

· 综合报道 ·

降血脂药 HMG-CoA 还原酶抑制剂

张 燕 (安徽省合肥制药厂, 合肥 230025)

羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(简称 HMG-CoARI) 是一类降血脂新药, 自1987年美国默克(Merck)公司研制的洛伐他定(Lovastatin 简称L)问世以来, 普伐他定(Pravastatin 简称P)、斯伐他定(Simvastatin 简称S)相继问世, 它们的上市是降血脂药研究进展中的一个里程碑, 被认为是80年代医药产品的重大技术突破之一。

1 HMG-CoARI的作用机理^[2,3]

人体胆固醇来源于体内的生化合成和从饮食中摄入, 而以前者为主, 它占人体胆固醇的70~80%, 所以降低胆固醇的方法除了注意饮食外, 更主要是抑制其在体内的生化合成。

人体内胆固醇的合成途径为: 乙酸盐 \rightarrow 乙酰辅酶A \rightarrow 乙酰乙酰辅酶A \rightarrow HMG-CoA \rightarrow 甲羟戊酸内酯 \rightarrow 5-磷酸甲羟戊内酯 \rightarrow 鲨烯 \rightarrow 羊毛甾醇 \rightarrow 24-脱氢胆固醇 \rightarrow 胆固醇。在此合成反应中, 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A(简称HMG-CoA)还原酶是第一个限速酶。而且由于HMG-CoARI与HMG-CoA还原酶的底物HMG-CoA结构相似, 可以竞争结合该酶的活性中心, 并抑制其活性而阻止细胞内胆固醇的合成, 从而降低血浆胆固醇浓度。

在血中低密度脂蛋白(LDL)水平过高时, 巨噬细胞等由于摄入了经氧化变性的LDL, 变成泡沫细胞, 这是动脉硬化的原因, 所以为防止动脉硬化, 希望降低血中的LDL、中密度脂蛋白(IDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)水平, 增加高密度脂蛋白(HDL)水平。而HMG-CoARI能降低肝细胞内胆固醇浓度, 使血中除去更多的LDL, 最终使LDL减少, 又由于LDL的减少受LDL受体的控制, 而LDL受体数由细胞内胆固醇浓度调节, 所以人肝细胞内胆固醇浓度降低则刺激LDL受体的合成, 促使LDL进入肝细胞降低血中LDL水平。再者

HMG-CoARI选择性高, 主要抑制肝脏中的胆固醇。而对整体的胆固醇合成和其它有关的代谢无影响。

2 HMG-CoARI的相对亲脂性, 水溶性及相应的药理作用^[4~6]

在临床应用中, 美伐他定(Mevastatin, 简称M)、L和S都以无活性的前体药物给药, 在体内转化成有活性的开放型羧酸来发挥作用, 而P是钠盐, 亲水性极强, 其内酯型溶解度(0.18 mg/ml)较其它三药高100多倍。因此, P可高度选择性地抑制肝细胞内胆固醇合成, 有效降低血胆固醇浓度, 而在肝外其它组织中抑制胆固醇合成作用比L或S要小。因其不能通过血脑屏障, 故对中枢神经系统(CNS)作用不明显。与P不同, S可明显抑制动物眼晶状体细胞胆固醇合成, L与S亲脂性较强, 可通过血脑屏障。Abu等人认为, 内酯型HMG-CoARI更利于肝外组织吸收。

3 已上市 HMG-CoARI类药物临床应用

3.1 洛伐他定

L是1987年9月美国FDA批准的第一个抑制HMG-CoA还原酶的降血脂药, 临床研究表明口服L后肝脏中浓度高于其它组织, 治疗量时主要抑制肝和部分小肠中的胆固醇合成, 对普通高胆固醇血症病人及家族性高胆固醇血症病均有相同降胆固醇的作用。美国医药研究结果^[8], 对中度高胆固醇血症患者, 在适当的节食试验后给予L, 其疗效显著并且耐受性好, 用该药治疗48wk, L剂量为20~80 mg/d, 则LDL胆固醇(简称LDL-Ch)水平下降了24~40%, HDL-Ch水平增加了6.6~9.5%, 总胆固醇下降了17~29%, 甘油三酯降低10~19%, 不良反应的发生率则“非常低”。L可治疗家族性缺损阿扑脂蛋白B-100(FDB)^[9,10](它是一种以胆固

醇血症为特征的正染色体显性疾患), 13名甘油三酯、阿扑脂蛋白、胆固醇临界水平高和HDL-Ch水平低的男性患者经L治疗后, 其总胆固醇、LDL-Ch、阿扑脂蛋白B水平分别降低28%、33%、32%。L的治疗配合饮食上的脂肪控制可以逆转冠状动脉疾病患者动脉粥样硬化损伤的发展^[11]。此药付作用小, 8245例中度高胆固醇血症, 随机分为五组, I组(20mg, 1次/d)、II组(40mg, 1次/d)、III组(20mg, 2次/d)、IV组(40mg, 2次/d)和安慰剂组、治疗48wk后、血清转氨酶大于正常高限的3倍的人数随剂量增多而递增, I组0.1%(对照组亦0.1%), II或III组中占0.9%, IV组1.5%, 停药7~11wk后恢复正常, 出现5例肌肉症状(疼痛、无力); 便秘人数各组中为4.2~7.7%、对照组中为4.7%; 因不良反应必须停药人数仅比对照组稍有增加, II组1.2%, IV组为1.9%。因此本品为一高效、低毒的治疗药^[12]。

3.2 斯伐他定^[13]

S是默克公司第二个上市药, 1988年瑞士以Zocorp商品名上市, 为当前单用治疗家族性高脂血症疗效最佳的药物之一。具有显著的降低血中胆固醇和甘油三酯的作用, 一项随机多中心试验中, 290例原发性高胆固醇血症患者, 服5~20mg, 2次/d, 总胆固醇水平下降21~27%, LDL-Ch下降26~34%, HDL-Ch上升7~9%, 甘油三酯水平下降7~10%^[7]。又有报道: 选择12名患有高胆固醇症和非胰岛素依赖性糖尿病的老年患者, 实验前3wk内受试者不得服用降血糖药或其它药物, 采用随机、双盲交叉试验表明, 可有效地降低血脂水平, 并通过促进胰岛素的作用, 增加HDL-Ch水平, 从而改善了威胁冠心病患者的两个重要因素。本品毒付作用亦小, 最常报道的付作用是便秘、气胀和头痛现象, 不常见的付作用有恶心、消化不良、腹泻、皮疹等。

3.3 普伐他定^[1,14~16]

P降低总胆固醇的作用主要降低了LDL-Ch, 升高了HDL-Ch, 而且给药一次即以显效, 这就是说每日一次口服40mg与口服二次每次20mg效果相当。口服1wk后, LDL-Ch开始降低, 4wk后的作用达到取大, 持续24wk。P对WHHL免(人家族性高胆固醇血症模型动物)能显著降低胆固醇, 防止动脉硬化和黄瘤发展, 和考来烯胺并用时疗效更

佳。有报道, 用P和吉非罗齐对385例原发性胆固醇血症进行治疗, 口服P40mg, 每日睡前一次或者口服吉非罗齐600mg, 2次/d, 共24wk, 其血浆胆固醇分别下降23%和14%; LDL-Ch下降30%和16%; 载脂蛋白B下降21%和13%; 甘油三酯下降5%和37%; HDL-Ch增加5%和13%; 载脂蛋白A₁增加7%和8%, 而且不良反应发生率, 均呈轻度, 无一例因不良反应而停药。短期和较长时间(24mo)使用本品, 患者对本品的耐受性较好, 所见的不良反应中, 有皮疹、胃肠道症状、肌痛。

最近有关HMG-CoARI的其它疗效又有新发现^[17], 由于HMG-CoARI能减少胆汁中的胆甾醇含量, 所以能控制胆石症。而用HMG-CoARI和胆酸对患者进行联合治疗, 其溶解胆石的效果可比单用胆酸更快更有效。

4 开发中的HMG-CoARI^[18]

在第九届国际动脉粥样硬化研讨会上, 报道了Sandoz公司的氟伐他定(Fluvastatin)和Rhone-Poulenc Porer公司的得伐他定(dalvastatin)两个新的HMG-CoARI的首批临床资料。氟伐他定为全合成产品, 结构独特。在2800名患者(其中1000多名随访一年以上)的临床试验表明, 用量5~40mg时降低LDL-Ch15~28%。它与胆酸螯合

开发中的HMG-CoARI系列

产 品	公 司	开发阶段
氟伐他定 (fluvastatin)	Sandoz	III期临床
克立斯他定 (Cilvastatin)	Pan Medica	II期临床
得伐他定 (dalvastatin)	R-Poulenc Rorer	II期临床
Hoe-780	Hoechst	I期临床
LS-2904	Lipha	I期临床
BB-476	British Bio- technology	临床前
BMV-21950	BMS	"
BMy-22566	BMS	"
Cl-981	Warner-Lambert	"
CP-83101	Pfizer	"
CR-95030	Glaxo	"
L-659699	Merck and Co	"
L-669262	Merck and Co	"
SQ-33600	BMS	"

剂在对 LDL-Ch 的水平上具有显著的协同作用,可能因为它们均能调高肝脏 LDL 受体之故。适度降低甘油三酯和升高 HDL-Ch。得伐他定临床试验与安慰剂对照,30个非家族性高胆固醇血的男性受试者中,用4~160 mg 治疗2wk,总胆固醇和 LDL-Ch 水平分别显著下降10~25%和14~32%,且与剂量相关,而且较长的治疗持续时间和低脂肪饮食可能增加这些益处。

会上还报道了3个新的 HMG-CoARI 如 P-882222、P-872441、P-882284,它们分别为吡唑并吡定、唑啉和噻唑定吡啶的甲羟戊酸衍生物,能抑制平滑肌细胞增生并将甲羟戊酸结合到蛋白质上去。

参 考 文 献

- 1 Scrip. 1991, 11(8), 21.
- 2 蒋伯诚. 国外医药, 1991, 12(6), 322
- 3 杨建新. 新药与临床, 1990, 9(3), 152
- 4 Abu TM et al. J Pharm Sci. 1991, 80(9), 830.

- 5 Mahoney EM et al. Circulation 1990, 82 (Suppl 111), 6.
- 6 Rehner E, et al. N Engl J Med, 1990, 323, 224.
- 7 杨爱民. 国外医药, 1991, 12(5), 258
- 8 Market letter. 1991, 18(5), 20.
- 9 Ibid. 1992, 19(11)21.
- 10 Gloria Vega et al. SCRIP. 1990, (1575), 25.
- 11 Market letter. 1991, 18(48), 19.
- 12 Bradford RH, et al. Arch Intern Med, 1991, 151(1), 43.
- 13 Paolisso G, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1991, 40(1), 27.
- 14 Crepaldi G, et al. Arch Intern Med. 1991, 151(1), 146.
- 15 徐积恩. 医药月刊, 1991, (12), 21
- 16 迁田代史雄 他. 现代化学, 1990, (3), 19.
- 17 Bateson M. Lancet, 1991, (11), 1196.