

常用调脂药物的分类、用途及主要副作用(续 3)

刘梅林

关键词 血脂异常;他汀;副作用;调脂药物

临床常用的调脂药物主要包括:他汀类、烟酸类及衍生物、贝特类、胆酸螯合剂及胆固醇吸收抑制剂。

1 他汀类

是目前国内外最常用、安全、有效的调脂药物。他汀与 3-羟-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶结构类似(胆固醇前体),通过竞争性抑制胆固醇合成的最后调节步骤—HMG-CoA 还原酶的活性,减少内源性胆固醇合成、极低密度脂蛋白(VLDL)分泌而降低细胞内胆固醇水平,并增加低密度脂蛋白(LDL)受体的数量和活性,加速 LDL 摄取及分解代谢;减少富含脂蛋白的载脂蛋白 B 的合成并减少其进入血循环,同时增加富含甘油三酯(TG)的脂蛋白清除而降低 TG 水平并轻度升高高密度脂蛋白(HDL)水平。

1.1 分类:临床常用六种他汀,即:阿托伐他汀(Atorvastatin)、辛伐他汀(Simvastatin)、洛伐他汀(Lovastatin)、普伐他汀(Pravastatin)、氟伐他汀(Fluvastatin)和瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)。其中,洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀为天然他汀,阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀为合成他汀。普伐他汀和瑞舒伐他汀为水溶性他汀。中药血脂康的主要调脂成分为洛伐他汀及他汀同系物,在我国比洛伐他汀应用更广泛。

1.2 用途:他汀类对多数的血脂异常治疗有效,使 LDL-C 降低、TG 降低和 HDL-C 升高。可用于以胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高的血脂异常,也可用于混合性血脂异常。

1.3 主要副作用:大部分患者对他汀类药物耐受性好,少数病人出现副作用。常见(发生率 $>1/100$, $<1/10$)的副作用如胃肠道不适如恶心、腹泻、消化不良、便秘及肌肉疼痛,少见(发生率 $>1/1000$, $<1/100$)皮疹、外周性神经炎、失眠、头痛、头晕、噩梦、瘙痒、脱发、无力、感觉异常、腹痛、睡眠障碍、注意力不集中及肝功能异常。他汀类低剂量使用时肝脏毒性少见,大剂量时低于

1%。罕见(发生率 $>1/10000$, $<1/1000$)的副作用如肌病[肌肉疼痛并伴有肌酸激酶(CK)升高超过 1000 U/L]。他汀类导致的肌炎可使 CK 升高伴(或不伴)肌痛,部分患者服用他汀后发生肌痛可无 CK 升高,通常停药后症状消失、CK 恢复正常。不良反应发生率随剂量增加而增加。

他汀类最严重的副作用是横纹肌溶解,发生率 $<0.1\%$,可导致急性肾功能不全,甚至危及生命,应引起高度重视和警惕。横纹肌溶解症多见于服药 3 个月以后,可发生于用药后的 36 小时至 2 年。

2 烟酸(Nicotinic acid)类及烟酸衍生物

烟酸的主要抑制外周组织游离脂肪酸的代谢并抑制 TG 合成的关键酶—甘油二酯乙酰转移酶,因此减少 TG 的肝脏合成和 VLDL 分泌。抑制 VLDL 向 LDL 的转换,使 LDL 生成减少、LDL 颗粒变大,使小而密 LDL 转变为大而轻,并降低 Lp(a)水平。烟酸抑制 HDL-apoA1 分解代谢受体,可增加 HDL 生成,通过选择性增加肝脏对 HDL 内胆固醇酯的清除,保留血液循环中的 HDL 颗粒,从而增加 HDL 水平。

2.1 分类:主要包括:烟酸(Nicotinic acid,或 Niacin)、烟酸缓释剂及烟酸衍生物(如阿西莫司,Acipimox)。

2.2 用途:主要升高 HDL-C、Apo A-I 水平,降低 TG 及 LP(a)水平,轻度降低 LDL-C 水平。适用于 TG 明显升高、HDL-C 水平降低、LDL-C 正常或轻度升高的患者。烟酸升高 HDL-C 的作用强于其他类调制药物,最高可达 30%。可与他汀类合用治疗混合性血脂异常。对单药治疗无效的高甘油三酯血症,可将烟酸类或烟酸衍生物与贝特类合用。烟酸衍生物可用于血脂升高伴有糖尿病和高尿酸血症的患者,但用药后应监测血糖和尿酸的变化。

2.3 主要副作用:主要包括皮肤潮红、搔痒、胃肠刺激,少见肝毒性、结膜炎、鼻塞、鱼鳞癣,可加重糖代谢异常

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院 老年内科
作者简介:刘梅林 教授 博士 博士生导师 主要从事动脉粥样硬化及相关疾病的研究 Email: meilinliu@yahoo.com
中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2010)01-0069-02 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2010.01.021

并增加血中同型半胱氨酸和尿酸水平,可加重或诱发消化性溃疡,偶可引起一过性碱性磷酸酶升高及胆汁淤积性黄疸。烟酸缓释制剂(85%)比普通制剂(50%)更易被患者耐受,前者皮肤潮红的副作用减轻。烟酸衍生物的副作用明显少于烟酸,不良反应症状常于服药后几天减轻或消失,多不需停药。

3 贝特类(Fibates)或称苯氧芳酸衍生物(Fibric acid derivatives)

通过刺激过氧化物酶体激活型增殖体受体 α (Peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)发挥作用,能上调 Apo A I、Apo A II、脂蛋白脂酶基因表达,下调 Apo C II 基因表达,使血中乳糜微粒及 VLDL 降解增加,由于增加对富含 TG 脂蛋白的清除和减少 VLDL 的合成而降低 TC 水平。

3.1 分类:主要包括:非诺贝特(Fenofibrate)、吉非贝齐(Gemfibrozil)、苯扎贝特(Bezafibrate)、环丙贝特(Ciprofibrate)、益多酯(Etofylline clofibrate,又名 Theofibrate)和氯贝特(Clofibrate)。由于大规模临床试验证实氯贝特增加全因死亡率,近年已基本停用。

目前常用非诺贝特(Fenofibrate),疗效较好,副作用较少。其他贝特类较少使用。

3.2 用途:用于治疗以高甘油三酯血症增高为主的混合性血脂异常,可用于治疗合并高尿酸血症、伴有糖尿病或代谢综合症的血脂异常患者。

3.3 主要副作用:发生率 2%~15%,长期使用时可达 7%~14%。胃肠道症状如腹部不适、恶心、烧心、嗝气、腹胀、腹泻、便秘、食欲减退、口干,以及乏力、肌痛、头痛、头晕、失眠、性功能障碍、皮疹、体重减轻、皮肤搔痒、呕吐、腹痛、胆石症。实验室检查可见转氨酶、CK、尿素氮、肌酐升高。个别患者可发生肌痛、肌肉抽搐甚至发生横纹肌溶解,可加重肝肾功能不全。终末期肾病患者可发生肌炎,与他汀类合用可发生严重肌炎和横纹肌溶解。

4 胆酸螯合剂(Bile acid sequestrants)

在肠道内与胆酸结合,阻止胆酸在末端回肠重吸收,通过降低肝内胆酸水平促进肝细胞内胆固醇转化为胆酸,使细胞内胆固醇水平降低、LDL 受体的合成和表达增加,继而增加对 LDL 的分解代谢。可使 LDL-C 减少 10%~20%,最大剂量约使 LDL-C 降低 30%。可不同程度地增加 TG 水平。

4.1 分类:主要包括考来烯胺(cholestyramine,即消胆胺)、考来替泊(colestipol,又称消胆宁)及考来维仑(Colesevelam, WelChol)。

4.2 用途:目前,临床很少使用。可用于多基因或杂合子家族性高胆固醇血症和以胆固醇升高为主的家族混合性高脂血症,与他汀类合用作为进一步降低胆固醇的补充治疗。因本类药物不被人体吸收,可用于儿童和孕妇的高胆固醇血症。

4.3 主要副作用:30%的患者发生腹胀、便秘。需与食物或液体混合使用,因味道和胃肠道副作用限制了大剂量使用。大量服用影响脂溶性维生素的吸收。小到中等剂量时不干扰脂溶性维生素的吸收但影响其它药物吸收。可影响华法林、地高辛、甲状腺素、叶酸、噻嗪类利尿剂和他汀类等药物的疗效。长期服用时应补充叶酸、维生素 A、D、K 和钙。

5 胆固醇吸收抑制剂(Cholesterol absorption inhibitors)

临床主要使用的依折麦布(Ezetimibe, Zetia),抑制饮食及胆酸中胆固醇的吸收,阻止胆固醇分泌入胆酸后重吸收并减少肠肝循环中内源性胆固醇产生。通过增加 LDL-C 分解代谢降低胆固醇水平。

5.1 用途:使 LDL-C 降低 15%~20%。与他汀类合用可作为 LDL-C 降低不理想时的补充治疗。Ezetimibe 对 TG 和 HDL-C 的影响不大。

5.2 主要副作用:头痛、腹痛、腹泻、恶心,少数患者可出现肝酶和肌酶升高。

6 其它

6.1 鱼油或 n-3 多不饱和脂肪酸(N-3 PUFA):①用途:每日 3~5 g 鱼油可使 TG 降低 30%、HDL-C 增加 6%~8%,有改善乳糜微粒血症作用。主要用于治疗高甘油三酯血症。与他汀类或其它降脂药合用治疗混合性血脂异常,可减少合用的调脂药物用量,具有协同作用。②副作用:较少,可见消化道症状如恶心、消化不良、腹胀、便秘等。

6.2 普罗布考(Probucol),又名丙丁酚:①用途:可使 TC 降低 20%~25%、LDL-C 降低 5%~15%,具有抗氧化作用。可用于高胆固醇血症及家族性高胆固醇血症。由于明显降低 HDL 和可能发生严重的不良反应,今年临床较少使用。②主要副作用:常见的副作用包括恶心、腹泻、消化不良等,可引起嗜酸细胞增多、尿酸水平升高。严重的副作用包括引起 QT 间期延长和恶性心律失常。

(收稿日期:2009-11-22)

(编辑:汪碧蓉)

—待续—

常用调脂药物的分类、用途及主要副作用(续3)

作者: [刘梅林](#)
作者单位: [北京大学第一医院, 老年内科, 北京市, 100034](#)
刊名: [中国循环杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)
英文刊名: [CHINESE CIRCULATION JOURNAL](#)
年, 卷(期): 2010, 25(1)

本文读者也读过(1条)

1. [严晓伟](#) [血脂异常治疗的基本原则及步骤\(续2\)](#) [期刊论文]-[中国循环杂志](#) 2009, 24(6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxhzz201001023.aspx