

# 间硝苯啶与美托洛尔合用对兔血液动力学的影响

王友群\* 饶曼人

(南京医学院心血管药理研究室, 南京 210005)

**提要** 用阻抗法测定间硝苯啶(m-Nif)和美托洛尔(Met)对清醒兔血液动力学的影响。m-Nif iv (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )或十二指肠给药(0.25 mg/kg)可增加心脏指数、降低总外周阻力及血压,而对心率无影响。m-Nif与等量或5倍量Met合用时,可减慢心率,并保持m-Nif的上述作用。m-Nif与两种剂量Met合用的作用差别是后者心率减慢更为明显。结果提示,m-Nif与小剂量Met合用是可取的,尤其在高血压和冠心病伴有心率增快的患者是有利的。

**关键词** 间硝苯啶;美托洛尔;合并用药;血液动力学

硝苯啶和 $\beta$ -阻滞剂合用治疗冠心病、高血压病可增强疗效,减轻副作用<sup>(1,2)</sup>。m-Nif是一种二氢吡啶类钙拮抗剂。其降低血压(AP)和心肌氧摄取率及增加冠脉流量的作用比硝苯啶强而持久<sup>(3)</sup>,对心肌收缩力的抑制比硝苯啶弱<sup>(4)</sup>,且具光稳定性,价廉等特点。临床报道硝苯啶类降压时可反射性增加心率(HR),对高血压及冠心病患者可引起心肌耗氧量增加。硝苯啶与 $\beta$ -阻滞剂合用,后者可消除前者的心悸,前者可对抗后者收缩冠脉的不良影响<sup>(1)</sup>。

本文采用m-Nif与Met作为两类药物的代表,用无创伤性阻抗法测定清醒家兔的心输出量,观察两药不同剂量配伍对血液动力学的影响。

## 方法与结果

**药品** m-Nif由天津药医工业研究所合成,用聚乙二醇-400作溶剂。Met购自广州第八制药厂,用生理盐水溶解。

### 一. iv对清醒兔血液动力学的影响

青紫蓝兔12只,雄雌兼用,体重 $2.6 \pm 0.5$  kg。1%普鲁卡因局部麻醉后行颈总动脉插管,连接压力换能器测量AP。用15%Na<sub>2</sub>S在兔胸部剑突下和颈部环形脱毛,采用血流阻抗法测定心输出量<sup>(3)</sup>。将AP,阻抗微分波和ECG II导联同步记录在SJ-41型四道生理记录仪,待动物条件稳定后,记录给药前的各项指标,然后从兔耳缘iv给药,观察给药后不同时间的各项指标30 min。实验分为两组:Met等量组,用交叉设计先后给m-Nif 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , Met 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和m-Nif 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ + Met 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,每次给药间隔约50 min;Met 5倍量组, Met按100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 给药,余同Met等量组。

结果采用组间t检验进行统计学处理。

结果(见图1,2)表明,m-Nif单用主要表现为心脏指数(CI)增加,总外周阻力(TPR)下降和AP下降,而对HR无显著影响。药效峰时在iv后1 min左右,CI增加40%~50%,TPR减小40%,平均动脉血压(MAP)下降20%,与单用Met组差异显著( $P < 0.01$ )。

本文于1990年4月13日收到。

\*现在:中国药科大学药理研究室,南京210009

单用 Met 的主要效应为减慢 HR, 对其它指标影响不显著。m-Nif 和 Met 合用后对 CI, TPR 和 AP 的影响与 m-Nif 单用相似, 且有使 AP (特别是舒张压) 进一步下降的趋势。iv 后 1 min 时, CI 增加 40%, TPR 减小 40%, MAP 下降 20%。合用对 HR 的影响与单用 Met 相近。m-Nif 与等量 Met 合用和 m-Nif 与 5 倍量 Met 合用的差别主要是后者减慢 HR 的作用更明显。

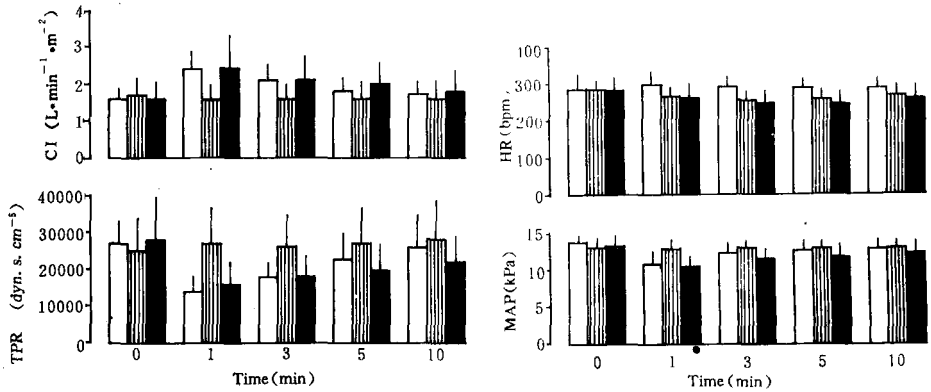


Fig 1. Hemodynamic effects of iv m-nifedipine (m-Nif) 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , metoprolol (Met) 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and their combination (m-Nif + Met) in conscious rabbits.  $n=6, \bar{x} \pm \text{SD}$ . CI = cardiac index; TPR = total peripheral resistance; HR = heart rate; MAP = mean arterial pressure.  $\square$  m-Nif;  $\square$  Met;  $\blacksquare$  m-Nif+Met.

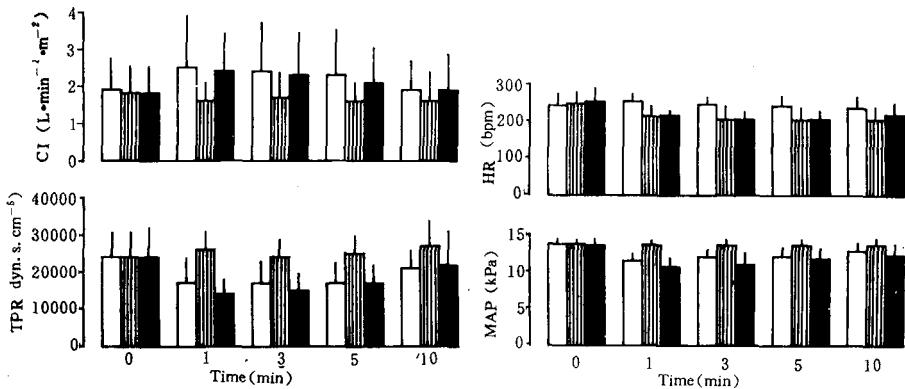


Fig 2. Hemodynamic effects of iv m-nifedipine (m-Nif) 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , metoprolol (Met) 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  and their combination (m-Nif + Met) in conscious rabbits.  $n=6, \bar{x} \pm \text{SD}$ .  $\square$  m-Nif;  $\square$  Met;  $\blacksquare$  m-Nif+Met.

## 二. 十二指肠给药对清醒兔血液动力学的影响

兔 18 只, 体重  $2.5 \pm 0.3 \text{ kg}$ , 分 3 组. 第 1 组给 m-Nif 0.25 mg/kg; 第 2 组 m-Nif 0.25 mg/kg + Met 0.25 mg/kg; 第 3 组 m-Nif 0.25 mg/kg + Met 1.25 mg/kg. 观察指标同上述, 观察 120 min. 药物经十二指肠插管注入。

从表 1 可见十二指肠给药结果与 iv 结果一致. 药效在给药后 20 ~ 30 min 时作用最强. 两药合用后 HR 显著减慢, 与单用 m-Nif 有显著差异. m-Nif 加 5 倍量 Met 的 HR 减慢作用又比加等量 Met 更强. 在其它血流动力学指标中两药合用与 m-Nif 单用相近。

**Tab 1. Hemodynamic effects of m-nifedipine in the presence and absence of metoprolol administered intraduodenally in conscious rabbits (n=6,  $\bar{x} \pm SD$ ).**

	Group	After administration (min)					
		0	10	20	30	60	120
CI ( $\text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ )	A	1.5±0.4 ±△%	1.9±0.4 34±13	2.0±0.6 35±20	2.1±0.8 42±28	2.0±0.9 31±28	1.5±0.6 2±28
	B	1.4±0.3 ±△%	1.4±0.4 3±10**	1.9±0.6 40±25	1.9±0.8 37±30	1.7±0.6 21±24	1.4±0.5 3±20
	C	1.7±0.7 ±△%	1.9±0.7 16±28	2.2±0.6 32±25	2.3±0.7 39±25	2.1±0.5 29±33	1.9±1.0 5±20
TPR ( $\text{dym} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot 10^{-4}$ )	A	3.0±1.2 ±△%	1.8±0.4 -37±10	1.6±0.6 -43±13	1.6±0.8 -48±15	1.8±1.0 -40±20	2.5±0.8 -10±32
	B	3.0±0.6 ±△%	2.5±0.7 -17±12**	1.7±0.7 -45±14	1.8±0.9 -42±20	2.0±0.9 -34±20	2.6±0.9 -14±19
	C	2.8±1.1 ±△%	2.3±0.8 -20±26	1.7±0.5 -40±19	1.5±0.4 -48±15	1.7±0.5 -39±21	2.5±1.3 -8±24
HR (bpm)	A	236±29 ±△%	235±31 0±2	230±29 -3±4	236±33 0±6	251±38 6±11	270±41 15±15
	B	277±23 ±△%	271±26 -2±2	243±28 -12±4**	252±28 -10±3**	271±26 -2±4	282±27 2±6
	C	258±40 ±△%	213±31 -17±9*##	191±37 -26±6*##	192±46 -26±9*##	211±44 -19±6*##	261±22 0±13
MAP (kpa)	A	12.6±1.6 ±△%	10.5±1.1 -16±8	9.5±1.1 -24±10	9.0±1.7 -29±9	9.5±2.9 -26±15	10.7±2.0 -15±11
	B	13.4±1.1 ±△%	11.3±1.0 -15±6	9.8±1.5 -27±10	9.8±1.6 -27±10	10.1±2.2 -24±18	11.5±1.5 -14±11
	C	12.9±0.5 ±△%	11.2±1.1 -13±10	9.7±1.1 -24±10	9.0±1.1 -30±11	9.4±1.3 -27±10	10.6±0.9 -16±6

CI=cardiac index; TPR=total peripheral resistance; HR=heart rate; MAP=mean arterial pressure; A=m-nifedipine 0.25 mg/kg; B=m-nifedipine 0.25 mg/kg+metoprolol 0.25 mg/kg; C=m-nifedipine 0.25 mg/kg+metoprolol 1.25 mg/kg.

\*\* $P < 0.01$  vs A; ##  $P < 0.01$  vs B.

## 讨论

$\beta$ -阻滞剂和二氢吡啶类钙拮抗剂都是治疗冠心病和高血压病的有效药物。钙拮抗剂直

接阻滞细胞外  $Ca^{2+}$  内流,  $\beta$ -阻滞剂则阻断  $\beta$ -受体而间接减少  $Ca^{2+}$  内流<sup>(5)</sup>。最近还发现  $\beta$ -阻滞剂可增加硝苯啶对钙通道受点的亲和力, 加强其负性肌力和扩血管作用<sup>(6)</sup>。所以两类药物合用是有利的<sup>(7,8)</sup>。

从图 1, 2 可见 m-Nif 单用出现 CI 增加、TPR 减小和 MAP 降低等有益效应, 而对 HR 无明显影响。Met 单用则主要起到减慢 HR 的作用, 对其它指标影响很小。已知 HR 是影响心肌耗氧量的一个重要因素, 减慢 HR 可减少心肌耗氧量。另外, 减慢 HR 还可降低缺血性室颤和心脏猝死的发生率<sup>(9)</sup>。当 m-Nif 和 Met 合用后既保留了 m-Nif 的增加 CI, 减小 TPR 和降低 AP 等有益的血流动力学效应, 又获得了 Met 减慢 HR 的作用。两药合用还有使 AP (特别是舒张压) 进一步降低的倾向。文献报道二氢吡啶类钙拮抗剂与  $\beta$ -阻滞剂合用可提高治疗高血压病的有效率<sup>(10,11)</sup>, 减少耐药性的发生<sup>(12)</sup>。 $\beta$ -阻滞剂可抑制硝苯啶引起的血浆肾素活性增加的作用<sup>(13)</sup>。因此, 我们认为 m-Nif 和 Met 合用是可取的, 特别是用于 HR 过快的冠心病和高血压患者。

表 1 结果显示 m-Nif 和等量 Met 合用与和 5 倍量 Met 合用的主要差别只是后者减慢 HR 的作用更显著, 而对 CI, TPR 和 AP 的影响相似。考虑到 m-Nif 和 Met 都对心脏有一定的抑制作用, 以及在临床上对病人的 HR 减慢也不宜过强, 因此认为 m-Nif 和小剂量 Met 配伍较合适。

由于影响阻抗法测定心输出量的因素较多, 所测得的数据与实际值有一定差距。但在一次实验中进行用药前后对比所得相对值变化还是可靠的, 与染料稀释法<sup>(14)</sup>和电磁流量计<sup>(15)</sup>所测的结果相关性良好。阻抗法具有无损伤的特点, 可使动物在更接近于生理条件下进行实验, 所得结果更能反映实际情况。

### 参 考 文 献

- 1 Leon MB, et al. Combination therapy with calcium-channel blockers and beta blockers for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 55: 69 B.
- 2 Daniels AR, Opie LH. Atenolol plus nifedipine for mild to moderate systemic hypertension after fixed doses of either agent alone. *Ibid* 1986; 57: 965.
- 3 饶曼人, 等. 间硝苯啶与硝苯啶对左室功能及心肌氧耗的比较研究. *药学报* 1984; 19: 101.
- 4 饶曼人, 等. 间硝苯啶与硝苯啶对离体心脏钙拮抗作用的比较性研究. 同上 1986; 21: 321.
- 5 Nayler WG, et al. Cellular sites of action of calcium antagonists and  $\beta$ -adrenoceptor blockers. In: Opie LH, ed. *Calcium Antagonists and Cardiovascular Diseases*. New York: Raven Press, 1984: 181.
- 6 Weishaar RE, et al. Interaction between propranolol and calcium channel blockers in cardiac and vascular smooth muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 897.
- 7 Nayler WG. The potential for added benefits with  $\beta$ -blockers and calcium antagonists in treating cardiovascular disorders. *Drugs* 1988; 35 (suppl 4): 1.
- 8 Banks DC. Factors influencing choice of a beta-blocker: should such drugs be used in combination with a calcium channel blocking drug. *Postgrad Med J* 1983; 59 (suppl 3): 30.
- 9 Upnichard ACG, et al. Alinidine reduces the incidence of ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model a protective effect antagonized by overdrive atrial pacing. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 475.
- 10 DeDivitiis O, Pettito M. Nitrandipine and atenolol: comparison and combination in the treatment of arterial hypertension. *Arzneimittel forsch* 1985; 35: 727.
- 11 Yagil Y, et al. Effectiveness of combined nifedipine and propranolol treatment in hypertension. *Hypertension* 1983; 5 (suppl II): 113.
- 12 Imai Y, et al. Management of severe hypertension with nifedipine in combination with clonidine or propranolol. *Arzneimittel forsch* 1980; 30: 674.

- 13 Aoki K. et al . Antihypertensive effect of cardiovascular  $Ca^{2+}$  - antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta - adrenergic blockade . *Am Heart J* 1978 ; 96 : 218 .
- 14 马智. 阻抗法和染料稀释法测定缺氧家兔的心输出量. 应用生理学杂志1986; 2 : 128 .
- 15 高广道, 等. 阻抗法用于大鼠心排出量的测定及其评价. 西安医学院学报1984 ; 5 : 256 .

## EFFECT OF M-NIFEDIPINE AND METOPROLOL IN COMBINATION ON THE HEMODYNAMICS IN RABBITS

YQ Wang and MR Rao

(Research Division of Cardiovascular Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210005)

**ABSTRACT** Hemodynamic effects of m-nifedipine ( m-Nif) combined with metoprolol (Met ) were studied in conscious rabbits with impedance cardiography. Administration of m-Nif by intravenous injection (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) or by intraduodenal route (0.25 mg/kg ) increased cardiac index (CI) and reduced total peripheral resistance (TPR) and arterial pressure. Intravenous injection of Met significantly slowed heart rate without great change in other hemodynamic parameters in conscious rabbits . Combination of m-Nif with Met gained the advantages of both m-Nif and Met . The negative effects of Met on CI and TPR were balanced by the vasodilatory effect of m-Nif . The difference between the results of m-Nif combined with equal dose of Met or with fivetimes the dose of Met was just that further decrease of heart rate was observed .

These results suggest that combined administration of m-Nif with Met may be more beneficial than giving each drug alone . It may be more suitable to use m-Nif combined with low doses of Met in order to avoid the danger of depressing myocardium .

**Key words** m-Nifedipine ; Metoprolol ; Drug combinations ; Hemodynamics