

S I M C E R E

阿 贝 他[®]

苯扎贝特片

产 品 专 论

目 录

第一章 苯扎贝特产品综述

1. 苯扎贝特概述
2. 药效学研究
3. 作用机制研究
4. 药代动力学研究
5. 不良反应
6. 临床应用
7. 参考文献

第二章 临床资料综述

1. 苯扎贝特片验证总结
2. 苯扎贝特治疗高脂血症 4 年半的疗效
3. 苯扎贝特与安慰剂在男性高脂血症志愿者的双盲比较
4. 氟伐他汀-苯扎贝特联合治疗家族性高脂血症的疗效
和安全性与氟伐他汀-消胆胺联合治疗的比较

第三章 处方资料

第一章 苯扎贝特产品综述

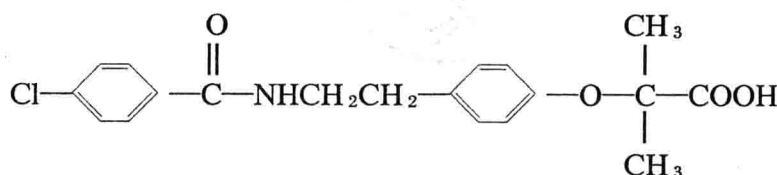
1 苯扎贝特概述

1—1 名称

1—1—1 中文名:苯扎贝特片

1—1—2 英文名:Bezafibrate tablets

1—2 化学结构式



1—3 产品简介

冠心病是中年和老年人的常见病,在西方国家早就是死亡的主要原因,近几年我国冠心病的发病率也在上升。当今,积极防治冠心病已成为广大医务和药学工作者共同关注的大事。

血脂代谢紊乱包括血总胆固醇量(TC),甘油三酯(TG),极低密度脂蛋白(VLDL),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),载脂蛋白-B(APO-B)过高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),载脂蛋白 APO-AI 水平过低是冠心病的危险因素,因此研制使高血脂病人的 TC、TG、LDL-C、VLDL、APO-B 水平降低和/或使 HDL-C、APO-AI 水平升高的疗效更好,毒副作用更低的新的调血脂药具有很重要的临床意义。

1973 年 Bchringer Mannheim 公司发明了苯扎贝特,经动物和大量临床研究,发现苯扎贝特是一个很好的血脂调节新药,能用于治疗严重的原发性血脂过多(血甘油三酯过高,血胆固醇过高,或两者的混合型)的患者,特别是经改变膳食、增加体力活动或减轻体重等治疗无效的患者;也适用于治疗并发于糖尿病、痛风等疾病的严重的继发性血甘油三酯过高,尤其是对原发性病人加以积极治疗而血脂仍未见降低的患者,1995 年,在江明性主编的(第三版)《药理学》统编教材中已作为较好的降血脂药介绍。^[1]

苯扎贝特在结构上属芳氧乙酸衍生物,与近几年推出的此类似新药益多脂(etofibrate)^[1],非诺贝特(finofibrate)^[2]和吉非罗齐(Gemfibrozil)^[3]比较,其疗效较优越。尤其在升高能防止动

动脉硬化症发生的 HDL-C, APO-AI 水平和降低 TC/HDL-C 比值方面的效果尤为明显,因此, HDL-C, APO-AI 低下的患者选用本品的疗效更佳。

本品不仅有降血脂作用,而且对碳水化合物的代谢有良好的影响,对继发于糖尿病的高血脂患者有较好的疗效^[4]。

患者对本品耐受性良好,毒副作用较小,在用本品治疗高血脂症未发现对肝脏和胆石形成的影响,其他毒副作用亦较小^[5]。

苯扎贝特具完全吸收和迅速排除的药代动力学特点,长期应用在体内不会积蓄中毒^[6]。

2 药效学研究

苯扎贝特能明显降低血清中甘油三酯、胆固醇浓度,增加 HDL-胆固醇浓度。主要用于治疗 IIa、IIb 及 IV 型高脂血症病人。除了降低血脂外,该药还可减少血浆纤维蛋白原浓度,降低血小板凝聚,对高纤维蛋白原血症的动脉粥样硬化者来说,久用该药可产生有益的效果。

2-1 苯扎贝特对血脂各参数的作用

2-1-1 对脂代谢的作用

1) 对 HMG-CoA 还原酶的作用

β -羟基- β -甲基戊二酰 CoA 还原酶 (HMG-CoA 还原酶) 是胆固醇合成中的限速酶,它催化 HMG-CoA 转变为甲基二羟戊酸 (MVA),大量动物实验表明苯扎贝特可以抑制该酶的活性,从而减少了胆固醇的合成,作用强于安妥明。

2) 对其它代谢酶的影响

Hudson 和 Day^[4]用家兔粥样硬化的主动脉组织研究表明,当苯扎贝特浓度达到 1mmol/L 时,可以明显抑制 ACAT(乙酰辅酶胆固醇乙酰转移酶),后者促进细胞内的游离胆固醇酯化,实验中还发现苯扎贝特对 ACAT 的抑制作用大于安妥明。

Loer 和 Alaupvic 报导了在 II 型高脂蛋白血症和 IV 型高脂蛋白血症(前者 5 例,后者 7 例病人的治疗中,600mg/天服用苯扎贝特,使血浆中 LCAT 活性分别降低 27% 和 45%,并且在该酶的活性降低和 VLDL 降低间有很好的相关性,而在另一篇报导中 Heller 和 Harvegt 给志愿者服用苯扎贝特 200mg $\times$ 3 次/天,血浆中 LCAT 活性没有改变。

Heller 和 Harvengt 的实验还比较了几种降脂药对苯扎贝特肝素化后血浆中的肝脂肪酶和脂蛋白脂肪酶的活性影响,结果表明,200mg $\times$ 3 次/天的苯扎贝特可使脂蛋白酶升高 43%,500mg $\times$ 4 次/天安妥明升高 102%,非诺贝特 500mg $\times$ 4 次/天升高 39%,同等剂量下,分别可以升高血浆的肝脂肪酶 31%,36% 和 4%。

大鼠服用苯扎贝特可以导致体重的增加,这可能是肝酶诱发的结果。动物研究表明,苯扎贝特可能影响脂肪酸氧化的酶的活性。Fahimi 和 Stegmeier 等人证实了 500mg/kg/天×7 天给大鼠服用苯扎贝特,可以使肝 β -氧化代谢酶和肉毒碱乙酰转移酶升高。

Lazarow 等苯扎贝特对大鼠肝酶的作用作了比较详细的研究,结果表明对肝重增加 15%,与其它降脂药比是最少的,约少了 43~146%,对肝中蛋白质浓度、代谢酶及细胞色素氧化酶活性无影响。

实验还表明,苯扎贝特对过氧化酶体的 β -氧化系统的作用和对线粒体 β -氧化系统的作用明显不同。对前者的影响明显大于后者。

结果证明降脂药可特异性地升高催化脂肪酸 β -氧化的过氧化酶系的活性而不影响主要的过氧化物酶,也不带来明显的组织增生,因为催化 β -氧化反应的酶并非过氧化物酶体的主要组成酶,故而可以在不明显升高过氧化体总蛋白的情况下增加。

Walli 和 Seidel 给大鼠皮下注射苯扎贝特 500mg/kg/天连续 5 天,发现血清中碱性磷脂下降。

Eacho 等人在另外的实验中发现包括苯扎贝特在内的一些降脂药使肝过氧化酶体增生,这导致了血清中 TG 下降,使脂肪酸代谢的过氧化体酶活性增加,而且,微粒体脂肪酸的 ω -氧化,微粒体线粒体以及过氧化体内毒碱乙酰转移酶活性升高,卡链乙酰辅酶羧化酶等均随着过氧化酶体的增生而有所上升。

2-1-2 对血清脂类作用

苯扎贝特对各型高脂蛋白症的疗效如下:能使高胆固醇血症(IIa 型)患者的胆固醇降低 18~23%,甘油三酯降低 20~35%(表 1)。能使混合型血脂过高(IIb 型)患者的甘油三酯大幅度地降低 36~64%,同时使胆固醇降低 18%(表 1)。

表 1 血脂过高(IIa 型和 IIb 型)患者服用 bezafibrate 治疗时
胆固醇和甘油三酯的降低情况

高脂蛋白 血症类型	患者人数	治疗时间 (月)	剂 量 (mg/日)	降低(%)	
				胆固醇	甘油三酯
IIa	3	6	600	23	35
IIa	7	12	450-600	18	20
IIa	14	12	600	21	27
IIa	42	3	600	21	21
IIb	12	11	450-600	11	36
IIb	6	7	600	18	64
IIb	3	12	600	18	42
IIb	7	6	450-600	16	50

苯扎贝特能使高甘油三酯血症(Ⅳ型)患者的甘油三酯降低 68%，使胆固醇轻度降低(此型患者的胆固醇值原属正常)(表 2)。

表 2 血脂过高(Ⅳ型)应用 bezafibrate 治疗时
胆固醇和甘油三酯的降低情况

高脂蛋白 血症类型	患者人数	治疗时间 (月)	剂 量 (mg/日)	降低(%)	
				胆固醇	甘油三酯
Ⅳ	20	12	600	13	50
Ⅳ	23	12	450－600	13	52
Ⅳ	7	6	600	—	52
Ⅳ	9	3	600	14	68
Ⅳ	15	2	600	13	46
Ⅳ	4	5	600	21	51
Ⅳ	4	6	450－600	81	47

2-1-3 对 VLDL 和 LDL-C 的作用

很多研究表明 VLDL 和 LDL-C 水平升高能导致动脉硬化性病变。苯扎贝特能使 VLDL 降低 50－75% (Ⅱa、Ⅱb 型),并能使 LDL-C 降低 27% (Ⅱa 型),而Ⅳ型患者 LDL 值的变化则取决于其原来的数值。疗效于服药一个月后即显现,并于长期治疗中继续有效(表 3)。

表 3 Bezafibrate 研究中所见的 LDL-胆固醇和 VLDL-甘油三酯的降低情况

高脂蛋白 血症类型	患者人数	治疗时间 (月)	剂 量 (mg/日)	减少(%)	
				LDL- 胆固醇	VLDL- 甘油三酯
Ⅱa	24	2	450	22	50
Ⅱa	40	14	600	12	27
Ⅱb	24	2	450	13	53
Ⅱb	7	6	600	20	75
Ⅱb	7	6	450－600	13	59
Ⅱa/Ⅱb	18	3	600	24	48
Ⅱa/Ⅱb	11	1	600	26	52
Ⅳ	15	1	600	-6	58
Ⅳ	12	6	600	-4	65
Ⅳ	20	12	600	6	58
Ⅳ	15	2	600	0	50

2-1-4 对 HDL-C 的作用

一些事实表明 HDL-C 有助于把组织中过剩的胆固醇以胆固醇脂的形式转运出来,现在

认为高 HDL - C 水平能减少动脉硬化性疾病的危险性,并能消除血管壁胆固醇沉积。

在 Bezafibrate 治疗期间,可观察到 HDL - C 水平的显著增高 10 - 40% (表 4)。

表 4 Bezafibrate 研究中所见的 HDL - 胆固醇增加情况

高脂蛋白 血症类型	患者人数	治疗时间 (月)	剂 量 (mg/日)	HDL - 胆固醇 mg/100ml	
				未服用 bezafibrate	服用 bezafibrate
IIa	24	2	450	60	65*
IIa	14	12	600	60	76*
IIb	24	2	450	47	50
IIb	28	2	600	35	35
IIb	7	6	450 - 600	43	52
IIa/ IIb	17	5	600	48	62*
IIa/ IIb	17	5	600	50	62*
IIa/ IIb	18	3	600	40	58*
IV	20	12	600	43	52*
IV	12	6	450 - 600	29	45*
IIb/ II/ IV	20	2	450	43	54*
IIa/ IIb/ II/ IV	14	12	450	45	58*
IIa/ II/ IV/ V	13	6 - 36	600	17	28*
V	4	6	450 - 600	18	32
IIa/ IIb/ II/ IV	27	4. 5	600	30	42*

* Significant difference(P≤0. 05)

HDL - C 可分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃ 三个亚型, HDL₂ - C 为 HDL - C 中明显可变部分, 它很可能是 HDL - C 的功能性亚型, 它具有胆固醇逆向运转作用, 它的水平降低与冠状动脉阻塞程度有关, 对冠心病预测的敏感性 HDL₂ - C 大于 HDL - C 0. 5 倍。服用本品 HDL - C 和 HDL₂ - C 能显著地增加。

上述试验中用苯扎贝特治疗高脂血症最长是十二个月, 时间较短, 而 Schiff 等^[1]观察了苯扎贝特的更长治疗时间的疗效。40 例 (IIa、IIb 和 IV 型) 高血脂患者, 用苯扎贝特 200mg, 一日三次, 治疗二年血脂变化的情况, TC、TG 分别降低 25% - 60%。HDL - C 上升约 30%。2 个月后再服安慰剂 8 周, TC 和 TG 回升到治疗前的水平, 而 HDL - C 只是部分回升到治疗前的浓度。

在另一项研究中, IIa 和 IV 型病人服用苯扎贝特 200mg, 一日三次, 持续 4. 5 年, 在治疗期间的大部分时间 TC、TG 和 HDL - C 的治疗效果是保持的^[12]。

2-1-5 对载脂蛋白的作用

低密度脂蛋白 LDL 约占脂蛋白 2/3, 其载脂蛋白主要是 APO-B (占 93%), 它致动脉粥样硬化作用最强。高密度脂蛋白载脂蛋白的为 APO-A I, 占 60%, 其次是 APO-A II 和 APO-C、E、D。提高 APO-A I 水平能防治动脉硬化症的发生。服用苯扎贝特后, 使 IIa、IIb 和 IV 型高血脂患者 APO-B 水平降低, APO-A I 水平提高。在几项研究中的结果见表 5。

表 5 苯扎贝特对 APO-B 和 APO-AC 的作用

高血脂的类型 (例数)	治疗时间 (月)	与对照组比较的变化值(%)	
		APO-A I ↑	APO-B ↓
IIa(10)	3	7 ↑	19 ↓
IIa(5)、IIb(13)、IV(2)	2	26 ↑	19 ↓
IIa - IIb(22)	12	6 ↑	9 ↓
IIb(4)、IV(12)	2	5 ↑	7 ↓
IV(10)	2	9 ↑	5 ↓
IIb(9)、IV(5)	2	15 ↑	2.8 ↓
28 例 ^[3] 未分型	3	19.8 ↑	7.6 ↓

2-2 苯扎贝特能降低并发于糖尿病、痛风等疾病的继发性的血脂水平, 并能改善血脂过高的糖尿病患者的葡萄糖耐量, 对患者碳水化合物的代谢有良好的影响^[5]。

在一项有糖尿病患者 120 名参与的对比研究中, 经 bezafibrate (3 × 200mg 日) 治疗 3 个月的患者, 不仅其血脂胆固醇、甘油三酯降低, HDL-胆固醇显著增加, 而且其空腹血糖降低。此后一部分患者继续用 bezafibrate 治疗 3 个月。其各项指标水平维持不变。另一部分患者换用安慰剂治疗, 其胆固醇、甘油三酯和空腹血糖均回升, 而 HDL-胆固醇又降到 bezafibrate 治疗前的水平。

在 380 例糖尿病并发高血脂症的患者, 在用胰岛素或磺酰脲药的治疗外, 还服用本品 3 个月, TC、TG 分别降低 17% 和 36%, HDL-C 增加 15% 外, 还具有降血糖作用。患者对本品耐受性良好, 未观察血糖过低或低血糖性反应。因此对糖尿病并发的高血脂的疗效尤佳。

2-3 苯扎贝特对抗凝血剂, 血小板功能和血流的作用^[5]

Bezafibrate 能增强香豆素类抗凝血剂的作用。一组患者 15 名, 每日服用 bezafibrate 450mg 或 600mg 治疗 4 周后分别减少抗凝血药剂量 21% 和 29%, 以维持恒定的抗血栓形成效应。

Bezafibrate 600mg 的降低凝血酶作用, 大致相当于 clofibrate 1.5g 的作用。血小板功能研究表明 bezafibrate 具有抑制胶原诱发性血小板凝集的作用。在 bezafibrate (3 × 200mg/日) 治疗期间, 优球蛋白溶解时间缩短, 特别对原来溶解时间病理性延长的病人更明显。这些作用在一定程度上有助于防止血栓形成, 后者经常发生于粥样硬化的动脉内, 所以应认为有益的。

高脂蛋白血症 IIa、IIb 和 IV 型患者,经 bezafibrate($3 \times 200\text{mg}/\text{日}$)治疗 6 周后,其增高的血清和血浆粘度显著降低。Bezafibrate 明显地降低血浆粘度的效应,一部分是由于脂蛋白减少,一部分是由于纤维蛋白原浓度降低,后者对血浆粘度有很大的影响。

血流性质的改善可减轻动脉壁所受的机械性应力,并能增加各器官的血流灌注。

2-4 苯扎贝特和同类降血脂药比较

2-4-1 益多脂(etofibrate),非诺贝特(finofibrate)和吉非罗齐(Gemfibrozil)都是第二代的苯氧乙酸衍生物,它们都是较新的血脂调节药,所以主要叙述与这三种降脂药的比较研究,结果证明本品具有较优越的效果^[1,2,3],主要结果总结在表 6。

在一次研究中,曾比较苯扎贝特($600\text{mg}/\text{日}$)和缓释型益多脂($500\text{mg}/\text{日}$)的疗效。

41 名患者(IIa、IIb、IV 型)接受随机分组交替比较研究。血脂过高 IIa 型患者在苯扎贝特治疗期间,胆固醇降低 14%,甘油三酯降低 39%,而在益多脂治疗期间,胆固醇仅降低 9%,甘油三酯降低 23%。

血脂过高 IV 型患者在苯扎贝特治疗期间,甘油三酯降低 36%,而在缓释益多脂治疗期间,甘油三酯仅降低 7%。

这两种药物对 LDL-C(致动脉粥样硬化性脂蛋白成分)的作用差异尤为显著。缓释型益多脂仅使 LDL-C 平均降低 4%,而苯扎贝特组平均降低 24%。

在苯扎贝特治疗期间,HDL-C 增加 23%,而在益多脂期间仅增加 13%。

更有意义的是 Lang 等将用益多脂缓剂治疗的病人改用苯扎贝特治疗 12 周后,491 例病人的血脂水平发生显著性改变。TG、TC 和 LDL-C 分别下降 12%、21% 和 11%,HDL-C 项增高 11%,LDL-C/HDL-C 比值下降 25%。Luley^[7]等用交叉实验设计比较苯扎贝特和益多脂的疗效。40 例 IIa、IIb 和 IV 型高脂血症病人,苯扎贝特的疗效均强于益多脂,与 Lang 的结论相似。

Tosone^[3]等将 22 例 IIa 型,8 例 IIb 型和 10 例 IV 型高血脂病人,用本品治疗后降低 TC、TG 和 LDL-C 分别为 25%、36% 和 29%,而非诺贝特的疗效较小,分别降低 16%、6% 和 2%。苯扎贝特升高 HDL-C 的水平亦优于非诺贝特。

迟家敏等^[3]对苯扎贝特和吉非罗齐进行比较,55 例病人分二组分别用苯扎贝特和吉非罗齐治疗 12 周后,TG、TC、APO-B 以及 TC/HDL-C 均显著降低,HDL-C 和 APO-AI 显著升高。两药在降低 TC、TG 和 APO-B 方面的疗效相似,但在升高 HDL-C 和 APO-AI 方面苯扎贝特疗效优于吉非罗齐。可见对于 HDL-C 或 APO-AI 水平低下患者用苯扎贝特治疗更佳。

为简明起见,将上述苯扎贝特和其他降血脂疗效比较归纳在表 6。

表 6 苯扎贝特和其他药物降血脂疗效的比较

药物	病例数	高血脂 类型	治疗时间 (月)	剂量	平均变化值(%)					
					TC	TG	LDL - C	APO - B	HDL - C	APO - AI TC/HDL
苯扎贝特	41	IIa · IIb		600mg/日	↓ 14	↓ 19				
		IV				↓ 16	↓ 24		↑ 23	
益多脂		IIa	4	500mg/日	↓ 19	↓ 23				
		IV		(缓释型)		↓ 7	↓ 4		↑ 13	
苯扎贝特	40	IIa · IIb	4	600mg/日	↓ 25	↓ 36	↓ 29			↑ 42(men)
		IV								↑ 25(women)
非诺贝特										↑ 8(man)
					↓ 6	↓ 16	↓ 2		↓ 3(women)	
苯扎贝特	27		2	600mg/日	↓ 8.5	↓ 46.5		↓ 7.6	↑ 32.8	↑ 19.8 ↓ 30.1
吉非罗齐	28				↓ 7.6	↓ 73		↓ 12.2	↑ 19	↑ 4.3 ↓ 22.2

2-4-2 健康志愿者给以分别服用本品 200mg,每日三次;氯丁贝脂 500mg,每日四次;非诺贝特 100mg,每日三次;丙丁酚(Probucol)500ml,每日二次,共服用 8 天,这几种药物对血脂的影响见图 1^[7]。

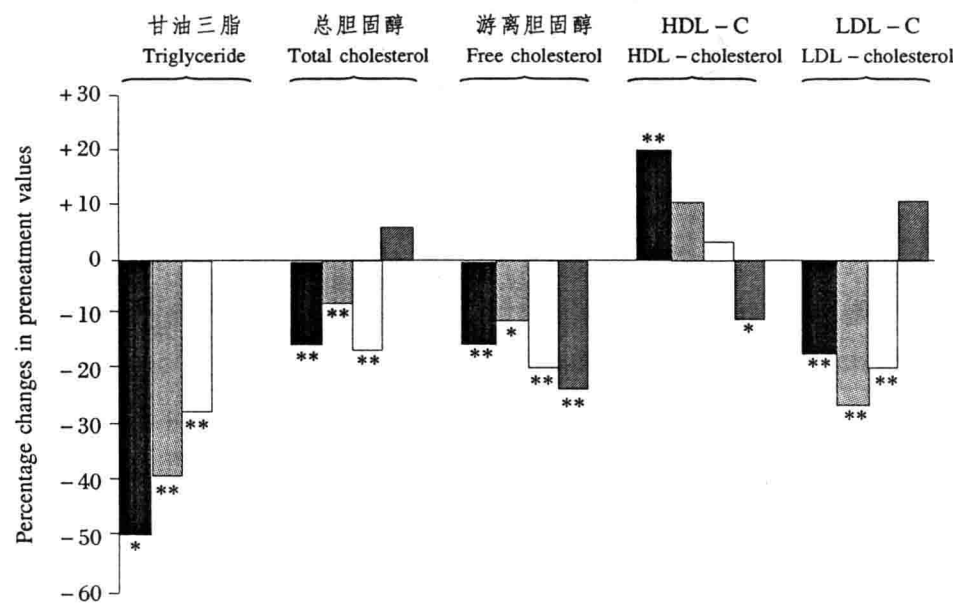


Fig. 1
Percentage changes in serum Lipids and ilipoproteins from preneatment values following aoinistration of bezafibrate 200 mg 3 times dually(■), clofibrate 500 mg 4 times daily (■), fenofibrate 100 mg 3 times daily (□) or probucol 500 mg twice daily (■) for 8 days in healthy male volunteers (after Heller & Harvengt 1983) [significantly different from prerrcarment values: *P <0. 05; **P <0. 001]

3 作用机制的研究^[13-15]

苯扎贝特的作用机制较复杂,可能通过下列机制发挥其降血脂作用:

- 1)抑制肝脏乙酰辅酶 A 羧化作用,抑制甘油三酯合成;
- 2)加速过氧化体 β -氧化系统功能以及脂蛋白酶活性,加速甘油三酯分解;
- 3)抑制 HMG-辅酶 A 还原酶活性,抑制胆固醇合成;
- 4)抑制血管壁脂肪酰辅酶 A-胆固醇酰基转移酶活性,抑制血管对胆固醇摄取,降低胆固醇含量,减轻粥样硬化病变程度。

4 药代动力学的研究

4-1 动物药代动力学研究^[15],大鼠和狗灌胃苯扎贝特后,其血药浓度的变化分别见图 2 和图 3, $t_{1/2}$ 分别为 15.75 和 29.07 小时。总消除率分别为 0.553 和 4.38ml/kg/min,约 50% 的原型药以尿中排泄(表 7.8),大灌胃后,在肝中浓度最高,其次是肾脏,在脑中浓度最低(表 9)。

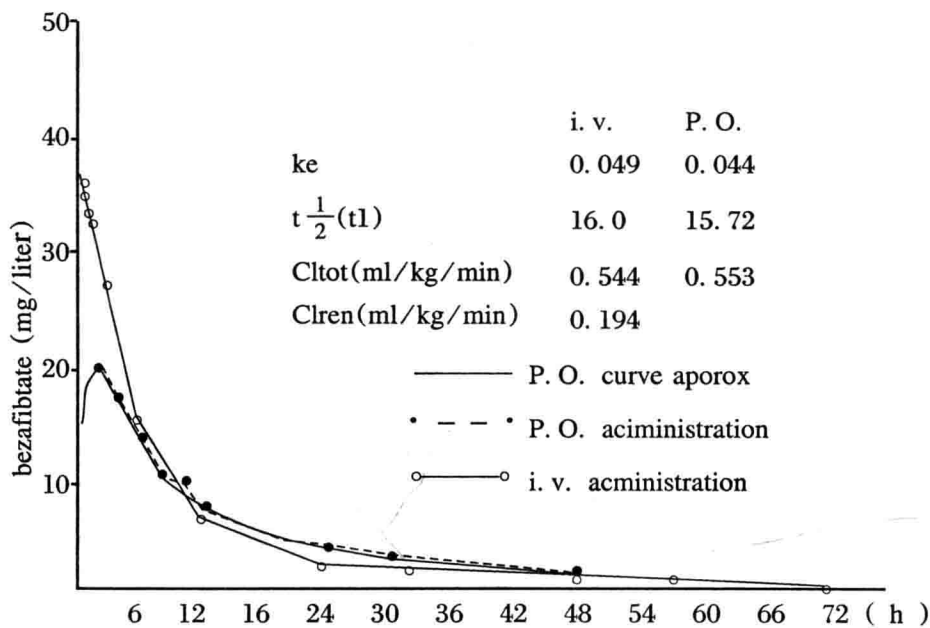


图 2 ¹⁴C-Bezafibrate levels in serum of young rats (3 months) after single doses <10mg/kg P. O. and i. v.)

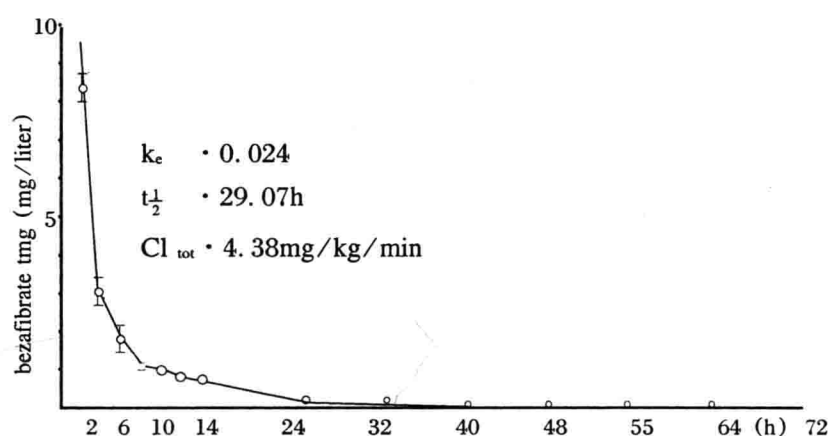


图 3 ^{14}C - Bezafibrate levels in serum of female dogs (n = 5) after a single oral dose (10mg/kg)

表 7 大灌胃 10mg/kg ^{14}C - 苯扎贝特后尿粪排泄情况

分数 (h)	n	尿排泄(剂量)				粪排泄 (% 剂量)	总排泄 (% 剂量)
		苯扎贝特	葡萄糖 醛酸结合物	未知数	总排泄 (% 剂量)		
0 - 24	6	29.2 ± 2.7	0.14 ± 0.09	5.2 ± 0.4	34.4 ± 2.8	3.9 ± 1.6	38.4 ± 2.7
0 - 48	6	40.8 ± 3.7	0.21 ± 0.08	9.9 ± 0.9	50.9 ± 3.6	8.5 ± 1.7	59.4 ± 4.4
0 - 72	6	49.4 ± 3.9	0.30 ± 0.08	13.2 ± 1.3	63.0 ± 3.5	10.4 ± 1.6	73.4 ± 4.5

可见大鼠灌胃药后 72 小时内有 50% 以原形从肾排泄，13.2% 以未知代谢物形成由肾排泄。

表 8 狗灌胃 10mg/kg 苯扎贝特后尿、粪排泄情况

分数 (h)	n	尿排泄(剂量)				粪排泄 (% 剂量)	总排泄 (% 剂量)
		苯扎贝特	葡萄糖 醛酸结合物	未知数	总排泄 (% 剂量)		
0 - 24	6	45.9 ± 1.1	1.0 ± 0.1	11.8 ± 1.4	58.6 ± 1.3	0.01	58.6 ± 1.3
0 - 48	6	48.2 ± 1.9	1.0 ± 0.1	13.1 ± 1.3	62.3 ± 2.2	4.2 ± 1.5	66.5 ± 2.9
0 - 72	6	49.1 ± 2.0	1.0 ± 0.1	13.7 ± 1.3	63.8 ± 2.1	6.3 ± 1.1	70.1 ± 2.4

表 9 大鼠胃 ^{14}C - 苯扎贝特 (10mg/kg) 组织中药物浓度

组织	mg/kg 浓度	mg/kg 浓度	mg/kg 浓度
	2h	8h	24h
脂肪	2. 222 ± 251	1. 245 ± 396	479 ± 66
脑	384 ± 38	201 ± 48	104 ± 15
心	± 5. 189 ± 369	2. 709 ± 393	887 ± 81
睾丸	1. 648 ± 159	1. 324 ± 223	545 ± 62
肝	79. 860 ± 6. 634	67. 080 ± 4. 180	30. 840 ± 3. 962
肌肉	2. 207 ± 219	960 ± 215	304 ± 24
肾上腺	4. 383 ± 515	2. 134 ± 318	658 ± 73
肾	29. 080 ± 2. 843	14. 700 ± 1. 181	6. 350 ± 99. 3
血 (μg/L)	19. 480 ± 1. 870	9. 820 ± 1. 210	3. 540 ± 630

4-2 在人体内药代动力学研究^[17]

4-2-1 吸收

(1) Abshagen 等人比较了服用苯扎贝特 (200mg × 3 次/天) 和安妥明后 500mg × 3 次/天的药代动力学, 结果见表 10。

表 10 服用苯扎贝特安妥明稳态时药动学参数 (n = 10)

	稳态时参数值	
	苯扎贝特	安妥明
$C_{\max}$ (mg/L)	9. 1	108. 4
$t_{\max}$ (hours)	1. 5	3. 0
$AUC_{24.32}$ (mg · h/L)	23. 8	800. 3
表观容积 (L)	17. 0	14. 5
血浆总清除率 (L/h)	8. 55	0. 63

由表可以看出:

- 苯扎贝特吸收较安妥明快;
- 苯扎贝特峰浓度较低;
- 苯扎贝特稳态时, AUCs 低于安妥明。

(2) 给 15 名高脂蛋白血症患者服用苯扎贝特 (200mg/次), 2 小时内峰浓与健康人相近。

(3) 5 名健康的志愿受试者口服 ^{14}C 标志的 bezafibrate 300mg 含水酒精溶液 30 分钟后, 血清 bezafibrate 浓度达到最高值。另有 10 名受试者口服同样剂量的 bezafibrate 糖衣片, 于 2 小时后血清药物浓度升到最高值。两组受试者 bezafibrare 浓度下降的半衰期均为 2.1 小时,

$C_{\max} 10.87 \mu\text{g/L}$, $t_{\max} 1.75 \text{hr}$ 。见图 4。

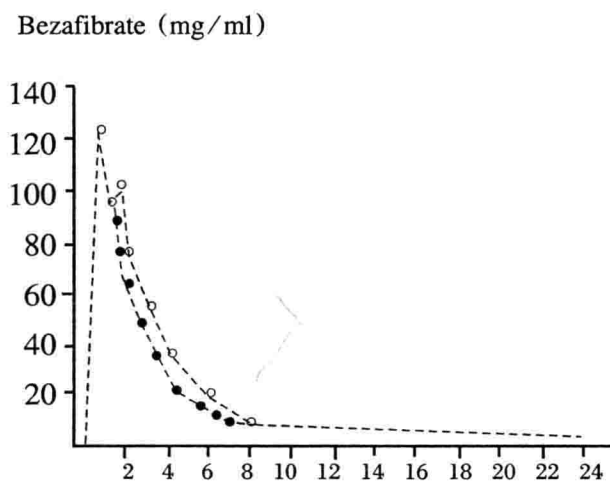


图 4 口服 bezafibrate 300mg 后血清药物浓度的变化
(●·····) 药物糖片时 (·····○·····) 药物水溶液时

(4) 长期 bezafibrate 治疗期间的平均血浆水平为 4.2mg/L ，在治疗浓度时，94~96%的 bezafibrate 与蛋白质相结合。

4-2-2 分布：

有关苯扎贝特体内分布的资料很少，用 17 名受试者计算表观分布容积为 17L 与氯贝丁酯的代谢产物 chlorophenoxy - isobutyric 相近，苯扎贝特与安妥明一样有较高的蛋白结合率，前者 94-95%，后者 96.4%。

4-2-3 消除：

苯扎贝特消除极快，300mg¹⁴C 标记的苯扎贝特口服后，24 小时内 94% 的药可在尿中检测到，43% 为原型药，22% 为葡萄糖醛酸结合物，22% 为包括羟化衍生物在内的其它代谢产物。故而肾脏为主要的代谢器官，肾清除率为 3.36~4.26L/小时，总血浆清除率 6L/小时。经 48 小时后，约 3% 出现在粪便中。

单次口服 300mg 后 $t_{1/2}$ 为 2.1 小时，稳态 (200mg/次) 时的 $t_{1/2}$ 为 1.5 小时。

4-3 肾功能不良病人的药物动力学和代谢。

由于大约 94% 的 bezafibrate 经肾脏排出，肾功能减退的患者可能发生体内药物累积。为了确定肾功能障碍严重程度和药物累积之间的关系，曾以两组肾功能减退的患者（各 11 名）和一组正常人相比较。一次服用 bezafibrate 300mg 后，血清药物水平于 0.75~1.75 小时后升达峰值。肾功能严重减退的患者，其峰值显著高于其他两组。一旦达到峰值以后，中度肾功能减退者血清浓度开始下降，其半衰期为 2.8 小时，而严重功能减退者的半衰期为 7.9 小时，显

著地高于对照组的半衰期为 2.8 小时,而严重功能减退者的半衰期为 7.9 小时,显著地高于对照组的半衰期(2.1 小时)。

在对照组和中度肾功能减退组患者的 24 小时尿中,含有 bezafibrate 一次剂量的约 94% ,严重肾功能减退者 24 小时后血清药物浓度仍高达峰值的 2/3。图 5 为对照组和二组肾功能不良病人服苯扎贝特后,血中药物浓度变化情况。图 6 为对照组和二组肾功能不良病人服苯扎贝特后,尿中药物排泄情况。

健康人与肾衰病人服用苯扎贝特后的药代动力学参数比较见表 11。

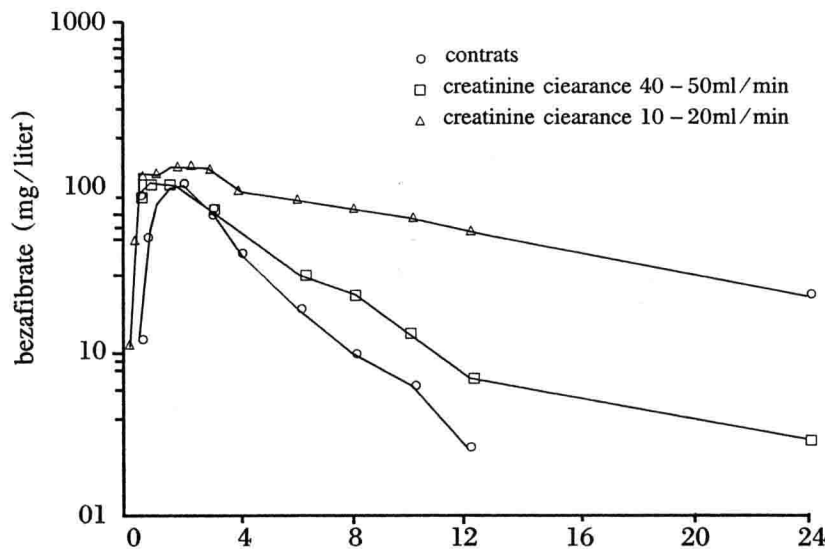


图 5 Medians of bezafibrate serum concentrations after administration of 300mg bezafibrate in the three groups

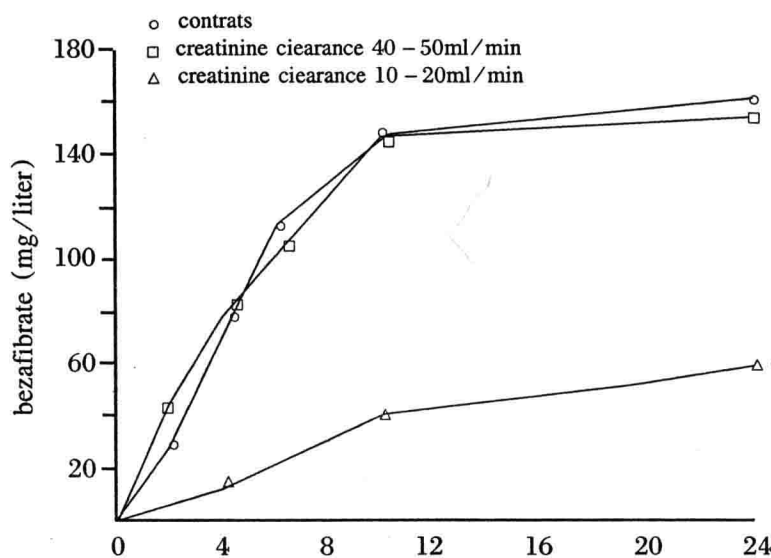


图 6 Medians of cumuiative urinary excretion of bezafibrate after orat administration of 300mg bezafibrate in the three groups

表 11 健康人与肾衰病人服用苯扎贝特后的药代动力学参数比较

	健康受试者	肾衰病人	肾衰病人	伴高脂蛋白血症肾衰病人
受试者状况				
性别比例(男/女)	10/0	11/1	4/6	11/1
平均年龄(岁)	33	51.8	50.8	55.2
平均体重(kg)	80.2	74.9	64.4	76.1
药代动力学参数:				
C _{max} (mg/L)	10.87	12.95	17.05	(16.3) ^a
t _{max} (hours)	1.75	0.75	1.5	(1.7) ^a
AUC _{0→∞} (mg·h/L)	(37.0) ^b	55.6	185.4	102.6
t _{1/2β} (小时)	2.1	2.8	9.2	5.5
尿药排泄量%(24小时内)	52	56	19.3	
肾清除率(L/h)	3.36	3.06	0.35	1.21
总血浆清除率(L/h)		5.4	1.62	2.92

注:a 为平均值

可见肾功能不全病人需要调整剂量。

5 不良反应的研究

国外数千患者服用本品一年之久,常见的副作用胃肠道不适,变态反应等,副作用通常发生在治疗初期,有的患者继续服用本品二年之久,极少数病人由于副作用而停药的。

本品亦是一种肝脏耐受性良好的药物,在两年的疗程中,SGOT 无变化,SGPT 值降低 1μ/l,碱性磷酸酯酶和 r-GT 分别降低 2~7μ/l 和 4~6μ/l。见图 7,血清肌酸酐值比治疗前轻度增加,但无重要临床意义。

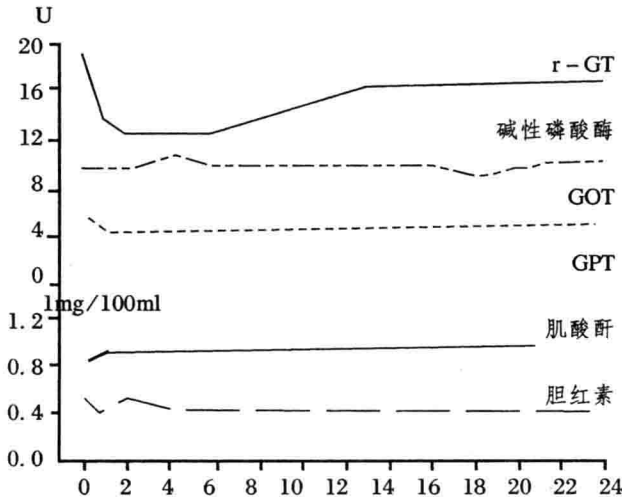


图 7 在应用 bezafibrate (600mg/日) 治疗的两年期间, 413 名患者的 GOT、GPT、r-GT、碱性磷酸酶、血清肌酸酐和胆红素 (均系中值) 的变化。

血脂过高患者 13 名分别服用本品 $3 \times 200\text{mg}/\text{日}$, 治疗 6 个月到 3 年不等, 均未见胆石形成指数的明显变化。

在苯扎贝特治疗的早期, 可能发生与胆固醇分泌增加有关的致胆石形成指数的增高。这一现象可认为是胆固醇从体内移动排出的结果。

6 苯扎贝特的临床应用

苯扎贝特在临床上主要用于治疗 IIa、IIb 及 IV 型的高脂蛋白症病人, 一般治疗时间 ≤ 3 个月。

6-1 量效关系研究

在研究中发现: $200\text{mg} \times 3$ 次/天, $150\text{mg} \times 4$ 次/天, 或者 $150 \sim 450\text{mg} \times 3$ 次/天的剂量服用苯扎贝特, 它们对血浆中的脂质和脂蛋白的影响差异都不十分显著, 当然这仅仅是几例病人的研究结果。

在 IIb 型高脂蛋白症病人治疗中发现 $50, 100, 150, 200\text{mg} \times 3$ 次/天的剂量连服 4 周, 有一定的量效关系表现出来, 而在 $600\text{mg}/\text{天}$ 和 $400\text{mg}/\text{天}$ 的剂量比较中, 前者降低血浆 TG 和 TC 的作用明显强于后者。

6-2 每日单次服用及每日多次服用以及缓释制剂

Melloni 等人研究了 $400\text{mg} \times 1$ 次/天 (早晨) 和 $200\text{mg} \times 3$ 次/天服用苯扎贝特对病人血浆脂质的影响, 结果表明, 在各种类型的高甘油三酯症, 高胆固醇症病人中, 二者的治疗效果没有显著差异。

在另外一篇文献中 Bertolini 等人也研究了单次服用的优点, 比较并得出如下结论: 在相同的剂量下缓释剂 (400mg) 比常样剂型具有相近的相对生物利用度, 较低的峰浓度和较长的半衰期。

上述结果提示, 每日单次服用 (400mg) 苯扎贝特, 尤其是制成缓释制剂为一种很有前景的治疗手段。

6-3 苯扎贝特的长期治疗研究

在给 IIa 和 IV 型高脂蛋白病人的治疗中, 连续 4.5 年按 $200\text{mg} \times$ 次/人服本苯扎贝特, 结果发现在整个治疗过程中血浆甘油三酯和 HDL-胆固醇浓度基本不变, 但 TC 和 LDL-C 浓度在两种类型病人中变化不同, IIa 型中降低较明显。

6-4 在特殊疾病中的应用

1) HDL 缺乏的病人