

羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂的研究进展

张哲峰 刘铁钢 张 冬(石家庄 050011 河北省药品检验所)

摘要 目的:介绍 HMG-CoA 还原酶抑制剂类药的研究进展,为临床合理用药提供参考。方法:以国内外发表的论文为基础,经分析、归纳,从药理作用、体内过程、临床应用、副作用及产品发展概况等方面介绍洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀及西伐他汀等药品。结果与结论:大量资料表明,HMG-CoA 还原酶抑制剂是一类疗效显著、毒副作用少、耐受性好的理想降血脂药物,该类药的问世为治疗高胆固醇血症开辟了新途径。

关键词 HMG-CoA 还原酶抑制剂;洛伐他汀;普伐他汀;辛伐他汀;氟伐他汀;西伐他汀

The advancement of HMG-CoA reductase inhibitor

Zhang Zhefeng(Zhang ZF),Liu Tiegang(Liu TG),Zhang Dong(Zhang D)(Hebei Provincial Institute for Drug Control , Shijiazhuang 050011)

ABSTRACT OBJECTIVE:To introduce the advancement of HMG-CoA reductase inhibitors and provide references for the safe and effective application of these medicines in clinical treatment. **METHOD:** According to articles published, mechanisms, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical uses and products development of lovastatin, provastatin, simvastatin, fluvastatin, and cerivastatin were reviewed. **RESULTS and CONCLUSION:** From these information it is suggested that HMG-CoA-RI is a kind of safe, effective and tolerable lipid modulators.

KEY WORDS HMG-CoA-RI, lovastatin, provastatin, simvastatin, fluvastatin, cerivastatin

高胆固醇血症作为动脉粥样硬化和冠心病形成的主要原因,对人们生命健康构成了严重威胁。降血脂药物的研制和开发成为新药研究的热门课题之一。以往的降血脂药考来烯胺及普罗布可等,因不能针对病因,毒副作用大而大大限制了其临床应用。羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA-RI)是近年来上市的一类新型降血脂药物。由于其作用机制新颖,通过抑制控制体内胆固醇合成限速酶——HMG-CoA 还原酶的活性而阻断或减少体内胆固醇合成,刺激低密度脂蛋白(LDL)受体增加^[1],有效地清除体内 LDL,且疗效显著,毒副作用小,耐受性好,这类药物的开发和应用被认为是防治心血管病的一个突破性进展。近年来,其新品种不断涌现,洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀及西伐他汀等已先后用于临床并受到广大临床医师的好评。

1 药理作用

1.1 对 HMG-CoA 还原酶的作用^[1]

HMG-CoA 经 HMG-CoA 还原酶催化转化成羟甲戊

中国现代应用药理学杂志 1999 年 12 月第 16 卷第 6 期

酸(MVA)是肝内胆固醇合成的限速步骤,本类药可抑制 HMG-CoA 还原酶的活性,而有效地减少或阻断体内胆固醇的合成,达到防治高脂血症的目的。HMG-CoA-RI 和 HMG-CoA 竞争性可逆性抑制 HMG-CoA 还原酶,Hong 等报道辛伐他汀—HMG-CoA 还原酶复合物的解离常数 K_i 为 0.12nmol/L。Hilberts 报道为 0.2nmol/L。辛伐他汀与该酶亲和力大于洛伐他汀、氟伐他汀、美伐他汀和普伐他汀,它们的 K_i 值间最大差异约为 10 倍。与 HMG-CoA 与 HMG-CoA 还原酶复合物的解离常数 K_m 为 4.0 μ mol/L 相比,它们是一类极其有效的抑制剂^[2]。

1.2 对 LDL 受体的影响

细胞表面特异性 LDL 受体,是清除 LDL 的主要途径,其合成速率与细胞内胆固醇含量呈负相关性。本类药抑制胆固醇合成,降低细胞内胆固醇含量,因而刺激细胞表面 LDL 受体合成和数量增加。LDL 通过与肝

张哲峰,男,1965 年出生,硕士,副主任药师

内特异 LDL 受体和其它组织中 LDL 受体(LDL 降解部位)的结合而从循环中清除,在溶酶体中 LDL 降解释放出胆固醇并被摄入内质网状组织中^[1]。喂含 0.25%胆固醇饲料家兔给予辛伐他汀 0.7~6mg/kg,导致 LDL 受体依赖性结合及肝内 LDL 受体数呈现剂量相关性增加^[2,3]。在本类药中,普伐他汀对 LDL 受体的影响很小,很大剂量时才增加 LDL 的活性,这可能与其药理作用具有肝选择性有关^[4]。

1.3 对脂质和脂蛋白浓度的影响

本类药阻断羟甲戊酸合成,也即阻断羟甲戊酸代谢产物胆固醇等的合成,从而降低了胆固醇的浓度。LDL 的前体是肝脏合成的极低密度脂蛋白(VLDL),VLDL 被脂蛋白酶水解变成 VLDL 残体,后者进一步水解变成 LDL。上述 3 种脂蛋白均可被肝细胞表面 LDL 受体清除。一般情况下,VLDL 和 VLDL 残体约 50%被 LDL 受体清除,减少 LDL 的形成。循环中的 LDL 约 60%~80%通过 LDL 受体途径清除^[5]。所以 LDL 受体通过影响循环中的 LDL 形成率和清除率来控制 LDL 的水平^[5]。

本类药在降低 LDL、TG 的同时,能够升高 HDL 水平^[1,4],此点有别于其它类型的降血脂药。HDL 通过提供载脂蛋白 C 和胆固醇酯,帮助将肝外组织胆固醇转运到肝脏。并激活脂蛋白脂酶,促进 VLDL 的转化和清除,使 VLDL 和 LDL 的生物转化和清除增加。HDL 可对抗高胆固醇血症和高 LDL 血症的致动脉粥样硬化作用。实验观察到当 HDL 升高 0.026mmol/时,冠心病死亡率下降 5.5%^[6]。

Owens^[7]等人发现辛伐他汀可以改变原发性高胆固醇血症患者的 LDL 构成,使 LDL 中酯化胆固醇/游离胆固醇比值下降,此结构的改变降低了单核细胞的胆固醇的合成,而普伐他汀则无此作用。

2 体内过程

在已上市的本类药中,洛伐他汀及辛伐他汀为无活性的内酯,在肝脏羟化成活性 β -羟酸等活性抑制物而发挥药理作用^[10,11];普伐他汀及氟伐他汀则为开环酸的钠盐,本身即为活性抑制物^[12,13];西伐他汀及其代谢物均为活性物^[8]。同时,因分子结构上的不同,也具有不同的理化性质,洛伐他汀及辛伐他汀为非选择性的脂溶性本类药,而普伐他汀为亲水性的选择性本类药,氟伐他汀极易渗入血管发挥较强的降脂作用^[9]。

2.1 吸收 血浆浓度和分布

氟伐他汀口服吸收迅速而完全(>90%),有极高的蛋白结合率(>99%),首过效应快,食物对其生物利用度影响小^[9]。口服标记辛伐他汀 100mg 后,活性总

抑制剂分别占总放射性物 AUC 的 14%和 28%,表明存在无活性或弱抑制剂。口服本品后产生 β -羟酸代谢物生物利用度低于 5%。大鼠组织分布研究证明,给药后 24h 辛伐他汀和洛伐他汀在肝中浓度比普通伐他汀高 50%,而肾、脾、睾丸、肾上腺和胃中的浓度是普伐他汀的 1/3~1/6。即前两者比后者具有更高的选择性^[2]。

洛伐他汀、辛伐他汀及普伐他汀口服给药后, T_{max} 分别为 2~4、1.3~2.4 和 1~1.5h。主要活性物 β -羟酸的 $t_{1/2}$ 约为 1~2h,氟伐他汀 $t_{1/2}$ 为 0.5~0.8h。故 1d 给药 1~2 次即可。前两者经胃肠道吸收后,肝脏的首过效应对其影响较大,仅 5%成为活性形式进入循环中,而后者所受影响很小,大于 88%的药物分布在肝脏以外^[2]。

2.2 代谢与排泄

辛伐他汀在大鼠和小鼠肝微粒体内代谢,至少有 5 种代谢物,已确定的 4 种是 β -羟酸、6'- β -羟基-3''-羟基和 6'-亚甲基辛伐他汀,前 3 种的抑制活性依次为 100%、45%和 20%^[9]。洛伐他汀在狗及啮齿动物体内的代谢物共有 9 种,其中 β -羟酸及其 6'-羟基衍生物是主要的有效抑制物^[10,15]。普伐他汀的主要代谢物有 2 种:SQ31906 和 SQ31945,其抑制活性仅为普伐他汀的 1/10~1/40 及 1/3000^[11]。氟伐他汀的代谢产物无生理活性^[2,9]。西伐他汀在肝脏代谢成 3 个主要代谢物,它们与母药一样起作用,此即为什么该药低剂量就有效的原因^[8]。

健康志愿者单次口服辛伐他汀 100mg 后,13%的药物从尿中排出,60%从粪便排出。尿排泄的活性抑制剂占剂量的 0.5%以下^[2],洛伐他汀的排泄为 83%经粪便,10%经尿^[10]。普伐他汀 80%经非肾途径,20%经肾排泄。氟伐他汀也主要是通过肝肠循环经肠道排泄,仅 15%药物以原形经肾排泄^[5,13]。

3 临床应用

本类药具有显著的降血脂效果,一般可使血浆 TC 下降 30%~40%,LDL 下降 35%~45%,TG 中等程度下降,还有升高 HDL 的作用^[8,9]。明显的应答在 2 周内出现,4~6 周达到高峰。连续治疗长期保持应答^[12]。每天单剂量给药晚上比早上好。已用于临床的该类药中,氟伐他汀的降脂作用与普伐他汀相近,略低于辛伐他汀和洛伐他汀,但可渗入血管内皮发挥作用^[9]。据称西伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂中作用最强的,其有效剂量在 μg 级,而其它品种则为毫克级,100~300 μg 的西伐他汀可以降低 LDL 31%,TG 降低 10%~17%,HDL 上升 5%~9%,其它品种则需 50~100 倍以上的剂量才能达到相似的效果^[8]。总之,本类药在全面均衡血脂,

减少冠状动脉病(CAD)危险因素,增加CAD保护因素方面具有优势^[11,13]。

3.1 治疗原发性高胆固醇血症

本类药物具有明确而显著的疗效,可降低总胆固醇、LDL和TG,升高HDL。洛伐他汀对家族性高血脂病人进行的多中心双盲研究表明给予40mg/qpm和40mg/bid,6周治疗,两类患者TC分别下降24%,19%和34%,30%,LDL下降27%,21%和39%,36%,TG下降22%,20%和12%,27%,HDL分别升高10%,4%和8%,13%^[14]。对550例原发性高胆固醇血症的对比治疗结果表明辛伐他汀在疗效上比普伐他汀更明显,尤其在升HDL方面效果更好^[9]。氟伐他汀40mg/d应用4~6周后,LDL降低25%,TG降低10%,HDL升高8%^[13]。但对于纯合性家族性高胆固醇血症,由于其完全缺乏LDL受体,本类药物治疗几乎无效^[9]。

264例原发性高胆固醇血症伴LDL升高和正常TG(Ha)或轻度高TG血症(Ha型)的病人参加的多中心试验中^[10],病人随机给予洛伐他汀20或40mg每日2次共12周,或消胆胺(开始3周剂量由每日4mg增至8~12mg,然后每日12mg连用9周)进行对比研究表明可使CH、LDL、脱辅基脂蛋白(apo)分别降低27%,34%,12%,32%,42%,23%,28%,33%和21%,而HDL的增加幅度相似。消胆胺对VLDL apo虽无明显影响,但血浆TG增加11%;而洛伐他汀20和40mg则分别使VLDL、TG降低34%和31%,21%和27%,apo AH增加8%和13%。对于血浆胆固醇中重度升高的患者,如单用本类药物不能达到满意疗效,应联用其它药物。目前认为,本品与烟酸和降胆固醇树脂联用是最理想的三药治疗方案。洛伐他汀每日29mg+4~8g胆酸吸附剂可降低血浆LDL 45%~60%,洛伐他汀+烟酸+胆酸吸附剂可使LDL降67%,HDL上升10%~20%,TG中等程度减少。但与氯贝特类、普罗布考或新霉素联用均无协同作用,且易升高肌病发生的危险^[9]。

3.2 治疗继发性胆固醇血症

本类药物可以治疗因肾脏疾病引起的脂质紊乱,且不影响肾功能,无严重副作用。但不能完全调整肾病患者的血脂紊乱状况,故治疗中应加入其他降血脂药物联用。

另外,本类药物有益于降低糖尿病性SH患者的LDL、TC,并且不影响糖尿病的控制或使其恶化。氟伐他汀用于66例II型糖尿病所致的继发性高血脂患者,应用20~40mg,每晚1次,9~12周后LDL降低24.3%,TC降低15.3%,HDL上升4.6%^[9]。洛伐他汀20mg一日2次,可使非胰岛素依赖性糖尿病人血浆

TCH、LDL、apoB、VLDL、TG分别降低26%、28%、26%、42%和31%,HDL无改变;使肾病综合征病人的VLDL及LDL明显降低;LDL受体活性增加^[10]。但对严重高TG患者,吉非贝齐有明显优势。

3.3 预防冠心病发生

本类药物可从降低血脂、增加HDL、减少MVA等途径减慢冠状动脉病变进展速度和提高其消退率,在较严重的病变时尤为明显;同时减少冠心病引起的病死率及非致死性心肌梗塞的危险性^[13]。这是其它类型降血脂药物长期以来无法解决的难题。

3.4 防止经皮穿刺冠状动脉内球囊成形术(PTCA)后再狭窄

80年代初,PTCA的问世为冠状动脉内动脉粥样硬化病变的治疗提供了一个有力武器,但PTCA后再狭窄率可高达50%~70%,严重影响了PTCA的中晚期疗效,防止PTCA后的再狭窄成为当前心血管领域内最重要和最具有实际意义的课题。除HMG-CoA-RI外目前尚无其它药物可对预防PTCA后的再狭窄作出根本性的改变^[5,9]。其作用机理是:①抑制血管内皮破损后新生内皮的过度生长;②抑制平滑肌细胞的迁移和增殖^[5]。

4 副作用

从理论上讲本类药物的副作用有两个方面。第一,由于羟甲戊酸被抑制而产生的影响。羟甲戊酸代谢的最终产物主要是胆固醇、多萜醇和辅酶Q。而胆固醇是细胞膜和某些激素的前体物,多萜醇是糖蛋白的组成成份,辅酶Q是线粒体电子传递的传递体。都具有重要的生理作用。正常治疗量时,本类药物对这些化合物的生成和作用似不产生有意义的影响^[15]。第二,药物本身的直接作用。在临床应用中,本类药物副作用的发生率很低,常见的有胃肠道反应:如腹痛、腹泻、便秘、胃肠胀气等,还有头痛、失眠;肌无力伴血浆肌酸磷酸激酶浓度升高少见。肌病的病因目前仍很难确定,一般其发生率小于千分之一,但如果同环孢素、烟酸、氯贝特类、红霉素等连用,将增加横纹肌溶解等肌病的发生率^[10],故联用药物须慎重。对于有潜在肝代谢或排泄障碍、胆汁郁积的患者,应用此类药极易达中毒水平。用药后的生化改变包括:ALT、AST、ALP或CPK的升高,有1%的患者在使用洛伐他汀的第1年中发现ALT升高。因此,在治疗的第1年,应每隔6~8周检测一次肝功能,之后每3~4个月复查一次。有报道称,氟伐他汀引起的肝功能异常及肌肉酸痛发生率较其它的HMG-CoA-RI要低^[9],西伐他汀的肌肉副作用及与其它药物的相互作用也低于其它同类药^[8]。但长期用药仍应注意上述事项。

5 产品发展概况

高胆固醇血症及其相关心血管系统疾患已对西方人的健康和生命构成相当威胁, HMG-CoA-RI 以其独特的作用机制及令人满意的临床疗效而倍受医患青睐。临床试验已证明, LDL 下降 30%~35% 可使致命或非致命性心脏病发作减少 25%~40%^[4]。此类产品的开发已成为制药厂商追逐的热点。先后已有 5 种产品在世界各地上市, 在产生巨大社会效益的同时, 也为开发商带来了可观的经济效益, 充分体现了高技术创造高效益的优势。

Compactin(ML-236B) 是人们发现的第一个 HMG-CoA-RI, 于 1976 年由日本人远藤从桔青霉的代谢产物中发生, 由于种种原因, 该品除作工具药外未能推向市场。洛伐他汀是推向市场第一个 HMG-CoA-RI, 由远藤及 Albort 等于 1979 年及 1980 年首次从土曲霉的发酵液中发现。由美国默克公司开发并于 1987 年上市, 上市即畅销。1989 年, 1990 年及 1994 年 3 年销售额分别达 5.6, 7.5 和 11.4 亿美元。辛伐他汀是一个半化学合成的本类药物, 由默克公司于 1988 年推向市场, 在 1994 年销售额即达 13.69 亿美元, 排名占有畅销药物第 5 位。1983 年 Serikawa 等从 ML-236B 经生物转化得到一个新的羟基化合物即普伐他汀, 由日本三共株式会社开发并于 1989 年推向市场, 次年仅在日本的销售额即达 100 亿日元。氟伐他汀是第一个全化学合成的 HMG-CoA-RI, 由瑞士 Sandoz 公司于 1994 年在英国首次推向市场, 并已在我国取得行政保护^[9]。因其为全化学合成, 优点似乎较多, 不良反应发生率及与其它药物的相互作用远远低于上述 3 种, 生产成本及临床剂量低也为其竞争优势。西伐他汀是拜耳公司于 1997 年 4 月 14 日在英国上市的最新 HMG-CoA-RI, 并很快会在欧共体其它国家上市, 因其使用剂量极低, 降血脂效果最强, 副作用发生率低, 在同类药市场上极具竞争力^[8]。

上述本类药物中已有 4 个进口至我国, 其卓越的临床疗效及显著的经济效益, 受到了我国临床医师及制药厂商的极大关注, 经数年联合攻关, 国产洛伐他汀、普伐他汀等已先后用于临床, 预计该类药在我国的开发和应用将有一个更好的前景。

6 结 语

作为一类新型的降血脂药物, 本类药物针对病因, 疗效显著, 毒副作用少, 耐受性好。不但可以调整血脂, 预防 CAD, 甚至可以逆转 CAD, 降低冠心病和心肌梗塞

的发病率和死亡率大约 50%~60%。其发现是长期以来寻找降血脂药物研究的一个里程碑。

参考文献

- 1 王士民, 崔浩. 氟伐他汀. 中国新药杂志, 1996, 5(3): 187.
- 2 朱汝锦. 辛伐他汀的药理学及其对高胆固醇血症的治疗. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(6): 457.
- 3 Sato A, Watanabe K, Fukuzumi H, *et al.* Effect of simvastatin (MK-733) on plasma triacylglycerol levels in rats. *Biochemical Pharmacol*, 1991, 41: 1163.
- 4 Yoshino G, Kasama T, Endo A, *et al.* Effect of CS-514 (provastatin) on VLDL-triglyceride kinetics in rats. *Atherosclerosis*, 1988, 73: 191.
- 5 黄震华, 徐济民. 新型降脂药物富伐他汀. 中国新药杂志, 1996, 5(2): 95.
- 6 Foley DP, Bonnier H, Jackson G, *et al.* Prevention of restenosis after coronary balloon angioplasty: rational and design of the fluvastatin angioplasty restenosis trial. *Am J Cardiol*, 1994, 73: 54D.
- 7 Owens D, Collins P, Johnsen A, *et al.* Lipid control with low dosage simvastatin in patients with moderate hypercholesterolemia: an italian multicenter double-blind placebo controlled study. *Biochem Biophys Acta*, 1991, 1082: 303.
- 8 Cerivastatin 首次获得批准. 国外药讯, 1997, 8: 22.
- 9 张鉴藩. HMG-CoA 还原酶抑制剂的国际市场销售动态及其临床评价. 中国新药杂志, 1997, 6(4): 3118.
- 10 雷招宝. 降血脂药 Lovastatin. 国外医药—合成药, 生化药, 制剂分册, 1991, 12(3): 177.
- 11 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al.* The effect of provastatin on coronary events after myocardial infection in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001.
- 12 Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme. *Am J Cardiol*, 1994, 73: 3D.
- 13 Herd JA, West S, Ballantyne C, *et al.* Baseline characteristics of subjects in the lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS) with fluvastatin. *Am J Cardiol*, 1994, 73: 42D.
- 14 Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, *et al.* Clinical experiment of lovastatin. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 23F.
- 15 Buckley MM-G, Coa KL, Price AH, *et al.* Preclinical evaluation of lovastatin. *Drugs*, 1989, 37: 761.

收稿日期: 1998-07-27