

# 某三甲医院心内科 CYP3A4 抑制剂与阿托伐他汀或辛伐他汀联用情况分析

王清理\*, 王晓慧, 卫永丽, 陈雪平, 贾明璐, 裴媛(漯河市中心医院药学部, 河南漯河 462000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4634-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.09

**摘要** 目的:为加强临床治疗 CYP3A4 抑制剂与他汀类药物联用的安全性提供参考。方法:随机抽取某三甲医院心内科 2013 年 1—10 月每月 30 份、共 300 份出院病历(限住院时间在 10 d 以上),对患者的基本情况、使用他汀类药物的品种、使用 CYP3A4 抑制剂的品种以及对肝肾功能和肌酸激酶等安全性指标的监测情况等方面进行统计和分析。结果:共有 291 例患者使用他汀类药物,总使用率 97%,其中阿托伐他汀 265 例、辛伐他汀 11 例。联合使用的 CYP3A4 抑制剂有氨氯地平、地尔硫革、维拉帕米、胺碘酮、银杏叶制剂、非诺贝特、克拉霉素等,有 162 例(占 59%)患者在应用阿托伐他汀/辛伐他汀时联合使用 CYP3A4 抑制剂。但用药期间均未通过实验室检查监测患者的肝肾功能和肌酸激酶等安全性指标。结论:阿托伐他汀/辛伐他汀是心血管疾病患者常用药,与 CYP3A4 抑制剂联用的几率较高且需长期用药,应按照说明书规定剂量用药并关注药物相互作用导致的不良反应,对患者加强用药监测和用药教育。

**关键词** 阿托伐他汀;辛伐他汀;CYP3A4 抑制剂;联合用药;药物相互作用

## Analysis of the Combination Use of CYP3A4 Inhibitors with Simvastatin or Atorvastatin in the Cardiology Department of A Third-grade Class A Hospital

WANG Qing-li, WANG Xiao-hui, WEI Yong-li, CHEN Xue-ping, JIA Ming-lu, PEI Yuan (Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for strengthening the safety of the combination use of CYP3A4 inhibitors with statins in clinical treatment. METHODS: 30 cases per month (totally 300 cases) (the hospitalization time was more than 10 days) discharged from the cardiology department of a third-level class A hospital during Jan. to Oct. 2013 were selected randomly, and statistical analysis was made into general information of patients, whether to use statins and CYP3A4 inhibitor, and whether to monitor safety indicators of liver and kidney function and creatine kinase. RESULTS: Totally 291 patients were treated with statins with a total use rate of 97%, including 265 cases of atorvastatin and 11 cases of simvastatin. The CYP3A4 inhibitors were combined with amlodipine, diltiazem, verapammy, amiodarone, Ginkgo biloba leaf, fenofibrate and clarithromycin, etc., and 162 (59%) patients were given the combination use of simvastatin or atorvastatin with CYP3A4 inhibitors. But the liver and kidney function, creatine kinase and other safety indicators were not monitored by laboratory examination during medication. CONCLUSIONS: Atorvastatin and simvastatin are used commonly in patients with cardiovascular disease, and the combination use rate with CYP3A4 inhibitor is relatively higher and needs long-term medication, drug dosage should be limited according to the direction of instructions and the adverse reactions induced by drug interactions should be noticed to strengthen medication monitor and education for patients.

**KEYWORDS** Atorvastatin; Simvastatin; CYP3A4 inhibitor; Combination use; Drug interaction

他汀类药物(Statins)也称 3 羟基 3 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂,可竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性,继而上调细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体,加速血浆 LDL 的分解代谢,抑制极低密度脂蛋白(VLDL)的合成。因此,他汀类药物能显著降低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,也可降低甘油三酯(TG)水平和轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。此外,他汀类药物还具有抗炎、保护血管内皮功能等作用。而这些作用可能与冠心病事件发生风险降低有关。20 世纪后期,冠心病防治史上具有里程碑意义的 5 项大规模临床试验(4S、

CARE、LIPID、WOSCOPS 和 AFCAPS/TexCAPS)为他汀类药物防治冠心病提供了循证医学证据,证实经他汀类药物降脂治疗后患者 TC 和 LDL-C 水平显著下降,且冠心病死亡率和致残率显著下降。《中国成人血脂异常治疗指南》<sup>[1]</sup>、《冠心病诊断和治疗指南》<sup>[2]</sup>和《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012》<sup>[3]</sup>均明确指出他汀类药物是心脑血管疾病患者强化降脂治疗的基石。目前,常用的他汀类药物品种有阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀等。其中,洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀是经 CYP3A4 代谢,因此应用阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀的患者如果同时使用 CYP3A4 抑制剂会增加他汀类药物的血药浓度和药-时曲线下面积(AUC),轻者可能引发肝肾功能不全,重者可能导致肌痛、肌炎、横纹肌溶解等严重

\* 副主任药师。研究方向:临床药学(心血管专业)。E-mail: lh3356189@126.com

不良反应,甚至危及患者生命,而且胺碘酮、氨氯地平、维拉帕米、地尔硫草、非诺贝特、银杏叶制剂等CYP3A4抑制剂都是心血管疾病患者常用药物,与他汀类药物的联用难以避免,因此这类患者的用药安全问题值得关注。本研究以某三甲医院心内科患者为调查对象,采用随机抽样的方法,对其CYP3A4抑制剂与阿托伐他汀或辛伐他汀联合使用情况进行调查和分析,为临床合理用药和保障患者用药安全提供参考。

## 1 资料与方法

随机抽取某三甲医院心内科2013年1—10月每月30份、共300份出院病历(限住院时间在10 d以上)。对患者的基本情况如性别、年龄、住院时间、住院期间用药品种数、使用他汀类药物的品种、使用CYP3A4抑制剂的品种以及肝肾功能、肌酸激酶指标监测情况进行统计。采用Excel 2003进行数据汇总分析。因为瑞舒伐他汀是通过CYP2C9代谢,故不作为本次研究对象。CYP3A4抑制剂的品种资料来源于美国食品药品监督管理局(FDA)网站2012年7月28日公布的药物品种。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

300例患者中男性166例、女性134例,平均年龄(67.4 ± 11.0)岁,平均住院时间(12.7 ± 3.1)d,住院期间用药品种数平均(12.8 ± 2.9)种。

### 2.2 CYP3A4抑制剂与他汀类药物联用情况

300例患者中有291例使用了他汀类药物,总使用率为97%。其中阿托伐他汀265例、辛伐他汀11例,276例使用阿托伐他汀/辛伐他汀的病例中有162例合用了至少1种CYP3A4抑制剂,比例为59%。其中,合用1种CYP3A4抑制剂的有99例,合用2种的有55例,详见表1。按照合用的CYP3A4抑制剂品种分类统计,合用银杏叶制剂的有82例,合用氨氯地平的有77例,合用地尔硫草的有49例,合用胺碘酮的有16例,详见表2。

表1 阿托伐他汀/辛伐他汀与CYP3A4抑制剂联用总体情况

Tab 1 Total information of CYP3A4 inhibitors that combined with simvastatin/atorvastatin

联用CYP3A4抑制剂品种数	病例数	构成比, %
3种	8	4.9
2种	55	33.9
1种	99	61.1

表2 阿托伐他汀/辛伐他汀与CYP3A4抑制剂各品种联用情况

Tab 2 Medicine information of CYP3A4 inhibitors that combined with simvastatin/atorvastatin

联用品种	例次数	构成比, %
银杏叶制剂	82	50.6
氨氯地平	77	47.5
地尔硫草	49	30.2
胺碘酮	16	9.9
维拉帕米	6	3.7
克拉霉素	3	1.9
非诺贝特	1	0.6

## 3 分析与讨论

### 3.1 他汀类药物的使用率

本次调查共抽取300份病历,他汀类药物总使用率为97%,说明他汀类药物已成为目前临床上首选的降脂药物;并

且,其与CYP3A4抑制剂联用比例为59%,在临床患者中比较普遍。

### 3.2 CYP3A4抑制剂与他汀类药物联用的安全性

他汀类药物耐受性良好,除普伐他汀外,在体内均通过肝脏CYP系统代谢,阿托伐他汀、辛伐他汀由CYP3A4进行代谢,在单独应用时很少出现肝肾功能损害、肌痛、肌炎以及横纹肌溶解等严重不良反应,但是当长期大剂量使用或与其他药物(尤其是CYP3A4抑制剂)合用时,他汀类药物的血药浓度和AUC会成倍增加,用药风险也会相应增加。Ratz Bravo AE等<sup>[4]</sup>报道,2742例他汀类药物与其他药物联合应用的病例中6.9%发生不良相互作用。氨氯地平(络活喜)说明书告知,该药与辛伐他汀合用,可以使辛伐他汀的暴露值增加77%<sup>[5]</sup>。Roten L等<sup>[6]</sup>报道,1例患者冠状动脉旁路手术后同时使用胺碘酮与辛伐他汀导致肌病。国外文献也多次报道了地尔硫草与辛伐他汀或阿托伐他汀联合使用导致横纹肌溶解的病例<sup>[7-9]</sup>。另有研究者<sup>[9]</sup>对2008—2013年国内外公开报道的59例他汀类药物致横纹肌溶解病例进行汇总分析,发现服用辛伐他汀的有35例,其次是阿托伐他汀(有14例),二者占总例数的83%。其中,服用低剂量他汀类药物(辛伐他汀20 mg/d和阿托伐他汀10 mg/d)在短时间内(7~10 d)也有引起横纹肌溶解的病例报道。在与他汀类药物关联性评价为“肯定”的36例确诊患者中,有9例同时使用了CYP抑制剂,占总数的25%。

### 3.3 对潜在的用药风险应加强监管

从本次调查结果看,阿托伐他汀/辛伐他汀与CYP3A4抑制剂联用的比例接近60%。而临床医师除了在患者入院时对肝肾功能做常规的检测外,住院期间均未对患者用药后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、CK同工酶以及胆固醇水平是否达标作监测与分析。由于大部分患者在患有血脂异常同时又伴有高血压、冠心病、心律失常等多种疾病,他汀类药物与氨氯地平、胺碘酮、地尔硫草、维拉帕米等CYP3A4抑制剂的联用不可避免,而且需要长期甚至终身联合用药,因此对于这部分患者潜在的用药风险应引起高度重视。由于临床医师对药物相互作用方面往往关注度不够,临床药师除了建议临床医师根据药品说明书要求选择合适的药物剂量,还应对联用CYP3A4抑制剂与阿托伐他汀或辛伐他汀治疗的患者加强合理用药监管,承担起对患者进行用药教育的责任,及时发现用药安全隐患,以保障患者用药安全。

## 参考文献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390.
- [2] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.冠心病诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(3):195.
- [3] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012:简本[J].中华心血管病杂志,2012,40(3):271.
- [4] Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Kr henbuhl-Melcher A, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy[J]. *Drug Saf*, 2005, 28(3):263.

# 阿托伐他汀治疗高血压伴不稳定型心绞痛的临床观察

向阳\*,何小霞(重庆市万州区人民医院心内科,重庆 404000)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4636-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.10

**摘要** 目的:观察阿托伐他汀治疗高血压伴不稳定型心绞痛的疗效和安全性。方法:80例高血压伴不稳定型心绞痛患者随机均分为对照组和观察组。两组患者均给予抗血小板聚集等常规治疗;在此基础上,对照组患者给予苯磺酸氨氯地平片5 mg,口服,qd+酒石酸美托洛尔控释片25 mg,口服,bid+硝酸异山梨酯注射液10 ml,静脉滴注,每日2次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用阿托伐他汀钙片20 mg,口服,每日1次。两组患者均3个月为1个疗程,共治疗6个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后收缩压、舒张压,心绞痛发作频率、持续时间,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者收缩压、舒张压均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );心绞痛发作频率、持续时间均显著低于/短于同组治疗前,且观察组低于对照组;观察组患者TC、TG、LDL均显著低于同组治疗前及对照组,HDL高于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但对对照组患者治疗前后比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,阿托伐他汀能有效降低高血压伴不稳定型心绞痛患者心绞痛发作频率和持续时间,改善心肌缺血,降低血脂水平,安全性较好。

**关键词** 阿托伐他汀;高血压;不稳定型心绞痛;疗效;安全性

## Clinical Observation of Atorvastatin in the Treatment of Hypertension with Unstable Angina

XIANG Yang, HE Xiao-xia (Dept. of Cardiology, Wanzhou District People's Hospital, Chongqing 404000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypertension with unstable angina. METHODS: 80 patients with hypertension with unstable angina were randomly divided into control group and treatment group. All patients were given anti-platelet aggregation and other conventional treatment; based on it, control group was orally treated with Amlodipine besylate tablet 5 mg, once a day+Metoprolol tartrate controlled-release tablet 25 mg, twice a day+Isosorbide dinitrate injection 10 ml by intravenous infusion, twice a day; treatment group was additionally treated with Atorvastatin calcium tablet 20 mg, orally, qd. 3 months was a treatment course, and it lasted 6 courses. Clinical efficacy, and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, angina frequency and duration, changes of TC, TG, LDL, HDL levels before and after treatment and adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: Total effective rate in treatment group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, systolic blood pressure and diastolic blood pressure in 2 groups were significantly lower or shorter than before, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), however, there was no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ); angina frequency and duration were significantly lower than before, and treatment group was lower than control group, TC, TG and LDL in treatment group were significantly lower than before and control group, HDL was higher than before and control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), there was no significant difference between before and after treatment in control group ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the adverse reactions between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, atorvastatin can effectively reduce the long-term angina frequency and duration of patients with hypertension with unstable angina, improve the ischemia myocardial and reduce the lipid levels with good safety.

**KEYWORDS** Atorvastatin; Hypertension; Unstable angina; Efficacy; Safety

- [5] 辉瑞制药有限公司.苯磺酸氨氯地平片说明书[X].2012年4月9日修订。
- [6] Roten L, Schoenenberger RA, Kr henbuhl S, et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(6):978.
- [7] Lewin JJ 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem[J]. *Ann Pharma-*

*cother*, 2002, 36(10):1546.

- [8] Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem[J]. *Nephron*, 2001, 89(1):117.
- [9] 黄惠明.2008—2013年他汀类药物致横纹肌溶解症文献分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(2):107.

(收稿日期:2014-11-14 修回日期:2015-10-12)

(编辑:周 箐)

\* 副主任医师。研究方向:冠心病。电话:023-58212289。

E-mail:834418568@qq.com