

缬沙坦药理毒理研究资料简述

刘小余¹ 李振宝²

(1.通化市食品药品检验所,吉林通化 134100; 2.康美新开河(吉林)药业有限公司,吉林通化 134100)

[摘要] 缬沙坦(Valsartan)是一种非肽类、口服有效的特异性的血管紧张素受体II(AT1)拮抗剂,通过阻断血管紧张素II的产生生理功能,达到降低血压的作用。缬沙坦对AT1、AT2受体均不产生任何激动效应。

[关键词] 缬沙坦; 血管紧张素受体II(AT1)拮抗剂; 肾素分泌

缬沙坦(Valsartan)是一种非肽类、口服有效的特异性的血管紧张素受体II(AT1)拮抗剂,选择性地作用于AT1受体亚型,通过阻断血管紧张素II的产生生理功能,达到降低血压的作用。缬沙坦对AT1、AT2受体均不产生任何激动效应。对心血管系统主要的离子通道和激素受体,缬沙坦不存在结合或阻断效应。缬沙坦的主要代谢产物,Valeryl 4-hydroxyvalsartan无生物活性。

对缬沙坦的药理、毒理资料综述如下:

1、药理作用机制研究

血管紧张素II在血管紧张素-转化酶(ACE)作用下由血管紧张素I转化产生。血管紧张素II是肾素-血管紧张素系统的主要升高血压的效应物质,其效应通过下述生理作用达到:收缩血管,刺激醛固酮产生、释放,兴奋心脏功能,以及调节肾对钠离子的吸收等。缬沙坦通过选择性结合于血管平滑肌、肾上腺等部位血管紧张素AT1受体,阻断血管紧张素的血管收缩效应和醛固酮分泌效应。由于其机理上的因素,缬沙坦的作用与血管紧张素产生途径无关。在肌体的组织当中分布有AT2受体,但是目前未知该受体是否与心血管系统相关。缬沙坦对AT1受体的亲和性远远超过AT2受体(约20,000倍)。缬沙坦的代谢产物基本没有活性,代谢产物与受体的亲和性约为原型药物的1/200。

血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)通过抑制血管紧张素I转化为血管紧张素II,在临床上广泛应用于高血压的治疗。但是由于缓激肽的降解亦由ACE介导,ACE抑制剂同时抑制缓激肽的降解,由此产生不良反应。缬沙坦对ACE不产生抑制作用,因此不影响缓激肽的代谢。目前机理上的差异在临床上是否具有相关性尚未知。缬沙坦对肌体内的离子通道和激素受体不存在结合或阻断效应。缬沙坦在10 mol/L浓度下与 α 1-、 α 2-、 β 1-肾上腺素受体,组胺H1-受体、P物质受体、 γ -氨基丁酸受体A及B、毒蕈碱受体、5-羟色胺5-HT1与5-HT2受体及钙通道均无亲和力^[1]。

缬沙坦对血管紧张素II受体的阻断抑制了血管紧张素II对肾素分泌的负反馈效应,但是由此导致的循环系统中肾素活性和血管紧张素II水平的上升不影响缬沙坦对血压的调节作用。

2、毒理学研究

(1)急性毒性文献资料

小鼠,口服灌胃 LD50 > 1000mg/kg; 大鼠,口服灌胃 LD50 > 2000mg/kg^[2]。

给予受试动物缬沙坦以评价其安全性,大鼠单次给药剂量达到2000mg/kg,绒猴(一种美洲产小型长尾猴)单次给药剂量达到1000 mg/kg,除了在最高剂量调价下大鼠出现流涎、腹泻,绒猴出现呕吐外,未见其他严重的不良反应出现^[2]。(上述剂量依次为最大推荐剂量的60倍和37倍;人最大推荐使用剂量为320mg/d,体重为60kg)

(2)长期毒性^[2]

大鼠,口服缬沙坦20-600mg/kg,连续14天或1年。受试动物的重要器官如心、肝、肾、脑和肾上腺组织未见异常改变,仅在少数大鼠当中可见血浆胆固醇、甘油三酯、电介质和蛋白质的微小改变。药物治疗指数为200-2000。

(3)特殊毒性

致癌性

大鼠,口服给予缬沙坦10、50、200mg/kg/d,连续2年,未见癌变;小鼠,口服给予缬沙坦10、40、100mg/kg/d,连续2年,仅在雄性鼠中可见胃粘膜增生。上述剂量依次为最大推荐剂量的2.6倍和6倍。(人最大推荐使用剂量以320mg/d计,体重为60kg)^[2]

致突变性

致突变分析未发现缬沙坦在基因水平、染色体水分上的任何致突变作用。具体致突变试验项目如下:以Salmonella(Ames)和E

coli进行的细菌致突变试验;在中国种仓鼠V79细胞系中进行的基因致突变试验;中国种仓鼠卵细胞当中进行的细胞遗传试验;以及一项在大鼠当中进行的微核试验。

致畸性

给予大鼠缬沙坦,剂量为200 mg/kg/day,雌、雄性大鼠的生殖功能均未受影响,未出现致畸性。上述剂量依次为最大推荐剂量的6倍。(人最大推荐使用剂量以320mg/d计,体重为60kg)

3、药代动力学研究资料

吸收

缬沙坦口服吸收很快,口服缬沙坦后2-4h内血浆内药物达到峰值。静脉给予缬沙坦后,药物在体内呈双指数衰减曲线下降,其平均消除半衰期约为6h。缬沙坦吸收量差异大,代文(Diovan)的绝对生物利用率为25%(介于10-35%之间)。进餐时服药,食物将减少缬沙坦(AUC下降约40%)进入体内,药物血浆峰值(Cmax)下降50%,但是在饮食组和禁食组中,服用缬沙坦8h后,两组缬沙坦的血浆浓度是相同的;并且AUC的降低不伴有临床疗效的下降,因此进餐时服用缬沙坦不影响其治疗效果^[9]。超过临床剂量服药,缬沙坦的AUC和Cmax基本呈线性增加。重复服用缬沙坦血浆中药物浓度不会出现的积蓄。

代谢和消除

口服给予缬沙坦,约83%服用剂量的药物自粪便中排出,约13%服用剂量的药物自尿液中排出。排出的药物当中主要为原型药物,约20%为代谢产物。主要代谢产物为valeryl 4-hydroxy valsartan。目前对缬沙坦代谢的酶尚未得到鉴定,但是基本可以排出CYP450 isozymes。静脉给予缬沙坦的血浆清除率约为2L/h,肾清除率约为0.62L/h。

分布

静脉给予缬沙坦后的稳态分布容积较小(17L),这表明缬沙坦在肌体组织当中的分布具有一定的选择性。缬沙坦与血清蛋白具有较高的结合率(95%),其结合蛋白主要为血清白蛋白。

特殊人群的药代动力学特征

儿科患者:目前尚围在18岁以下患者当中对缬沙坦的药代动力学特征进行研究。

老年患者:与青年人群相比老年患者的缬沙坦的组织浓度上升约70%,半衰期延长约35%。但是无需调整剂量。

性别:缬沙坦的药代特征未显示性别差异。

心衰患者:缬沙坦在心衰患者中的药材参数如平均达峰时间、消除半衰期等与正常青年志愿者相似。缬沙坦的AUC、Cmax值在临床推荐剂量(40-160mg, bid)条件下与服药量呈正比关系。其平均蓄积因子约为1.7。缬沙坦口服后的表现清除率约为4.5L/h。心衰患者的年龄不影响表现清除率。

肾衰患者:目前尚未有针对不同程度肾功能不全患者在给予缬沙坦后,患者药物组织浓度(AUC)与肾功能之间的相关性研究。因此对于轻度至中度肾功能不全患者不需要对服药剂量进行调整。对于严重肾功能不全患者(肌酐清除率 < 10ml/min)未有相关研究。透析不能清除血浆当中的缬沙坦。对于严重肾功能不全患者使用缬沙坦需要进行严密监视。

肝功能不全:对于轻度至中度慢性肝炎患者,缬沙坦的AUC值为正常志愿者对应值的2倍。对于轻度至中度肝病者无需调整缬沙坦的剂量。肝病患者使用缬沙坦需要注意。

参考文献

[1]潘启超.新抗高血压药---血管紧张素II受体阻断剂缬沙坦的研究.中国新药杂志,1999;8(9):587-590.

[2]罗慧慧.缬沙坦的药理学研究和临床疗效.国外医药——合成药生化药制剂分册,2000;21(5):280-284.