

选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬(raloxifene)可发挥模拟雌激素的作用而不触发引起乳腺癌和子宫内膜癌的细胞受体,对骨质疏松、心脏病及阿尔茨海默病有益,无子宫内膜增殖,亦无阴道出血。FDA 已批准其在美国上市用于绝经后妇女骨质疏松的预防,常见不良反应为面部潮红。同类药物尚有艾多昔芬和屈洛昔芬,目前二者正处于Ⅱ期临床试验阶段。

总之,目前骨质疏松治疗的最佳给药时间和疗程尚有待确定,各种药物之间亦有区别。越来越多的研究表明治疗后骨量增加与否与骨折发生率大小未必相关,因此虽然有时用抗吸收药物治疗后骨量变化很小但骨折发生率却可能显著降低;相反有时治疗后虽然骨量明显增加,骨强度却可能下降,骨折发生率不变或反而

增加。但即使是骨量很低的老年人经较短时间的治疗亦可显著减少骨折的发生,这表明对已确诊的病人应进行更积极的干预治疗。

参考文献

- 1 李玉坤. 雌激素与绝经后骨质疏松. 国外医学内分泌学分册, 1994, 14(1): 11
- 2 曹幼红, 朱毅. 雌激素与非雌激素治疗. 华西药理学杂志, 1999, 14(1): 62
- 3 李庶心, 王志清, 胡文祥. 双膦酸盐治疗与预防绝经后骨质疏松. 中国药理学杂志, 1997, 32(2): 65
- 4 李春元. 骨质疏松的预防与治疗. 国外医学合成药、生化药、制剂分册, 1994, 15(2): 81
- 5 陈冠容. 骨质疏松症药物治疗进展. 中国药房, 1994, 5(5): 42
- 6 梅丹, 李大魁, 庞国辉. 补钙剂的应用与选择. 中国药房, 1997, 7(5): 232

(收稿: 1999-05-21)

莫西普利在原发性高血压中的应用

王雯倩 刘皋林(第二军医大学长征医院 上海 200003)

摘要 莫西普利(moexipril)是一种不含巯基的前体药物,po 给药后水解成具有活性的代谢物 moexiprilat——一种血管紧张素转化酶抑制剂。po 生物利用度22%,用药后2h 达到峰浓度,消除半衰期为10h。莫西普利每日每次 po 7.5mg 或15mg 能有效地降低原发性高血压病人的血压(包括老人和绝经后妇女)。其与卡托普利、氢氯噻嗪、阿替洛尔、美托洛尔、维拉帕米缓释剂和尼群地平等的降压效果相近,与氢氯噻嗪联用的降压作用显著强于各自单用时的效果。莫西普利具有良好的耐受性,通常对糖、脂及电解质代谢和血流动力学参数没有显著影响。临床尤适用于绝经后妇女。

关键词 莫西普利;高血压;绝经后妇女

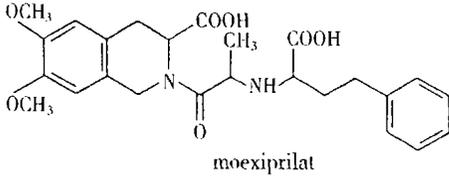
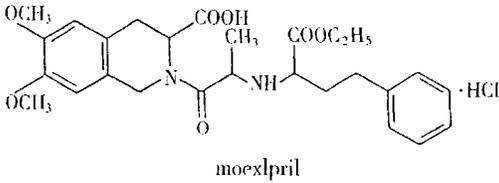
莫西普利 po 给药后水解成具有 ACE 抑制作用的代谢产物——moexiprilat。莫西普利不含巯基,其结构特征与喹那普利(quinapril)相近。

1 抗高血压作用

莫西普利 po 给药后水解成具有 ACE 抑制作用的 moexiprilat。在体外豚鼠血清试验中,莫西普利和 moexiprilat 对 ACE 的半数抑制浓度(IC_{50})分别为 0.041 和 0.0026mol/L。体内实验单剂量莫西普利与依那普利(enalaprilat)在抑制自发性高血压大鼠(SHR)血管紧张素 I

的增压和增强缓激肽的降压作用相近^[1]。

51 例原发性高血压病人(包括老人和绝经后妇女)分别服用安慰剂、莫西普利 7.5 或 15mg/d 8wk 后,24h 内收缩压/舒张压平均下降 0.26kPa (2mmHg)/0.40kPa (3mmHg)、0.8kPa (6mmHg)/0.53kPa (4mmHg) 和 1.6kPa (12mmHg)/1.2kPa (9mmHg)^[2]。与安慰剂组相比,口服单剂量莫西普利 7.5 或 15mg 后 6h 血压降至最低,24h 内其降压效果明显大于安慰剂组,但口服 7.5mg/d 组 6~12h 内的降压效果不如 15mg/d 组显著。



1.1 与其它抗高血压药物的对照

疗效主要的指标是双盲实验中最后一次给药 22~26h 时测得的坐位收缩压(SDBP)的改变,其次包括坐位舒张压(SSBP)和直立位血压。服用莫西普利 7.5~15mg, qd, 12wk 与服用卡托普利 25~50mg, bid, 12wk 的疗效相似,临床有效率分别为 65% 和 60%,但治疗末期莫西普利组 SSBP 平均下降了 1.37kPa (10.3mmHg),显著大于卡托普利组下降的 0.75kPa (5.6mmHg) ($P < 0.05$)^[3]。服用莫西普利 15mg, qd, 与服用利尿药氢氯噻嗪 25mg, qd 的作用相似,但氢氯噻嗪对绝经后妇女的收缩压和舒张压下降更显著,而两组临床上有效率值并无显著区别,分别为 58% 和 67%。莫西普利 7.5~15mg, qd, 与阿替洛尔 25~50mg, qd 或美托洛尔 100mg, qd, 相比疗效并无显著差异。绝经后肥胖妇女(超过正常体重 30%~80%)服用莫西普利或阿替洛尔 8wk 后血压不能得到有效的控制而加服氢氯噻嗪 25mg/d, 莫西普利组的降压作用明显强于阿替洛尔组^[4]。

1 个 12~24wk 的双盲试验表明:每日服用单剂量莫西普利 7.5~15mg 或维拉帕米缓释剂 180~240mg 降低 SDBP 和 SSBP 的作用相似。

绝经后妇女服用莫西普利 15mg, qd, 或尼群地平 20mg, qd, 8wk 后,临床有效率分别为 82% 和 81%,对 SDBP 和 SSBP 降低作用相似^[5]。

1.2 与其它抗高血压药物联用

1.2.1 氢氯噻嗪

一组 SDBP 为 13.3~15.2kPa (100~114mmHg) 的中度至重度的病人,服用莫西普利 15mg 加氢氯噻嗪 25mg SDBP 平均下降 2.1kPa (16mmHg),而同样剂量的莫西普利和氢氯噻嗪单独用药的 SDBP 平均下降仅 1.06kPa (8mmHg)^[6]。

在另一项 413 例轻度至中度原发性高血压患者的实验中,莫西普利 3.75、7.5 及 15mg 分别与氢氯噻嗪 12.5mg 联用,有效率分别为 70%、65% 和 63%,明显强于莫西普利或氢氯噻嗪同样剂量单独应用时的作用(37%、50%、49% 和 45%)^[7]。

莫西普利 3.75mg 加低剂量氢氯噻嗪 6.75mg 的降压作用大于安慰剂组,SDBP 分别下降 1kPa (7.6mmHg) 和 0.52kPa (3.9mmHg) ($P < 0.05$),有效率分别为 54% 和 28% ($P < 0.001$),但不如与高剂量氢氯噻嗪联用时的疗效好。

1.2.2 硝苯地平

口服硝苯地平 20mg, bid, 2~4wk 后 SDBP ≥ 12.6 kPa (95mmHg) 的病人 ($n = 153$) 加服莫西普利 7.5 或 15mg, qd, 8wk 后病人的 SDBP 相对安慰剂组下降约 1.16~1.2kPa (8.7~9.0mmHg) ($P \leq 0.01$),而两组 SSBP 的下降程度并无显著区别^[8]。

1.3 长期研究

轻、中度高血压病人(包括 65~80a 老年患者的各种年龄段)单用莫西普利 2a 后不产生耐受性。若单用莫西普利降压不理想,可联用氢氯噻嗪。在单剂量服用莫西普利或加氢氯噻嗪 12.5mg, qd 的病人中,65a 以上老年患者的 SDBP 平均下降 1.95kPa (14.6mmHg) 与青年患者的 1.81kPa (13.6mmHg) 相似,且中度高血压患者的 SDBP 下降 2.41kPa (18.1mmHg) 比轻度高血压患者 1.38kPa (10.4mmHg) 更显著^[9]。

2 其它作用

2.1 心脏保护作用

莫西普利治疗期间,临床上未见相应的心率减慢。单独服用莫西普利 10mg/(kg·d) 可显著减轻小鼠心肌梗塞的程度(诱导心肌梗塞前

一个星期给药),也可减少由于后负荷增加而导致的心舒期末压的增加,莫西普利的这种作用可被缓激肽 β_2 受体拮抗剂 Icatibant 所抵消。由此认为,莫西普利缓解实验性心肌梗塞不是通过减少血管紧张素 II 的水平而可能是通过减少缓激肽的分解^[10]。体外研究表明,莫西普利可拮抗雌激素激发的新生小鼠心脏成纤维细胞的生长^[11]。

2.2 对骨的影响

莫西普利并不导致卵巢切除后血压正常小鼠(模仿绝经后妇女骨质疏松症实验)的骨丢失^[12]。与雌二醇合用不影响雌激素的作用。Hatton 等^[13]用分离的骨细胞(破骨和成骨细胞)作体外实验证明:莫西普利和卡托普利均抑制血管紧张素 I 刺激的骨吸收。口服莫西普利并不影响外源性雌二醇和氢氯噻嗪的骨保护作用。

2.3 对肾脏的影响

24h 尿蛋白排泄量达 40~50mg 的糖尿病小鼠,口服莫西普利 30~35mg/(kg·d),8wk 后可明显改善尿蛋白及肾小球、肾实质和肾小管的损害。但对尿蛋白至 100~200mg 的情况并无作用^[14]。

SHR 实验表明,10mg/kg 氢氯噻嗪可增加尿量、 K^+ 和 Na^+ 的排泄,而莫西普利可减少尿钾的排泄并显著增加尿钠的排泄,但不增加尿量。两药联用比氢氯噻嗪单用的尿量增加 Na^+ 的排泄增加, Na^+/K^+ 消除速率比也增加。

2.4 对生化的影响

服用莫西普利后罕见糖、脂及电解质代谢和血液参数的显著改变^[15],但能升高白血球,血小板及总胆固醇的水平。长期研究发现,单用莫西普利并不改变血液参数或生化值,而与氢氯噻嗪联用的病人血浆中尿素氮、肌酐和尿酸的水平明显升高。与氢氯噻嗪不同的是莫西普利并不引起绝经后妇女(无论有无激素治疗)脂类和糖类代谢的显著改变^[9]。

3 药代动力学

3.1 吸收、分布和消除

健康志愿者单剂量口服莫西普利 3.75~

30mg 后 2h,分别测得莫西普利和 moexiprilat 的峰浓度 (C_{max}) 为 20 μ g/ml 和 100 μ g/ml^[16],口服生物利用度为 22%。进食后会减少药物吸收的速度和程度,但对 AUC 的影响(下降约 9%)不如对 C_{max} (下降约 25%)的影响大。

莫西普利的表观分布容积为 183L,血浆蛋白结合率为 72%^[16],莫西普利和 moexiprilat 的体内总清除率分别为 26.5L/h 和 13.9L/h。

静脉给药后 40% 以 moexiprilat 的形式、26% 以莫西普利的形式由尿液排出,另有 20% 以 moexiprilat 的形式由粪便排出^[16]。在一项观察时间为 5d 的实验中,口服给药后 13% 由尿液排出(其中 moexiprilat 为 7%,莫西普利为 1%,其它代谢产物为 5%),53% 由粪便排出(其中 52% 为 moexiprilat,1% 为莫西普利),有 34% 的药物未发现在排泄物中^[16]。而另一项观察时间超过 5d 的口服给药实验中,约有(14~15)% 由尿液排出,(74~77)% 由粪便排出。

莫西普利的消除半衰期($t_{1/2}$)约为 10h,当它与其它 ACE 抑制剂联用时 $t_{1/2}$ 会延长。

3.2 年龄和疾病的影响

每日单剂量 po 莫西普利 15mg 的老年志愿者(65~80a)的 AUC 值比青年志愿者高 30%,而两者的 C_{max} 值非常相似^[16]。

肾功能损伤病人的莫西普利和 moexiprilat 的 AUC 及 $t_{1/2}$ 值均升高。moexiprilat 的 $t_{1/2}$ 值比健康志愿者升高 3~4 倍^[16]。

肝硬化病人对莫西普利和 moexiprilat 的药代动力学参数的影响并不相同,莫西普利的 C_{max} 值大约升高了 50%,而 moexiprilat 的 C_{max} 值却下降 50%,两者的 AUC 值分别升高了 100% 和 30%^[16]。

4 耐受性

大多数原发性高血压病人对莫西普利具有良好的耐受性。常见的不良反应包括头疼(11%),上呼吸道感染症状(8%),咳嗽(7%)和眩晕(5%)。疼痛,腹泻,流感综合症和鼻炎发病率为 4%,有 3% 的病人感到疲劳,但大多数不良反应都是温和而短暂的,发病率与安慰剂对照组相似。

po 莫西普利的不良反应发生率与卡托普利和维拉帕米相似^[3], 绝经后妇女的不良反应发病率低于氢氯噻嗪、阿洛尔或尼群地平。莫西普利与氢氯噻嗪联用通常有良好的耐受性。青年患者和老年患者对莫西普利的耐受性相似。

5 用法和用量

原发性高血压病人口服莫西普利的推荐初始剂量为 7.5mg, qd, 临床可依据血压的变化进行适当的调整, 必要时可增加到每日 15mg 或 30mg。每日剂量大于 30mg 时临床降压强度与剂量之间不呈线性关系。若单用莫西普利不能完全有效地控制血压, 可加服利尿剂。

为了使已服利尿剂的患者低血压发生率降至最低, 建议初次服用莫西普利前停药 2~3d, 若不能中止服用利尿药则可将莫西普利的初始剂量减少为 3.75mg, qd。肾功能损伤的患者(肌酐清除率 < 2.4L/h 或 40ml/min) 服用莫西普利的初始剂量应减少为 3.75mg, qd。肾功能正常的老人不需要减少剂量, 肝功能损伤的病人也不必调整剂量, 但医师应该按照个人的特征适当地减少初始剂量。

莫西普利必须谨慎地用于单侧或双侧肾动脉狭窄的病人, 治疗前几个星期必须对肾功能作监控。莫西普利禁用于孕妇和哺乳期妇女。

参考文献

- Edling O, Bao G, Feelisch M, et al. Moexipril, a new angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor: pharmacological characterization and comparison with enalapril. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 275: 854
- White WB, Whelton A, Fox AAL, et al. Tricenter assessment of the efficacy of the ACE inhibitor, Moexipril, by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35: 233
- Stimpel M, Koch B, Jansen T, et al. Moexipril versus captopril in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996, 28: 769
- Stimpel M, Koch B. Moexipril for H in PWSPI. Antihypertensive treatment in postmenopausal women with hypertension

and obesity: Moexipril versus stenolol (abstract). *Am J Hypertens*, 1996, (pt2): 175A

- Prusse D, Stimpel M. Investigators of the MADAM programme. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitrendipine in postmenopausal, hypertensive women. *Hypertension*, 1997, 29: 844
- White WB, Koch B, Stimpel M. Usefulness of Moexipril and hydrochlorothiazide in moderately severe essential hypertension. *Am J Ther*, 1997, 4: 123
- Drayer JIM, Stimpel M, Fox A, et al. The antihypertensive properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor moexipril given alone or in combination with a low dose of a diuretic. *Am J Ther*, 1995, 2: 525
- Persson B, Widgren BR, Fox A, et al. Antihypertensive effects of Moexipril, a new ACE inhibitor, as add-on therapy to nifedipine in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 26: 73
- White WB, Stimpel M. Long-term safety and efficacy of Moexipril alone and in combination with hydrochlorothiazide in elderly patients with hypertension. *J Hum Hypertens*, 1995, 9: 879
- Stauss HM, Zhu YC, Redlich T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in infarct-induced heart failure in rats: cradykinin versus angiotensin H. *J Cardiovasc Risk*, 1994, 1: 255
- Grohe C, Kahlerl S, Lobbert K, et al. Effects of Moexiprilat on oestrogen-stimulated cardiac fibroblast growth. *Br J Pharmacol*, 1994, 5: 1139
- Stimpel M, Jee WSS, Liang H, et al. Antihypertensive therapy and postmenopausal osteoporosis: skeletal effects of mono and combination-therapy of Moexipril and hydrochlorothiazide in ovariectomized spontaneously hypertensive rats (SHR) (abstract). *Am J Hypertens*, 1997, 10: 156A
- Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin H is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *J Endocrinol*, 1997, 152: 5
- Perico N, Amuchastegui SC, Colosio V, et al. Evidence that an angiotensin converting enzyme inhibitor has a different effect on glomerular injury according to the different phase of the disease at which the treatment is started. *J Am Soc Nephrol*, 1994, 5: 1139

(收稿: 1999-04-27)