

- [3] 陈新谦等主编:新编药理学,第十二版。北京:人民卫生出版社,1985:P140。
 [4] Sommadossi JP, et al; Rev Infect Dis 10 (Supple 13): S507 1988.

- [5] 盐川俊一,他:临床とウイルス,1988; 16(4):523。
 [6] Buhles WC, et al; Rev Infect Dis 10 (Supple 13): S495, 1988

新型降血脂药——洛伐他丁

解放军 140 医院

陈伟成

总胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白(VLDL),特别是低密度脂蛋白(LDL)的水平增高被认为是形成冠状动脉疾病(CAD)的危险因素。而高密度脂蛋白(HDL)水平增高则降低CAD的危险性^[1-3]。因此,降低TC、LDL和VLDL是防治冠状动脉粥样硬化等心血管系统疾病的关键。

HMG-CoA 还原酶抑制剂是一类新型降血脂药。其中的洛伐他丁(lovastatin, mevinolin, MK-303, Mevacor®)于1987年由美国FDA首次批准应用。这是一种人体胆固醇合成步骤中的限速酶— β -羟- β -甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶—的竞争性抑制剂,能降低血浆TC及LDL、VLDL中的胆固醇含量,也可降低血浆甘油三酯(TG),并能提高HDL的含量。从而明显降低CAD的发生率。

一、洛伐他丁的药理

洛伐他丁是土生曲霉(*Aspergillus terreus*)的代谢产物,其化学结构类似于HMG-CoA,从而竞争性地抑制了HMG-CoA还原酶,影响 β 、 δ -二羟- β -甲基戊酸的合成。同时其它一些酶,如鲨烯合成酶也被抑制,使焦磷酸法尼酯向泛醌、多萜醇和异戊基嘌呤等非固醇类物质转化,而非固醇物质总的合成几乎不变^[5]。这样胆固醇合成减少还可使LDL受体活性增加^[6],且可刺激LDL受体合成基因,增加受体数量^[4],从而加速血中

LDL的清除。因而洛伐他丁可降低正常和高胆固醇血症动物的胆固醇水平^{[7][8]}。

二、洛伐他丁的药动学

洛伐他丁是无活性内酯,在肝脏水解成有活性的 β -羟羧酸,此外还生成6-羟基衍生物及另外两种尚未确定的衍生物^[4]。

口服洛伐他丁经胃肠道吸收后,经肝脏首过代谢,从胆汁(83%)和尿(10%)中排泄,只有5%以活性形式进入循环^[9]。洛伐他丁及其 β -羟羧酸衍生物与血浆蛋白有较强的结合力^[9]。它能通过血脑屏障和血胎屏障。洛伐他丁摄入后2—4h可得到血液峰值,其 β -羟羧酸衍生物的血浆半衰期约为1—2h。实验表明,每日1—2次,总剂量20~80mg即可见效。晚上服用比早上有效(胆固醇合成主要在夜间)。而每日2次最有效。一般连服2周即可见效,4~6周效果最大。停药4~6周后作用消失。另外,烟酸可延缓其排泄^[10]。

三、洛伐他丁的临床经验

杂合家族性高胆固醇血症 该病特征是常染色体异常引起的LDL受体部分缺乏而引起的高LDL水平和较早发生的心血管疾病。洛伐他丁20mg,每日2次,可使该类患者TC下降27%,LDL下降30%^[4]。与消胆胺或烟酸合用可进一步提高疗效^{[7][11]}。

2. 单纯家族性高胆固醇血症 由于该病患者完全缺乏LDL受体,洛伐他丁几乎无

效^[4]。

3. 家族性复合型高脂血症 该病有多种类型的脂蛋白异常。洛伐他丁可减少该类患者的胆固醇。而与二甲苯氧庚酸合用时可达最大效力,使 LDL、VLDL、TG 和 ApoB (载脂蛋白B)得到有意义的降低。同时 HDL 水平被升高。

4. 家族性异常 β -脂蛋白血症 该病特征是去除血浆中 VLDL 的残余物。洛伐他丁可有效地降低这种患者的 LDL 和降低 VLDL 的残余物^[7]。

5. 中度原发性高胆固醇血症 该病特征是血浆胆固醇值大于 240 mg/dl, LDL 大于 160 mg/dl, 而没有其它家族性高胆固醇血症的特征(黄瘤、家族史等)。洛伐他丁 20 或 40 mg, 每日 2 次,可降低胆固醇 27% 和 34%,降低 LDL 32% 和 42%, ApoB 下降 28% 和 33%, HDL 则增加,另外还增和 Apo A II 8% 和 13%,减少 VLDL 34% 和 31%,减少 TG 21% 和 27%^[12]。短期内比消胆胺更有效。

6. 糖尿病性异常脂血症 非胰岛素依赖型糖尿病患者常伴有多种脂蛋白异常。洛伐他丁 20 mg, 每日 2 次,可减少该类患者 TC 26%、LDL 28%、Apo B 26%、VLDL 42%、TG 31%。HDL 不变^[13]。

7. 肾病性异常脂血症 肾病综合症常伴有胆固醇和 TG 过高,这种脂质失调很难治疗,可使患者提早出现 CAD。洛伐他丁可减少该类患者的血浆 VLDL 和 LDL 的浓度^[14]。

四、临床应用

洛伐他丁主要用于高脂血症的治疗。如杂合家族性高胆固醇血症,原发性重度和中度高胆固醇血症以及糖尿病性、肾病性异常脂血症等。治疗时患者应处于低胆固醇饮食。最初剂量 20 mg, 每晚 1 次口服。以后剂量调整在每日 20~80 mg 范围内,单次或分次服用。胆固醇水平大于 300 mg/dl 者,最

初剂量每日 40 mg。另外还可与 colestipil(一种胆汁提取物)合用,效果比单一用药好^[9]。

五、不良反应

最普遍的不良反应是胃肠道反应,如腹泻、腹痛、便秘和胃肠胀气等。在接受该药一年的患者中有 2% 出现无症状的转氨酶升高^[10],停药后恢复正常^[15]。有 0.5% 的患者出现肌炎,但大部分是与其它药物如环孢菌素或二甲苯氧庚酸或烟酸等合用时发生的,停药可恢复正常。在动物实验中,给狗大于人的最大剂量 50 倍的洛伐他丁,可出现白内障^[16]。而在人体上是否产生白内障目前仍在争论中^[17]。

由于洛伐他丁降脂作用显著,毒性小。目前在美国已超过安妥明等,成为降血脂的主要药物。但仍需进行长期的安全性研究。同类其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂辛伐他丁(simvastatin)和普伐他丁(pravastatin, CS514)尚未通过 FDA 的批准,但已显示出很大的发展前途。

参考资料

- [1] Castelli WP et al. JAMA 1986; 256(20): 2035
- [2] Steinberg D. Circulation 1987; 76:501
- [3] Schaefer EJ et al. N Engl J Med 1985; 312:1200
- [4] Frishman et al. J Clin Pharmacol 1989; 29(11):975
- [5] Brown MS et al. J Lipid Res 1980; 21: 505
- [6] Vega GL et al. JAMA 1987; 257:33
- [7] Grundy SM. N Engl J Med 1988; 319(1): 24
- [8] Henwood JM et al. Drugs 1988; 36:429
- [9] Krukemyer JJ et al. Pharmacotherapy 1987; 7:198
- [10] Tobert. Am J Cardiol 1988; 62(15):28J
- [11] Illingworth DR. Ann Intern Med 1984; 101:598
- [12] Lovastatin Study Group III. JAMA 1988; 260:356
- [13] Garg A et al. N Engl J Med 1988; 319:81

- [14] Vega GL et al. *Kidney Int* 1988;33:1160
 [15] Lovastatin Study Group II. *JAMA* 1986;
 256:2829

- [16] Fraunfelder F. *Am J Ophthalmol* 1988;
 105:91
 [17] Tobert JA. *Circulation* 1987;76:534

新 药 物 和 新 剂 型

哈明凤 徐咏梅译 朱全刚校 张紫洞审

一、雷尼替丁的新给药方法

盐酸雷尼替丁 (Zantac Injection—Glaxo Inc.) 的连续静脉输注的给药方法已被批准。按照制药厂的说明, 本品连续输注可导致胃内 PH 值更加恒定, 因此可避免每天 2 次或 3 次快速注射给药所致的波动。连续输注给药开始时并不需要负荷剂量。不论连续输注法或快速注射给药, 作用的起效在临床上并无区别。

二、治疗青光眼的三甲醋心安滴眼液

0.3% 的盐酸三甲醋心安 (Opti-Pranolol Sterile Ophthalmic Solution—Bausch & Lomb Pharmaceutical Division) 是一个局部的、非选择性的 β -受体阻滞剂, 已批准用于降低慢性开角型青光眼和眼性高血压患者的眼内压。本品对于眼内压高于基准 24mmHg 的病人, 能使其眼内压平均降低 20%~26%。向患眼给一滴, 每天二次。包装瓶为 5 mL 和 10 mL, 并有可控制的滴管。

三、治疗突发疼痛的单剂量口服吗啡

硫酸吗啡口服液 (Roxanol Rescudose—Roxane Laboratories) 现有单剂量包装, 可立刻缓解癌症病人的突发痛。本产品可作为缓释吗啡的补充。每小瓶装 2.5 mL, 内含口服吗啡溶液 10 mg, 每盒装 25 小瓶。

四、治疗旅游者腹泻的复方磺胺甲基异噁唑

甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 和磺胺甲基异噁

唑 (SMZ) 的联合用药 (Septra—Burroughs Wellcome Co.) 的适应症已经扩展到包括旅游者腹泻的治疗。治疗旅游者腹泻的成人常用剂量是: 一片加倍剂量片 (每片含 160 mg TMP 和 800 mg SMZ)、二片常规片 (每片含 80 mg TMP 和 400 mg SMZ), 或四茶匙液体方剂 (每茶匙含 40 mg TMP 和 200 mg SMZ), 每 12 小时一次, 五天一疗程。按照包装说明书的指示, 儿童和肾功能不全的病人应减量。

五、奥美拉唑的商品名“Prilosec”

奥美拉唑 (Omeprazole, 甲氧磺唑) 是由 Merck Sharp & Dohme 生产的胃酸泵抑制剂, 它的商品名已由 Losec 改为 Prilosec。Merck 公司之所以改变 Losec 的名称是为了避免同 Hoechst Roussel 药厂生产的利尿剂速尿相混淆, 因为速尿的商品名 Lasix 的发音与 Losec 相似。新名称从十月一日开始使用。现已通知药师在存货用完之前可继续配发 Losec。

六、通用名硝苯吡啶已上市

硝苯吡啶的首次商品名未注册的药品现已由 Chase 药厂供应上市。以前仅有 Pfizer 药厂的 Procardia 和 Miles 药厂的 Adalat 的商品名药物被出售。通用名硝苯吡啶的包装形式是含量 10 mg 的软明胶胶囊, 每瓶 100 粒和 300 粒。

七、单剂量小瓶装的唾液代用品

一种人造唾液 (Saliva Substitute—