

(3);285-288.

[6] Seki N, Sugano S, Suzuki Y, *et al.* Isolation, tissue expression, and chromosomal assignment of human RGS5, a novel G-protein signalling regulator gene[J]. *J Hum Genet*, 1998,43(3):202-205.

[7] Panetta R, Gao Y, Magder S, *et al.* Regulators of G-protein signaling (RGS) 1 and 16 are induced in response to bacterial lipopolysaccharide and stimulate c-fos promoter expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999,259(3):550-556.

[8] Hepler J R. Emerging roles for RGS protein in cell signaling[J]. *TiPS*, 1999,20(9):376-382.

[9] Tamirisa P, Blumer K J, Muslin A J. RGS4 inhibits G-protein signaling in cardiomyocytes[J]. *Circulation*, 1999,99(3):441-447.

[10] Witherow D S, Wang Q, Levay K, *et al.* Complexes of the G protein subunit Gβ₅ with the regulators of G protein signaling RGS7 and RGS9. Characterization in native tissues and in transfected cells[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(32):24872-24880.

[11] Bhattacharyya R, Wedegaertner P B. Gα13 requires palmitoylation for plasma membrane localization, Rho-dependent signaling, and promotion of p115-RhoGEF membrane binding[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(20):14992-14999.

[12] 陈修,陈维洲,曾贵云.心血管药理学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1998.1-38.

[13] Ferrara N, Davia K, Abete P, *et al.* Alterations in beta-adrenoceptor mechanisms in the aging heart. Relationship with heart failure[J]. *Aging Milano*, 1997,9(6):391-403.

[14] Symons M. The Rac and Rho pathways as a source of drug targets for Ras-mediated malignancies[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 1995,6(6):668-674.

[15] 李云峰. 细胞骨架与信号转导[J]. 国外医学药学分册,1998,35(5):261-266.

[16] Vezza R, Habib A, FitzGerald G A. Differential signaling by the throm-boxane receptor isoforms via the novel GTP-binding protein, Gh[J]. *J Biol Chem*, 1999,274(18):12774-12779.

[17] Nanda N, Iismaa S E, Copeland N G, *et al.* Organization and chromo-somal mapping of mouse Gh/tissue transglutaminase gene (Tgm2)[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1999,366(1):151-156.

[18] Iismaa S E, Wu M J, Nanda N, *et al.* GTP binding and signaling by Gh/transglutaminase II involves distinct residues in a unique GTP-binding pocket[J]. *J Biol Chem*, 2000,275(24):18259-18265.

[19] Akhter S A, Luttrell L M, Rockman H A, *et al.* Targeting the receptor-Gq interface to inhibit in vivo pressure overload myocardial hypertrophy[J]. *Science*, 1998,280(5363):574-577.

盐酸乌拉地尔的药理学特点与临床应用

张淑慧¹,丁世全²,解萍²,孙颖光³,何健峰³

(1. 河北省人民医院药学部,石家庄 050051;2. 西安利君制药股份有限公司,710077;3. 河北医科大学 99 级毕业生,石家庄 050017)

[摘要] 盐酸乌拉地尔是一种高度选择性α受体阻滞药,临床应用有较好降血压作用。笔者对盐酸乌拉地尔的开发研究、药理学、毒理学、药动学及在临床方面的应用进行了总结评价。

[关键词] 乌拉地尔,盐酸;药效学药动学;临床应用

[中图分类号] R972.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)10-0703-03

[作者简介] 张淑慧(1953-),女,河北唐山人,主任药师,学士,主要从事临床药学工作。

盐酸乌拉地尔(urapidil)是一种新型抗高血压药物,其降血压效果好,临床应用较安全,已为国内外所认可。近年来有关盐酸乌拉地尔的报道逐年增多,笔者从盐酸乌拉地尔的作用机制、药理学、毒理学、临床药理学与应用等几方面加以总结。

1 盐酸乌拉地尔的开发研制过程

盐酸乌拉地尔的化学名称为6-[3,4-(2-甲氧苯基)-1-哌嗪基]-丙基-氨基-1,3-二甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮[商品名为优匹敌,压宁定(ebrantil)]。盐酸乌拉地尔属于α受体阻滞药,其结构为苯哌嗪取代的嘧啶衍生物。在20世纪初合成,到20世纪70年代开始上市并进入临床。近20余年来对其药效学、药动学、临床应用方面进行了大量研究。盐酸乌拉地尔首先由德国Byk Gulolen Lombery公司开发并研制成缓释胶囊和注射剂,直到近年来,国内外使用的仍是该公司生产的这两种剂型。在10余年临床应用过程中,盐酸乌拉地尔以其显著的降血

压效果和独特的降压机理,应用日趋广泛。盐酸乌拉地尔降血压的独特性在于其具有外周和中枢双重降血压作用。如中枢性降压药可乐定、甲基多巴为α受体激动药,它通过抑制血管运动中枢使外周交感神经的功能降低而引起降压;而作为肾上腺素受体阻滞药哌唑嗪和普萘洛尔,前者为选择性阻断突触后α₁受体,从而松弛血管平滑肌,产生降血压效应,后者则为β受体阻滞药。盐酸乌拉地尔不同之处在于既有阻断突触后α₁受体和外周α₂受体的作用,同时还可激活中枢5-羟色胺1A受体,通过降低调节中枢的交感反馈而降血压。双重降血压作用确保了其降血压的有效性。大量的临床资料表明,盐酸乌拉地尔降血压作用虽很迅速,但易于控制,具有一定的安全性。通过合理使用,不但可迅速有效地降低血压,而且低血压性休克少见,一般低血压反应易恢复,因此盐酸乌拉地尔主要用于治疗重症高血压和高血压危象及手术麻醉中血压的控制,此

外,近年来不少文献报道,盐酸乌拉地尔对充血性心衰、急性左心衰有很好的疗效^[1,2]。

我国引入盐酸乌拉地尔已有 7 a 历史,由河北省药物研究所化学合成,西安利君制药股份公司生产供静脉用注射剂,并申请了国家专利,为盐酸乌拉地尔在我国临床推广应用创造了条件。

2 药理学

盐酸乌拉地尔具有外周和中枢双重降血压作用。作用于外周血管,具有阻断突触后 α_1 受体的作用和阻断外周 α_2 受体的作用,以前者为主,使外周血管阻力显著下降,扩张血管而迅速降血压;而 α_2 受体具有维持血管平滑肌张力的作用,抑制后使血管张力降低使降血压效果更为明显,但仍能维持一定张力,使血压不致降得过低,这点不同于哌唑嗪。这可能是盐酸乌拉地尔具有一定安全性的原因。对于中枢,盐酸乌拉地尔可激活 5-羟色胺 1A 受体,降低延脑心血管调节中枢的交感反馈而降低血压,这点不同于可乐定。盐酸乌拉地尔可有效的降低左室舒张末压力、外周血管阻力肺动脉压及肺毛细血管压力,对静脉舒张作用大于对动脉的作用。

此外盐酸乌拉地尔还可降低心脏前后负荷和平均肺动脉压,改善心搏出量和心排量,降低心肌耗氧量,对心率无明显影响,可以降低肾血管的阻力。盐酸乌拉地尔在降血压时不改变脑脊液、脑组织容积和脑血流,不影响颅内压。对糖、脂肪代谢及肝功能均无影响^[3]。

3 毒理学

3.1 急性毒性 雄性和雌性小鼠口服 LD_{50} 分别为 508 和 527 $mg \cdot kg^{-1}$,静脉注射 LD_{50} 分别为 204,203 $mg \cdot kg^{-1}$;雄性和雌性大鼠口服 LD_{50} 分别为 700,653 $mg \cdot kg^{-1}$,静脉注射 LD_{50} 分别为 166,167 $mg \cdot kg^{-1}$ ^[4]。

3.2 亚急性毒性 每天给药 0 (对照),5,50,125,500 $mg \cdot kg^{-1}$,持续给药 1 个月,进行亚急性毒性研究。结果表明:5 $mg \cdot kg^{-1}$ 剂量组无变化;高于 50 $mg \cdot kg^{-1}$ 的剂量组可引起剂量依赖性;在病理、血液生化检验中表明 500 $mg \cdot kg^{-1}$ 的给药剂量可引起尿蛋白增加、淋巴细胞数下降、中性粒细胞数增加、尿素氮升高变化,但停药 1 个月后这些变化可消失。

4 药动学

盐酸乌拉地尔口服吸收迅速且良好。口服盐酸乌拉地尔缓释胶囊 30 mg 后,生物利用度 72%, t_{max} 为 4~6 h, C_{max} 为 104~232 $\mu g \cdot L^{-1}$,终末 $t_{1/2}$ 为 4.7 h;静注盐酸乌拉地尔 25 mg,血浆药物浓度呈双指数下降,分布相 $t_{1/2}$ 为 0.6 h,消除相 $t_{1/2}$ 为 2.7 h,分布容积为 0.58~1.16 $L \cdot kg^{-1}$,蛋白结合率约为 80%。

盐酸乌拉地尔在肝脏广泛代谢,给药量的 50%~70% 在体内代谢经尿排泄,尿中排出约 15% 的原形药物。主要代谢产物为对羟乌拉地尔, α 拮抗作用为母体药物 1/20~1/10,降血压作用甚微,但 O-去甲乌拉地尔、哌啶啉-N-去甲乌拉地尔(uracil-N-demethylated metabo-lite)、N-氧化乌拉地尔(urapidil-N-oxide)等可转化为乌拉地尔,故有降血压作用。

老年人和肝硬化者均可使盐酸乌拉地尔的 $t_{1/2}$ 延长,但对药物吸收无影响,肾功能不全者仅在终末期能延长 $t_{1/2}$ 。盐酸

乌拉地尔不会影响血浆地高辛浓度,西咪替丁也不影响盐酸乌拉地尔的体内消除^[5]。

5 临床应用

5.1 盐酸乌拉地尔的适应症

5.1.1 用于重症高血压 由于盐酸乌拉地尔具有外周和中枢双重作用,国外已将其作为治疗重症高血压的一线药物^[6]。国内对重症高血压进行临床观察认为盐酸乌拉地尔与传统的 α 受体阻滞药(如酚妥拉明)相比,其优点在于降血压时不引起反射性心动过速;与硝普钠相比,盐酸乌拉地尔的用药量更容易掌握,无一例出现低血压。在高血压急诊中,舌下含服硝苯地平无效时,静脉应用盐酸乌拉地尔可以立即降低血压^[6]。另有报道给重症高血压患者静脉持续滴注盐酸乌拉地尔,0.5~1 h 以内舒张压即可降到 100 mmHg 左右,然后减慢滴速,可维持这一水平^[7]。急症降血压时静脉用药效果较好,当病情稳定后,再改用口服。高血压患者单剂口服盐酸乌拉地尔 60,90,120 mg 后,卧位和立位血压均显著降低,尤以立位血压下降明显^[5]。

5.1.2 用于急慢性心衰和心功能不全 当重症高血压患者伴有靶器官损害和功能障碍时,使用盐酸乌拉地尔是安全的。国内外文献报道提示急性左心衰竭患者应用盐酸乌拉地尔可以减轻心脏后负荷,使其心脏指数和心排量增加,而左心室舒张末压和周围血管阻力下降,在血流动力学改善的同时,临床症状和体征均得到改善,动脉氧分压增高。另外,盐酸乌拉地尔不影响心肌收缩力,不增加心率(HR),因此认为它可用于重症高血压所致的急性左心衰竭患者。研究表明,对严重充血性心衰的患者,以 4 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 速度持续静脉滴注盐酸乌拉地尔 0.5 $mg \cdot kg^{-1}$ 2 h 后,体循环血管阻力下降 33%,心排量增加 29%,HR 不变。还能使其周围血管阻力、肺动脉压和左室舒张压降低,使每搏指数和心脏指数增加。上述结果提示盐酸乌拉地尔能改善充血性心衰患者的血流动力学。

据资料报道,盐酸乌拉地尔治疗急性心功能不全有明显效果,静脉用药后,5 min 起效,15~30 min 显效,对慢性心功能不全者,如射血分数在 0.24 以上有较好疗效,而对射血分数小于 0.24 的患者效果不显著^[8]。

5.1.3 用于肺动脉高压、肺心病的治疗 周跃等^[9] 临床观察 12 例患者,其中缺氧性肺动脉高压、肺心病、心力衰竭 8 例,心脏外科术后肺动脉高压、心力衰竭 4 例。结果证明盐酸乌拉地尔治疗肺动脉高压、肺心病、心力衰竭的总有效率为 91.66%。 PO_2 升高 25.31%,肺动脉压、肺动脉楔压明显降低,分别下降 28.74% 和 35.62%,而血压下降程度有限,呈一定的自限性(1 例出现低血压与体循环容量不足有关)。提示盐酸乌拉地尔对肺动脉高压患者肺循环压力的影响明显大于对体循环的影响,这与国外文献报道相符^[10]。盐酸乌拉地尔通过有效地降低肺动脉压力和肺血管阻力,减轻右心后负荷,同时也能减轻右心前负荷,使得右心功能改善。此外,心率血压乘积(RPP)的降低反映了心肌耗氧量降低,有利于心肌保护。因此,可以认为盐酸乌拉地尔能安全有效地用于肺血管床收缩引起的肺动脉高压、肺心病、心力衰竭的治疗。

5.1.4 用于围手术期的高血压控制 全麻后拔管期可引起血压剧增、HR 增快和心肌耗氧量增加等强烈的心血管反应。Puchstein 等^[11]报道术毕静注盐酸乌拉地尔 0.4 mg · kg⁻¹可防止拔管时心血管反应。另一研究显示,盐酸乌拉地尔 0.4 mg · kg⁻¹静脉注射,HR 和 RPP 于拔管期显著升高,且与对照组对比差异无显著性,并有 2 例出现 ST 压低 >0.5 mm。因而不能有效降低心肌氧耗,防止心肌缺血。盐酸乌拉地尔组的收缩压和舒张压于拔管期低于对照组,且未高于给药前水平^[12]。因此其用于单纯血压升高患者的拔管,可能较为有利,对于有心肌缺血的患者是否适合尚待探讨。

据国内临床报道,盐酸乌拉地尔静脉注射 25 ~ 50 mg 后,1 ~ 3 min 后即可起效,收缩压平均降低 16%,降压安全可靠,且不引起 HR 明显增加,适合于手术中高血压治疗^[13]。

南京军区总院麻醉科应用盐酸乌拉地尔进行高血压脑出血的开颅手术,预防气管插管时所造成的应激反应。由于盐酸乌拉地尔在降压时不改变脑脊液、脑血流,不影响颅内压,减少颅内再出血的机会,为手术患者创造一个良好手术条件,有利于患者术后恢复^[14]。

5.2 联合用药与临床疗效 盐酸乌拉地尔与其他降血压药如卡托普利、胍屈嗪、利尿药、β 受体阻滞药等合用时,降血压作用增加,与用以补充血容量不足的某些辅助性药物、利尿药、肌源性血管舒张药、钙离子拮抗药合用,也可增加其降血压作用;同时服用西咪替丁,会提高本药血清峰值 15%;另外不提倡与血管紧张肽转换酶抑制药合用^[15]。

5.3 制剂、用法与用量 目前国内盐酸乌拉地尔只有缓释胶囊和注射剂两种剂型上市。口服缓释胶囊可用于各种类型的高血压、充血性心力衰竭的治疗;注射剂主要用于高血压危象、围手术期高血压及难治性高血压或高血压急症。

缓释胶囊一般每日 2 次,每次 30 ~ 90 mg;急进型高血压、高血压危象可静脉用药,初剂量 25 mg,于 25 s 内缓慢推注,之后可每小时输注 9 ~ 30 mg;围手术期高血压可先用 25 mg,间隔 5 min 后再注射 1 次^[15]。

5.4 不良反应及注意事项 偶见头痛、头晕、心悸、恶心、乏力、失眠、瘙痒、心律不齐。超量用药可引起头晕、直立性低血压反应、虚脱等,应给予及时处理,如平卧位,必要时缓慢注射肾上腺素以纠正低血压反应。

对本品过敏如出现皮肤瘙痒、潮红、皮疹时应停药。有报道患者服用 60 mg 缓释胶囊后 1 h 即出现过过敏性休克,所以有过敏史或过敏体质的高血压患者慎用。驾车、操作机械者与含乙醇类饮料合用时应谨慎;哺乳期妇女、孕妇禁用;患有主动脉狭窄或动脉分流的患者禁用注射剂。

盐酸乌拉地尔作为一种新型的抗高血压药物,自 20 世纪 70 年代进入临床以来以其显著的降血压效果和独特的降血压机制日益获得医生及患者的认可和信任,随着研究的不断深入,临床应用范围也日趋广泛,不仅适用于各类型高血压的治疗,还可安全、有效的治疗心衰,是一种降压迅速,效果可靠,较安全和有前途的降血压药。

[参考文献]

[1] 叶达平. 盐酸乌拉地尔治疗充血性心力衰竭的临床观察[J]. 临床医学,1998,18(3):40-41.
 [2] 冉华中,时永联,杨庭树. 乌拉地尔治疗急性左心衰的临床观察[J]. 中华心血管病杂志,1996,24(6):445.
 [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药物学[M]. 第 15 版. 北京:人民卫生出版社,2003. 280.
 [4] Mark A D. Toxicological study of urapidil(1) Acute and subacute toxicities in mice,rats and drugs[J]. *Oyo Yakari*, 1987,33(3):453-471.
 [5] 欧阳伟,吴钟山. 具有多重作用的 α 阻滞剂 Urapidil[J]. 国外医学合成药生物学制剂分册,1991,12(1):50.
 [6] 宗普,蔡乃绳. 盐酸乌拉地尔治疗重症高血压的临床观察[J]. 临床心血管病杂志,1998,14(4):242.
 [7] Bottorff M B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of urapidil in severe hypertension [J]. *J Clin Pharmacol*, 1988,28(5):420-426.
 [8] 那开宪,刘庆山,韩小莹,等. 压宁定对急慢性心衰及恶性高血压的疗效观察[J]. 中级医刊,1997,32(1):21-22.
 [9] 周跃,孙仁华. 盐酸乌拉地尔治疗肺动脉高压、肺心病、心力衰竭的疗效及对血流动力学影响[J]. 中国药房,1998,9(3):125.
 [10] Spuh F, Kottman R, Schmidt U. Effects of single intravenous administration of urapidil and diltiazem in patients with nonfixed pulmonary hypertension secondary to chronic obstruction [J]. *J Cardiovascular Pharmacology*, 1994,23(4):517-524.
 [11] Puchstein C, Van Aken H, Zander J. The use of urapidil in the post operative phase[J]. *Anaesthesia*, 1984,33(5):224-230.
 [12] 文清泉,岳剑虹,米卫东,等. 艾司洛尔和盐酸乌拉地尔对拔管期心血管反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,1999,19(6):374-375.
 [13] 安波,董振明,高全贵,等. 盐酸乌拉地尔在高血压患者手术中的应用[J]. 中华麻醉学杂志,1996,16(2):79-80.
 [14] 周志宏,徐建国,朱四海. 高血压脑出血应用盐酸乌拉地尔预防气管插管时心血管反应的观察[J]. 江苏医药,1997,23(10):723.
 [15] 潘学田,冯梅,孙忠实. 中国进口药品实用手册[K]. 北京:北京科学技术出版社,1997. 75.

《中国生化药物杂志》是由全国生化制药情报中心站主办、编辑出版的技术性刊物,是我国生化制药行业唯一的专业性期刊。读者为生化制药工作者、科技人员、医药卫生人员。内容有:生化药物新品种、新工艺、新技术、新设备的研究;生化药物的毒理、药理、药物分析和药动学;生化药物的临床研究;生化药物剂型的研制、药物稳定性的研究及对药物性能、作用、用途和不良反应的评价等。双月刊,国内外公开发售,大 16 开,从 2004 年起每期页码由原来的 54 页增至 64 页,每期定价 10.00 元。全年 70.00 元(含邮费)。国内邮发代号:28-233,国外发行代号:BM-4561。地址:南京市草场门大街 111 号,邮政编码:210036;电话及传真:025-6228442。

《湖南中医杂志》是由湖南省卫生厅主管、湖南省中医药研究院主办的综合性中医药学术期刊。辟有论著、经验总结、老中医经验、中医急症、学术探讨、针灸医学、中药研究、疑难杂症、医案医话、中医护理、短篇报道、单方验方、实验研究、医院管理、诊余反思、文献综述、晋升辅导等栏目,适合于从事医疗、科研、教学各个层次读者的需要。双月刊,逢单月 25 日出版,国内外公开发行。每册定价 4.00 元,全年 24.00 元。欢迎到邮局或直接汇款到该社订阅。地址:湖南省长沙市麓山路 273 号湖南中医药研究院内,邮政编码:410006;电话:0731-8888572。