

与调血脂药物相关的相互作用

金阳 刘治军

卫生部北京医院药学部 (北京 100730)

【摘要】通过检索 Medline 数据库,就目前有关调血脂药物的相互作用研究进行分类和综述,对有明显临床意义的不良药物相互作用进行重点介绍,以引起临床医师重视,供其在临床药物治疗中参考。

【关键词】调血脂类药物;他汀性肌病;阿托伐他汀;药物相互作用

【中图分类号】R972.6;R969.2

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.04.001

Lipid regulating agents related drug interactions Jin Yang, Liu Zhi-jun. Department of Pharmacy, Beijing Hospital of the Ministry of Health, Beijing 100730, China

【Abstract】By searching the Medline Database, we reviewed and classified the lipid regulating agents related drug interactions. The key clinical significant drug interactions were then introduced to be referred by the health caregivers.

【Key words】Lipid regulating agents; Statin-induced myopathy; Atorvastatin; Drug interactions

他汀类药物主要不良反应是肌病和肝脏毒性。贝特类药物也有肌肉毒性,尤其是吉非贝齐,与他汀类药物合用时毒性大大增加。另外,吉非贝齐是Ⅱ相代谢酶尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)的抑制药,影响了部分他汀类药物的Ⅱ相结合反应,也对他汀类药物产生一定的影响。烟酸类似物临床不良相互作用相对较少;树脂类药物因为可以非选择性吸附肠道中的物质,主要是有机阴离子,如地高辛等,常常因此导致血药浓度降低和治疗失败。贝特类调血脂药物之间合用,可增加不良反应(如横纹肌溶解)发生的危险,临床也没有合用的必要和指征。与3-羟基-3-甲基戊二酰酶A(HMG-CoA)还原酶抑制药(如普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀等)合用,可引起肌痛、横纹肌溶解、血肌酸磷酸激酶(CK)水平增高及肌球蛋白尿而致急性肾衰竭,应慎用,并密切监测CK和转氨酶,出现肝脏损伤和肌肉病变应立即停药。

1 他汀类药物肌病的发生率

肌病的发生率具有明显的种类和剂量依赖性,与个体因素也有密切关系。肌病发生率1%~5%^[1];PRIMO研究发现,实际临床发生率10%左右^[2];门诊患者肌痛发生率为7%^[3];肌炎发生率为0.1%~0.5%^[4];肌溶解的发生率大约0.01%^[5]。1997年11月至2000年3月,美国食品药品监督管理局(FDA)数据库收到他汀类药物相关性横纹肌溶解共601例,其中38例死亡。FDA在1990年1月至2002年3月收到的他汀类药物不良反应报告中,横纹肌溶解3339例,58%由他汀类药物相互作用引起^[6],其中西立伐他汀为57%,辛伐他汀为18%,阿托伐他汀为12%。西立伐他汀引起的横纹肌溶解发生率比其他他汀类药物高16~80倍^[7],因此西立伐他汀在2001年8月撤市。

2 影响他汀类药物代谢的因素

他汀类药物在降低胆固醇和诱发肌肉毒性方面都具有剂量依赖性,各他汀类药物在代谢和发生肌肉毒性方面有所不同^[8-9]。辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀脂溶性较高,需要经肝

脏 CYP3A4 代谢, 部分辛伐他汀酸经 CYP2C8 代谢, 然后在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT) 催化下与葡萄糖醛酸结合经粪便排出。因此, 理论上讲, CYP3A4 抑制药或诱导剂都可能影响辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀的血药浓度, 产生不良药物相互作用。CYP3A4 强抑制药如伊曲康唑和利托那韦能显著升高辛伐他汀、洛伐他汀及其代谢物的血浆浓度 (大于 20 倍), 增加了发生肌肉毒性的危险; 中等强度和弱的 CYP3A 抑制药如维拉帕米、地尔硫草和葡萄柚汁能升高辛伐他汀和洛伐他汀的血药浓度, 可以谨慎合用并监测相应指标。CYP3A 诱导剂能显著降低辛伐他汀、辛伐他汀酸和洛伐他汀及其酸代谢物的血浆浓度。氟伐他汀具有水溶性 (兼有脂溶性), 代谢总量的 2/3 通过 CYP2C9 代谢, 对 CYP2C9 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $4\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[10]。虽然氟伐他汀经 CYP2C9 代谢, 但是 CYP2C9 抑制药或诱导剂一般不会使其浓度变化超过 2 倍。普伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀基本不被代谢, 因此其血药浓度不受 CYP3A 抑制药的影响, 但 CYP 同工酶的诱导剂可轻度影响普伐他汀的代谢。这类他汀药物的血浆清除主要通过肝脏的某些转运体 (或转运蛋白) 的再摄取^[11], 如有机阴离子转运多肽 2 (OATP 2, 即 OATP1B1)。药物转运蛋白可以影响他汀类药物的分布, 如 OATP1B1 能促进他汀药物的肝脏浓集, 而编码 OATP1B1 的基因 *SLCO1B1* 具有多态性, 当出现 c.521T>C (p.Val174Ala) 突变时, 能显著升高血浆辛伐他汀酸的浓度, 也升高普伐他汀的血浆浓度, 但对氟伐他汀没有明显影响。环孢素能抑制 CYP3A、P-gp 和 OATP1B1 (和其他肝脏主动摄取相关的药物转运体), 吉非贝齐及其葡萄糖醛酸结合物能抑制 CYP2C8 和 OATP1B1, 因为除氟伐他汀外, 环孢素和吉非贝齐都能升高他汀类药物发生肌肉毒性的风险。此外, 由于肝细胞是合成胆固醇的主要部位, 也是他汀类药物作用的靶点, 抑制 OATP1B1 能降低所有他汀类药物的肝脏浓集效应, 也会降

低他汀类药物及其活性酸的收益 / 风险比值。

苯氧酸类药物如吉非贝齐、非诺贝特、苯扎贝特和环丙贝特为非卤化的氯贝丁酸衍生物类药, 通常吸收良好, 血浆蛋白结合率为 92% ~ 96%, 药物, 主要由肝脏 CYP3A4 代谢, 然后大多数转化为葡萄糖醛酸化产物代谢物和原形药物, 主要经肾脏排泄。因此影响血浆蛋白结合的药物, 或者抑制 CYP3A4 的药物, 或者竞争肾脏排泄的药物, 都可能升高贝特类药物的血药浓度, 增加不良反应的发生率。

3 常见他汀药物联合用药的不良相互作用

3.1 辛伐他汀

3.1.1 辛伐他汀 + 胺碘酮 Ricaurte 等^[12]报道了 1 例疑似胺碘酮和辛伐他汀严重相互作用的病例。患者为 72 岁男性, 既往有糖尿病、高脂血症、高血压和轻度氮质血症。2004 年 7 月 7 日行冠状动脉旁路术后开始给予胺碘酮每天 200mg, 8 月 13 日开始给予辛伐他汀每天 80mg。2004 年 9 月 21 日入院检查结果 CK 为 $19\,620\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, BUN 为 $50\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 血肌酐为 $2.6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 天门冬氨酸转氨酶 (AST) $912\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙氨酸转氨酶 (ALT) $748\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿中肌红蛋白 $71\,100\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (正常小于 $50\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 血清肌红蛋白为 $13\,877\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (正常小于 $110\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。随即停用辛伐他汀和胺碘酮, 给予水化、碱化尿液等对症处理。13d 后 CK 降至 $323\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, 血肌酐 $1.7\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, ALT $145\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $37\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。提示胺碘酮和辛伐他汀合用可能会引起横纹肌溶解和急性肾衰竭, 临床应该避免合用。Nägele 等^[13]报道 1 例心力衰竭患者因为合用辛伐他汀、胺碘酮和地高辛后出现横纹肌溶解症, 患者停用辛伐他汀并对症支持治疗后恢复。Schmidt 等^[14]报道了 1 例 72 岁 HIV 阳性男性患者, 合用辛伐他汀、胺碘酮和阿扎那韦后出现横纹肌溶解。患者既往 HIV 阳性、心房颤动、冠心病、高脂血症。目前服用辛伐他汀 80mg (睡前, 27d 前开始), 胺碘酮 (每天 400mg, 共 7d) 和阿扎那韦每天 400mg。患者入院时主诉全身疼痛、乏力和深

桔色尿 3d。实验室检查发现 CK 为 $66680 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, BUN 为 $93 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 血肌酐为 $4.6 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, AST 为 $1579 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT 为 $738 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 。随后暂停辛伐他汀、胺碘酮和阿扎那韦的治疗, 并给予碱化尿液、透析和对症治疗, 9d 后患者的 CK 降至 $1695 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 肌酐为 $3.3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。推测胺碘酮和阿扎那韦都是 CYP3A4 抑制药, 显著抑制了辛伐他汀的代谢从而导致出现肌肉毒性。Becquemont 等^[15]设计了一个 12 例健康受试者参与的随机开放交叉对照试验, 受试者随机服用胺碘酮每天 400 mg 或安慰剂共 3d 后, 合用辛伐他汀 40mg。结果发现, 与安慰剂相比, 合用胺碘酮使辛伐他汀的 AUC_{0-24} 增加 73%, C_{\max} 升高 100%, $t_{1/2}$ 延长 48%。提示临床应该避免合用胺碘酮和辛伐他汀。

3.1.2 辛伐他汀 + 地尔硫草 Mousa 等^[16]发现, 与安慰剂相比, 合用地尔硫草使辛伐他汀的 C_{\max} 升高 5 倍, AUC 增加 3.6 倍, 辛伐他汀酸的 C_{\max} 升高 3.7 倍, $t_{1/2}$ 延长 2.3 倍。推测地尔硫草通过抑制 CYP3A4 减慢辛伐他汀的代谢, 药物之间存在明显的药动学相互作用。Kanathur 等^[17]报道 1 例患者服用辛伐他汀 3 年, 当合用地尔硫草后出现横纹肌溶解症和肝炎。Watanabe 等^[18]发现, 合用地尔硫草使辛伐他汀的 C_{\max} 由 $(7.8 \pm 2.6) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 升至 $(15.4 \pm 7.9) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-6} 由 $(21.7 \pm 4.9) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 增至 $(43.3 \pm 23.4) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$, 而地尔硫草的 C_{\max} 由 $(74.2 \pm 36.4) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 $(58.6 \pm 18.9) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-6} 由 $(365 \pm 153) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 减至 $(287 \pm 113) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 。提示药物之间存在明显的药动学相互作用, 临床应该避免合用。

3.1.3 辛伐他汀 + 吉非贝齐 Backman 等^[19]发现, 与安慰剂对照相比, 吉非贝齐使辛伐他汀的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加 35%, 辛伐他汀酸的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加 185%, 辛伐他汀的 $t_{1/2}$ 延长 74%, 辛伐他汀酸的 $t_{1/2}$ 延长 51%, 辛伐他汀酸的 C_{\max} 升高 112%, 从 $(3.20 \pm 2.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 到 $(6.78 \pm 4.67) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。因此临床应该谨慎合用辛伐他汀和吉

非贝齐, 并及时调整他汀药物的剂量。

3.1.4 辛伐他汀 + 氟康唑 Shaukat 等^[20]报道 1 例患者在辛伐他汀和氟康唑合用后出现横纹肌溶解症, 停药后症状缓解。Hazin 等^[21]也报道了 1 例前列腺癌患者合用辛伐他汀和氟康唑后出现横纹肌溶解, 停用氟康唑, 并给予大量水化和碱化尿液, 症状迅速缓解。提示临床应该避免合用辛伐他汀和氟康唑。

3.1.5 辛伐他汀 + 伊曲康唑 Ishigam 等^[22]发现伊曲康唑竞争性抑制辛伐他汀代谢为 M-1 和 M-2, 抑制常数 (K_i) 为 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 数量级。体外定量预测时, 与辛伐他汀单用相比, 与伊曲康唑合用最高能使辛伐他汀 AUC 增加 8.4 ~ 10.1 倍, 而临床最高为 19 倍。提示临床应该避免合用伊曲康唑和辛伐他汀。

3.1.6 辛伐他汀 + 克拉霉素 Jacobson 等^[23]发现, 与单用相比, 合用克拉霉素使辛伐他汀和辛伐他汀酸的 AUC 分别增加 10 倍和 12 倍。Molden 等^[24]报道了 1 例 78 岁男性患者, 每天服用辛伐他汀 80mg 多年。后合用克拉霉素 1 ~ 2 周后出现肌痛、肌无力和手脚运动障碍等症状, 血清 CK 和 AST 高于正常上限 30 倍, ALT 高于正常上限 7 倍, 而入院治疗。入院后诊断为横纹肌溶解症。此前文献有 4 例关于克拉霉素和辛伐他汀合用导致横纹肌溶解症的报道。综合上述报道, 提示临床应该避免合用辛伐他汀和克拉霉素。

3.1.7 辛伐他汀 + 伊马替尼 O'Brien 等^[25]设计了一个 20 例慢性粒细胞性白血病患者参与的临床观察研究, 考察了伊马替尼与辛伐他汀合用在代谢方面的影响。发现与辛伐他汀单用相比, 合用伊马替尼使辛伐他汀的 C_{\max} 升高 2 倍, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加 3.5 倍, $t_{1/2}$ 由 1.4h 延长到 2.7 h。而辛伐他汀对伊马替尼的药动学没有影响。考虑到伊马替尼显著影响了辛伐他汀的药动学参数, 临床应该避免合用, 防止引起他汀肌病。

3.2 阿托伐他汀

3.2.1 阿托伐他汀 + 氯吡格雷 Saw 等^[26]通

过对 CREDO 试验（随机双盲安慰剂交叉对照研究）的事后分析，评价他汀类药物对氯吡格雷疗效的影响。2116 例患者入组，其中 1001 例合用通过 CYP3A4 代谢的他汀类药物，158 例合用非 CYP3A4 代谢的他汀类药物。在总体入组患者中，氯吡格雷显著降低一级终点事件发生率（8.5% 对 11.5%，相对危险降低率（RRR）26.9%； $P=0.025$ ），经 CYP3A4 代谢他汀组氯吡格雷一级终点事件发生率 7.6%，对照组为 11.8%（RRR:36.4%，95% CI:3.9 ~ 57.9； $P=0.03$ ），非 CYP3A4 代谢他汀组氯吡格雷发生率 5.4%，对照组为 13.6%（RRR 60.6%，95% CI:23.9 ~ 87.4； $P=0.11$ ）。提示两类他汀类药物对氯吡格雷的抗血小板活性无影响，两组氯吡格雷的受益也没差异。Piorkowski 等^[27]也研究了合用氯吡格雷和阿托伐他汀对二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板聚集的影响：34 例健康受试者中 17 人预先口服阿托伐他汀每天 20 mg 共 3d，另外 17 人不用阿托伐他汀。两组都口服氯吡格雷（首剂 300 mg，然后每天 75 mg 维持），发现在应用氯吡格雷前，阿托伐他汀能够降低血小板的反应性；（阿托伐他汀和氯吡格雷联合应用在健康受试者和患者都可进一步降低 ADP 诱导的血小板聚集；阿托伐他汀和氯吡格雷无临床意义的相互作用，但合用时，阿托伐他汀确实降低了氯吡格雷的抗血小板活性。Mitsios 等^[28]通过 45 例急性冠脉综合征（ACS）患者参与的试验考察了合用阿托伐他汀 5 周是否影响氯吡格雷的抗血小板活性。与基线水平相比，阿托伐他汀或普伐他汀都不影响氯吡格雷对血小板聚集的抑制活性。Mukherjee 等^[29]通过单中心前瞻性队列试验（ $n=1651$ ）发现，氯吡格雷合用 CYP3A4 代谢的他汀类药物（阿托伐他汀等）能降低 ACS 患者 6 个月内的死亡率，脂溶性他汀类药物和水溶性他汀类药物无明显区别。此前关于阿托伐他汀与氯吡格雷的相互作用可能仅仅是体外或理论上的推测，无临床意义。Saw 等^[30]对 CHARISMA 研究进

行亚组分析，分析氯吡格雷或安慰剂对照与他汀类药物合用的效果。发现入选的 15603 例患者中，10078 例服用了他汀类药物（8245 属于 CYP3A4 代谢他汀组，1748 属于非 CYP3A4 代谢他汀组），按一级终点事件发生率整体统计显示，氯吡格雷组为 6.8%，安慰剂组为 7.3%。而 CYP3A4 代谢他汀组中，氯吡格雷亚组为 5.9%，安慰剂亚组为 6.6%（风险比 0.89； $P=0.18$ ），非 CYP3A4 代谢他汀组中，氯吡格雷亚组为 5.7%，安慰剂亚组为 7.2%（风险比 0.78； $P=0.19$ ）。提示他汀类药物和氯吡格雷没有显著的相互作用，而且他汀药物的种类对氯吡格雷的疗效也没有显著性差异。Wenaweser 等^[31]通过 73 例患者（其中 23 例曾出现过冠脉支架内血栓，50 例没有）研究了他汀类药物对氯吡格雷和阿司匹林的抗血小板作用的影响，发现阿托伐他汀和普伐他汀不影响阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板作用，两类药物不存在临床意义的相互作用。Lotfi 等^[32]发现，30d 后阿托伐他汀（每天 80mg）组无论是否服用氯吡格雷，都有降低一级终点事件发生率的趋势，2 年的随访期显示，氯吡格雷亚组患者一级终点事件发生率显著降低，而且以一级终点事件发生率为指标，阿托伐他汀组中氯吡格雷亚组和无氯吡格雷亚组无显著性差异，提示阿托伐他汀与氯吡格雷无不良相互作用，阿托伐他汀的获益可能与氯吡格雷无关。Farid 等^[33]通过 69 例健康男性参与的随机开放交叉平行对照试验，考察了阿托伐他汀每天 80mg 对氯吡格雷药动学和药效学的影响。受试者随机服用氯吡格雷（首剂 300mg，维持剂量为每天 75mg）共 10d，14d 的洗脱期后给予阿托伐他汀每天 80mg 共 6d，随后氯吡格雷合用阿托伐他汀共 10d。结果发现，与单用相比，合用阿托伐他汀不影响氯吡格雷活性代谢物的药动学过程，也不影响对血小板聚集抑制作用。合用阿托伐他汀不影响氯吡格雷对血管扩张刺激磷蛋白（VASP）磷酸化的影响。提示阿托伐他汀每天 80mg 与氯

吡格雷之间不存在临床意义的药动学和药效学的相互作用, 合用不需要调整剂量。Trenk 等^[34]考察阿托伐他汀对氯吡格雷负荷剂量 (600mg) 药效学的影响。1395 例患者在冠脉造影 (CA) 前 2h 服用负荷剂量的氯吡格雷, CA 后每天 75mg 维持治疗。他汀类药物在入院前就常规服用并保持剂量不变。通过光学集合度测定和流式细胞仪考察应用氯吡格雷前和行 CA 后 ADP 诱导的血小板表面 CD62P、CD63 和 PAC-1 的表达变化。结果发现, 氯吡格雷负荷剂量应用前后, 加入 ADP $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 后残余血小板聚集度 (RPA) 结果相似, 而且应用阿托伐他汀和未用时 RPA 分别为 $(45.5 \pm 17.0) \%$ ($n=255$) 和 $(46.2 \pm 16.8) \%$ ($n=682$)。一年内两组发生死亡和心肌梗死等一级事件的风险无差别。提示阿托伐他汀不影响氯吡格雷负荷剂量的抗血小板活性, 无临床意义的药物相互作用。

3.2.2 阿托伐他汀 + 葡萄柚汁 Ando 等^[35]比较了葡萄柚汁对阿托伐他汀药动学的影响。发现与对照白水相比, 合用葡萄柚汁使阿托伐他汀酸的 AUC_{0-24} 增加 83%。提示葡萄柚汁和阿托伐他汀存在相互作用, 但由于葡萄柚汁中的活性成分质量不可控, 临床应该告知患者服用阿托伐他汀时避免合用葡萄柚汁。

3.2.3 阿托伐他汀 + 吉非贝齐 Backman 等^[36]对照试验发现与单用相比, 合用吉非贝齐使阿托伐他汀、2- 和 4- 羟基阿托伐他汀酸的 AUC 分别增加 24%、51% 和 82%, 使阿托伐他汀及其内酯代谢物的 $t_{1/2}$ 轻度延长。提示吉非贝齐可轻度抑制阿托伐他汀的代谢, 临床应该谨慎合用, 并密切监测相关指标, 及时调整阿托伐他汀的剂量。

3.2.4 阿托伐他汀 + 克拉霉素 Lee^[37]报告了 1 例 64 岁非洲老年男性, 合用阿托伐他汀和克拉霉素后出现横纹肌溶解症。Amsden 等^[38]研究发现, 克拉霉素使阿托伐他汀的 AUC_{0-24} 增加 82%, C_{max} 升高 56%, 提示应避免克拉霉素与阿托伐他汀合用。Jacobson 等^[27]研究发现, 克拉

霉素显著影响阿托伐他汀的 AUC 和 C_{max} 等药动学参数, 使阿托伐他汀的 AUC_{0-24} 增加大于 4 倍。提示临床应该避免阿托伐他汀合用克拉霉素。

3.2.5 阿托伐他汀 + 阿奇霉素 Amsden 等^[38]研究证实, 阿奇霉素和阿托伐他汀之间无药物相互作用。

3.3 普伐他汀

3.3.1 普伐他汀 + 环孢素 Regazzi 等^[39]发现环孢素对普伐他汀影响明显。在心脏移植患者中, 普伐他汀不影响环孢素的谷浓度, 但环孢素使普伐他汀的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比对照组增加 23 倍。Park 等^[40]选择了 11 例心脏移植术后服用环孢素、泼尼松和硫唑嘌呤的患者。结果发现, 普伐他汀每天 40 mg 治疗 1 周后, TC 和 LDL-C 明显下降, 分别从 $(8.11 \pm 1.20) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(5.88 \pm 1.15) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降到 $(6.91 \pm 1.01) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(4.72 \pm 1.05) \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而 TG 和 HDL-C 没有显著变化。在第 1、8 和 29 天, 普伐他汀的 C_{max} 分别为 $384.2 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $392.0 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $115.1 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 比对照组的 C_{max} 平均高 7 ~ 8 倍; 而第 1、8 和 29 天的 AUC_{0-24} 分别为 $1228.2 \text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、 $1214.1 \text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 和 $345.9 \text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$, 大约是对照组的 12 倍。然而普伐他汀的 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 没有明显变化。提示心脏移植患者合用普伐他汀和环孢素后, 普伐他汀能有效地降低 TC 和 LDL-C, 但是与对照组相比, 环孢素显著升高普伐他汀的 AUC 和 C_{max} , 临床应谨慎合用, 并调整普伐他汀的剂量。

3.3.2 普伐他汀 + 利福平 Kyrklund 等^[41]考察了利福平对普伐他汀药动学的影响。发现与安慰剂相比, 合用利福平使普伐他汀的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 减至对照组的 69%, 其中 5 例的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 减至对照组的 50%, 但不影响普伐他汀的 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 和清除率。提示临床应该谨慎合用, 并及时调整普伐他汀的剂量。

3.4 氟伐他汀

3.4.1 氟伐他汀 + 环孢素 Park 等^[42]研究了氟

伐他汀和环孢素在药动学和药效学方面的相互作用,发现氟伐他汀每天 40mg,患者组治疗前后 TC 分别为 $(7.30 \pm 1.83) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(5.47 \pm 1.32) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组分别为 $(5.81 \pm 0.72) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(4.69 \pm 0.64) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; LDL-C 患者组治疗前后分别为 $(5.00 \pm 1.85) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(3.28 \pm 1.25) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对照组分别为 $(3.50 \pm 0.70) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(2.58 \pm 0.63) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 但对 HDL-C 没有影响。与对照组相比,环孢素使氟伐他汀的 C_{\max} 明显增加,其中第 1 天患者组平均 C_{\max} 为 $(869.4 \pm 604.0) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而对照组平均为 $(211.9 \pm 113.9) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 使普伐他汀的 AUC_{0-24} 明显增加,患者组和对照组的 AUC_{0-24} 分别为 $(1948.8 \pm 1347.9) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 和 $(549.4 \pm 247.4) \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$; 但环孢素不影响普伐他汀的 T_{\max} 和 $t_{1/2}$ 。氟伐他汀使环孢素的 C_{\max} 和 AUC_{0-24} 轻微升高。Holdaas 等^[43]研究了氟伐他汀缓释片每天 80mg,服用 7d 后对常规用量环孢素药动学的影响。发现合用氟伐他汀不影响环孢素的 AUC_{0-12} (对照组 $3,644 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}^{-1}$ 对氟伐他汀组 $3534 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}^{-1}$) 和 C_{\max} (对照组 $983 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对氟伐他汀组 $945 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 对 T_{\max} 和 $t_{1/2}$ 也没有显著影响。但是环孢素使氟伐他汀的 AUC 由 $630 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 增加至 $1,192 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$, C_{\max} 由 $102 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 升至 $271 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。提示氟伐他汀能有效降低心脏移植患者的血脂,但是环孢素能升高氟伐他汀的血药浓度,临床应该谨慎合用,及时调整药物剂量。

3.4.2 氟伐他汀 + 华法林 Andrus^[44]报道了 1 例 67 岁男性患者规律服用华法林,患者将其长期服用的阿托伐他汀换成氟伐他汀后,国际标准化比值 (INR) 明显增加,但没有发生出血。后来患者重新服用阿托伐他汀后,INR 趋于正常,提示临床应该谨慎合用。

3.5 瑞舒伐他汀

3.5.1 瑞舒伐他汀 + 氢氧化铝 / 氢氧化镁 Martin 等^[45]发现与单用相比,同时合用氢氧

化铝和氢氧化镁的复方制剂使瑞舒伐他汀的 AUC_{0-1} 减少 54%, C_{\max} 降低 50%, 而服用瑞舒伐他汀 2h 后再给予抗酸药,则对瑞舒伐他汀的影响较小, AUC_{0-1} 减少 22%, C_{\max} 降低 16%。提示临床应该避免这类药物与瑞舒伐他汀同时合用,可以在服用他汀类药物后 2h 再服用氢氧化铝和氢氧化镁的复方制剂。

3.5.2 瑞舒伐他汀 + 华法林 Jindal 等^[46]发现,瑞舒伐他汀对稳态后华法林的药效学没有影响。Simonson 等^[47]发现,瑞舒伐他汀能增强华法林的抗凝作用,提示临床应该谨慎合用并密切监测 INR。

3.5.3 瑞舒伐他汀 + 环孢素 Simonson 等^[48]通过 10 例稳定后的心脏移植患者 (小于 6 个月) 考察了瑞舒伐他汀与环孢素之间的相互作用。发现移植抗排异组的 AUC_{0-24} 和 C_{\max} 分别为 $284 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 和 $48.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 而 21 例健康受试者的对照组分别为 $40.1 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 和 $4.58 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 分别增加或升高了近 7.1 和 10.6 倍。瑞舒伐他汀对环孢素的血药浓度没有影响。提示临床应该谨慎合用瑞舒伐他汀和环孢素,并及时调整瑞舒伐他汀的剂量。

3.6 吉非贝齐

3.6.1 吉非贝齐 + 洛哌丁胺 Niemi 等^[49]考察 CYP2C8 抑制药吉非贝齐对洛哌丁胺代谢的影响。发现与安慰剂相比,合用吉非贝齐使洛哌丁胺 C_{\max} 升高 1.6 倍, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 增加 2.2 倍, $t_{1/2}$ 从 11.9h 延长 16.7 h。吉非贝齐使 N-去甲基洛哌丁胺 / 洛哌丁胺的 AUC_{0-72} 比值降低 46%, 提示吉非贝齐能明显减慢洛哌丁胺的代谢,临床应该谨慎合用。

3.6.2 吉非贝齐 + 考来替泊 Forland 等^[50]发现与单独服用相比,2h 前或 2h 后考来替泊对吉非贝齐的药动学无影响,而同时服用时,考来替泊使吉非贝齐的 AUC 由 $(62.6 \pm 10.3) \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$ 减至 $(43.6 \pm 21.9) \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}$, C_{\max} 由 $(20.1 \pm 4.9) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $(14.7 \pm 6.6) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。提示临床应该谨慎合用,避免同时服用影响吉非贝齐的生物利

用度。

3.7 阿昔莫司

3.7.1 阿昔莫司 + 地高辛 Chijioke 等^[51]证实, 与单用地高辛相比, 合用阿昔莫司不影响地高辛的药动学, 彼此之间无药物相互作用。

3.7.2 阿昔莫司 + 考来烯胺 de Paolis 等^[52]发现, 标准剂量的考来烯胺(每天 4g)和小剂量的阿昔莫司(每天 150mg)之间也无临床意义的相互作用。

3.8 考来烯胺

当考来烯胺和地高辛合用后, 地高辛的生物利用度会大大降低。长期应用这类药物, 可以引起脂溶性维生素缺乏, 也可以妨碍噻嗪类和香豆素类药物的吸收。

3.8.1 考来烯胺 + 布洛芬 al-Meshal 等^[53]发现, 与对照组相比, 考来烯胺使布洛芬的 AUC 减少 26%, C_{\max} 降低 34.4%, T_{\max} 缩短 80%。考虑到布洛芬发挥解热镇痛的作用与 AUC 密切相关, 临床应该避免合用考来烯胺和布洛芬。

3.9 普罗布考

普罗布考能够延长 QT 间期^[54-56], 因此建议不与其他能够引起 QT 间期延长的药物如抗心律失常药物、三环抗抑郁药物、特非那定、阿司咪唑等非镇静催眠药合用。

Gallego 等^[57]证实, 普罗布考能降低环孢素的谷浓度, 临床应谨慎合用并根据环孢素血药浓度监测结果调整剂量。另有研究^[58]发现, 普罗布考可使口服环孢素 AUC 减少 30%, 但普罗布考不影响静脉环孢素的血药浓度、消除半衰期和分布容积。推测普罗布考与环孢素的相互作用可能与普罗布考干扰环孢素的吸收有关。

【参考文献】

[1] Bliznakov EG. Lipid-lowering drugs (statins), cholesterol, and coenzyme Q10. The Baycol case—a modern Pandora's box[J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(1): 56–59.
[2] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic

patients—the PRIMO study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(6): 403–414.
[3] Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity[J]. Drug Saf, 2000, 22(6): 441–457.
[4] CREOLE Study Team. Bruckert E, Simonetta C, et al. Compliance with fluvastatin treatment characterization of the noncompliant population within a population of 3845 patients with hyperlipidemia[J]. J Clin Epidemiol, 1999, 52(6): 589–594.
[5] Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(6): 687–700.
[6] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy[J]. JAMA, 2003, 289(13): 1681–1690.
[7] Davidson MH. Controversy surrounding the safety of cerivastatin[J]. Expert Opin Drug Saf, 2002, 1(3): 207–212.
[8] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 565–581.
[9] Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(7): 463–474.
[10] Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, et al. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Xenobiotica, 2004, 34(11–12): 961–971.
[11] Shitara Y, Hirano M, Sato H, et al. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(1): 228–236.
[12] Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, et al. Simvastatin–amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(4): 753–757.
[13] Nägele H, Behrens S, Hashagen S, et al. Rhabdomyolysis after addition of digitoxin to chronic simvastatin and amiodarone therapy[J]. Drug Metabol Drug Interact, 2007, 22(2–3): 195–200.
[14] Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, et al. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone and atazanavir[J]. J Am Board Fam Med, 2007, 20(4): 411–416.
[15] Becquemont L, Neuvonen M, Verstuyft C, et al. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics[J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(5): 679–684.
[16] Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, et al. The interaction of with simvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 67(3): 267–274.

- [17] Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP Jr, et al. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis[J]. Tenn Med, 2001, 94(9): 339-341
- [18] Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension[J]. Life Sci, 2004, 76(3): 281-292.
- [19] Backman JT, Kyrklund C, Kivist KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil[J]. Clin Pharmacol Ther. 2000, 68(2): 122-129.
- [20] Shaukat A, Benekli M, Vladutiu GD, et al. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis[J]. Ann Pharmacother. 2003, 37(7-8): 1032-1035.
- [21] Hazin R, Abuzetun JY, Suker M, et al. Rhabdomyolysis induced by simvastatin-fluconazole combination[J]. J Natl Med Assoc, 2008, 100(4): 444-446.
- [22] Ishigam M, Uchiyama M, Kondo T, et al. Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and prediction of in vivo drug-drug interactions[J]. Pharm Res, 2001, 18(5): 622-631
- [23] Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(9): 1140-1146.
- [24] Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients[J]. Pharmacotherapy, 2007, 27(4): 603-607.
- [25] O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia[J]. Br J Cancer, 2003, 89(10): 1855-1859.
- [26] Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial[J]. Circulation, 2003, 108(8): 921-924.
- [27] Piorkowski M, Weikert U, Schwimbeck PL, et al. ADP induced platelet degranulation in healthy individuals is reduced by clopidogrel after pretreatment with atorvastatin[J]. Thromb-Haemost, 2004, 92(3): 614-620
- [28] Mitsios JV, Papathanasiou AI, Rodis FI, et al. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2004, 109(11): 1335-1338.
- [29] Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, et al. Lack of clopidogrel-CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome[J]. Heart, 2005, 91(1): 23-26.
- [30] 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): 291-295.
- [31] Wenaweser P, Windecker S, Billinger M, et al. Effect of atorvastatin and pravastatin on platelet inhibition by aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary stent thrombosis[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(3): 353-356.
- [32] Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, et al. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients--a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis[J]. Am Heart J, 2008, 155(5): 954-958.
- [33] Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(12): 1483-1494.
- [34] Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1): 174-181.
- [35] Ando H, Tsuruoka S, Yanagihara H, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin[J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 60(5): 494-497.
- [36] Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, et al. Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(2): 154-167.
- [37] Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin[J]. Ann-Pharmacother, 2001, 35(1): 26-31
- [38] Amsden GW, Kuye O, Wei GC. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(4): 444-449.
- [39] Regazzi MB, Iacona I, Campana C, et al. Clinical efficacy and pharmacokinetics of HMG-CoA reductase inhibitors in heart transplant patients treated with cyclosporin[J]. A. Transplant Proc, 1994, 26 (5): 2644-2645.
- [40] Park JW, Siekmeier R, Merz M, et al. Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporin A[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2002, 40(10): 439-450.
- [41] Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, et al. Effect of rifampicin on pravastatin pharmacokinetics in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 57(2): 181-187.
- [42] Park JW, Siekmeier R, Lattke P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2001, 6(4): 351-361.

(下转 37 页)

hepatol, 2012, 27(5):893-898.

[8] 芦桂萍, 徐桂英. 黛力新与吗叮啉治疗 120 例慢性胃炎疗效的观察[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(6):122.

[9] 王芬, 杨燕, 郭勤, 等. 泮托拉唑序贯法治疗胃食管反流病的

疗效观察[J]. 中南大学学报(医学版), 2011, 36(8):799-802.

[10] Aramini B, Mattioli S, Lugaesi M. et al. Prevalence and clinical picture of gastroesophageal prolapse in gastroesophageal reflux disease[J]. Dis esophagus, 2012, 25(6):491-497.

(上接 8 页)

[43] Holdaas H, Hagen E, Asberg A, et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44(4): 163-171.

[44] Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature[J]. Pharmacotherapy, 2004, 24(2): 285-290

[45] Martin PD, Schneck DW, Dane AL, et al. The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(4): 1231-1235.

[46] Jindal D, Tandon M, Sharma S, et al. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61(9): 621-625.

[47] Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(8): 927-934.

[48] Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(2): 167-177.

[49] Niemi M, Tornio A, Pasanen MK, et al. Itraconazole, gemfibrozil and their combination markedly raise the plasma concentrations of loperamide[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(6): 463-472.

[50] Forland SC, Feng Y, Cutler RE. Apparent reduced absorption

of gemfibrozil when given with colestipol[J]. J Clin Pharmacol, 1990, 30(1): 29-32.

[51] Chijioke CP, Pearson RM, Benedetti S. Lack of acipimox-digoxin interaction in patient volunteers[J]. Hum Exp Toxicol, 1992, 11(5): 357-359.

[52] de Paolis C, Farina R, Pianezzola E, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between cholestyramine and acipimox, a new lipid lowering drug[J]. Br J Clin Pharmacol, 1986, 22(4): 496-497.

[53] al-Meshal MA, el-Sayed YM, al-Balla SR, et al. The effect of colestipol and cholestyramine on ibuprofen bioavailability in man[J]. Biopharm Drug Dispos, 1994, 15(6): 463-471.

[54] Browne KF, Prystowsky EN, Heger JJ, et al. Prolongation of the QT interval induced by probucol: demonstration of a method for determining QT interval change induced by a drug[J]. Am Heart J, 1984, 107(4): 680-684.

[55] Tamura M, Ueki Y, Ohtsuka E, et al. Probucol-induced QT prolongation and syncope[J]. Jpn Circ J, 1994, 58(5): 374-377.

[56] Matsuhashi H, Onodera S, Kawamura Y, et al. Probucol-induced QT prolongation and torsades de pointes[J]. Jpn J Med, 1989, 28(5): 612-615.

[57] Gallego C, Sánchez P, Planells C, et al. Interaction between probucol and cyclosporine in renal transplant patients[J]. Ann Pharmacother, 1994, 28(7-8): 940-943.

[58] Sugimoto K, Sakamoto K, Fujimura A. Decrease in oral bioavailability of cyclosporine A by coadministration of probucol in rats[J]. Life Sci, 1997, 60 (3): 173-179.