

- [4] 陈修. 药学报, 1987, 22: 150
- [5] Grover GJ, et al. *Ibid*, 1988, 11: 29
- [6] Vermylen J, et al. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8: 2B
- [7] Grover GJ, et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 248(2): 484
- [8] Smith EF III, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13(5): 715
- [9] Wainwright CL, et al. *Eur J Pharmacol*, 1987, 133: 257
- [10] Wainwright CL. *Ibid*, 1988, 11: 264
- [11] Wainwright CL, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1987, 12(3): 264
- [12] Lefer AM, et al. *Prostaglandin Med*, 1979, 3: 139
- [13] Garrick IF. *Circulation* 1990 (Suppl I), 81(1): 69
- [14] Fitzgerald DJ, et al. *N Engl J Med*, 1986, 315: 983
- [15] Terres W, et al. *Thromb Res*, 1987, 48: 577
- [16] Rapold HJ, et al. *Coronary Artery Disease*, 1991, 2: 455
- [17] Burke SE, et al. *Basic Res Cardiol*, 1982, 77: 411.
- [18] Lane IF, et al. *Br J Surg*, 1984, 71: 903
- [19] Luduwig B, et al. *Eur Heart J*, 1987, 8(Suppl 2): 225
- [20] Torka MC, et al. *Eur Heart J* 1983: 9 (Suppl I): 325
- [21] Kitzen JM. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(1): 68
- [22] Willerson JT, et al. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 48G
- [23] Patschake H. *Stroke*, 1990, 21(Suppl IV): IV139
- [24] Burke SE, et al. *Br J Pharmacol*, 1983, 78: 287
- [25] Chignard M, et al. *Eur J Pharmacol*, 1976, 38: 7
- [26] Bertele V, et al. *Eur J Pharmacol* 1982, 85: 331
- [27] Golino P, et al. *Circulation*, 1989(Suppl 4), 80: 113
- [28] De Clenk F., et al. *Br J Pharmacol*, 1990; 99: 631
- [29] Fitzgerald DJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86: 7595

美降脂的药理及临床应用

解放军第一四九医院(连云港 222042) 陈伟成

美降脂(lovastatin, Mevacor, MK-803)是一种新型的降血脂药, 1987年由美国FDA批准上市。

一、药理作用

TC(总胆固醇)、VLDL(极低密度脂蛋白)、和LDL(低密度脂蛋白)水平增高是形成冠状动脉疾病(CAD)的危险因素。而HDL(高密度脂蛋白)水平增高则降低CAD的危险性。美降脂能抑制胆固醇合成, 降低血浆胆固醇和TG(甘油三酯)的水平, 是目前应用的降血脂药中效果好, 不良反应最小

的一种药物。

作用机理美降脂是土生曲霉(*Aspergillus terreus*)的一种代谢产物^[1], 其水解后形成的结构部分类似于胆固醇合成的中间产物——HMG—CoA(β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶A), 从而能竞争性地抑制HMG—CoA还原酶的活性, 抑制胆固醇的体内合成^[2]。

药代动力学 美降脂是一种无活性的内酯。口服吸收后, 经肝脏广泛的首过效应水解成lovastatin酸及其它衍生物^[3]。其中的 β -羟酸及6'-羟基衍生物具有活性。口服

美降脂后 2~4 h 其活性代谢物达到最大浓度。其中口服剂量的 5% 以 lovastatin 酸的形式进入循环。 β -羟酸的半衰期为 1~2 h。药物主要随胆汁 (83%) 及尿 (10%) 排泄。其生物利用度用活性抑制剂浓度表示约为 20%^[4]。美降脂及其代谢物与血浆蛋白有较高的结合力^[3]。且能透过血脑屏障和血胎屏障^[4]。

药效学 一般口服美降脂 5 mg, 每日 2 次, 即可引起胆固醇和 TG 的显著下降。剂量通常为每日 20 mg~80 mg, 分二次或晚上一次即可 (因胆固醇合成主要在夜间)。通常连服 2 wk 见效, 4~6 wk 达最大疗效, 停药后 4~6 wk 作用消失。

二、临床应用

主要用于高脂血症的治疗。

1. 杂合家族性高胆固醇血症 (heterozygous FH) 美降脂在抑制胆固醇合成的同时, 可增加 LDL 受体的活性^[5]。美降脂 20 mg, 每日 2 次, 可使该类患者 TC 下降 27%, LDL-胆固醇下降 30%^[11]。

2. 非家族性高胆固醇血症 (原发性中度高胆固醇血症) 美降脂 20 mg 或 40 mg, 每日 2 次, 可降低胆固醇 27% 或 34%, LDL-胆固醇 32% 或 42%, 载脂蛋白 B (apoB)、VLDL-胆固醇及 TG 也减少。而 HDL 及 apo A II 升高^[6]。在治疗短期内效果比消胆胺好。

3. 家族性异常 β 脂蛋白血症 (III 型高脂血症) 美降脂可通过加速清除及减少 β -VLDL 的生成而降低其血浆浓度, 从而达到治疗目的^[2]。

4. 家族性复合型高脂血症 该病有多种类型的脂蛋白异常。美降脂可减少此类患者的胆固醇。与二甲苯氧庚酸合用可达最大效力。

5. 糖尿病性异常脂血症 非胰岛素依赖型糖尿病常伴有多种脂蛋白异常。美降脂 20 mg, 每日 2 次, 可减少该类患者 TC 26%,

LDL 28%, apo B 26%, VLDL 42%, TG 31%; 而 HDL 不变^[7]。

6. 肾病性异常脂血症 肾病综合症常伴有胆固醇和 TG 过高, 且较难治疗, 患者较早出现 CAD。美降脂可降低该类患者 VLDL 和 LDL 的水平^[8]。

三、不良反应

最普遍的是胃肠道反应, 如腹泻、腹痛、便秘、胃肠胀气、恶心、消化不良和胃灼热等。还有头疼、头晕、皮疹、视力模糊、肌痛、肌痉挛、味觉障碍等。这些不良反应较短暂, 22 wk 内的发生率低于 6%, 一般不必停药。较严重的不良反应是肌病 (0.5%), 包括肌炎和个别横纹肌溶解, 但大部分是与其它药物合用时发生的。在接受该药一年的患者中有 2% 出现无症状转氨酶升高。在接受该药 2.5 yr 的患者中有 2% 因不良反应而停药。停药后一般都可恢复^{[9][9][10]}。只有个别报道, 严重者可致命^[11]。

四、药物相互作用

美降脂与二甲苯氧庚酸或烟酸合用可增强疗效, 但也增加肌病发生率, 与环孢菌素合用也可增加肌病发生率^[2]。其中烟酸是因为能延缓美降脂的排泄, 故合用还可造成一定程度的肝脏损害^[1]。美降脂与降脂树脂二号 (colestipol) 合用有协同作用^[5]。美降脂不影响安替比林、普萘洛尔及地高辛的药动学^[2]。

参 考 文 献

- [1] Frishman et al. J Clin Pharmacol, 1989, 11:975
- [2] Grundy SM. N Engl J Med, 1988, 319 (1):24
- [3] Krukemyer JJ et al. Pharmacotherapy, 1987, 7:198
- [4] Pan et al. J Clin Pharmacol, 1990, 12: 1128
- [5] Vega GL et al. JAMA, 1987, 257:33
- [6] Lovastatin Study Group III. JAMA, 1988, 260:359
- [7] Garg A et al. N Engl J Med, 1993, 319:81

- [8] Vega GL et al. *Kidney Int*, 1983, 33: 1160
- [9] Tobert JA. *Am J Cardiol*, 1983, 62(15):28J
- [10] Lovastatin Study Group II, *JAMA*, 1986, 256:2829
- [11] Pierce et al. *Ibid*, 1990, 234:71

抗 高 血 压 新 药 - 多 沙 唑 嗪

张尚文译 张紫洞校

多沙唑嗪甲磺酸盐(Doxazosin mesylate)是一种 α_1 肾上腺素能受体阻滞剂,与哌唑嗪和特拉唑嗪结构相似,最近美国药品管理局批准本品用于治疗高血压病。

[药代动力学] 本品比哌唑嗪或特拉唑嗪作用时间长,消除半衰期达 20 小时以上;从消化道吸收完全,但在肝内的广泛首过代谢,致使其生物利用度约为 65%。仅少量以药物原型从粪便排出,而尿中几乎未出现。年龄或肾功能对本品排泄均无明显影响;肝功能减弱对本品的影响尚不明确。几乎全部循环中的药物可与血浆蛋白结合。口服一次剂量后 2-3 小时之间发挥最大的降压作用。

[临床试验] 本品与哌唑嗪、特拉唑嗪、氯噻嗪、阿替洛尔、美托洛尔、苯羟心安或依那普利(enalapril)的多中心对比试验已经证明各药的抗高血压作用相同。同哌唑嗪和特拉唑嗪一样,本新药降低立位血压比卧位血压更有效。一项 115 例轻、中度高血压患者在 24 周双盲对比试验中,证实本品与氯噻嗪疗效雷同,但后者降低卧位血压则更有效。每天服本品降低血压可连续三年不产生耐药性,和 β -阻滞剂不同,对于老年人或黑人服用本品疗效亦未见降低。

[对血脂和葡萄糖的作用] 利尿剂和 β -阻滞剂可升高血清甘油三酯和低密度脂蛋白(LDL)浓度,并降低高密度脂蛋白(HDL)浓度。本品像哌唑嗪和特拉唑嗪一样,通常

可降低血清总胆固醇和 LDL 胆固醇浓度和总胆固醇/HDL 比率。根据厂家提供的安慰剂对比试验资料,大多数血清脂类浓度正常的患者应用本品治疗,LDL 胆固醇下降 4%。在 20 例非胰岛素依赖型糖尿病患者进行六周的双盲交叉试验中,证明本品降低 LDL 胆固醇 3%;而用阿替洛尔则 LDL 胆固醇增加 7%。同一试验中,服用本品患者的血糖平均下降 4 mg/dL,而用阿替洛尔反而增加 13 mg/dL。

[副作用] 阻滞剂最严重的副作用是首次服用后 1—3 小时内,患者出现伴有昏厥的重度直立性低血压,特别是那些血容量过低者,这可能是使用利尿剂和那些服用其他抗高血压药物所导致的结果。继续服药通常这种综合征不会出现,但当剂量加大可能复发。在 1500 余例患者的试验中,开始用本品每日剂量 1 mg,据报告有 4% 患者出现体位性头晕,但没有发生昏厥。剂量增加后,0.7% 患者出现昏厥。另一安慰剂对比试验中,服用本品的 19% 患者有体位性头晕,而安慰剂组仅 9%。本品与哌唑嗪及特拉唑嗪引起体位性低血压和昏厥的危险性的对比试验尚未见报道。

[剂量] 同特拉唑嗪一样,本品每天只给药一次即可。通常开始剂量为 1mg,每两周可将剂量加倍,直至最大剂量为每天 16mg。

[结论] 本品治疗高血压病有效。比哌