

文章编号: 1672-3384 (2004) -01-0041-05

他汀类药物的药理作用及其临床应用的相关问题

【作者】 曲守伟 张桂君 罗妩
空军总医院 (北京 100036)

【中图分类号】 R972. 6

【文献标识码】 B

他汀类药物 (statins) 是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, HMG-CoA 还原酶是参与细胞内胆固醇合成的重要物质, 因而他汀类药物具有明显的降脂作用。近年来, 调脂疗法对动脉粥样硬化 (AS)、冠心病 (CHD) 的防治益处已逐渐被公认, 他汀类药物具有迅速降低异常高的血浆总胆固醇 (TC) 水平的作用, 可显著降低冠心病的发病率、死亡率, 降低总死亡率, 在冠心病的一级预防和二级预防中发挥了重要作用。所以

有人说 20 世纪 70 年代他汀类药物的发现是高脂血症治疗的一次革命性的里程碑。自从 1987 年洛伐他汀上市以来, 已有多种他汀类药物用于临床, 并且成为临床上治疗高胆固醇血症的首选药物。本文就他汀类药物的药理作用及其临床应用的相关问题作一评述。

1 他汀类药物概况

目前国内临床使用的他汀类药物有 6 种, 其中西立伐他汀因故暂时撤出市场 (见表 1)。

表 1 目前国内上市的他汀类调脂药物

通用名	英文名	中文商品名	英文商品名	上市时间
洛伐他汀	Lovastatin	美降之等	MEVACOR	1987
辛伐他汀	Simvastatin	舒降之; 忆辛等	ZOCOR	1988
普伐他汀	Pravastatin	美百乐镇; 普拉固	MEVALOTIN; PRAVACHOL	1989
氟伐他汀	Fluvastatin	来适可	LESCOL	1990
阿托伐他汀	Atorvastatin	阿乐; 立普妥	ALE; LIPITOR	1990
西立伐他汀	Cerivastatin	拜斯亭	BAYCOL	2001 撤市

此外被誉为“超级他汀”的罗苏伐他汀 (Rosuvastatin; Crestor) 2003 年正式在欧洲和美国上市。正在开发的超级他汀还有匹伐他汀 (Pitavastatin) 等。

2 药理作用

近些年来, 许多动物实验和临床研究表明, 他汀类药物除有调节血脂作用外, 尚有影响细胞功能 (增生、迁移、分化)、氧化过程、炎症、凝血、稳定斑块以及改善内皮功能等多方面作用 (多向性效应)。

2.1 调脂作用

他汀类药物通过竞争性抑制合成胆固醇的限速酶 HMG-CoA 还原酶的活性, 从而阻断 HMG-CoA 向甲基二羟戊二酸转化, 减少肝脏内胆固醇的生成, 造成细胞内游离胆固醇减少, 同时也可使细胞表面低密度脂蛋白受体活性增强及密度增加, 提高肝脏对循环血液中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的清除, 从而明显降低血浆 TC、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 水平, 同时也可提高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的水平。目前国内临床使用的他汀类药物降脂效果比较见表 2。

表2 目前国内临床使用的5种他汀类药物对高胆固醇血症患者脂质和脂蛋白影响的比较

阿托伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	TC	LDL - C	HDL - C	TG
给药剂量 (mg)					影响程度 (%)			
...	10	20	20	40	↓ 22	↓ 27	↑ 4~8	↓ 10~15
10	20	40	40	80	↓ 27	↓ 34	↑ 4~8	↓ 10~20
20	40	80	↓ 32	↓ 41	↑ 4~8	↓ 15~25
40	80	↓ 37	↓ 48	↑ 4~8	↓ 20~30
80	↓ 42	↓ 55	↑ 4~8	↓ 25~35

从表2可见他汀类药物降低LDL - C水平约为25%~55%。新上市的罗苏伐他汀和即将上市的匹伐他汀可降低LDL - C水平分别达到65%及60%。

2.2 改善血管内皮细胞功能

内皮细胞(EC)通过分泌多种生物活性物质可对血管舒缩、生长进行调控,防止血小板粘附和血栓形成,防止炎症细胞的浸润和有害物质的透入。实验证明,他汀类药物可直接影响内皮一氧化氮合成酶的活性,增加LDL - C氧化阻力,致使氧化修饰的LDL - C减少,从而改善血管内皮功能。

2.3 抗血管平滑肌细胞增生

血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移在AS、移植排斥以及血管损伤修复过程中起着重要作用。离体实验研究发现,临床应用的6种他汀类药物均可抑制人的内乳动脉VSMC增殖,其中西立伐他汀作用最强,辛伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀作用相似,而普伐他汀对细胞增殖作用极弱,这可能与它是他汀类药物中惟一的水溶性制剂、不易透过细胞膜有关。

2.4 对炎症细胞的影响

炎症细胞(单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、多形核细胞等)可分泌多种细胞因子、生长因子、金属蛋白酶、炎症介质等参与AS的免疫病理反应,而AS又是发生急性冠脉综合征(ACS)的基本原因。因此,减少AS病变局部炎症细胞数目及其功能,将有助于控制AS和ACS的发生。许多研究显示,他汀类药物可通过抑制或减少多种炎症细胞增生、聚集等发挥抗AS作用,并为临床观察到的降低炎症指标(C - 反应蛋白、血清淀粉样蛋白)水平

和冠脉事件的发生所证实。

2.5 增加动脉粥样斑块稳定性

不稳定斑块是ACS发生的主要危险,ACS的发生90%以上为不稳定斑块所致。近期研究证实,他汀类药物具有增加胶原形成,减少巨噬细胞数目,降低金属蛋白酶的产生,减少动脉粥样硬化中脂质核心的大小,从而达到减慢或逆转动脉粥样斑块的作用。另有研究显示,他汀类药物还能减少血栓形成和减轻炎症反应,从而达到稳定或逆转粥样斑块形成的作用。

2.6 对血液流变学的影响

AS斑块的形成、稳定性的维持以及ACS事件的发生均与全身及局部凝血机制有关。有研究提示,他汀类药物可降低CHD患者血液纤维蛋白含量,抑制血小板聚集,减少血小板血栓素的形成,改善患者的凝血及纤溶状态。据一项临床比较研究表明^[1],辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀在降低血浆纤维蛋白原作用方面没有差别。

临床研究还发现他汀类药物具有保护肾脏细胞、抗肿瘤细胞增殖作用、抗骨质疏松、预防痴呆、免疫抑制作用等^[2]。心脏保护研究(HPS)临床试验显示辛伐他汀(40mg)对降低糖尿病患者心脏病发作、卒中和外科搭桥手术危险具有保护作用,即使在没有冠脉疾病或其他心血管疾病的患者中也显示出显著益处^[3]。

3 药动学研究

他汀类药物具有相似的化学结构,除辛伐他汀和洛伐他汀是无活性的内酯前体药物,需在肝脏内水解,转变为有活性的开环β - 羟酸外,其他他汀类药物均为有活性的β - 羟酸形式。口服他汀类药物后有关的药动学参数见表3。

表3 他汀类药物的药动学参数

项 目	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿托伐他汀	西立伐他汀
服药最佳时间	早、晚进餐时	晚	睡前	睡前	晚	晚
吸收率 (%)	30	70	34	98	30	98
食物对吸收的影响	增加	无	减少	极小	无	无
血药达峰时间 (h)	2~4	3~4	1~1.5	1~3	1~2	2~3
生物利用度 (%)	21	5	17	24	30	60
血浆蛋白结合率 (%)	>95	95~98	43~55	>98	>98	>99
是否通过血脑屏障	可	可	否	否	否	可
肝细胞色素 P450 代谢	3A4	3A4	不需要	2C9	3A4	2C8; 3A4
代谢产物有无活性	有	有	无	无	有	有
经胆汁/尿排泄 (%)	83/10	78~87/13	46~76/20	>68/<6	>70/2	未知/24
血浆清除半衰期 (h)	2	1~2	1.5~2.0	1.2	14	2~3

由表3可见,各药达峰时间差别不大。血浆蛋白结合率普遍较高,只有普伐他汀较低。有明显的肝脏首过效应,外周组织分布少,除普伐他汀外,均需要肝脏细胞色素 P450 进行代谢。普伐他汀和氟伐他汀均以原药形式发挥作用,其他他汀类药代谢后的产物仍有活性,其中阿托伐他汀的调脂作用主要来自其具有活性的代谢产物。他汀类药物的代谢产物主要由胆道经肠道排出,肾脏排出量较少,因此,肾功能不良不影响药物的降脂作用及药代动力学;但肝功能损害时血药浓度会相应发生变化,应慎用。

4 药物不良反应

他汀类药物有很好的耐受性和安全性。一般不良反应有口干、腹痛、便秘、流感症状、消化不良、皮疹等,但不影响治疗,停药后均可消失。少数可见肝功能异常和肌病,罕见横纹肌溶解症(表现为血清转氨酶升高、肌无力、肌痛、血清肌酸激酶升高)。若病人出现肌无力或肌痛,应立即停药,并及时监测血清肌酸激酶,补充辅酶 Q₁₀,可使肌病症状得以改善。绝大多数病人的肌痛症状可在3周至3月自行缓解以至消失。西立伐他汀单用或与吉非罗齐联用可引起患者横纹肌溶解,导致死亡,现已暂停使用。

肝、肾功能不全,甲状腺功能减退,严重感染及高龄患者尤其是体形瘦小、虚弱的高龄妇女等使用他汀类药物亦可能增加肌病的危险。患有败血症、严重创伤、大手术、癫痫大发作等患者,应暂停使用他汀类药物。

此外,少见有血栓性血小板减少性紫癜、精神

抑郁、感觉异常和脱发。他汀类药物是否增加出血性脑卒中和肿瘤发生的危险,目前尚无定论^[4]。另有报道他汀类药物有时影响睡眠,但机制不明^[5]。

5 药物相互作用

由于他汀类药物对甘油三酯的影响较小,时常需要与贝特类或其他降脂药合用。在治疗血脂异常时也需要联合用药。曾发生怀疑因西立伐他汀剂量大或与吉非贝特合用导致横纹肌溶解而死亡的事件,同时他汀类药物也可和其他类药物发生作用,产生影响,应加以重视。资料中报道的他汀类药物与其他药物的相互作用见表4。

表4 他汀类药物与其他药物的相互作用

药名	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿托伐他汀	西立伐他汀
红霉素	+	+	-	+	+	+
克拉霉素		+	-		+	
硝苯地平			-			
西咪替丁			-	+	-	-
苯二氮草			-			
口服避孕药					+	
环孢素	+	+	-	+	+	+
地高辛	-	+	-	-	+	-
硫氮草酮			-	+		
伊曲康唑	+	+	-	-	+	+
苯妥英			-			
利福平			-	+		
香豆素类		+	-	+		
华法林	+	+	-	-	+	-
维拉帕米		+	-			
葡萄柚汁	+	+	-	-	+	

注:+:有相互作用;-:无相互作用;空格:无实验证据。

由于多数他汀类药物需经肝细胞色素 P450 代谢,而人体服用的大多数药物通过该酶代谢,因此,凡需要经肝细胞色素 P450 代谢的药物与他汀类药物伍用时易产生竞争而出现副作用,合用时一定要慎重。

他汀类药物与烟酸合用安全有效,但大剂量烟酸可升高糖尿病病人的血糖浓度,故高脂血症伴有糖尿病病人合用他汀类药物和烟酸时应十分慎重。也有报道洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀与烟酸合用引起肌病,部分出现横纹肌溶解^[6]。

氟伐他汀是通过 CYP2C9 代谢的,即氟伐他汀与环孢素代谢所需酶不同,故环孢素 A 与氟伐他汀合用时,氟伐他汀血药浓度几乎不增加,不会发生肌炎、肌痛。因此肾移植术后病人合并高脂血症,选用氟伐他汀是安全的。

6 他汀类药物作用特点

6.1 洛伐他汀是临床上应用较早的他汀类药物,常用量 20~40mg/d。肝脏的首过效应大,仅约 5% 进入人体循环。主要降低 TC,且不影响血糖控制。一项大样本临床研究显示,洛伐他汀(20~40mg/d)与安慰剂相比安全性指标无显著差异^[7],两组因副作用而中断治疗者分别为 13.6% 和 13.8%,谷丙转氨酶持续高于正常上限 3 倍以上者分别为 0.6% 和 0.3%,因肌痛而终止治疗者均为 0.3%。

6.2 辛伐他汀口服吸收完全,用量为 10~40 mg,每晚顿服。胃肠道中食物的存在不影响其吸收,有良好的降血脂作用,能显著地降低冠心病的发病率,同时还可减缓弥漫性和局部性冠脉粥样硬化病的发展。此外还可显著改善酒精性脂肪肝的肝功能及血脂异常,且疗效与病人是否合并 HCV 感染无关。临床研究证明,长期连续使用辛伐他汀患者耐受极好。4S 研究^[8]中只有 126 名病人(5.7%)因不良事件而停止用药,而安慰剂组 129 名病人(5.8%)因不良事件而停用安慰剂。

6.3 普伐他汀的常用量为 20~40mg/d,睡前服用较好,以减少食物对药物吸收的影响。因为本品具有一个羟基的开环结构,从而使其成为唯一的亲水性他汀类药物。普伐他汀在人体内不经过 P450 酶代

谢,不易发生药物间的相互作用,而且代谢产物无活性,进一步减少了全身副作用。同时,普伐他汀具有肾脏和肝脏两种清除途径,不会造成药物及其代谢产物在体内蓄积。普伐他汀在肾脏的排泄占较大部分,对肝功能损害者可选择使用。综合以上特点,在他汀类调脂药物中,理论上普伐他汀的安全性是显而易见的,该药是同时服用多种药物患者的最佳选择。

6.4 氟伐他汀常用量为 20 mg,每日 3 次口服,或者 20~80 mg 晚上顿服,口服吸收率较高。氟伐他汀不仅可以有效地降低 TC、LDL-C、TG,而且其升高 HDL-C 的作用在他汀类药物中是较大的。另外,氟伐他汀具有明确的抗动脉粥样硬化作用和抗血栓作用,可以有效地降低冠心病事件和总死亡率,独特的代谢(通过 CYP2C9)使其具有更大的安全性。

6.5 阿托伐他汀常用量为 10~80 mg,每晚顿服,阿托伐他汀服用后原药在血浆中的清除半衰期约 14h,其活性代谢产物对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用的半衰期长达 20~30h,这可能是该药降血脂作用特别强的原因之一。由于经肾的排泄量较小,对肾功能不全病人及糖尿病病人尤为适用。

7 他汀类药物用药的相关问题

7.1 他汀类药物经济学评价

Huse 等^[9]对他汀类药物的冠心病一级预防和二级预防作用进行了成本-效果分析,结果阿托伐他汀的预期寿命最长,净成本也低于洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀。Hilleman 等^[10]在 Curves 试验的基础上,对阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀进行了成本-效果分析,结果以每天 10、20、40mg 的剂量服用时,阿托伐他汀比其他他汀类药物降 LDL 更显著,它也是成本-效果最优的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。一项关于氟伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀治疗高脂血症的成本-效果分析显示:氟伐他汀用于治疗高脂血症更为合理,较为经济^[11]。

7.2 注意合理配伍用药

在发生使用西立伐他汀导致横纹肌溶解而死亡

的31例病例中,有12例合用吉非贝特。发生事件之前在药品说明书中对其合用后危险性增加已有说明,当时未引起足够重视,其教训是发人深省的。因此临床上联合用药一定要注意药物相互作用的报道,及时发现问题。对已有的不良反应报道,联合用药时一定要慎重。不推荐任何贝特类药物和他汀类药物合用^[12]。但是由于他汀类药物对甘油三酯的影响较小,在治疗血脂异常时常需要与贝特类或其他降脂药合用,以期达到最佳的降脂效果。因此必须合并用药时,两种药物的剂量不宜太大,并且早晚分服^[13],密切监测肝功能和肌病的表现。

7.3 不要盲目增加剂量

临床发现他汀类药物降低TC和LDL-C的作用虽然与药物剂量有相关性,但是并非呈线性相关。当他汀类药物的剂量增大1倍时,其降低TC的幅度仅增加5%,降低LDL-C的幅度增加7%。由于国人与外国人的饮食习惯、体质等方面有差异,国外的给药剂量仅供国内参考,不能随意增大剂量。除急性冠脉综合征患者外,一般初次使用他汀类药物治疗时,宜从较低剂量开始,定期询问病人是否有肌痛、无力等症状,有条件单位可定期监测转氨酶(ALT)和肌酸激酶(CK),以便及时调整给药方案或停药。

7.4 治疗效果未达标的处理

血浆LDL-C是与心血管事件相关的重要指标,血浆LDL-C每下降1mmol/L,冠心病事件减少57%。在美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南(ATPⅢ)中指出:冠心病患者或高危症的个体血浆LDL-C应降至2.6mmol/L。因此服用他汀类药物的患者按常规给药调整血脂水平效果未达标时,则应加大剂量或更换用药品种,并且要及时监测ALT和CK,ALT连续2次监测升高3倍以上和CK升高5倍以上时应考虑减少剂量或停药;ALT升高5倍以上和CK升高10倍以上时应立即停药,追踪监测直到恢复正常。

总之,随着国内外学者对他汀类药物作用机制和临床应用的深入研究,对以他汀类药物为主的调脂治疗在防治AS、CHD方面已经取得了可喜的成

果,人们已经明确地认识到他汀类药物的有效性和安全性。循证医学研究也证实长期使用他汀类药物对心血管的保护效应已超过其他疗效肯定的药物如阿司匹林等。

应当可以说:只要我们注意合理用药,并注意监控药物的不良反应,他汀类药物是一类安全的降脂药物。今后对他汀类药物防治AS、CHD和ACS的早期应用益处、药物最佳剂量、降脂达标水平以及药物联用等问题会进一步进行深入的研究和探讨,将能更大地提高心血管病的防治效果。

【参考文献】

- [1] 周秀荣,等. 他汀类药物降血浆纤维蛋白原作用的比较研究. 2002, 22 (5): 280
- [2] 林辉龙, 谢耀奎. 他汀类药物降脂作用外的临床作用进展. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (1): 42~43
- [3] CTSU. HPS. Lancet, 2003, 361: 2005~2016
- [4] Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. Drugs, 2001, 61: 197~206
- [5] 时颖华, 汪大猷. 他汀类与睡眠障碍. 药物不良反应杂志, 2001, 3 (3): 208
- [6] 骆雷鸣, 刘国树. 他汀类药物的临床药理与应用. 药物不良反应杂志, 2001, 3 (3): 148
- [7] Downs JR, et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA, 1998, 279: 1615~1622
- [8] 4S Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 1994, 344: 1383~1389
- [9] Huse DM, et al. Cost-effectiveness of statins. Am J Cardiol, 1998, 82 (11): 1357~1363
- [10] Hilleman DE, et al. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study. Pharmacotherapy 2000, 20 (7): 819~822
- [11] 张雁, 等. 3种他汀类药物治疗高血脂症的成本-效果分析. 中国药房 2001, 12 (8): 471~473
- [12] 胡大一. 对他汀类药物安全性的几点看法. Chinese General Practice. 2002, 5 (1): 62
- [13] 梁茂本. 他汀类药物作用特点及用药须知. 中国基层医药, 2002, 9 (12): 1127