

- [4] Netto JH, de Lima ML, Netto MR, D'Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*, 1999, 53: 314-316
- [5] Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH, et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*, 1998, 160: 12-16
- [6] Shapiro E. Embryologic development of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1990, 17: 487-493
- [7] McConnell JD. Medical management of benign prostatic hyperplasia with androgen suppression. *Prostate*, 1990, 3 (Suppl): S49-S59
- [8] Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1185-1191
- [9] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1998, 338: 557-563
- [10] 刘孝东, 杨宇如, 卢一平, 等. 非那雄胺减少 TURP 术中出血的机理研究. *中华泌尿外科杂志*, 2003, 24 (10): 694-697
- [11] Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol*, 1975, 47: 193-202
- [12] Djavan B, Marberger M. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 1999, 36: 1-13
- [13] Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction. A stratified analysis. *Urology*, 1997, 49: 197-205
- [14] Bruskewitz R, Girman CJ, Fowler J, et al. Effect of finasteride on bother and other health related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology*, 1999, 54: 670-678
- [15] Clark RV, Hermann DJ, Gabriel H, et al. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) G1198745, a novel, dual 5- α -reductase inhibitor. (Abstract 1037) *J Urol*, 1999, 161: 268
- [16] 李宁忱, 那彦群, 丁强, 等. 新型 5 α -还原酶抑制剂爱普利特治疗良性前列腺增生的 IV 期临床研究. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23: 413-416
- [17] Kaplan SA. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *J Urol*, 2006, 175 (6): 2211-2212
- [18] Maria McCrohan A, Morrissey C, O'keane C, et al. Effects of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride on apoptosis in primary cultures of prostate cancer epithelial cells and cell lines. *Cancer*, 2006, 106 (12): 2743-2752
- [19] Campbell's urology 08th\volume1\section6\chapter39: 1369

文章编号: 1672-3384 (2007) -02-0022-03

多沙唑嗪控释片临床应用现状及进展

【作者】 司延斌 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R983; R697.3

【文献标识码】 B

多沙唑嗪 (doxazosin mesylate, Dox) 是美国辉瑞公司最早研发的一种选择性长效 α_1 交感神经肾上腺素能受体阻滞剂, 中文全称为甲磺酸多沙唑嗪, 它是唑嗪酮的衍生物。Dox 控释片 (商品名为

可多华) 口服吸收迅速, 服药后 8~9h 血浆药物浓度达峰值, 峰值浓度约为同剂量普通片的 1/3。口服生物利用度为 65%, 蛋白结合率为 98%, 双相终末半衰期为 22h, 主要经肝脏代谢, 仅有 5% 左右

以原型由尿排除,老年患者及肾功能损害者药代动力学无明显改变。现就其临床应用作一概述。

1 Dox 治疗良性前列腺增生

随着人类预期寿命的延长,良性前列腺增生(BPH)的发生率逐年上升。有研究表明,60岁男性患病率为50%,80岁时则高达88%。BPH易引起尿道梗阻(BPO)和下泌尿系症状(LUTS),严重影响患者的生活质量。目前市场上治疗BPH的药物中,研究较多、应用广泛的主要有 α_1 受体阻滞剂和5 α 还原酶抑制剂。而 α_1 受体阻滞剂由于其作用快、疗效好而被国际社会公认为治疗BPH的首选一类药物。

目前研究认为 α_1 受体主要有3种亚型,而且各亚型在体内的分布密度不同, α_{1a} 受体在前列腺占优势, α_{1b} 受体在血管占优势, α_{1d} 受体则在膀胱占优势。其中与BPH症状有关的主要是 α_{1a} 受体和 α_{1d} 受体。在BPH中主要通过作用于 α_{1a} 受体引起前列腺平滑肌张力增加,导致下尿路动力性梗阻,同时通过作用于 α_{1d} 受体引起膀胱逼尿肌不稳定收缩,引起下尿路刺激症状。Dox通过作用于 α_{1a} 受体和 α_{1d} 受体,一方面能缓解BPH梗阻症状,另一方面又能减轻膀胱刺激症状,松弛基质、被膜和膀胱颈平滑肌。而同类药物坦洛新(tamsulosin, Tam)仅阻断 α_{1a} 受体,所以Dox作用较后者更全面。此外, Akduman等^[1]通过研究也提出 $\alpha_{1a} + \alpha_{1d}$ 受体阻滞剂是此类药物治疗BPH的最佳选择。另有学者提出BPH的发生与细胞增殖增加,而细胞凋亡减少,两者失去平衡等因素有关。研究发现Dox治疗BPH不仅是通过降低前列腺平滑肌的张力所致,而且能增加前列腺上皮和平滑肌细胞的凋亡,抑制细胞外基质的合成,对前列腺良性和恶性细胞均有诱导凋亡的作用,这就从分子生物学方面推测了Dox作用的另一机制^[2]。同时研究表明Dox还可扩张血管使阴茎动脉和海绵体血流增加,有利于阴茎勃起,改善患者的性功能。

近年来多种大规模的关于Dox治疗BPH的临床试验研究相继开展,利用循证医学的最佳证据来评

价Dox治疗BPH的安全性及有效性。2003年Kirby^[3]报道了Dox和Tam治疗BPH的多中心双盲临床试验研究,证实两种药物均能显著提高Qmax(尿流量),减轻BPH梗阻症状,两药之间无显著差别。但从国际前列腺症状评分(IPSS)上看Dox比Tam能更好改善膀胱刺激症状,研究结果与药物的作用机制相吻合。另外较为著名的研究还有美国NIDDK组织于2003年在《新英格兰医学杂志》上发表的MTOPS试验^[4]。它是一项长期的多中心双盲的大规模临床试验,是用来比较Dox与5 α 还原酶抑制剂非那雄胺(finasteride, Fin)疗效差异的研究,共收纳了3047名BPH患者,平均临床观察时间达4.5年,对年龄、种族、症状评分、前列腺体积等诸多项目进行测评。结果发现两种药物均能显著提高Qmax,减轻BPH梗阻症状;在引起BPO和LUTS方面,与安慰剂组相比,Fin组危险性下降了34% ($P=0.002$),Dox组下降了39% ($P<0.001$)。而不良反应方面,Dox组多见的如头晕等发生率为4.4%,且患者多可耐受,这证实Dox在治疗BPH方面是一安全有效的药物。

考虑到Dox的降压作用明显,那么Dox对于血压正常的BPH患者影响又如何呢?最近在韩国进行了一项关于Dox对于伴或不伴高血压的BPH患者的临床试验^[5],结果表明Dox可显著改善患者的BPH症状,而且发现Dox仅对合并高血压的患者才会出现血压下降,而对血压正常的患者(包括本身无高血压或药物控制血压正常者)血压影响很小,证实Dox对于血压正常的患者也是安全而有效的。

2 Dox 治疗高血压及其他疾病

Dox可选择性阻断神经节后 α_1 肾上腺受体,抑制交感神经,扩张外周血管,降低血压,曾作为治疗高血压的一线药物,但因其普通片剂首剂效应明显、易引起体位性低血压等副作用而限制了其临床应用。Dox控释片显著改善了其药物动力学特性,更为平稳的有效的血浆药物浓度,峰谷浓度比值低于普通片的1/2,不良事件的发生率显著低于普通片。除单独应用外,目前临床多与其他药物联合用

于高血压的治疗。一项名为 ASOCIA 的大规模多中心的试验研究共入选 36 631 位 (40%女性) 患者^[6], 均为其他抗高血压药物治疗效果不佳者, 受试者每日在原有治疗基础上加用 Dox, 16 周后血压下降达标率达 61%, 而与 Dox 药物治疗有关的不良事件发生率仅为 1.6%, 表明 Dox 对不同类型高血压均有良好效果, 且能显著提高其他抗高血压药物的治疗效果, 而患者的耐受性良好。

同时研究发现 Dox 对血脂代谢有良好的改善作用, 该药能降低甘油三脂和总胆固醇水平, 提高血浆高密度脂蛋白与胆固醇的比率, 并能降低冠状动脉疾病的易患性和危险性, 对合并血脂异常的患者十分有利。Dox 还能改善胰岛素抵抗、有利于糖尿病的控制。Jagroop 等研究还发现 Dox 能显著抑制 5-羟色胺诱导的血小板活化, 具有预防血小板聚集和阻止血栓形成等作用^[7]。

总之,多沙唑嗪控释片能保持更为平稳的血浆药物浓度,延长药物作用时间,具有更好的血浆峰谷浓度比值,患者每日仅需一次服药,能明显提高用药的依从性。更为重要的是控释制剂可显著减少首剂效应和体位性低血压等不良反应的发生,在保持疗效的基础上提高了安全性和耐受性,且目前还未发现药物耐药。同时结合药理作用特点,多沙唑嗪控释片的最佳适应证应为合并高血压及(或)血脂异常的患者。但需注意的是药物治疗并非对所有

良性前列腺增生患者都是有效的，对有症状明显的重度患者当药物治疗效果不佳时应适时考虑换用手术治疗。

【参考文献】

- [1] Akduman B, Crawford ED. Terazosin *vs*, doxazosin and prazosin: current clinical experience. *Urology*, 2001, 58 (Suppl.6A): S49-S53
- [2] Garrison JB, Kyripanou N. Doxazosin induces apoptosis of benign and malignant prostate cells via a death receptor-mediated pathway. *Cancer Res*, 2006, 66 (1): 464-472
- [3] Kirby RS. A randomized, double-blind crossover study of tamsulosin and controlled-released doxazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU International*, 2003, 91 (1): 41-44
- [4] John D, Claus G, Oliver M. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349 (25): 2387-2398
- [5] Chung BH, Hong SJ. Long-term follow-up study to evaluate the efficacy and safety of the doxazosin gastrointestinal therapeutic system in patients with benign prostatic hyperplasia with or without concomitant hypertension. *BJU Int*, 2006, 97 (1): 90-95
- [6] Alvaro F, Hernandez-Presa M. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system on patients with uncontrolled hypertension: the ASOCIA Study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47 (2): 271-276
- [7] Jagroop IA, Mikhailidis DP. An alpha₁-adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human platelets. *J Hum Hypertens*, 2001, 15 (3): 203-207