

- [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、茶羟心安或依那普利(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

嗙或特拉唑嗪半衰期长, 并证明引起的首次剂量昏厥较少, 但出现体位性低血压仍是一个问题。与同类药一样, 不宜作为高血压病治

疗的首选药物。

[The medical letter(医学通讯), 1991, 33(838):15]

奥美拉唑(Omeprazole)

姜国华 朱才娟译 张钧校

奥美拉唑是第一个作用于胃酸分泌最后共同环节的新一类药物, 它通过改变胃壁细胞中 H^+/K^+-ATP 酶活性而抑制胃酸的分泌。它的发现使人们对胃分泌机理以及常规胃肠道肿瘤的产生有了新的认识与见解, 并使胃酸性疾病的治疗有了新的发展。但由于与其相关的长期动物实验的毒性结果不断增多, 美国仅批准奥美拉唑短期用于某些患反流性食管炎或佐—埃氏综合症的病人。而在其他许多国家, 所批准使用的范围更为广泛。本文综述讨论奥美拉唑的药理因素和对十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及佐—埃氏综合症的病人使用该药试验的结果。

一、药理

胃酸分泌, H^+/K^+-ATP 酶及奥美拉唑的作用

胃壁细胞盐酸的分泌最终取决于质子(氢离子)泵的作用。该泵即 H^+/K^+-ATP 酶, 一种存在于膜间的酶, 它通过利用 ATP 代谢释放的能量使质子(确切地是氢离子)透过膜与钾离子交换(见图 1)。 H^+/K^+-ATP 酶由两个亚基组成: 111,000 道尔顿的 α 亚基, 它催化 ATP 的水解并转运离子; 较小的 β 亚基, 其作用未知。在非分泌状态, H^+/K^+-ATP 酶位于细胞浆中的囊泡里。由于囊泡不含钾离子而且囊泡膜对钾离子不通透性, 所以泵是无活性的。当胃壁细胞

被适当的刺激, 如受组胺的激活, H^+/K^+-ATP 酶转移到胃壁细胞分泌小管的浆膜上。其面向胞外的部分因而暴露给钾离子, 并且由于膜对钾离子通透性的增加与之相关, 细胞才能分泌出 pH 大约为 1 的酸。在几个物种中奥美拉唑均已显示其确是通过抑制 H^+/K^+-ATP 酶而抑制酸分泌的。

奥美拉唑是一个 pH 值为 4 的亲脂性弱碱, 在肠中吸收。通过血流到达胃壁细胞。在 pH 接近于 7 时不带电荷。可通过细胞膜。然而, 在具有分泌活性的胃壁细胞的分泌小管中该药因处于 pH 小于 2.0 的环境中, 而开始被质子化。因此它不再有亲脂性, 而被捕获并集中。奥美拉唑本身无活性, 但在酸性条件下被转化成活性形式, 即与胞外表面上的 H^+/K^+-ATP 酶 α 亚基上的半胱氨酸基团上的巯基共价结合生成亚磺酰胺, 从而抑制该酶的活性。服用奥美拉唑后, 酸分泌的恢复几乎一定要有新的 H^+/K^+-ATP 酶蛋白合成才能进行。 H^+/K^+-ATP 酶的半衰期大约为 18 h。

药代动力学和药效学

奥美拉唑遇胃酸降解, 导致其口服生物利用度很低, 因而将其配制成对 pH 敏感, 仅当 pH 大于 6 时释放奥美拉唑的颗粒剂, 这种配方的生物利用度大约为 50%, 口服给药后 2~4 h 达到血药峰值浓度, 且该浓度在治疗的开始几天趋于增加, 可能是由于抑制