were lower, the slope was smaller, and higher concentrations were required for producing maximal effect. During drug concentration declining, the effect-concentration curve of Ibo showed a counter-hysteresis loop, more remarkable than Oua. **CONCLUSION:** The changes in positive inotropism of Ibo against drug concentrations were less than those of Oua.

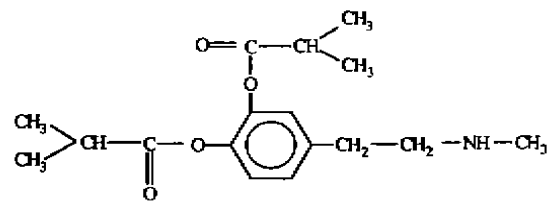
**关键词** 异波帕胺; 哇巴因; 药物动力学; 强心剂; 乳头状肌; 心肌收缩

R972.1

**目的:** 比较异波帕胺(Ibo)与哇巴因(Oua)正性肌力作用药效的动力学。 **方法:** 以离体猫右心室乳头状肌递增药浓观察正肌效应。最大反应是药物递增到发生自发收缩前的反应。以  $\lg [E/E_{max}-$

$E]$ 对  $\lg C$  得 Hill 方程。 **结果:** Hill 方程中 *S* 值: Ibo 及 Oua 分别为 1.16 与 1.97, Ibo 的 *S* 值小于 Oua, 使  $C_{95}/C_5$  (产生 95% 及 5% 最大药效的药浓) Ibo (264) 是 Oua (22.9) 的 11 倍。与 Oua 相比: Ibo 起效浓度低, 斜率小及最大药效的浓度高。药浓下降时, Ibo 的药效-药浓曲线呈现逆时针滞后滞, 比 Oua 更明显。 **结论:** 在药浓增加及下降时, Ibo 的正肌效应的变化比 Oua 为小。

药物效应与浓度呈相关性, 药效亦具有动力学的过程及其特征<sup>(1,2)</sup>。药效与血浓既相关, 但又往往不呈平行关系<sup>(3,4)</sup>。药物浓度所引起的药效反应, 作者曾概括为两种动力学的模式: 渐进式及跳跃式。异波帕胺(Ibo)是多巴胺衍生物, 口服有效的新型强心药<sup>(5,6)</sup>。临床研究证明它有效地增强充血性心力衰竭的心功能, 而它的药效动力学特征未见报道。本文比较两种抗心衰药异波帕胺(Ibo)和哇巴因(Oua)的正性肌力作用与药物浓度的关系, 分析其药效动力学的特征。



Ibopamine

## MATERIALS AND METHODS

**药物** Ibo 为江苏连云港制药厂合成; Oua 为 Sigma 产品。 **营养液** (mmol·L<sup>-1</sup>): NaCl 120, NaHCO<sub>3</sub> 25, KCl 4.6, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 2.4, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.6, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 0.6, 葡萄糖 5。

**仪器** DSC-FG-1 浮置隔离多用数字刺激器, 南京电生理仪器厂产品; 张力换能器, 上海医科大学产品。台式平衡记录仪, 上海大华仪器厂产品。

**猫右心室乳头状肌张力描记** 猫, ♀♂兼用, 体重 1.8±0.4 kg。将乳头状肌置于含 20 mL 营养液 (32±0.5℃) 浴皿中, 通纯 O<sub>2</sub>。静息张力 0.8 g。电击波宽 5 ms, 频率 1 Hz, 电压强度为阈刺激强度的 1.2 倍。稳定 0.5 h 后, 累计加药, 至发生自发收缩前的反应, 为最大反应 ( $E_{max}$ )。药效以  $E/E_{max}$  表示。

**药效动力学分析** 药效与药物浓度的关系, 以 Hill 方程表达<sup>(4)</sup>:

$$E = E_{\max} \cdot C^S / (C^S + C_{50}^S) \quad (1)$$

其中:  $E$  为药效,  $C$  为血药浓度,  $S$  为直线的斜率,  $C_{50}$  为产生 50% 药效的药物浓度

以  $\lg [E / (E_{\max} - E)]$  对  $\lg C$  作图, 可得到一条直线。

$$\lg [E / (E_{\max} - E)] = S \lg C + \lg Q \quad (2)$$

$S$  为直线的斜率,  $\lg Q$  为该直线与纵坐标 ( $\lg [E / (E_{\max} - E)]$ ) 的截距。

由 (2) 式可分别得到产生 95%, 50%, 5% 药效的药物浓度  $C_{95}$ ,  $C_{50}$ ,  $C_5$  等。

药物的药效动力学主要参数  $S$  值亦可由药物的两种浓度比值得到:

$$S = \lg 361 / \lg (C_{95} / C_5), \text{ 或 } S = \lg 81 / \lg (C_{95} / C_{10}),$$

$$\text{或 } S = \lg 16 / \lg (C_{80} / C_{20}), \text{ 或 } S = \lg 19 / \lg (C_{95} / C_{50}) \quad (3)$$

将药物浓度  $C$  以  $C_{50}$  的  $N$  倍表示 ( $C = NC_{50}$ ) 代入 (1) 式, 并设  $E_{\max} = 1$ , 则 (1) 式可转化为

$$E = (NC_{50})^S / [(NC_{50})^S + C_{50}^S] = N^S / (N^S + 1) \quad (4)$$

(4) 式表示药效与药物浓度的关系, 除取决于  $C_{50}$  的倍数  $N$  外, 尚与  $S$  值有关。将 (4) 式转化为下式可方便地计算某一药浓时的  $E$ ,  $S$  与  $N$  值:

$$\lg [E / (1 - E)] = S \lg N$$

血药浓度下降, 药效降低的动力学受  $S$  值影响。假设血药浓度下降前药效为 90%, 横坐标时间单位为  $T_{1/2}$ , 比较 Ibo 及 Oua 的药效动力学与血浓曲线 (PK) 关系。  $E = 90\%$ , 将  $S$  值代入 (4) 式, 求得 Ibo 及 Oua 的  $N$  值各为 6.65 及 3.05。再将药物浓度的  $N$  值相应减半为  $N/2$ ,  $N/4$ ,  $N/8 \dots$  时, PK 按  $T_{1/2}$  下降, Ibo 及 Oua 在各个相应药物浓度得到的  $E/E_{\max}$  值绘制曲线。当血药浓度下降, 药效滞留在上, 称为逆时针滞后环 (counter-clockwise hysteresis loop)。若药效消失先于 PK, 药效曲线在 PK 之下, 谓顺时针滞后环。

## RESULTS AND DISCUSSION

**Ibo 与 Oua 的正性肌力作用** Ibo 与 Oua 的各种浓度, 对乳头状肌均呈剂量依赖的正性肌力效应, 结果表明, Ibo 的起效浓度低于 Oua, 而最大药效浓度却高于 Oua (Tab 1)。

**Ibo 与 Oua 的药效动力学分析** 药效结果用 (2) 式及 (3) 式求得 Ibo 的  $C_{95}$ ,  $C_5$ ,  $C_{50}$  及  $S$  值为  $2500 \pm 1200$ ,  $17 \pm 15$ ,  $190 \pm 120 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $1.16 \pm 0.22$ , Oua 的为  $700 \pm 300$ ,  $30 \pm 15$ ,  $140 \pm 70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $2.0 \pm 0.3$ 。虽 Ibo 与 Oua 的  $C_{50}$  相近, 但  $C_{95}/C_5$  按照算得的  $S$  值, Oua 为 23 倍, 而 Ibo 为 264 倍, Ibo 的  $S$  值  $<$  Oua ( $P < 0.01$ )。Ibo 与 Oua 的 Hill 方程分别为  $E = C^{1.16} / (C^{1.16} + 1.90^{1.16})$  和  $E = C^{2.0} / (C^{2.0} + 1.4^{2.0})$  (Tab 2),

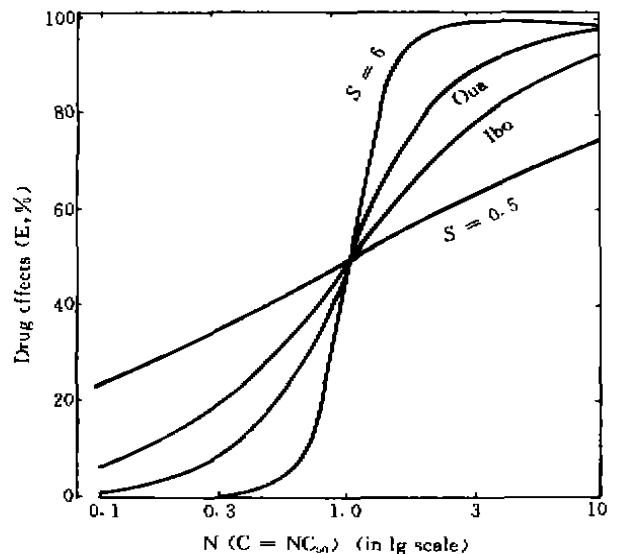
**Tab 1. Positive inotropic effects ( $E/E_{\max}$ ) of ibopamine and ouabain on cat papillary muscle.  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ .**

Conc ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	Ibopamine	Ouabain
0.0316	0.08 $\pm$ 0.07	—
0.100	0.14 $\pm$ 0.10	0.13 $\pm$ 0.11
0.178	—	0.20 $\pm$ 0.13
0.316	0.20 $\pm$ 0.13	0.30 $\pm$ 0.12
0.56	—	0.42 $\pm$ 0.09
1.00	0.26 $\pm$ 0.12	0.60 $\pm$ 0.12
1.78	—	0.83 $\pm$ 0.04
3.16	0.49 $\pm$ 0.13	—
10.00	0.86 $\pm$ 0.01	—

**Tab 2. Positive inotropic effects of ibopamine and ouabain.  $n=8$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \* $P < 0.01$  vs Oua.**

Groups	$C_{95}/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$C_5/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$C_{50}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$C_{95}/C_5$	$S$
Ibo	2.5 $\pm$ 1.2	17 $\pm$ 15	190 $\pm$ 120	260 $\pm$ 200	1.16 $\pm$ 0.22*
Oua	0.7 $\pm$ 0.3	30 $\pm$ 15	140 $\pm$ 70	23 $\pm$ 9	2.0 $\pm$ 0.3

以药效  $E$  对  $\lg N$  作图 (Fig 1), Ibo 的  $S$  值小, 起效早, 随后的药效上升却缓慢,  $N$  值为 0.3, Ibo 的药效为 20%, Oua 为 9%。当  $N$  值为 1 (即  $C = C_{50}$ ), 二者均为 50%。药浓超过  $C_{50}$  时, Oua 的药效上升快,  $N=3$  时, Ibo 药效为 78%, 而 Oua 已接近 90%。



**Fig 1. Drug responses against  $N$  (concentration ratio,  $N = C/C_{50}$ ). Ibo:  $E = C^{1.16} / (C^{1.16} + 1.90^{1.16})$ . Oua:  $E = C^{2.0} / (C^{2.0} + 1.4^{2.0})$ . Two other  $E-C$  tracings are produced by substituting  $S=0.5$  and  $S=6$  into the equation (4), showing the influence of  $S$  value on kinetics of drug effects.**

为了显示药物浓度上升时,  $S$  值明显地影响药效学的动力学特征. Fig 1中, 我们根据(4)式还画出了  $S=6$ 及  $S=0.5$  的药效动力学曲线.  $S < 2$ , 药效呈渐进型发展.  $S > 4$  药效呈跳跃型. Ibo 与 Oua 虽同属渐进型动力学特征, 而 Oua 已接近临界, 显示起效的药浓度较高. 而  $E_5 - E_{95}$  的斜率较陡, 达到最大药效的浓度又较低.

药物浓度下降时, 以药效  $E$  对药动学的  $T_{1/2}$  作图, 得 Fig 2. 药浓从  $C_{95}$  下降经 2 个  $T_{1/2}$ , Ibo 的  $E$  为 64 %, Oua 已降至 37 %. 经 5 个  $T_{1/2}$  后, 药浓已降至 3 %. Oua 的药效小于 1 %, 而 Ibo 仍有 14 %. Ibo 的药效下降滞后于药浓, 再由

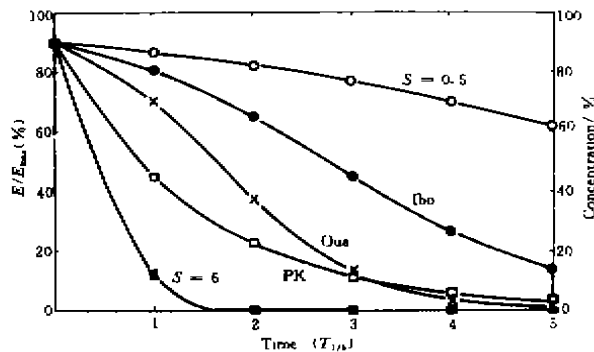


Fig 2. Decline in drug responses vs concentrations (from right to left) affected by  $S$  value. PK is the tracing of drug concentration. The decline begins at  $C_{95}$  and  $N$  is calculated from equation (4). The time unit:  $1 T_{1/2} = N/2$ ,  $2 T_{1/2} = N/4$ ,  $3 T_{1/2} = N/8$ ,  $4 T_{1/2} = N/16$ , and  $5 T_{1/2} = N/32$ . There is a counter-clockwise hysteresis loop of Ibo ( $S = 1.16$ ) vs PK, because of its small  $S$  value. Two other drawings are presented with  $S = 0.5$  and  $S = 6$ , showing that  $S$  value exerts an influence on the decline of drug effects against concentrations.

(4)式画出  $S=0.5$ 及  $S=6$  的药效下降曲线, 以显示  $S$  值对药效下降曲线的影响.  $S$  值小, 药效滞后现象明显.  $S$  值大, 药效超前下降.  $S$  值对药效动力

学的影响称为药效的动力学<sup>(7)</sup>.

**Ibo 的潜在致心律失常性** 当正性肌力作用达 80 % 以上时, Ibo 使 4/8 猫发生乳头状肌的自律性收缩, 药浓为  $26 \pm 11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 浓度系数  $N = 140$ . 而 Oua 组仅见 1/8 猫, 药浓为  $3.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $N = 23$ . 临床资料表明 Ibo 的致心律失常性与地高辛补钾组无明显差别<sup>(16,17)</sup>.

## REFERENCES

- Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship; Clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 1981; 6: 429-53.
- Dai DZ, Lu WG, Zheng LY, Dai Y, Qiu YT, Wang GJ. Pharmacodynamics of propranolol inhibiting heart rate in relation to plasma levels. Chin J Clin Pharmacol 1987; 3: 87-94.
- Tfelt-Hansen P, Paalzow L. Intramuscular ergotamine; Plasma levels and dynamic activity. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 29-35.
- Paalzow L, Paalzow GHM, Tfelt-Hansen P. Variability in bioavailability; Concentration versus effect. In: Rowland M, editor. Variability in drug therapy. description, estimation and control. New York: Raven Press, 1985; 167-82.
- Avanzini Z, Bellogini GC, Brusoni B, Ciampini N, Dei CL, Gazzola U, et al. Monitored long-term treatment with Ibopamine in patients suffering from severe congestive heart failure. Arzneimittelforschung 1986; 36: 394-7.
- Sher D, Ferrari V. Ibopamine post-marketing surveillance. First report from a parallel-cohorts survey ongoing since April 1st, 1985. Arzneimittelforschung 1987; 37: 873-4.
- Sun RY. The basic theory for pharmacodynamics and dose-responses relationship. In: Li JT, editor. Clinical pharmacology. Beijing: People's Health Press, 1991; 173-4.
- Ciampini N, Massacci C, Capestro F, Fratadocchi GB, Mucchiani R, Ruga O, et al. The diisobutyril ester of N-methyldopamine, Ibopamine; Evaluation of electrophysiological properties and arrhythmogenicity studies. Arzneimittelforschung 1986; 36: 363-6.