

21 世纪的降胆固醇药物

嵇永林 周格平¹(宁海 315600 浙江宁海医药药材有限责任公司;¹ 浙江宁波四明制药有限公司)

1 前言

随着社会生活方式的欧美化,高胆固醇血症和高甘油三酯已经成为循环系统疾病的主要诱因。日本有高脂血症患者 1848 万人以上,50 岁以上的女性中,有 50% 以上可能是高脂血症患者,而在这些患者中只有 1/3 的人受到了治疗。

最近美国的一家权威性咨询机构汇总了欧日美等主要七国对 35 种疾病的需求和治疗药物的市场预测的调查报告,报告认为降胆固醇药物市场将从 1997 年的 77 亿美元增至 159 亿美元,预测循环器官领域为中心的药物市场将会扩大。

2 胆固醇生化合成途径

胆固醇是通过许多酶的反应(乙酰辅酶、乙酰乙酰辅酶、HMG-CoA、角鲨烯合成酶、角鲨烯环氧化酶、胆固醇酰化转移酶等)在体内逐步合成的。因此本文从胆固醇的合成途径探讨、研究降胆固醇药物的开发动态。胆固醇的生化合成途径和相关的抑制剂见图 1。抑制胆固醇的首选药物是

HMG-CoA 抑制剂,其他合成酶抑制剂也在开发之中。

3 HMG-CoA 还原酶抑制剂

HMG-CoA 还原酶抑制剂是抑制胆固醇合成的最有效药物。HMG-CoA 还原酶抑制剂具有 HMG-CoA 的类似的化学结构。最早上市的 HMG-CoA 抑制剂是洛伐他丁(默克,1987),后来又开发了普伐他丁、辛伐他丁等。

日本正在开发 5 种疗效更好、副作用更少的他丁类药物(见图 2):田边制药开发的氟伐他丁(Fluvastatin),属于胆汁酸排泄型,有与其它他丁类同样的肝选择性,可减少肾功能降低的危险。Cerivastatin(Bayer/武田)显示出强烈的阻止胆固醇合成的作用,用量少而效果好。山之内的阿伐他丁(Atrovastatin)还有强烈的降低甘油三酯的作用。NK-104(日产化学工业/兴和)有与阿伐他丁同样的降低甘油三酯的作用。东菱药品工业的(Carvastatin)还有抑制血管平滑肌增殖的作用。

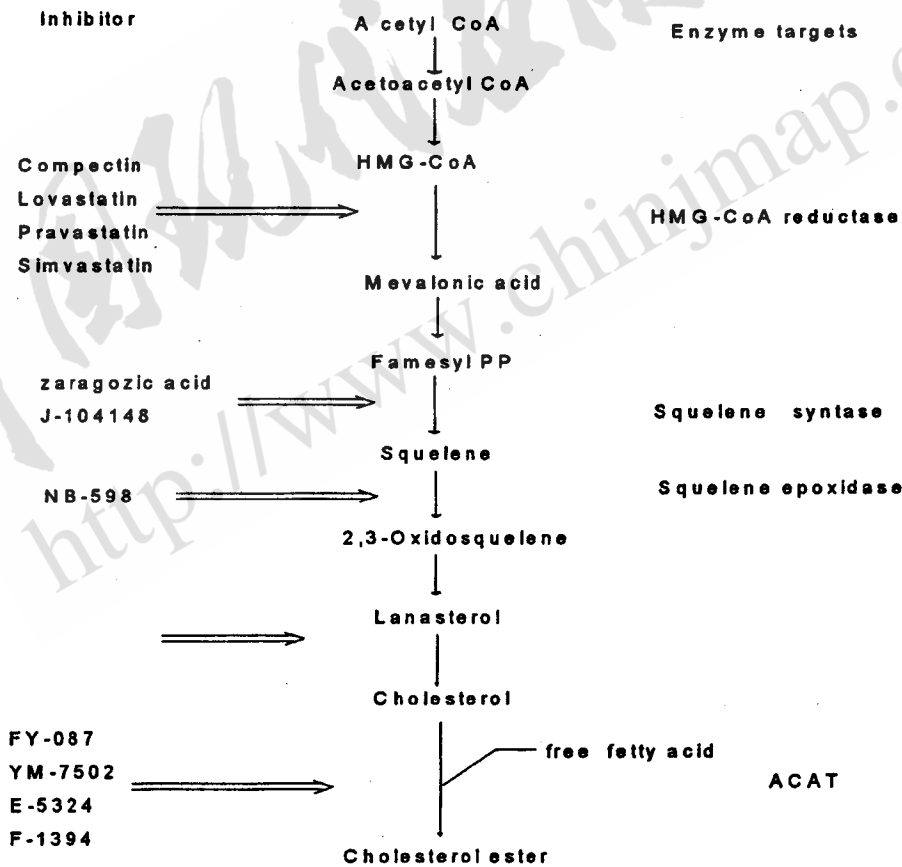
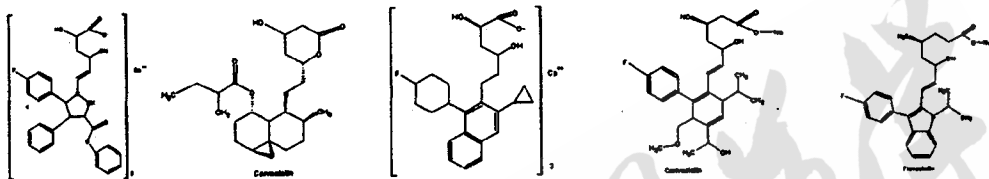


图 1 胆固醇的生化合成途径和相关抑制剂



Atrovastatin

NK-104

图2 日本正在开发的5种降胆固醇药物

4 ACAT抑制剂

ACAT(乙酰辅酶A:胆固醇酰化转移酶)存在于小肠,与胆固醇的吸收有关。ACAT抑制剂阻碍胆固醇的酯化,从而抑制细胞的泡沫化,防止动脉硬化。日本开发的ACAT抑制剂有:、FY-087、YM-750、E-5324、F-1394。FY-087是已经发现的最强的ACAT抑制剂,对Hep. G2细胞的ACAT的IC₅₀阻碍值为0.11μm。

5 其它降脂药物

5.1 正在开发的角鲨烯合成酶抑制剂有 Zaragozic acid 和 J-104118。

5.2 正在开发的角鲨烯环氧化酶抑制剂有 Terbinafine 和 NB-598(J102361)这些化合物的安全性还不能超过他丁类。

5.3 新的阻碍小肠吸收胆固醇的丙内酰胺衍生物 SCH-48461 已经进入临床阶段。后来又在 SCH-48461 的胆汁酸代谢物中发现了活性更高的 SCH-58235, 并正在开发。

5.4 在肝脏中胆固醇合成的胆汁酸由胆管分泌到小肠,又经小肠吸收90%循环回肝脏使胆汁酸排泄亢进,血中胆固醇下降的吸附胆汁酸的离子交换树脂制剂コレステラミド、正

在临床研究之中,性能更好的コレステラミド和 SK & F 97426 正在临床前试验。

5.5 高胆固醇血症和高甘油三酯血症已经是缺血性心脏病的重要的危险因素,以中性血脂为目标的降胆固醇和甘油三酯药正在开发之中。正在申请的有ジェムフィプロシル、フェノフィブラート。已经进入临床的有大冢制药的 NO-1886、三菱化学的 MKC-121。

降甘油三酯的 MTP 抑制剂 BMS-201038 正在开发之中。

6 结论

现在市场上的主要的降胆固醇药物是他丁类,还没有在安全上、药效上超过 HMG-CoA 还原酶抑制剂的药物。日本三共(株)在1997年普伐他丁的国内外营业额731亿日元, HMG-CoA 还原酶抑制剂开发以外的降胆固醇药物的开发处于试验阶段,短期还无法与 HMG-CoA 还原酶抑制剂相匹敌。

收稿日期:2001-12-20