

普萘洛尔与粉防己碱合用抗心律失常作用¹

姜建石、张才丽 (天津医学院药理教研室, 天津 300070)

提要 本文从药效和药物动力学两方面分析普萘洛尔(Pro)、粉防己碱(Tet)合用对抗肾上腺素所致兔心律失常的作用。两药小剂量合用明显推迟室性心律失常(VA)发作时间和缩短持续时间,减少室速(VT)发生,同时Tet对Pro的血药浓度、药物动力学参数及血浆蛋白结合率(b_p)无显著影响。

关键词 普萘洛尔; 粉防己碱; 肾上腺素; 心律失常; 药物动力学; 蛋白结合

β 受体阻断剂普萘洛尔(propranolol, Pro)能对抗多种实验性心律失常,临床上多用于治疗由儿茶酚胺含量增多所致的快速型心律失

常。但某些类型的心律失常单用Pro时效果不佳,若与其他药物合用可增强疗效,减轻不良反应⁽¹⁾。粉防己碱(tetrandrine, Tet)有抗实验性心律失常的作用⁽²⁾,并与 Ca^{2+} 的拮抗作用有关。本文报告Pro与Tet合用对抗实验性心律失常的作用及其药物动力学参数。

材 料

肝素钠(成都肉联生化制药厂); 盐酸肾上腺素(天津和平制药厂); 盐酸普萘洛尔(北京第二制药厂); 粉防己碱(浙江金华制药厂)。

HB-1 A心电图机(石家庄医用电子仪器厂); 透析袋(西德Thomapor); RF-510荧光分光光度计(日本Shimadzu); LBC-220电子

1987年3月10日收稿 1988年4月23日接受

¹本文是中国科学院科学基金资助的课题 No184

1986年11月在中国药理学会全国第三届心血管药理学学术会议分组会上宣读(西安)。

计算机(日本 General)。

方法和结果

Pro 与 Tet 抗肾上腺素所致心律失常作用

兔 30 只, 体重 $2.4 \pm \text{SD } 0.3 \text{ kg}$, ♀♂兼用, 随机分为 5 组。清醒状态下仰缚于手术台上, 描记 II 导 ECG。iv 0.1% 肾上腺素 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$, 1-2 s 内给毕, 每 10 s 记录 ECG 一次。记录室性心律失常(VA)发作时间和持续时间。5 min 内未出现 VA 者予以淘汰。待恢复正常心律 30 min 后再进行对抗实验。以生理盐水(NS)配制成 0.1% 普萘洛尔溶液和 1.5% 粉防己碱溶液, iv 1 ml/min。给药顺序如下: 对照组: NS; 粉防己碱组: Tet + NS; 普萘洛尔组: NS + Pro; 半量合用组: $1/2 \text{ Tet} + 1/2 \text{ Pro}$ ($1.5 + 0.1 \text{ mg}/\text{kg}$); 全量合用组: Tet + Pro ($3 + 0.2 \text{ mg}/\text{kg}$)。分别记录给药前后 3 min 时的 ECG, 4 min 时重复 iv 肾上腺素一次。同前记录时间和观察指标, 结果见表 1。与对照组比较, Tet 可缩短 VA 持续时间($p < 0.05$)但不能推迟 VA 发作时间; Pro 能推迟 VA 发作时间及缩短持续时间($p < 0.05$); 两药半量和全量合用后其作用增强($p < 0.05$; $p < 0.01$)。另外抗 VT 发生的结果对照组为 6/6; Tet 组: 5/6; Pro 组: 3/6; 半量和全量合用组均为 0/6, 与对照组比较差异非常显著($p < 0.01$); 与单用药组比较两药半量合用后出现相加作用($p > 0.05$)而全量合用后出现增强作用($p < 0.01$)。

Pro 药物动力学 兔 10 只, 体重 $2.3 \pm 0.3 \text{ kg}$, ♀♂不拘, 随机分为 Pro 组和 Tet + Pro 组, 各组给药剂量和顺序同前。分别于给药前及后 0, 5, 15, 30, 60, 120 和 180 min 由对侧耳静脉取血。采用荧光光谱法(另文发表)测定 Pro 血浓度。数据经电子计算机处理, 得出血药浓度时间曲线方程及药物动力学参数。结果见图 1, 表 2。Pro 的血浓度时间曲线呈双相, 基本符合二房室开放模型, 曲线方程式 $C = 41 e^{-0.37t} + 12 e^{-0.015t}$ 。Tet + Pro 组所得 Pro 的血浓度、药时曲线和药物动力学参数与 Pro

Tab 1. Time of onset and duration of ventricular arrhythmias (VA) induced by epinephrine ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$) after iv tetrandrine (Tet), propranolol (Pro) alone or combined in rabbits. $n = 6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs NS. ††† $p < 0.01$ vs Tet + Pro

Drug	mg/kg	Time of VA (s)	
		Onset	Duration
NS	—	17.7 ± 2.3	196 ± 33
Tet	3	$20 \pm 14^{\dagger\dagger\dagger}$	$134 \pm 20^{**\dagger\dagger\dagger}$
Pro	0.2	$30 \pm 8^{**\dagger\dagger\dagger}$	$116 \pm 41^{**\dagger\dagger\dagger}$
Tet + Pro	$3 + 0.2$	$106 \pm 42^{***}$	$19 \pm 8^{***}$
$1/2 \text{ Tet} + 1/2 \text{ Pro}$	$1.5 + 0.1$	$44 \pm 24^{***\dagger\dagger\dagger}$	$81 \pm 39^{***\dagger\dagger\dagger}$

3/6 without VA after iv Tet + Pro in Tet + Pro and $1/2 \text{ Tet} + 1/2 \text{ Pro}$ group.

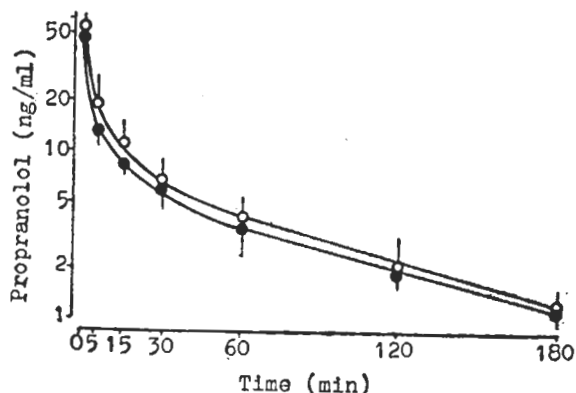


Fig 1. Concentrations of plasma propranolol after iv propranolol $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ with (○) or without (●) tetrandrine $3 \text{ mg}/\text{kg}$. $n = 5$ rabbits, $\bar{x} \pm \text{SD}$

Tab 2. The pharmacokinetic parameters of Pro iv alone and combined with Tet in rabbits. $n = 5$, $\bar{x} \pm \text{SD}$

Parameters	Pro	Tet + Pro
AUC ng/(ml·min)	890 ± 220	740 ± 120
$t_{1/2\alpha}$ min	2.2 ± 1.1	1.6 ± 0.2
$K_{12} \text{ min}^{-1}$	0.23 ± 0.11	0.30 ± 0.06
$K_{21} \text{ min}^{-1}$	0.10 ± 0.04	0.104 ± 0.013
$V_1 \text{ L}/\text{kg}$	4.0 ± 0.9	4.4 ± 0.6
$V_2 \text{ L}/\text{kg}$	10 ± 4	12.6 ± 2.9
$V_d \text{ L}/\text{kg}$	16 ± 5	19 ± 3
$t_{1/2\beta}$ min	50 ± 16	50 ± 14
$K_{10} \text{ min}^{-1}$	0.061 ± 0.022	0.064 ± 0.019
Cl ml/(kg·min)	240 ± 66	280 ± 56

组比较 $p > 0.05$ 。

Pro 血浆蛋白结合 用平衡透析法⁽³⁾测定

兔 Pro 血浆蛋白结合率(b_p)透析液为磷酸盐缓冲液 0.02 mol/L, pH 7.4, 内含 NaCl 0.15 mol/L。透析袋长 7 cm, 周长 5 cm, 每袋内加肝素化兔空白血浆 2 ml, 袋外透析液为 10 ml。Tet + Pro 组袋外 Pro 浓度分别为 0, 25, 50, 100, 200 ng/ml, 同时加入 Tet, 浓度均为 45 ng/ml。Pro 组袋外 Pro 浓度同前并以等容量 NS 代 Tet。对照组以空白透析液代血浆。在 4℃ 下平衡 65 h 以上, 用 15% 磺基水杨酸试剂检查袋外有无蛋白漏出。分别吸取袋内外液各 1 ml, 测定方法同前。按下式计算:

$$b_p = (1 - [\text{袋外 Pro}] / [\text{袋内 Pro}]) \times 100\%$$

所得结果为 Pro 血浆浓度在 25-200 ng/ml 范围内, Pro 组的 b_p 平均为 $63 \pm 3\%$; Tet + Pro 组平均为 $64 \pm 4\%$, 说明 Tet 对 Pro 的 b_p 基本无影响。

讨 论

给猫 iv Pro 0.5 mg/kg 后 30 min, 一切活动正常。再 iv Tet 12.5 mg/kg 后立即出现大小便失禁、抽搐、呼吸急促和 活动减少等症 状⁽⁴⁾。提示两药对心血管系统的抑制作用彼此有加强。在本实验未观察到上述毒性反应, 可能与所用两药剂量较小有关。

麻醉狗 iv Tet 10 和 15 mg/kg 后 30-60 s 时, 心率分别减慢 14 和 17%; 15 min 时为 20 和 26%; 30 min 时为 20 和 23%⁽⁵⁾。本实验观察到 iv Tet 后 3 min 时心率较给药前略有增快。我们认为 Tet 可使外周阻力血管扩张而反射性地引起心率增快。这种反射性调节作用可被某些药物所影响, 如麻醉药可通过中枢抑制作用减弱该调节作用。另外, 与 Pro 合用后其 β 阻断效应也可使反射途径受阻。已有资料⁽⁶⁾表明, 此种情况已在清醒大鼠身上得到证明。

两药合用后抗心律失常作用明显增强, 其机理可能为 Pro 能竞争性阻断 β 受体, 降低心肌自律性, 延缓房室传导, 相对延长不应期。另一方面, Ca^{2+} 参与了从交感神经末梢释放

肾上腺素和去甲肾上腺素的兴奋-分泌偶联过程⁽⁷⁾。Tet 可能具有 Ca^{2+} 拮抗作用, 使交感神经功能减低, 因此共同使心肌电生理特性改变, 增强了疗效。至于 Tet 如何影响交感神经功能, 有待研究。近来有实验证明: 与 Tet 化学结构和作用相似的药物小檗胺能提高肾上腺素诱发心肌自律性的阈浓度⁽⁸⁾。反映了它有抑制异位节律的作用。它的这一作用以及延长心肌的功能性不应期可能是该类药物抗心律失常作用的原因之一。

由图 1 可见, 两药合用后 Pro 的血浓度略有降低, 但其疗效反而增强。其原因可能为: 1) Tet 具有促进 Pro 更多地分布于组织中, 提高靶细胞局部 Pro 的浓度。2) Tet 和 Pro 对肝门血管均有扩张作用, 加之心率减慢, 使得肝血流速度减慢, 肝对 Pro 的提取率增加, 因而 Pro 的血浓度降低

致谢 同济医科大学药理教研室方达超教授提供粉防己碱。

参 考 文 献

- 1 Stern S. Treatment and prevention of cardiac arrhythmias with propranolol and quinidine. *Br Heart J* 1971; 33 : 522
- 2 姚伟星、夏国瑾、韩虹、方达超、江明性。粉防己碱和维拉帕米对哇巴因在豚鼠的血流动力学的影响。中国药理学报 1986; 7 : 128
- 3 曾衍霖。药物代谢动力学。见: 徐叔云、卞如濂、陈修, 主编。药理实验方法学, 第 1 版。北京: 人民卫生出版社, 1982 : 441-6
- 4 武汉医学院药理教研室。汉防己甲素的毒性研究。武汉医学院学报 1976; (3) : 112
- 5 曾繁典、方达超、冷大毛、吕富华。汉防己甲素对左心室功能及外周血管的影响。药学学报 1982; 17 : 561
- 6 胡国新、胡燕、方达超、江明性。粉防己碱对清醒大鼠血液动力学的影响。中国药理学报 1987; 8 : 325
- 7 姚伟星、方达超、夏国瑾、曲玲、江明性。汉防己甲素对豚鼠心房的作用。武汉医学院学报 1981; 10 (3) : 81
- 8 李宁元、李文汉、李亦秀。盐酸小檗胺对豚鼠及人离体心肌的作用。中国药理学报 1986; 7 : 222

Effects of propranolol and tetrandrine in combination on epinephrine-induced arrhythmias in rabbits

LOU Jian-Shi, ZHANG Cai-Li

(Department of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin 300070)

ABSTRACT The effects of propranolol (Pro) and tetrandrine (Tet) combination on epinephrine-induced arrhythmias in conscious rabbits revealed that Pro (0.2 mg/kg iv), Tet (3 mg/kg iv), 1/2 Tet + 1/2 Pro, and Tet + Pro postponed the onset of ventricular arrhythmias induced by epinephrine (50 µg/kg iv) from 17.7 ± 2.3 to 30 ± 8 , 20 ± 14 , 44 ± 24 , 106 ± 42 s and reduced the duration of ventricular arrhythmias from 196 ± 33 to 116 ± 41 , 134 ± 20 , 81 ± 39 , and 19 ± 8 s, respectively. The results obtained by decreasing the number of ventricular tachycardias by the combination of Pro with Tet were superior to those when Pro and Tet were administrated separately. The plasma levels of Pro, determined by spectrofluorometry, showed a biphasic,

two-compartment open model for the concentration-time curves. The protein binding rate of Pro in rabbit plasma was $63 \pm 3\%$ determined by equilibrium dialysis at different concentrations. Tet in combination with Pro did not alter the concentration-time curves, pharmacokinetic parameters or binding rate of Pro. The results suggest that the combined effects of Pro and Tet on epinephrine-induced arrhythmias in rabbits are markedly increased, and that this may due to differences with respect to their respective pharmacodynamics and pharmacokinetics.

KEY WORDS propranolol; tetrandrine; epinephrine; arrhythmia; pharmacokinetics; protein binding