

非洛地平

非洛地平是一类钙拮抗剂(钙离子通道阻滞剂),是二氢吡啶衍生物,分子式为 $C_{18}H_{19}N_2O_4$ 。

目前临床上大多采用其缓释片,可持续释放非洛地平。有2.5mg、5mg、10mg 3种不同剂量规格供口服给药。

1 临床药理

1.1 作用机理

非洛地平是二氢吡啶衍生物家族中一类钙离子通道拮抗剂(钙离子通道阻滞剂)。它可逆性的与尼群地平及其他钙离子通道阻滞剂竞争二氢吡啶结合位点,阻断血管平滑肌及兔心肌细胞中的电压依赖性的钙离子流,并且阻断钾离子介导的大鼠入口血管的痉挛。体外实验研究表明,非洛地平对痉挛过程的介导是有选择性的,对于血管平滑肌的影响比对心肌的影响更大。在体外可以检测到肌肉收缩力的阴性试验,但是此种效应在动物体内并没有发现。非洛地平对于血压的影响主要与外周血管阻力的减小(同时心率反射性升高)有关(参见“心血管效应”部分)。非洛地平的作用除了在几类动物和人体内与利尿作用有关以外,主要还可降低外周血管阻力。

1.2 药代动力学

口服给药后,非洛地平几乎全部吸收且具有首过效应。其相对生物利用度为20%。在给药后2.5~5h内可达平均峰浓度。血药浓度峰值和药时曲线下面积(AUC)随剂量增大而增大($\leq 20\text{mg}$ 呈线性增加),其血浆蛋白结合率可达到99%以上。

静脉给药后,非洛地平的药浓度呈三段模式下降,其平均消除半衰期分别为4.8min、1.5h、9.1h。这三段半衰期按增大的顺序对AUC的平均贡献分别为15%、40%、45%。

速释剂型口服给药后,非洛地平的药水平也

呈多段模式减小,其平均半衰期从11~16h不等。在健康志愿者体内,10mg非洛地平速释制剂一天给药一次,平均峰、谷稳态血药浓度可达20nmol/L、0.5 nmol/L。在大多数志愿者体内非洛地平的谷血药浓度在 EC_{50} (引起最高血压降低一半的有效浓度,对于非洛地平而言为4~6nmol/L)以下,所以一天给药一次的速释制剂是不可行的。

年轻健康志愿者口服10mg非洛地平缓释片,平均峰、谷稳态血药浓度分别为7和2nmol/L。高血压病人(平均年龄64岁)口服20mg剂量非洛地平缓释片平均峰、谷稳态血药浓度为23和7 nmol/L。由于非洛地平 EC_{50} 为4~6 nmol/L,5、10、20mg 3个规格的非洛地平缓释片可以维持持续24h的抗高血压作用(见“心血管效应”、“剂量和给药方案”部分)。

在年轻健康志愿者体内,非洛地平的血浆清除率为0.8L/min,表观分布容积大约为10L/kg。用 C^{14} 标记的非洛地平在人体内口服或静脉给药后,尿液中可检测到标记量的70%,粪便中可检测到10%。在尿液和粪便中可检测到微量的原形非洛地平($<0.5\%$)。可以检测到占口服剂量23%的6种代谢产物,均没有明显的血管扩张作用。

给予高血压病人非洛地平缓释片,平均稳态血药峰浓度比单剂量高20%,血压水平与非洛地平的药浓度有关。

非洛地平缓释片的生物利用度不受胃肠道中存在食物的影响。在6位病人的体内试验中,服用双倍浓缩的葡萄汁比饮用水和桔子汁,非洛地平生物利用度提高两倍以上。在其他二氢吡啶类钙拮抗剂中也观察到相同结果,但没有非洛地平明显。

1.3 年龄影响

单次给药和多次给药后,稳态血药浓度随着年

龄的增长而增加,老年高血压病患者(平均年龄74)非洛地平的清除率是年轻志愿者(平均年龄26)的45%。达稳态时,年轻患者的平均AUC为年长者的39%。介于以上年龄之间的患者体内数据表明,AUC从老年到青年呈降低趋势。

1.4 肝功能障碍

对于肝功能障碍的患者,非洛地平清除率降低到正常年轻志愿者的60%。肾损伤并不影响非洛地平的药浓度曲线,但是由于尿液排出量减少,所以在血浆中有高浓度的无活性的代谢产物存在。动物实验表明,非洛地平可以通过血脑屏障和胎盘。

1.5 心血管效应

非洛地平给药后的2~5h内血压即降低。多次给药时,在用药后24h内能控制血压水平。非洛地平的抗高血压效应呈剂量依赖性,与其血药浓度有关,药物在谷浓度时产生的心脏舒张压降低效应为峰浓度时的40%~50%。在治疗的第一星期,心率会有反射性的升高,随时间推移而逐渐消失。在多次给药方案中,心率每分钟升高5~10次。此种升高效应可被 β 受体阻滞剂抑制。当单独给药或与 β 受体阻滞剂联合给药时心电图的P-R期不受非洛地平的影 响。在临床和电生理实验中单独给药或与 β 受体阻滞剂联合给药时非洛地平对心脏传导无明显影响(P-R, P-Q和H-V期)。在高血压病人的临床试验中没有出现左心室功能失调的现象,也没有降低心肌收缩力的影响。

1.6 肾(内分泌)效应

非洛地平可减小肾血管的阻力,但肾小球滤过率并没有改变。在治疗的第一星期有轻微的利尿、尿钠排泄、尿钾排泄等现象。短期和长期治疗后对血清电解质没有明显的影响。高血压患者的临床试验中可以观察到血液中去甲肾上腺素水平的升高。

1.7 临床试验

安慰剂组6位志愿者试验中,口服速释制剂和缓释剂型后,心脏收缩压、舒张压均呈剂量依赖性的降低。临床试验超过800名病人参加,服药剂量

范围为2.5~20mg, qd。非洛地平采取单独给药或与 β 受体阻滞剂联合给药的方式。非洛地平单独给药(qd)的结果见表1。

表1 非洛地平单独给药时,收缩压/舒张压的平均降低值(mmHg*)

试验类型	剂量 (mg)	人数	平均峰 效应	平均谷 效应	谷/峰比例 (%)
第一组试验 (8周)	2.5	68	9.4/4.7	2.7/2.5	29/53
	5	69	9.5/6.3	2.4/3.7	25/59
	10	67	18.0/10.8	10.0/6.0	56/56
第二组试验 (4周)	10	50	5.3/7.2	1.5/3.2	33/40**
	20	50	11.3/10.2	4.5/3.2	43/34**

注:※ 减去安慰剂组

※※ 参加峰、谷试验的病例数不等

2 适应证

非洛地平用于高血压的治疗,可单独给药也可和其他抗高血压药联合使用。

3 禁忌证

对本类产品高度敏感的病人禁用。

4 警告

4.1 总论

4.1.1 血压过低 非洛地平同其他钙拮抗剂类似,偶尔可导致急速血压过低,但是很少产生昏厥。可能引起反射性的心动过速,在敏感人群中更可能导致心绞痛(见“不良反应”部分)。

4.1.2 心力衰竭 尽管急性血液动力学实验表明非洛地平并没有降低一小部分NYHA II或III型心力衰竭病人的心肌收缩力,但是非洛地平对心力衰竭病人的安全性尚未确证。所以对心力衰竭或心室功能障碍病人,尤其是与 β 受体阻滞剂合用时要谨慎。

4.1.3 年老病人或肝功能障碍者 对于年龄大于65岁或肝功能障碍的病人,其非洛地平血药浓度相对较高,所以给低剂量非洛地平即可。建议起始剂量为2.5mg, qd。给药期间建议对病人进行血压监

测(见“临床药理”和“剂量及给药方案”部分)。

4.1.4 外周水肿 临床试验中外周水肿是最为普遍的副作用,较轻微且与液体潴留无关。外周水肿的发生率呈剂量及年龄依赖性。50岁以下每天给药5mg,其发生率为10%,60岁以上每天给药20mg,发生率为30%。此类不良反应通常在开始用药的2~3周内发生。

4.1.5 患者 患者应整片服用该药,而不要咀嚼或碾碎后服用。应告知患者用药后可能会引起轻微的牙龈肿大,良好的口腔卫生会降低不良反应发生率和严重程度。

4.1.6 注意 对于患者同时服用非洛地平和其他药物应给予必要的建议。介绍以上内容是为了保证用药的安全性和有效性,并不包括所有可能的不良反应。

4.2 药物相互作用

4.2.1 β 受体阻滞剂 研究表明,非洛地平同美托洛尔联合使用时,非洛地平的药代动力学没有显著影响,美托洛尔的AUC和 C_{max} 分别升高了31%、38%。在临床试验中, β 受体阻滞剂(包括美托洛尔)与非洛地平同时使用有良好耐受性。

4.2.2 西咪替丁 在健康志愿者药代动力学试验中非洛地平与西咪替丁同时给药,非洛地平的药时曲线下面积(AUC)和 C_{max} 增加了大约50%。据此推测,在高血压患者中可能会出现严重的相互作用。所以建议与西咪替丁联合用药时,非洛地平剂量应降低。

4.2.3 地高辛 与本品联合给药时,地高辛在心力衰竭病人中的药代动力学并没有明显改变。

4.2.4 抗惊厥药 在药代动力学试验中,非洛地平的最高血药浓度在长期接受抗惊厥药物(如苯妥英、酰胺咪嗪、苯巴比妥)治疗的癫痫患者中比在健康志愿者中低很多。在此类病人中非洛地平平均AUC约为健康志愿者的6%。由于临床观察中有明显的相互作用,所以此类病人做抗高血压治疗应十分注意。

4.2.5 其他联合治疗 在健康者体内非洛地平与吲哚美辛、螺内酯联合用药时没有观察到明显的相互作用。

4.2.6 与食物的相互作用 见“临床药理”部分。

4.3 药物致畸实验

4.3.1 致癌、致突变、致畸作用 在大鼠体内进行了两年的非洛地平致癌实验,其给药剂量为7.7, 23.1, 69.3mg/(kg·d)(为建议人体最高给药剂量的28倍),发现受试雄性大鼠睾丸良性间质细胞瘤(Leydig细胞瘤)的发生率呈剂量依赖性增加。而在小鼠体内当剂量增加到138.6mg/(kg·d)时(为建议人体最高给药剂量的28倍)并没有观察到此类肿瘤。在两年的大鼠实验中所使用的非洛地平剂量可以降低受试鼠睾丸激素水平并相应升高血清黄体激素水平。Leydig细胞瘤的发生可能与以上激素的影响有关,但是在人体内尚未发现。同样的实验中,所有剂量组雄性与雌性大鼠与对照组相比,在食管凹槽部均有局部鳞状细胞增生,且呈剂量依赖性增加。在大鼠以及多剂量给药的小鼠和狗体内没有观察到食管和胃部的其他病理改变。小鼠和狗同人类似,在解剖结构上没有相对应的食管凹槽部位。

非洛地平以138.6mg/(kg·d)的剂量(为建议人体最高给药剂量的28倍)给雄性小鼠口服长达80周,雌性大鼠给药99周没有发现致癌作用。非洛地平在体外艾姆斯氏(Ames)微生物致突变实验及小鼠淋巴瘤突变实验中没有发现致突变作用。口服剂量达到2500mg/kg(为建议人体最高给药剂量的506倍),在小鼠体内的微核实验及人体外淋巴细胞染色体突变实验中没有发现非洛地平潜在的诱导分裂作用。在生殖实验中,以3.8、9.6、26.9mg/(kg·d)给雄性、雌性大鼠口服非洛地平,结果表明对生殖行为没有明显的影响。

4.3.2 妊娠、哺乳期及小儿用药 妊娠期分级:C级。

致畸作用:以0.46、1.2、2.3、4.6mg/(kg·

d) (为建议人体最高给药剂量的0.4~4倍)剂量给怀孕的家兔口服非洛地平,结果表明在胚胎中可降低个别指(趾)骨的大小和骨化的程度。其发生的频率和严重程度呈剂量依赖性,而且即使在最低剂量也会出现。当与其他二氢吡啶类衍生物联合用药时也会导致这种改变,可能是由于子宫血流减缓引起的。大鼠给予非洛地平并没有观察到类似的胎儿畸变。在猕猴猴致畸实验中没有观察到其指(趾)骨尺寸的降低,但是在40%的胎儿中发现个别指(趾)骨位置异常。

非致畸变作用:给大鼠9.6mg/(kg·d)(为建议人体最高给药剂量的4倍)或以上的剂量,可使大鼠分娩过程延长并伴有分娩困难,而且胎儿死亡和出生后死亡率增加。

对怀孕家兔以大于或等于1.2mg/(kg·d)的剂量(等于建议人体最高给药剂量)给药,有明显的乳腺增生现象,远大于孕兔正常的增生。此现象仅在孕兔实验中发现,且在哺乳期消失。在大鼠或猴实验中没有类似的乳腺增生。在孕妇体内没有充分和完全可控的试验。如果在怀孕期间服用非洛地平,或者病人在服药期间怀孕,应注意对胎儿潜在的危害,即婴儿部分指(趾)骨的异常,产程延长及分娩困难、孕妇乳腺增生等。

哺乳期妇女:尚不清楚此药是否会在人乳汁中分泌,由于非洛地平对胎儿潜在的严重的不良反应,所以应在考虑非洛地平对母亲重要性的基础上,决定是终止哺乳还是终止服药。

小儿:儿童用药的安全性和有效性尚未明确。

5 不良反应

在美国及其以外地区的试验中,大约有3 000患者服用非洛地平速释制剂或缓释制剂。以建议剂量(2.5~10mg)的非洛地平单独给药, qd, 最为普遍的临床副作用为外周水肿和头疼。外周水肿较轻微,但呈年龄和剂量依赖性,所以导致3%的受试者治疗的不连续性。

一天服用一次,剂量范围为2.5~10mg,其不

良反应发生率为1.5%或更高(非洛地平组, n = 861; 安慰剂组, n = 334)。安慰剂组、各剂量组不良反应发生率结果见表2。病人随机分为两组:一组给予一定剂量非洛地平;另一组起始剂量为2.5mg或5mg, qd。同时进行了20mg, qd的临床试验。尽管非洛地平20mg, qd的抗高血压作用增强了,但是同时也不同程度增加了不良反应,尤其是与血管扩张有关的不良反应(见表1“剂量和给药方案”部分)。

表2 对比试验中单独给予非洛地平时,患者(n = 861)不良反应发生率(无因果关系)

全身副作用	安慰剂 (n = 334)	2.5mg (n = 255)	5mg (n = 581)	10mg (n = 408)
全身				
外周水肿	3.3(0.0)*	2.0(0.0)	8.8(2.2)	17.4(2.5)
衰弱	3.3(0.0)	3.9(0.0)	3.3(0.0)	2.2(0.0)
热觉	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.9(0.2)	1.5(0.0)
心血管				
心悸	2.4(0.0)	0.4(0.0)	1.4(0.3)	2.5(0.5)
消化系统				
恶心	1.5(0.9)	1.2(0.0)	1.7(0.3)	1.0(0.7)
消化不良	1.2(0.0)	3.9(0.0)	0.7(0.0)	0.5(0.0)
便秘	0.9(0.0)	1.2(0.0)	0.3(0.0)	1.5(0.2)
神经紧张				
头疼	10.2(0.9)	10.6(0.4)	11.0(1.7)	14.7(2.0)
眩晕	2.7(0.3)	2.7(0.0)	3.6(0.5)	3.7(0.5)
感觉异常	1.5(0.3)	1.6(0.0)	1.2(0.0)	1.2(0.2)
呼吸系统				
上呼吸道				
感染	1.8(0.0)	3.9(0.0)	1.9(0.0)	0.7(0.0)
咳嗽	0.3(0.0)	0.8(0.0)	1.2(0.0)	1.7(0.0)
鼻液溢出	0.0(0.0)	1.6(0.0)	0.2(0.0)	0.2(0.0)
喷嚏	0.0(0.0)	1.6(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
皮肤				
皮疹	0.9(0.0)	2.0(0.0)	0.2(0.0)	0.2(0.0)
潮红	0.9(0.3)	3.9(0.0)	5.3(0.7)	6.9(1.2)

* 不连续治疗发生率在圆括号内表示

在所有临床试验中,接受非洛地平治疗(建议剂量范围为2.5~10mg,每天给药一次)的患者中有0.5%~1.5%的不良反应发生率,但是严重的不良反应发生率很低。上市以后发现的主要不良反应如下。每一类中的不良反应是按照严重程度降低的顺序排列的,不良反应与非洛地平给药之间的关系尚不明确。全身:胸痛,面部水肿,感冒样症状。心血管系统:心肌梗死,血压过低,昏厥,心绞痛,心律不齐,心动过速,早搏。消化系统:腹痛,腹泻,呕吐,口干,肠胃气胀,胃酸反流。血液系统:贫血。代谢:ALT(SGPT)增加。肌肉与骨骼:关节痛,背痛,腿痛,脚痛,肌肉痉挛。神经、精神系统:失眠,抑郁,焦虑,易怒,神经过敏,嗜睡,性欲减退。呼吸系统:呼吸困难,咽炎,支气管炎,鼻窦炎,鼻衄,呼吸系统感染。皮肤:挫伤,红斑,风疹。特殊感觉:视觉障碍。泌尿生殖系统:阳痿,尿频,尿急,排尿困难。口腔:牙龈肿大较轻微,发生率<0.5%(见“警告对患者”部分)。

6 临床实验室试验结果

6.1 血清电解质

在短期和长期治疗中没有发现对血清电解质的明显作用(见“临床药理肾(内分泌效应)”部分)。

6.2 血清葡萄糖

在美国进行的临床试验中,没有发现非洛地平对禁食患者血清葡萄糖水平有明显的影响。

6.3 肝酶

在临床试验中,两受试者之一停药后已上升的血清转氨酶水平下降,而另一位患者却没有此现象。

7 药物过量

雄性、雌性小鼠分别口服240mg/kg、264mg/

kg,雄性、雌性大鼠分别口服2390mg/kg、2250mg/kg非洛地平均致死。在一次自杀性尝试试验中,一位患者服用了150mg非洛地平,同时服用15片阿替洛尔、螺内酯复方片剂,20片硝基安定,经允许送往医院时,患者血压和心跳正常,且恢复后没有明显的后遗症。药物过量可能会引起外周血管过度舒张、明显的血压过低以及心跳过缓。如出现严重低血压,应给予对症治疗,如平卧,抬高下肢。对于钙拮抗剂类药物过量引起的血压过低,静脉滴注液体是有效的。如伴有心动过缓时,应静脉滴注阿托品0.5~1mg。如上述措施仍不见效,可给予拟交感神经药。是否能通过血液透析除去非洛地平尚不清楚。

8 剂量和给药方案

建议起始剂量为5mg, qd。根据患者的情况可减至2.5mg, qd或升高至10mg, qd。需间隔两周以上方可进行以上剂量的调整。建议剂量范围为2.5~10mg, qd。在临床试验中,10mg以上的剂量可引起血压升高现象,同时外周水肿及其他血管扩张不良反应也大规模出现(见“不良反应”部分)。对肾病患者建议不要做剂量调整。

年老者或肝功能损伤病人的用法:对年龄大于65岁的患者或者肝功能损伤的患者,其体内非洛地平的血浆浓度较高,所以建议起始剂量为2.5mg, qd。用量可参照以上介绍(见“警告”部分)。

(军事医学科学院毒物药物研究所 杜丽娜

译自PDR52版 王文刚校)