

他汀类药物与常见心血管药物相互作用的研究进展^Δ

徐海燕^{1*}, 刘冬¹, 王文刚¹, 孔令提^{2#} (1. 重庆市南川区人民医院, 重庆 408400; 2. 蚌埠医学院第一附属医院药剂科, 安徽蚌埠 233004)

中图分类号 R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1582-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.47

摘要 目的:探讨他汀类药物与常见心血管药物的相互作用,为其临床联用提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对他汀类药物与氯吡格雷、华法林、胺碘酮、调脂类药、钙拮抗药、地高辛等常见心血管药物的相互作用进行归纳和总结。结果:经细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系代谢的他汀类药物,与氯吡格雷联用可能降低血小板的反应性;与华法林联用可导致不同强度的出血风险增加,需注意加强监测患者的国际标准化比值;与胺碘酮联用可致转氨酶升高,影响胺碘酮抗心律失常作用;与调脂类药物联用可能导致肌病副作用叠加;与非二氢吡啶类钙拮抗药联用可能导致他汀类药物的血药浓度升高;与地高辛联用可使地高辛AUC和c_{max}增加而导致地高辛中毒。结论:经CYP3A4酶代谢的洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀与心血管药物相互作用较多,经CYP2C9酶代谢的氟伐他汀、罗舒伐他汀与心血管药物相互作用较少,不经CYP代谢的普伐他汀与心血管药物相互作用罕见。他汀类药物与心血管药物联用,应结合患者个体差异,尽量选择相互作用较小的药物,同时加强相关药学监护。

关键词 他汀类药物;心血管药物;相互作用;CYP3A4

他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,减少细胞内胆固醇合成,使血清胆固醇清除增加、水平降低^[1]。他汀类药物具有调节血脂、抑制血管内皮的炎症反应、稳定粥样斑块、改善血管内皮功能等作用,可降低患者发生心血管事件的风险,改善急性冠脉综合征(ACS)的预后^[2-3]。因此,他汀类药物被广泛应用于心血管疾病的一级和二级预防,也是治疗以胆固醇升高为主的血脂异常的首选药物。美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)专家组在《成人降胆固醇治疗动脉粥样硬化性心血管病风险指南(2013年版)》^[4]中放弃了特定的低密度脂蛋白胆固醇目标值,并进一步明确了他汀类药物治疗的最可能获益人群,以及不同类别患者应选择的他汀类药物治疗强度。临床常用的他汀类药物主要分为天然化合物(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀)和完全人工合成化合物(氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀)。其中,普伐他汀为水溶性化合物,主要通过非依赖细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系的途径进行代谢;其余他汀类药物均为CYP酶系的底物,如阿托伐他汀、辛伐他汀等主要通过CYP3A4代谢^[5]。洛伐他汀和辛伐他汀的化学结构具有活性内酯形式,在体内经CYP3A4酶代谢为β-羟羧酸后才能发挥抑制HMG-CoA的作用。他汀类药物疗效确切、安全性高、不良反应发生率较低,常见不良反应有肝酶升高、横纹肌溶解症、新发糖尿病、肾脏损害、癌症风险增加、认知功能改变和神经系统损害等^[6]。

心血管药物指作用于心血管系统的药物,可改进心脏功能、调节心输出量、改善循环系统各部分的血液分配。其种类繁多,包括抗心律失常、抗凝、抗血小板、强心、调脂和降压等药物。多种药物联用,会对药物的药动学产生影响,也可能由

于药物的协同作用或拮抗作用导致疗效增强或不良反应发生率增高^[7]。目前,临床关注及文献报道较多的为他汀类药物与氯吡格雷的相互作用^[8-9],而他汀类药物与其他常用心血管药物相互作用的研究较少。笔者查阅近年来国内外相关文献,拟对他汀类药物与氯吡格雷、华法林、胺碘酮、调脂类药、钙拮抗药、地高辛等常见心血管药物的相互作用作一综述,为其临床联用提供参考。

1 与氯吡格雷的相互作用

氯吡格雷是一种前体药物,口服后在肝脏经CYP2C19及CYP3A4代谢为活性产物后,才能与血小板膜P2Y₁₂受体结合,从而抑制血小板活性。因此,均通过CYP酶系代谢的他汀类药物与氯吡格雷,理论上两者药动学会存在潜在竞争关系,影响氯吡格雷转化为活性代谢产物的过程^[10]。

Piorowski M等^[11]研究阿托伐他汀和氯吡格雷联用对血小板聚集的影响时发现,阿托伐他汀在氯吡格雷使用前可降低血小板的反应性,联用时氯吡格雷的抗血小板活性降低,推测其机制可能是阿托伐他汀和氯吡格雷的活化需要相同的CYP3A4酶,两者竞争性代谢降低了氯吡格雷活性产物的浓度。Lau WC等^[12]研究也发现,阿托伐他汀和氯吡格雷联用时,阿托伐他汀呈剂量依赖性地降低了氯吡格雷的抗血小板活性,而普伐他汀无此作用。

他汀类药物与氯吡格雷相互作用的临床证据尚不统一,Saw J等^[13]纳入15 603名受试者的CHARISMA试验显示,阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀或氟伐他汀与氯吡格雷联用的受试者,相对于单用氯吡格雷者,心肌梗死、卒中或心血管性死亡等主要终点事件的发生率并无明显差异。Heintjes EM等^[14]通过一项纳入76 147例患者的回顾性研究发现,相对于辛伐他汀、普伐他汀和阿托伐他汀,瑞舒伐他汀组患者的不良反应发生率降低了28%,表明他汀类药物和氯吡格雷联用时,瑞舒伐他汀可能是较好的选择。Lim MJ等^[15]通过一项纳入15 693名受试者的GRACE试验发现,氯吡格雷联用无论是否经CYP3A4代谢的他汀类药物,其死亡及不良事件的发生率均明显低于单用氯吡格雷者;氯吡格雷和他汀类药物联用对非ST段抬高心肌梗死者可产生有益的协同作用。

Δ 基金项目:蚌埠医学院自然科学类重点项目(No. BYKY1425ZD)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:023-71694123。E-mail:348502838@qq.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0552-3086236。E-mail:konglingti@163.com

2 与华法林的相互作用

华法林为外消旋化合物,其两个对映体均由CYP酶代谢,活性较好的S-华法林主要由CYP2C9代谢,而活性较差的R-华法林由CYP3A4和CYP1A2代谢^[16]。他汀类药物可通过抑制CYP酶,减少华法林代谢并提高其血药浓度,故他汀类药物与华法林联用时,应适时监测患者的国际标准化比值(INR),若INR值升高,则应调整药物剂量或予以停药^[17]。不同的他汀类药物代谢途径不同,与华法林的相互作用强度也存在差异。Andrus MR^[18]报道了1例67岁老年男性患者长期、规律服用阿托伐他汀和华法林,当将阿托伐他汀更换为氟伐他汀后其INR值升高,重新调整回阿托伐他汀后其INR值趋于正常。其原因可能与氟伐他汀、辛伐他汀和罗苏伐他汀均能抑制CYP2C9,与华法林联用时可致患者的凝血酶原时间增加,而阿托伐他汀则不影响华法林的代谢有关^[19]。因此,为防止出血风险,他汀类药物与华法林联用时应加强监测患者INR值。

3 与胺碘酮的相互作用

胺碘酮的药动学复杂,口服生物利用度平均为50%,具有高度脂溶性,广泛分布于肝、肺、脂肪、皮肤及其他组织,主要经肝脏CYP酶代谢、经粪便排泄^[20]。万超^[21]采用体外人肝微粒体研究辛伐他汀与胺碘酮的相互作用,发现辛伐他汀与胺碘酮的相互作用机制为不可逆抑制,胺碘酮是CYP3A4的轻/中度抑制剂。Marot A等^[22]对辛伐他汀联用胺碘酮导致横纹肌溶解症的文献进行汇总、分析后认为,联用胺碘酮时辛伐他汀的剂量应该减少,或者更换为不经CYP3A4代谢的普伐他汀、罗舒伐他汀或氟伐他汀。阿托伐他汀^[23]或瑞舒伐他汀^[24]分别联用胺碘酮后引起转氨酶升高,提示临床应慎重或避免联用,且在用药过程中应定期检测患者肝/肾功能及相关指标。此外,李刚等^[25]研究发现,辛伐他汀与胺碘酮联用可致Q-T间期延长及肝功能损害,提示他汀类药物可影响胺碘酮的抗心律失常作用。

4 与调脂类药物的相互作用

他汀类药物可有效降低低密度脂蛋白水平,而贝特类药物可降低甘油三酯水平,提高高密度脂蛋白水平。因此,他汀类药物和贝特类药物常联用来治疗混合型血脂异常,但两类药物均可致肌病发生,联用可能导致该不良反应叠加,故需谨慎联用。

Prueksaritanont T等^[26]发现辛伐他汀与吉非贝齐联用时可致血浆中辛伐他汀酸浓度升高至正常值的4倍,而对辛伐他汀浓度并无影响。原因为吉非贝齐能显著抑制辛伐他汀酸与葡萄糖醛酸的结合,使辛伐他汀酸浓度升高,而对CYP3A4的抑制作用较弱。

美国食品药品监督管理局(FDA)提供的数据显示,他汀类药物与吉非贝齐联用可致横纹肌溶解症的发生率增加,其中多因联用了能抑制CYP2C8的西立伐他汀(已于2002年8月撤市);与吉非贝齐相比,非诺贝特与他汀类药物联用发生横纹肌溶解症的报道更多,但并不会造成其他严重的药品不良反应。吉非贝齐和非诺贝特均不是CYP3A4抑制剂,但非诺贝特是CYP2C9抑制剂,故非诺贝特应尽量与氟伐他汀联用^[27]。

目前,洛伐他汀和辛伐他汀的药品说明书增加了联合服用烟酸可能会发生不良反应的警告,但洛伐他汀和缓释烟酸联用的安全性与单独使用缓释烟酸、洛伐他汀或其他他汀类

药物并无明显差异。此外,缓释烟酸与阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀等他汀类药物联用的不良反应发生率均较低^[28],可以认为烟酸和他汀类药物联用在临床上并无明显的药物相互作用^[19]。

5 与钙拮抗药的相互作用

非二氢吡啶类钙拮抗药地尔硫草和维拉帕米是CYP3A4抑制剂,他汀类药物与其联用可能导致他汀类药物的血药浓度升高。Jacobson TA^[29]研究发现,普伐他汀单用和与维拉帕米联用时药动学参数并无明显差异;而辛伐他汀与维拉帕米联用较辛伐他汀单用,AUC增加约4倍, c_{max} 增加约5倍;阿托伐他汀与维拉帕米联用较阿托伐他汀单用,AUC和 c_{max} 均增加约4倍, $t_{1/2}$ 增加约60%。Kanathur N等^[30]报道的1例患者服用辛伐他汀3年未发生不良反应,当联用地尔硫草后出现横纹肌溶解症和肝炎,原因可能与地尔硫草联用时致辛伐他汀血药浓度升高有关。

Zhou YT等^[31]分析1987—2013年他汀类药物与二氢吡啶类钙离子拮抗药的药物相互作用的文献发现,辛伐他汀产生药物相互作用多因对肠道CYP3A4的抑制,而阿托伐他汀产生药物相互作用多因对肝脏CYP3A4的抑制,两者之间相互作用的强度与他汀药物类型、钙离子拮抗药类型、剂量、给药途径及患者基因型差异等多种因素有关。Davidson MH等^[32]研究认为,CYP3A4对氨氯地平的代谢作用弱,患者如需他汀类药物与钙拮抗药联用进行治疗,推荐选择氨氯地平。

6 与地高辛的相互作用

地高辛为由毛花洋地黄中提纯制得的中效强心苷,排泄较快且蓄积性较小,为P糖蛋白(P-gp)的底物,通过抑制P-gp与他汀类药物发生相互作用,如阿托伐他汀与地高辛联用使地高辛AUC和 c_{max} 分别增加15%和20%^[33]。地高辛的血药安全浓度范围窄,故其治疗剂量范围窄,与他汀类药物产生的轻度相互作用都可能导致地高辛发生药物中毒事件,两者联用时应加强地高辛血药浓度的监测,同时注意对他汀类药物的药品不良反应进行药学监护。

7 结语

他汀类药物使用广泛,但存在肌肉毒性,与多种心血管药物存在药物相互作用。其中,经CYP3A4酶代谢的洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀与心血管药物相互作用较多,经CYP2C9酶代谢的氟伐他汀、罗舒伐他汀与心血管药物相互作用较少,不经CYP代谢的普伐他汀与心血管药物相互作用罕见。但是,药物间的相互作用受多种因素影响,且临床经常面对多种药物联用的情况,在确定药物治疗方案时更应保持高度警惕,结合患者个体差异综合分析,尽量选择相互作用较小的药物;同时,加强肝/肾功能、心肌酶、凝血功能和地高辛浓度等相关药学监护,在避免药品不良反应的同时达到最佳的治疗效果。

参考文献

- [1] Green JB, Ross JS, Jackevicius CA, et al. When choosing statin therapy: the case for generics[J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(3): 229.
- [2] 杜海燕,林阳.他汀类药物的研究进展与临床应用评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(6): 488.
- [3] Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes

- of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1):1.
- [4] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25B):2 889.
- [5] 王燕慧,张灏.他汀类药物与氯吡格雷相互作用争议的现状[J].*国际心血管病杂志*, 2011, 38(2):104.
- [6] 他汀类药物安全性评价工作组.他汀类药物安全性评价专家共识[J].*中华心血管病杂志*, 2014, 42(11):890.
- [7] Percha B, Altman RB. Informatics confronts drug-drug interactions[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(3):178.
- [8] Tantry US, Jeong YH, Gurbel PA. The clopidogrel-statin interaction[J]. *Circ J*, 2014, 78(3):592.
- [9] Bhandi R, Ormerod O, Newton J, *et al*. Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant?[J]. *QJM*, 2008, 101(12):915.
- [10] 张子龙,韩雅玲.氯吡格雷与他汀类药物的相互作用研究进展[J].*辽宁医学院学报*, 2009, 30(4):376.
- [11] Piorowski M, Weikert U, Schwimmbeck PL, *et al*. ADP induced platelet degranulation in healthy individuals is reduced by clopidogrel after pretreatment with atorvastatin[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(3):614.
- [12] Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, *et al*. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction[J]. *Circulation*, 2003, 107(1):32.
- [13] Saw J, Brennan DM, Steinhubl SR, *et al*. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4):291.
- [14] Heintjes EM, Penning-van Beest FJ, Johansson S, *et al*. Comparison of incidences of cardiovascular events among new users of different statins: a retrospective observational cohort study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(11): 2 621.
- [15] Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, *et al*. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(11): 1 063.
- [16] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J].*中华内科杂志*, 2013, 52(1):76.
- [17] Herman D, Locatelli I, Grabnar I, *et al*. The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62(4): 291.
- [18] Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(2):285.
- [19] 张伟杰,唐伟方.他汀类药物的药动学及与其他药物的相互作用[J].*药学进展*, 2009, 33(3):119.
- [20] 唐伦先.静注胺碘酮治疗室速、室颤的进展[J].*华西医学*, 2002, 17(4):586.
- [21] 万超.辛伐他汀与胺碘酮相互作用的体外研究[D].大连:大连医科大学, 2008.
- [22] Marot A, Morelle J, Chouinard VA, *et al*. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature[J]. *Acta Clin Belg*, 2011, 66(2):134.
- [23] 陈秋琴,王君萍.阿托伐他汀联合胺碘酮致肝药酶升高2例分析[J].*中国药房*, 2011, 22(28):2 639.
- [24] Merz T, Fuller SH. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosuvastatin and amiodarone[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 64(17):1 818.
- [25] 李刚,张乾.胺碘酮与辛伐他汀合用致Q-T间期延长及肝功能损害1例报告[J].*实用医院临床杂志*, 2013, 10(1): 193.
- [26] Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, *et al*. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(3):1 042.
- [27] Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(7): 935.
- [28] Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Safety of lovastatin/extended release niacin compared with lovastatin alone, atorvastatin alone, pravastatin alone, and simvastatin alone: from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(3):379.
- [29] Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P₄₅₀ inhibitors[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(9):1140.
- [30] Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP, *et al*. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis[J]. *Tenn Med*, 2001, 94(9):339.
- [31] Zhou YT, Yu LS, Zeng S, *et al*. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1, 4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10(1):17.
- [32] Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2004, 47(2): 73.
- [33] Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, *et al*. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion[J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(1):91.

(收稿日期:2015-05-12 修回日期:2016-01-26)

(编辑:陶婷婷)