

表4 他汀类药物的药物代谢性相互作用

药物类别	具体药物	与他汀类的药物合用	影响他汀类药物的血浆浓度	原因
肝药酶(CYP3A4)抑制药	红霉素、克拉霉素、环孢素、西咪替丁、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、司氟沙星、氟西汀、维拉帕米、他克莫司、地拉韦啉、利托那韦、奈法唑酮、葡萄柚汁	洛伐他汀,辛伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀	升高	CYP3A4 被抑制
肝药酶(CYP3A4)诱导药	巴比妥类、卡马西平、苯妥英、地塞米松、奈夫西林、灰黄霉素、利福平、曲格列酮、扑米酮	洛伐他汀,辛伐他汀,阿托伐他汀,西立伐他汀	降低	CYP3A4 被增强
肝药酶(CYP2C9)抑制药	胺碘酮、西咪替丁、复方新诺明、氟西汀、利福布丁、氟伏沙明、异烟肼、伊曲康唑、酮康唑、甲硝唑、磺吡酮、噻氯匹定、扎鲁司特	氟伐他汀	升高	CYP2C9 被抑制
肝药酶(CYP2C9)诱导药	巴比妥类、卡马西平、苯妥英、扑米酮、利福平、乙醇	氟伐他汀	降低	CYP2C9 被增强

他汀类药物的不良反应中,值得注意的是其对肌肉的副作用,特别是其重要的肌溶作用。他汀类药物所致肌病包括肌痛〔肌肉疼痛或无力,无肌酸激酶(CK)升高〕、肌炎(有肌肉症状,伴有CK升高)。他汀类药物引起的严重肌炎(肌肉酸痛或无力,伴有CK升高超过正常上限10倍)在应用单一他汀类药物治疗时极少发生,常发生在与其他药物合用时,如发生后不终止治疗则可导致横纹肌溶解、肌红蛋白尿或急性肾坏死。因此,对于他汀类药所致的横纹肌溶解,重在预防。如果对其发生机制(虽然尚未完全阐明)有所了解,就可采取更有针对性的预防措施。

目前关于他汀类药所致的横纹肌溶解机制的说法很多,现仅介绍与其防治关系较密切的两个机制。

5.1 在作用上,与胆固醇的合成及其在体内的作用有关

5.1.1 他汀类药物主要是通过抑制胆固醇合成,可使羟甲戊二酸盐缺乏,因此胞膜不稳定,增加细胞毒性。

5.1.2 他汀类药物抑制胆固醇的合成,导致需要用羟甲戊二酸盐合成的辅酶Q10(Co-Q10)缺乏,这就会引起线粒体(它是线粒体呼吸链中的重要组成部分)功能紊乱,能量产生受到抑制,导致细胞能量耗竭,最终引起横纹肌溶解。体外研究和临床试验

显示,补充Co-Q10可使肌病症状得以改善,均支持这一理论。

5.1.3 胆固醇合成的中间代谢产物法呢醇(farnesol)及牻牛儿酯牻牛儿糖(geranylgeraniol)的合成减少。它们是DNA合成的起始机制和细胞生长所必需的。因此,这两种物质合成减少可影响到某些重要蛋白的合成。

5.2 在血药浓度上与细胞色素P450(CYP)酶系统对他汀类药物的代谢有关

如前所述,细胞色素P450(CYP)酶系统的CYP3A4代谢洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀和西立伐他汀;CYP2C9代谢洛伐他汀;西立伐他汀还经CYP2C8代谢。如果同时应用相应的CYP酶抑制药,则可增加他汀类药物的血药浓度,增加肌毒性。普伐他汀(不经CYP系统代谢)和氟伐他汀(不经CYP3A4代谢)的肌毒性相对较低。

综上所述,由于他汀类药物主要是通过抑制胆固醇合成而发生横纹肌溶解,而作用又与血药浓度密切相关,因此,在长期应用他汀类药物时,除严格控制药物的剂量和注意观察外,应特别注意其药物代谢性药物相互作用和药物作用性药物相互作用问题,后者是指与同样具有肌毒性作用的贝特类调血脂药物之间的药物相互作用,以防止横纹肌溶解的发生。

更 正

2005年第1期杂志,P44表1中环孢素和地高辛的治疗浓度范围、中毒浓度的单位应为ng/mL。