

# 羟苯氨酮对戊巴比妥钠致心力衰竭的治疗作用

范礼理\*, 孙丽红, 孙卓前, 黄世军

(中国医学科学院·中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

**摘要** 目的:研究强心扩血管新药羟苯氨酮(oxyphenamone)对心力衰竭的治疗作用。方法:用多导生理仪与电磁流量计测定戊巴比妥钠致心力衰竭豚鼠、猫与狗的血液动力学参数。结果:iv 羟苯氨酮  $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 剂量依赖性增加心肌收缩力、左室收缩压、心输出量、心脏做功及冠状动脉血流量, 其作用强度与磷酸二酯酶抑制剂(PDEI)氨力农(amrinone)相似。而 PDEI 增加心率, 易致心律失常, 并继续降低血压; 羟苯氨酮则减慢心率, 使降低的血压上升。结论:羟苯氨酮能明显改善心衰动物的心脏功能, 其作用优于 PDEI, 有可能发展成为治疗心力衰竭的新药。

**关键词** 强心扩血管药; 钙增敏剂; 羟苯氨酮; 心脏血液动力学; 心力衰竭

强心、扩血管是治疗心力衰竭的主要措施。近代发展的  $\beta$  肾上腺素受体激动剂, 多巴胺衍生物与磷酸二酯酶抑制剂(PDEI)等兼具强心扩血管作用<sup>[1]</sup>。然而, 这些药物的正性肌力作用机制主要仍是增加细胞内钙离子浓度, 难以避免钙超载所致心律失常等毒副反应<sup>[2,3]</sup>。为此, 寻找不以增加细胞内  $[\text{Ca}^{2+}]$  为主要机制的强心药是理想的途径<sup>[4]</sup>。

80 年代发现的硫马唑(sulmazole), 匹莫苯(pimobendan)等 PDEI 类药物, 他们的正性肌力作用机制除增加心肌细胞内  $[\text{Ca}^{2+}]$  外, 还增加心肌收缩蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性(简称“钙敏感性”)。此后又出现 MCF-154 及 EMD 53 998 等以增加“钙敏感性”为主的正性肌力药物, 统称为“钙增敏剂”, 它们的副作用较小, 临床试验有效。研究表明, 在心肌缺血, 心力衰竭等病理状况下, 心肌的“钙敏感性”降低, 药物若是能逆转此病理过程, 则可避免细胞内钙超载所致的危险性。因此, “钙增敏剂”的研究已成为近代心力衰竭药物治疗的研究方向<sup>[5-8]</sup>。

羟苯氨酮是本研究所发现的创新化合物<sup>[9]</sup>, 离体与在体实验均表明它有强心扩血管作用<sup>[10,11]</sup>, 其正性肌力作用机制与强心甙、儿茶酚胺及 PDEI 不同, 属于一种新的“钙增敏剂”<sup>[12,13]</sup>, 有可能成为治疗心力衰竭的新药。本文报告羟苯氨酮对戊巴比妥钠致豚鼠、猫与狗心力衰竭的治疗作用, 并与

PDEI 类强心药氨力农(amrinone)及米力农(milrinone)作比较。

## 材料与方 法

**动物** 豚鼠 17 只,  $(359 \pm 67) \text{ g}$ , 猫 20 只,  $(3.0 \pm 0.6) \text{ kg}$  与狗 11 只,  $(14.8 \pm 2.8) \text{ kg}$ , 均为杂种, ♀ ♂各半。豚鼠给予乌拉坦( $1 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip)麻醉, 猫与狗给予戊巴比妥钠(猫  $40 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip, 狗  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv)麻醉。气管插管, 人工呼吸, 监测主动脉压(MAP)与心电图。左侧开胸, 从心尖插导管至左心室, 测左室压及其压力变化速度( $\pm dP/dt_{\max}$ )。将 Waltair-Brodie 应变弓(猫用 XH-1 型, 北京航天医学工程研究所; 狗用 TH-602 T 型, 日本光电公司)植入左心室前壁, 测定心肌节段性收缩与收缩力变化速度( $\pm dT/dt_{\max}$ )。用电磁流量计(MFV-3200 型, 日本光电公司)测定狗的升主动脉、冠状动脉、颈内动脉与股动脉血流量。以升主动脉流量作为心输出量(CO), 按公式计算心脏指数(CI)、每搏指数(SI)、每搏做功(SW)、左心做功(LVW)、总外周血管阻力(SVR)与各动脉的血管阻力<sup>[14]</sup>。各项参数记录于 RM-86 型生理记录仪(日本光电公司)。

术后半小时, 各项参数达到稳定。从股静脉 iv 戊巴比妥钠  $30 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 以  $\pm dP/dt_{\max}$  下降到约  $133 \text{ kPa} \cdot \text{s}^{-1}$  为主要指标形成急性心力衰竭。豚鼠的心力衰竭只能维持约半小时。猫与狗的心衰形成后, 继续恒速注射少量戊巴比妥钠( $0.1 \sim 0.2$

收稿日期: 1998-04-29

基金项目: 国家自然科学基金(39222003); 国家医药管理局新药研究基金(90-03)

\* Tel: (010) 631 651 75; Fax: (010) 6301 7757

mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>), 则可以使心力衰竭维持 4 h 以上。待心衰稳定后, 从另一侧股静脉注射药物, 注射速度为 1 ~ 4 min。给药后连续记录各项参数, 直到作用消失。二次给药的间隔时间为 40 ~ 60 min。每组动物数为 5 ~ 9 只。实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 t 测验判断给药前后或组间的差别显著性。

药物 羟苯氨酮系白色结晶, 纯度为(99 ± 0.5)%, 由本所邵国贤等合成。氨力农与米力农由重庆医药工业研究院合成。配制时均先用丙二醇溶解(终浓度 5% ~ 10%), 再加生理盐水稀释成 1 ~ 5 g·L<sup>-1</sup>。

## 结 果

### 1 心衰及给羟苯氨酮后的一般反应

豚鼠、猫与狗心衰前后的心脏血流动力学参数列于表 1。iv 戊巴比妥钠形成急性心力衰竭时, 心肌收缩力等参数均比心衰前降低一半以上, 左室舒张末期压力(LVEDP)升高, SI 与 SVR 变化不明显。心衰时给豚鼠、猫与狗 iv 羟苯氨酮后立即引起心功能参数剂量依赖性地变化, 4 ~ 6 min 达峰值, 作用维持 15 ~ 30 min, 作用强度随药物剂量的增加而加强。iv 溶剂对各项参数无明显影响。

Tab 1 Cardiac hemodynamic variables in dogs, cats and guinea pigs with heart failure(HF) induced by sodium pentobarbital

Parameter	Dog		Cat		Guinea pig	
	Pre- HF	HF	Pre- HF	HF	Pre- HF	HF
HR/ beat·min <sup>-1</sup>	153 ± 29	92 ± 22 <sup>***</sup>	156 ± 32	65 ± 16 <sup>***</sup>	281 ± 36	163 ± 52 <sup>***</sup>
MAP/ kPa	15 ± 3	6 ± 3 <sup>***</sup>	13 ± 3	4 ± 1 <sup>***</sup>	7 ± 1	2 ± 1 <sup>***</sup>
LVSP/ kPa	19 ± 5	8 ± 3 <sup>***</sup>	17 ± 4	6 ± 1 <sup>***</sup>	8 ± 2	2 ± 1 <sup>***</sup>
LVEDP/ kPa	0.6 ± 0.2	0.9 ± 0.4 <sup>*</sup>	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.7 ± 0.2	1.1 ± 0.4 <sup>**</sup>
+ dP/ dt <sub>max</sub> / kPa·s <sup>-1</sup>	683 ± 244	144 ± 46 <sup>***</sup>	701 ± 281	116 ± 28 <sup>***</sup>	261 ± 83	19 ± 11 <sup>***</sup>
- dP/ dt <sub>max</sub> / kPa·s <sup>-1</sup>	481 ± 239	103 ± 59 <sup>***</sup>	363 ± 174	55 ± 21 <sup>***</sup>	186 ± 50	19 ± 33 <sup>***</sup>
Contractile force/ g	65 ± 9	35 ± 21 <sup>*</sup>	93 ± 48	39 ± 28 <sup>***</sup>		
+ dT/ dt <sub>max</sub> / g·s <sup>-1</sup>	140 ± 29	67 ± 56 <sup>*</sup>	477 ± 273	129 ± 58 <sup>***</sup>		
- dT/ dt <sub>max</sub> / g·s <sup>-1</sup>	165 ± 44	82 ± 43 <sup>**</sup>	365 ± 233	93 ± 60 <sup>***</sup>		
CI/ l·min <sup>-1</sup> / m <sup>2</sup>	2.5 ± 0.8	1.2 ± 0.5 <sup>**</sup>				
SI/ ml·beat <sup>-1</sup> / m <sup>2</sup>	16 ± 4	15 ± 7				
SW/ g·ml <sup>-1</sup> ·beat <sup>-1</sup>	15.3 ± 2.9	4.8 ± 2.3 <sup>***</sup>				
LVW/ kg·m <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	2.4 ± 0.7	0.4 ± 0.2 <sup>***</sup>				
SVR/ kPa·l·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.1				
CBF/ ml·min <sup>-1</sup> ·100 g <sup>-1</sup>	93 ± 26	27 ± 9 <sup>***</sup>				
ICBF/ ml·min <sup>-1</sup> ·100 g <sup>-1</sup>	79 ± 45	48 ± 29				
FBF/ ml·min <sup>-1</sup>	18 ± 6	9 ± 4 <sup>*</sup>				

HR: Heart rate; MAP: Mean arterial pressure; LVSP: Left ventricular systolic pressure; LVEDP: Left ventricular end diastolic pressure; + dP/ dt<sub>max</sub>: The maximum rise rate of left ventricular pressure; - dP/ dt<sub>max</sub>: The maximum decline rate of left ventricular pressure; + dT/ dt<sub>max</sub>: The maximum rise rate of contractile force; - dT/ dt<sub>max</sub>: The maximum decline rate of contractile force; CI: Cardiac index; SI: Stroke index; SW: Stroke work; LVW: Left ventricular work; SVR: Systemic vascular resistance; CBF: Blood flow of coronary artery; ICBF: Blood flow of internal carotid artery; FBF: Blood flow of femoral artery.  $\bar{x} \pm s$ , n = 17 (guinea pig), 20 (cat), 11 (dog). \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001 compared with pre-HF.

### 2 羟苯氨酮对心率、血压与左室压的影响

给心衰豚鼠、猫与狗 iv 羟苯氨酮 1 ~ 8 mg·kg<sup>-1</sup> 后, HR 降低(12 ± 2) % ~ (26 ± 10) %, MAP 增加(6 ± 5) % ~ (66 ± 39) %, LVSP 增加(10 ± 8) % ~ (90 ± 65) %, + dP/ dt<sub>max</sub> 增加(10 ± 13) % ~ (185 ± 128) %, - dP/ dt<sub>max</sub> 增加(27 ± 21) % ~ (160 ± 92) %。以上变化呈剂量依赖性, 与给药前比较均有明显的统计学差别(图 1)。

### 3 羟苯氨酮对心肌收缩力、心输出量与左心作功的影响

羟苯氨酮 iv 引起心衰猫与狗的心肌收缩力明显增加, 甚至可恢复到心衰前的水平, 在狗可维持 30 min 以上(图 2)。各组的心肌收缩力峰值比给药前增加(24 ± 18) % ~ (108 ± 77) %, 收缩力上升速度(+ dT/ dt<sub>max</sub>) 比给药前增加(31 ± 16) % ~ (136 ± 94) %, 收缩力下降速度(- dT/ dt<sub>max</sub>) 比给药前增

加(35 ± 25) % ~ (169 ± 153) % (图 3)。

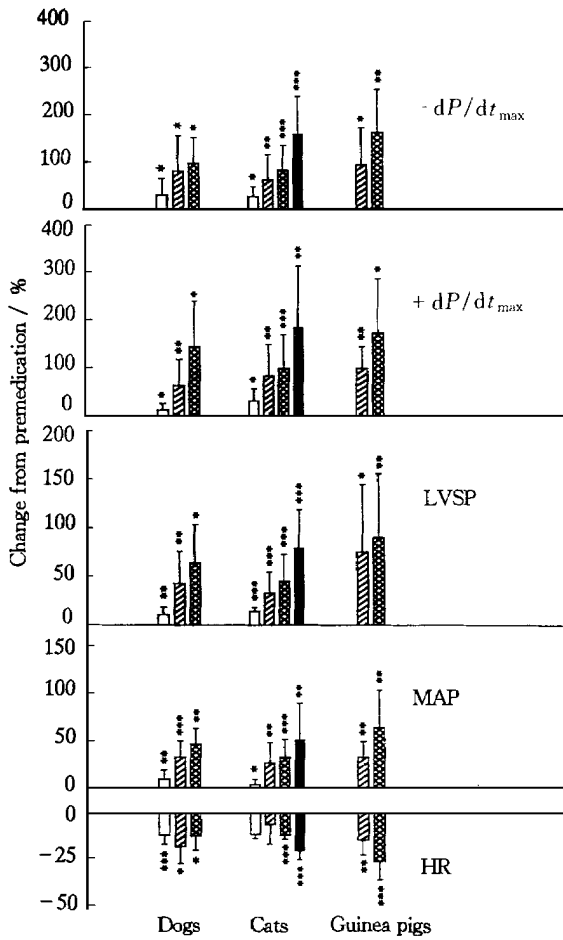


Fig 1 Maximum effects of various dosages of oxyphenamone on heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP) and  $\pm dP/dt_{max}$  in animals with heart failure induced by iv sodium pentobarbital.  $\square$   $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=6$ ) and dogs ( $n=8$ );  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=9$ ),  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in dogs ( $n=7$ ) and guinea pigs ( $n=5$ );  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=9$ ),  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in dogs ( $n=4$ ),  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=6$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared with pre medication by  $t$  test.

羟苯氨酮 iv 引起狗的 SI 与 CI 分别比给药前增加(23 ± 6) %与(47 ± 23) %, SW 与 LVW 分别增加(74 ± 33) %与(107 ± 43) %,见图 4。

#### 4 羟苯氨酮对血流量与血管阻力的影响

给心衰狗 iv 羟苯氨酮 1, 3 及  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  后, 冠状动脉血流量分别增加(17 ± 12) % ( $P < 0.05$ ), (51 ± 12) % ( $P < 0.001$ ) 和(93 ± 58) % ( $P < 0.05$ ), 股动脉血流量分别增加(14 ± 24) % ( $P > 0.05$ ), (49 ± 12) % ( $P < 0.01$ ) 和(87 ± 42) % ( $P < 0.01$ )。颈内动脉血流量无明显变化。

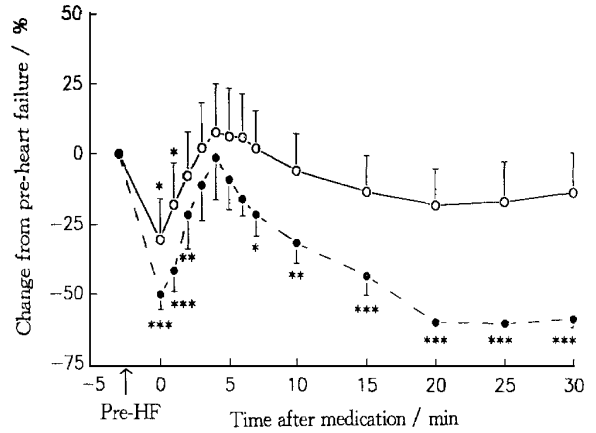


Fig 2 The time course of myocardial contractile force after intravenous injection of oxyphenamone in animals with heart failure. ( $\circ-\circ$ )  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in dogs ( $n=4$ ); ( $\bullet-\bullet$ )  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=6$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared with pre-heart failure by  $t$  test.

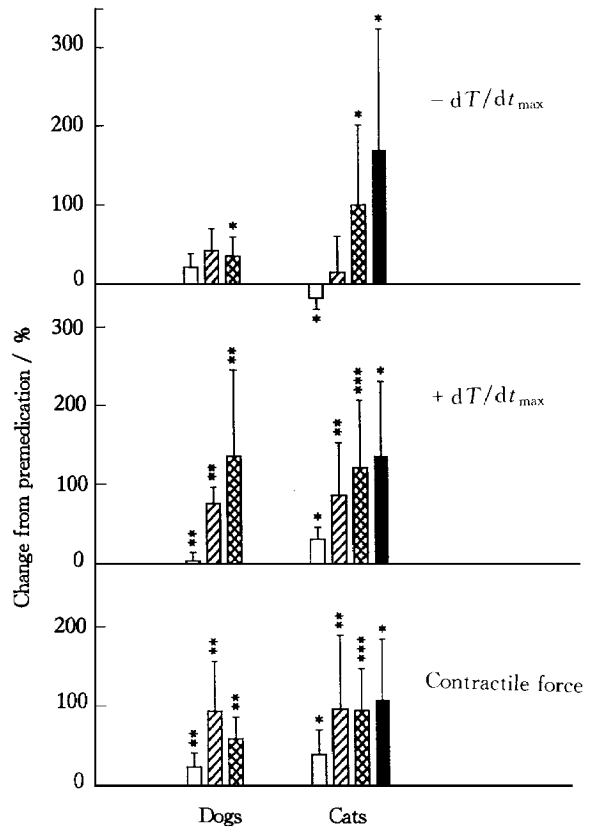


Fig 3 Maximum effects of oxyphenamone at different doses on myocardial contractile force and  $\pm dT/dt_{max}$  in animals with heart failure induced by iv sodium pentobarbital.  $\square$   $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=6$ ) and dogs ( $n=8$ );  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=9$ ) and  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in dogs ( $n=7$ );  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=9$ ) and  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in dogs ( $n=4$ );  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in cats ( $n=6$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared with pre medication.

羟苯氨酮  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  使股动脉血管阻力增加  $(25 \pm 9) \%$  ( $P < 0.01$ ), 剂量增至  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  则使股动脉血管阻力减少  $(23 \pm 13) \%$  ( $P < 0.05$ )。羟苯氨

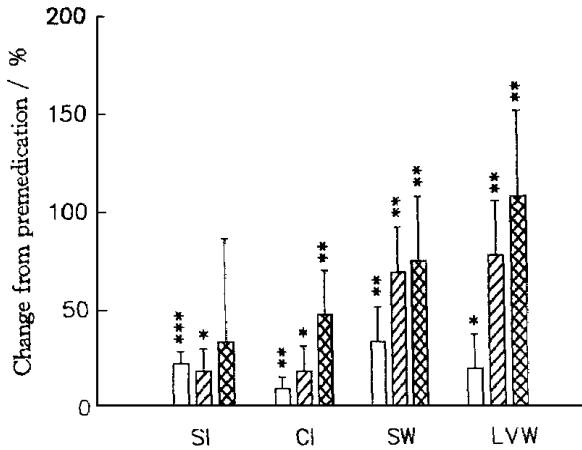


Fig 4 Maximum effects of oxyphenamone on stroke index (SI), cardiac index (CI), stroke work (SW) and left ventricular work (LVW) in dogs with heart failure induced by iv sodium pentobarbital.  $\square$   $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $n = 8$ );  $\text{▨}$   $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $n = 7$ );  $\text{▩}$   $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $n = 4$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared with pre medication.

酮对冠脉、颈内动脉与总外周血管阻力影响不明显。

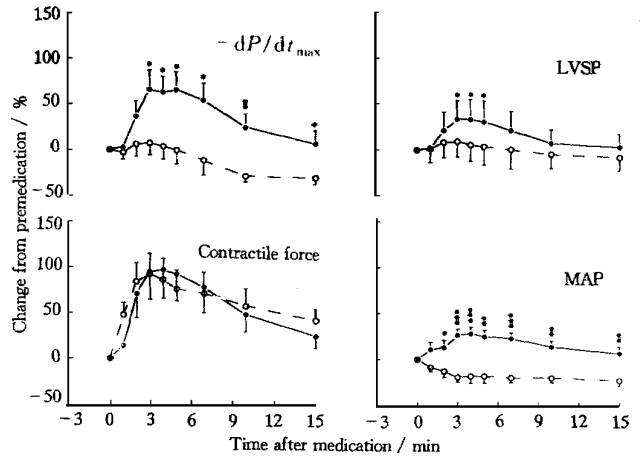


Fig 5 Comparison of the therapeutic effect of oxyphenamone and amrinone at the same dosage ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) in cats with heart failure induced by iv sodium pentobarbital. ( $\bullet - \bullet$ ) Oxyphenamone ( $n = 9$ ); ( $\circ - \circ$ ) Amrinone ( $n = 8$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared between the corresponding values of the two groups.

### 5 连续给药与重复给药的反应

给心衰猫 iv 羟苯氨酮引起强心扩血管作用后, 以  $0.2 \sim 0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  iv  $15 \sim 20 \text{ min}$ , 使总量达到  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。结果显示连续给药可使作用持续  $30 \text{ min}$  以上, 而同剂量的羟苯氨酮 iv  $1 \text{ min}$ , 增加心肌收缩力的效应只维持  $10 \text{ min}$ 。

给心衰猫 iv 羟苯氨酮  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  两次, 间隔时间为  $1 \text{ h}$ , 第 2 次给药后引起的强心扩血管作用与第 1 次的非常接近。提示羟苯氨酮不引起急性耐受。

### 6 与 PDEI 类强心药比较

羟苯氨酮  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv 引起心衰猫心肌收缩力与  $+dP/dt_{\text{max}}$  增加的程度与等剂量氨力农的反应相似。然而, 氨力农不增加 LVSP, 并使 MAP 与  $-dP/dt_{\text{max}}$  分别减少  $(23 \pm 6) \%$  与  $(31 \pm 7) \%$  (图 5)。

羟苯氨酮  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv 引起心衰狗心肌收缩力增加的程度与米力农  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的反应相似, 而后者增加  $+dP/dt_{\text{max}}$ , SI 与 CI 的程度与羟苯氨酮  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的相当。其差别是在上述条件下, 米力农

增加 HR, 不影响 LVSP,  $-dP/dt_{\text{max}}$ , SW, LVW 与 MAP, 羟苯氨酮则使这些参数增加, 而且引起 HR 减慢 (图 6)。

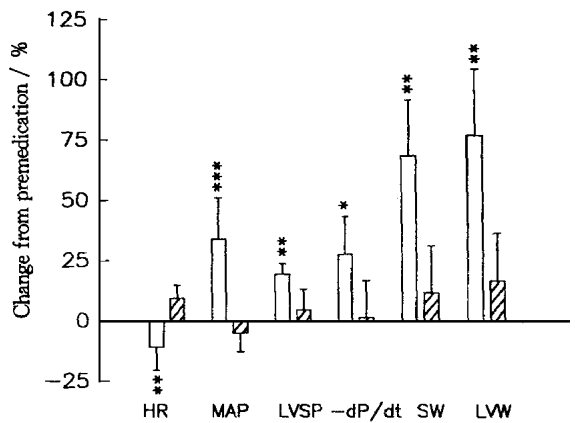


Fig 6 Comparison of the therapeutic effect of oxyphenamone and milrinone in dogs with heart failure induced by iv sodium pentobarbital.  $\square$  Oxyphenamone  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $n = 7$ );  $\text{▨}$  Milrinone  $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ( $n = 5$ ). \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  compared between the values of the two groups.

## 讨 论

羟苯氨酮是对心血管系统有明显活性的新化合物,前已表明其正性肌力与扩血管作用强度与PDEI相近。然而,它减慢心率,不致心律失常,显示不同于PDEI<sup>[11]</sup>。值得注意的是在正性肌力作用浓度范围内,羟苯氨酮不增加心肌细胞内 $[Ca^{2+}]$ 与cAMP含量,也不明显抑制 $Na^+$ , $K^+$ -ATP酶与磷酸二酯酶,用去膜心肌原纤维制备的研究结果表明羟苯氨酮增加心肌收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性,显示其作用机制不同于强心甙、儿茶酚胺与PDEI<sup>[12,13]</sup>。羟苯氨酮有可能成为治疗心力衰竭的新型药物。

戊巴比妥钠导致实验动物心力衰竭的病理生理机制与临床有相似之处,是用以观察药物抗心功能不全作用的基本模型。本研究利用该心衰模型,从心脏血流动力学方面观察到羟苯氨酮对多种实验动物均有明显的治疗作用。羟苯氨酮的正性肌力作用属中等强度,适合于治疗心衰的基本要求。因为心力衰竭时心肌能量代谢严重受损,过强的收缩易导致能量耗竭,促进细胞死亡。与PDEI比较,在达到相同程度的正性肌力作用时,羟苯氨酮提高心衰动物的血压,减慢心率;PDEI则加快心率,使血压继续降低,进一步显示羟苯氨酮优于PDEI。

改善衰竭心脏的舒张功能是更为临床关心的问题。然而,增加心肌收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性有可能导致舒张不完全。本研究显示羟苯氨酮不仅增加心肌收缩力、 $+d T/d t_{max}$ 与 $+d P/d t_{max}$ ,而且增加 $-d T/d t_{max}$ 与 $-d P/d t_{max}$ ,表明它亦改善心脏的舒张功能。因此,不必担心它由于增加“钙敏感性”而可能引起舒张功能降低。羟苯氨酮增加心衰动物的冠脉血流,有利于保持心肌供血,这对于保护心肌缺血时的心脏功能更为重要。此研究进一步提示羟苯氨酮可以发展成为一个具有作用特点、保护心脏功能的新药。

## 参 考 文 献

- Opie LH. Inodilators. *Lancet*, 1986, (8493): 1336
- Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure (first of two parts). *N Engl J Med*, 1986, 314: 290
- Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure (second of two parts). *N Engl J Med*, 1986, 314: 349
- 吕富华. 磷酸二酯酶抑制剂类变力药的研究近况. 国外医学药学分册, 1987, 3: 148
- 范礼理. 收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性与“钙增敏剂”的研究. 见: 陈维洲, 陈修, 韩启德, 等主编. 心血管药理学进展. 北京: 人民卫生出版社, 1995, 251 ~ 263
- Cargnelli G, Piovan D, Bova S, et al. Present and future trends in research and clinical applications of inodilators. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 14: S124
- Yuji ABE, Kiyotsugu S, Ryoichi I, et al. Restoration of ischemic contractile failure of indol-loaded guinea pig heart by a calcium sensitizer, MCF-154. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 279: 47
- Guenther H, Rochus J, Karl-Otto M, et al. In vivo evidence of positive inotropism of EMD 57 033 through calcium sensitization. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29: 647
- 邵国贤, 范礼理, 莫若莹, 等. 氨基酮类化合物的制备方法. 发明专利公报, 1991, 7: 27
- 范礼理, 孙丽红, 李娟. 强心扩血管药羟苯氨酮对大鼠, 猫和狗心脏血流动力学的影响. 药学报, 1997, 32: 744
- 范礼理, 孙丽红, 林勇. 强心扩血管药羟苯氨酮对离体心肌与血管的作用. 药学报, 1997, 32: 808
- 滕健, 范礼理. 新型强心药氨基酮类化合物对心肌细胞内 $[Ca^{2+}]$ 与“钙敏感性”的影响. 中国病理生理杂志, 1996, 12: 733
- 叶益新, 范礼理, 林勇, 等. 羟苯氨酮强心作用的生化机理研究. 药学报, 1999, 34: 90
- 范礼理, O'Keefe DD, Powell WJ. 葛根素对急性心肌缺血狗区域性心肌血流与心脏血流动力学的作用. 药学报, 1984, 19: 801

## THERAPEUTIC EFFECT OF A NOVEL INODILATOR OXYPHENAMONE ON EXPERIMENTAL HEART FAILURE INDUCED BY SODIUM PENTOBARBITAL

Fan Lili( Fan LL) , Sun Lihong( Sun LH) , Sun Zhuoqian( Sun ZQ) and Huang Shijun( Huang SJ)

( *Department of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050* )

**ABSTRACT** **AIM:** To study the therapeutic effect of oxyphenamone on heart failure. **METHODS:** An acute heart failure model was established by giving sodium pentobarbital iv at the dosage of  $30 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  in guinea pigs, cats and dogs. **RESULTS:** Intravenous injection of oxyphenamone ( $1 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) dose-dependently increased myocardial contractile force, left ventricular systolic pressure,  $\pm dP/dt_{\max}$ , cardiac output, left ventricular work and the blood flow of the coronary and femoral arteries. The cardiogenic effect of oxyphenamone was similar to that of phosphodiesterase inhibitors (PDEI) amrinone and milrinone. The differences between these two agents include that oxyphenamone increases mean arterial pressure (MAP) and decreases heart rate (HR) in animals with heart failure, but PDEI induces inverse effects on MAP and HR and is prone to produce arrhythmia. **CONCLUSION:** The results suggest that oxyphenamone is more beneficial for the treatment of heart failure.

**KEY WORDS** inodilators; calcium sensitizer; oxyphenamone; heart failure; cardiac hemodynamics