

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0042-08

食物-抗感染药物的相互作用研究进展

【作者】 刘治军 傅得兴

卫生部北京医院 (北京 100730)

【摘要】 目的 总结食物与抗感染药物之间可能存在的药效学和药动学方面的相互作用, 评价其对临床疗效的影响, 供临床参考。方法 通过检索 Pubmed, 对有关食物、饮料、矿物质强化食品等与抗感染药物相互作用的研究文献进行汇总, 并参考 2002 版《Stockley's Drug Interactions》和 2002 第 4 版《Pocket Guide to Evaluations of Drug Interactions》。结果 绝大部分的抗感染药物不存在与食物在 CYP 酶代谢方面和药物转运蛋白方面的相互作用, 食物主要影响了某些抗感染药物的吸收, 导致生物利用度改变, 影响药物的达峰时间和 (或) 达峰浓度和 (或) 吸收程度 (AUC), 对某些浓度依赖性的抗感染药物来说, 这些相互作用可能具有临床意义。另外要注意双硫仑样反应及具有 MAOI 活性的抗感染药物与食物引起的血压升高、5-HT 综合征的问题。结论 临床设计抗感染治疗方案时, 尤其是针对门诊患者, 应考虑患者的饮食结构对疗效的潜在影响, 通过即时医嘱告知患者应该尽量避开不适当的食物成分, 保证抗感染疗效, 减少不良相互作用的发生。

【关键词】 药物; 食物; 相互作用; 双硫仑反应; MAOI; 5-HT 综合征

【中图分类号】 R969.2; R978

【文献标识码】 B

药物相互作用是指某种药物作用时间或作用强度因此前或同时服用的其他药物 (或食物) 的影响而发生的可以量化的改变。发生相互作用的药物可以通过相同或不同的给药途径, 同时或先后给药产生^[1]。广义的药物相互作用可以包括药物-药物, 药物-食物, 草药-化学药物以及药物和疾病等方面的相互作用。食物对口服抗感染药物的体内处置过程有明显的影响, 是临床用药中不可忽视的因素。本文对抗感染药物与食物之间的相互作用的研究进展作一总结。

1 抗感染药物-食物相互作用机制

抗感染药物和食物的相互作用包括药效学和药动学方面, 总体来说, 药效学比较局限, 但比较明显, 容易掌握, 如双硫仑样反应; 药动学是主要的, 包括食物或者其中的某些成分通过影响口服抗感染药物的吸收、分布、代谢或者排泄, 影响了药物的生物利用度 (bioavailability, BA) 和体内药动学过程。大多数抗感染药物的吸收不受食物的影响, 但抗感染药物的疗效与药物血浆稳态浓度/最低抑菌浓度的比值、高于最低抑菌浓度 (MIC) 所

维持的时间及药物作用强度指数有关, 有些抗感染药物 (尤其是浓度依赖性的) 可因食物延缓其吸收, 即使不降低其生物利用度, 也能降低血药浓度峰值, 延长了达峰时间, 影响抗感染疗效, 甚至达不到药物的有效治疗浓度。

1.1 药效学方面

1.1.1 饮食中的组胺、酪胺、色氨酸与单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 胃肠道内的组胺主要经单胺氧化酶 (MAO) 和双胺氧化酶 (DAO) 代谢, 组胺具有扩张血管和增加血管壁通透性的作用, 可导致头痛、出汗、面红、腹泻、瘙痒和低血压; 酪胺主要通过 MAO 代谢, 因此当 MAOI 与含酪胺的食物合用, 循环系统中的酪胺难以代谢而蓄积, 酪胺从去甲肾上腺素贮存部位取代去甲肾上腺素, 而释放的去甲肾上腺素不能被 MAO 破坏, 故可导致血压剧升危及生命。奶酪富含组胺和酪胺, 红酒也含有大量的酪胺, 发酵或腐败的食物中酪胺的含量增高, 而鱼类特别是青花鱼、马哈鱼、沙丁鱼、马林鱼、竹荚鱼和竹刀鱼富含组胺。

抗感染药物异烟肼、呋喃唑酮和利奈唑胺都是

单胺氧化酶抑制剂。

异烟肼通过抑制 MAO 和 DAO, 可以与富含酪胺和组胺的食物产生明显的相互作用^[2]。Miki^[3]曾报道结核病的 8 位服用异烟肼的患者食用竹刀鱼酱后出现严重的组胺中毒反应, 其他没有服用异烟肼的患者食用后没有中毒, 而没有服用竹刀鱼酱的异烟肼治疗患者也没有中毒。

服用呋喃唑酮者饮酒后可发生全身瘙痒、剧烈头痛、恶心、心慌和气短。因酒中含有升压物质酪胺, 正常情况下, 酪胺在肠道及肝脏被 MAO 灭活。呋喃唑酮使 MAO 合成减慢, 停用呋喃唑酮后 2~20d 才能恢复, 为防止该不良相互作用发生, 停用呋喃唑酮后 2 周内应避免饮酒及含乙醇制剂。

利奈唑胺主要用于治疗耐万古霉素肠球菌 (VRE) 的感染, 研究发现利奈唑胺具有可逆的非选择性单胺氧化酶抑制活性^[4]。利奈唑胺临床 I 期试验中发生过 1 例正常受试者服用酪胺 100mg 引起严重的血压升高。Paul^[5]报道了两例利奈唑胺与抗抑郁和焦虑药物罗拉西泮、文拉法辛合用出现 5-HT 综合征的病例。Sarah 等^[6]报道舍曲林与利奈唑胺合用出现了 5-HT 综合征, 因此, 利奈唑胺应尽可能避免与富含色氨酸和酪氨酸的食物合用, 富含酪胺的食物见表 1。

1.1.2 双硫仑样反应 1948 年 Jacobsen 等发现, 橡胶硫化催化剂双硫仑 (disulfiram) 被人体微量吸收后, 再饮酒能引起面部潮红、头痛、腹痛、出汗、心悸、呼吸困难等症状, 称这种症状反应为双硫仑样反应。Raby 早在 1956 年利用双硫仑帮助嗜酒者戒酒。反应机制是双硫仑抑制体内乙醛脱氢酶的活性, 导致乙醇代谢物乙醛不能转化为乙酸, 当体内乙醛浓度升高时, 可与体内一些蛋白质、磷脂、核酸等呈共价键结合, 从而引起机体的多种不适反应。

临床上能够引起双硫仑样反应的药物包括: ①化学结构母核 7-氨基头孢烷酸 (7-ACA) 环的 3 位有甲硫四氢唑取代基 (MTT) 的头孢菌素, 理论上都可能引起双硫仑样反应, MTT 在中性溶液中水解

表 1 富含酪氨酸的饮食*

名称	含量 (μg/g)
啤酒	1.8~11.2 (mg/L)
红葡萄酒	1.22~8.64 (mg/L)
雪利酒	2.65~3.6 (mg/L)
鳄梨	23
香蕉浆	7
香蕉	65
鱼子酱	680
奶酪	10~2170
鸡肝	94~113
牛肝	0~274
橙汁	10
大豆酱油	0~663
西红柿	4.0
酸奶	0.2~4
酵母提取物	50~3000
红李子 r	6
烂青鱼	3030
各种香肠	39~534

* 节选自《Stockely's Drug Interaction》2002 版

成甲基四氮唑硫醇, 以硫酮式重排形成与双硫仑分子相似结构而抑制乙醛代谢, 产生双硫仑样反应。据报道能产生双硫仑反应的含 MTT 结构的头孢菌素有拉氧头孢、头孢孟多、头孢替坦、头孢甲肟、头孢哌酮、头孢米诺和头孢美唑, 其中以头孢哌酮最为多见。另外头孢唑啉、头孢呋苄、头孢曲松和头孢克洛没有 MTT 结构, 但仍有报道出现双硫仑样反应^[7]。②其他的抗感染药物还有异烟肼、硝咪唑类药物如甲硝唑 (抑制乙醛脱氢酶)、氯霉素、呋喃唑酮、呋喃妥因、磺胺、酮康唑^[8]和灰黄霉素。

文献报道, 有患者在应用头孢唑啉期间用酒精棉球消毒换药后也发生了双硫仑样反应^[9]。因此, 医务人员应提醒患者在用药期间至用药后 1~2 周内不得饮酒, 不得口服或静脉应用含乙醇的药物, 不得食用酒芯巧克力、饮料等, 甚至不能用酒精进行皮肤消毒或擦洗降温, 尤其是老年患者、心血管疾病患者。

1.1.3 抗感染药物影响了食物的营养或保健功能

酸奶以及其他肠道益生菌制剂应用越来越普

成不易被吸收的四环素-钙螯合物,使血药浓度降低,抗菌活性明显降低。

Spenard^[19]等进行的随机、三交叉试验显示,23位健康受试者服用单剂量的四环素,与空腹相比,食物能显著降低四环素生物利用度。

研究发现,即使含少量奶的茶和咖啡也会使四环素的生物利用度降低49%。多西环素较少受食物的影响,但是乳制品也可使其生物利用度降低30%。对于多西环素来说,由于常规的口服剂量达到的血药浓度远在敏感致病菌的MIC之上,因此食物对多西环素影响的临床意义不大。

2.4 大环内酯类

红霉素成盐、成酯或制成肠溶片均能提高其在酸性环境的稳定性而增加生物利用度。文献报道食物对红霉素制剂的影响不一致,但常规口服剂量的红霉素的血药浓度在MIC之上,因此,食物对其相互作用的临床意义不明显。同时红霉素类药物通常对胃肠道有刺激作用,因此更适合餐后服用,以减少不良反应。但红霉素肠溶片最好空腹服用,以防止由于食物对胃排空的影响而影响肠溶效果。阿齐霉素胶囊的吸收受食物的影响,但片剂和混悬剂不受食物的影响。研究未发现克拉霉素和罗红霉素与食物存在相互作用。Bhargava^[20]等对健康受试者的单剂量随机开放双交叉试验显示,泰利霉素的生物利用度也不受食物的影响。

2.5 喹诺酮类

肠内营养制剂中的铁、钙、镁和锌以及矿物质强化食物与部分氟喹诺酮类药物合用,能产生螯合作用,降低生物利用度,影响其抗菌效果。Amsden^[21]等研究了食物对左氧氟沙星吸收的影响:观察了16名健康受试者在空腹、钙强化橙汁、速食牛奶麦片的情况下对500mg左氧氟沙星生物利用度的影响,结果显示,与空腹状态(C_{\max} =100%)相比,进食状态都能减少药物的吸收速度(C_{\max} =79.2%~79.1%),因此建议氟喹诺酮类药物避免和矿物质合用。环丙沙星的生物利用度不受普通食物的影响,但奶制品可使其生物利用度降低30%~36%。

由于口服标准剂量环丙沙星的血药浓度仅仅略高于多数病原菌的MIC,这种相互作用容易造成治疗失败。

Allen等^[22]对21名受试者的开放4交叉试验显示,食物对吉米沙星的生物利用度没有明显的影响。Johnson等对23位健康男性3交叉(空腹、240mL脱脂奶和标准高脂早餐)试验,发现司帕沙星200mg单剂量的吸收速度和程度(T_{\max} 和AUC)不受脱脂奶或高脂早餐的影响。

2.6 抗分支杆菌药物

Peloquin等系统研究了食物和抗酸剂对异烟肼、乙胺丁醇、利福平和吡嗪酰胺的影响。

异烟肼300mg顿服,空腹时 C_{\max} 为 $(5.53 \pm 2.92) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $(1.02 \pm 1.10) \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(20.16 \pm 12.45) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,合用抗酸剂对上述参数没有明显影响,而FDA规定的高脂饮食能降低异烟肼 C_{\max} 51% $[(2.73 \pm 1.70) \mu\text{g/mL}]$,而 T_{\max} 几乎延长1倍 $[(1.93 \pm 1.61) \text{h}]$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 降低12% $[(17.72 \pm 10.32) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}]$ 。

乙胺丁醇25mg/kg顿服,空腹均值: C_{\max} 为 $(4.5 \pm 1.0) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $(2.5 \pm 0.9) \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(28.9 \pm 4.7) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,合用抗酸剂时 C_{\max} 为 $(3.3 \pm 0.5) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $(2.9 \pm 1.2) \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(27.5 \pm 5.9) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,而合用FDA规定的高脂饮食时乙胺丁醇 C_{\max} 为 $(3.8 \pm 0.8) \mu\text{g/mL}$,而 T_{\max} 为 $(3.2 \pm 1.3) \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(29.6 \pm 4.7) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,因此建议乙胺丁醇尽可能空腹服用。

利福平600mg顿服,空腹的均值: C_{\max} 为 $(10.54 \pm 3.18) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $(2.42 \pm 1.32) \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(57.15 \pm 13.41) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,合用抗酸剂不影响其药动学过程,而合用FDA规定的高脂饮食时利福平的 C_{\max} 为 $(7.27 \pm 2.29) \mu\text{g/mL}$ (下降大约36%), T_{\max} 为 $(4.43 \pm 1.09) \text{h}$,但是 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 仅仅下降6%,为 $(55.20 \pm 14.48) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,因此食物延长了药物的吸收过程,但是吸收总量没有明显的改变,考虑到利福平的抗菌效果,建议尽可能空腹服用,以达到足够的抗菌峰浓度。

对6名健康受试者的另一研究表明,利福平单剂量(10mg/kg)与标准早餐(由125g淀粉、10g脂肪、350g蔬菜组成)同服,结果与空腹给药比较,8h后AUC下降了26%,峰浓度下降了30%。故利福平一次空腹顿服450~600mg疗效较好。

吡嗪酰胺30mg/kg顿服;空腹均值: C_{\max} 为(53.4±10.4) $\mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为(1.43±1.06)h, $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 为(673±79.7) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,合用抗酸剂时 C_{\max} 为(55.6±9.0) $\mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为(1.43±1.23)h, $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 为(628±88.4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,而合用FDA规定的高脂饮食时,吡嗪酰胺的 C_{\max} 为(45.6±9.44) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, T_{\max} 为(3.09±1.74)h,但是 $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 为(687±116) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$,因此食物对药物的吸收过程没有明显的改变。

研究还发现,特殊情况下,食物中的某些成分可能对抗感染效果有影响。Perez-Guzman等^[23]研究发现,食物中的胆固醇含量与药物对结核杆菌的清除率有一定的联系:对墨西哥市三级医院2001年3月到2002年1月期间新诊断的肺结核患者随机分为高胆固醇饮食组(800mg/d)和正常饮食组(胆固醇250mg/d),所有患者都接受四联抗结核治疗(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇)。随机、对照和随访8周的试验,观察高胆固醇饮食对结核清除的影响,2周后通过痰培养观察两组的结核菌阴性比率,发现高胆固醇组(10人)为80%,而正常饮食组(11人)为9%($P=0.0019$);与正常饮食组相比,高胆固醇组的杆菌降低更快($P=0.0002$)。结果提示高胆固醇饮食能促进抗痨药物对结核杆菌的清除速率。

2.7 抗真菌药

伊曲康唑是弱碱性药物,在酸性环境中溶解度高,有利于吸收。食物能促进胃酸分泌,提高伊曲康唑的生物利用度31%~163%,临床治疗效果也显著提高;而伊曲康唑口服溶液(羟丙基- β -环糊精)空腹时吸收加强,食物可使其吸收减少28%~30%。文献报道食物对酮康唑的影响很不一致,研究未能证实食物能导致酮康唑治疗失败,但是胃酸缺乏者

(AIDS患者常见)严重影响伊曲康唑和酮康唑的吸收,需要通过口服酸性饮料或稀盐酸来增加药物吸收。灰黄霉素的生物利用度随食物中脂肪成分的增加而提高37%~120%,儿童饮用牛奶可使灰黄霉素的生物利用度升高9倍,而空腹则有可能导致治疗失败。Courtney等^[24]对20名健康受试者的随机开放试验考察食物对口服单剂量泊沙康唑生物利用度的影响,试验采用四交叉-泊沙康唑混悬液(200mg/5mL)分别在高脂食物、非脂早餐、空腹的情况下服用以及泊沙康唑片剂(200mg)伴高脂食物服用,结果发现,与片剂相比,泊沙康唑混悬液的生物利用度明显提高, $\text{AUC}_{0\rightarrow72\text{h}}$ 为137%(90%CI为119%,156%), C_{\max} 为123%(90%CI104%,146%),与空腹相比,高脂食物使 $\text{AUC}_{0\rightarrow72\text{h}}$ 和 C_{\max} 平均升高达4倍($\text{AUC}_{0\rightarrow72\text{h}}$ 90%CI343%,448%; C_{\max} 90%CI352%,493%)。与空腹相比,非脂早餐也能升高泊沙康唑的生物利用度($\text{AUC}_{0\rightarrow72\text{h}}$ 为264%; C_{\max} 为296%),因此建议泊沙康唑最好餐中或餐后服用。

2.8 抗病毒药

食物可使更昔洛韦的生物利用度提高20%~22%,由于更昔洛韦的生物利用度很低,这种促进作用可能产生明显的临床意义。食物也能使去羟肌苷的生物利用度减少41%~55%,存在治疗失败的危险;食物使扎西他宾的生物利用度减少14%,可能没有明显的临床意义;齐多夫定、拉米夫定和阿巴卡韦可因食物影响而导致吸收的延迟和延长,但可能没有临床意义。

食物可增加沙奎那韦的生物利用度,曾经有8名受试者空腹服用,有4人的血药浓度低于检测范围,导致治疗失败。由于明显的小肠代谢作用(CYP3A4酶),沙奎那韦口服生物利用度差,400mL葡萄柚汁能够使沙奎那韦的生物利用度升高2倍,但是不影响沙奎那韦的消除,对静脉给予的沙奎那韦的生物利用度没有明显影响。

2.9 其他

利奈唑胺是第一个新型的噁唑烷酮类抗生素,

具有优良的抗 G^+ 病菌活性。研究显示, 虽然空腹 C_{\max} 比高脂餐后的 C_{\max} 高 23%, 有显著性差异, 但两者的 $AUC_{0-\infty}$ 相同, 因此伴餐服用不影响药物的抗菌效果。

高脂饮食能够明显提高氯法齐明的生物利用度, 橙汁和铝镁抗酸药都能降低氯法齐明的生物利用度。

3 小结

总体来说, 大多数的抗感染药物和食物之间的相互作用轻微, 没有临床意义。但是个别药物的吸收受食物的影响比较大, 容易导致抗感染治疗失败或者导致药物吸收过多引起中毒, 临床应该提高警惕。药物和食物在药效学方面的相互作用比较直观, 但是也要注意常见的双硫仑样反应和 MAOI 与富含酪氨酸、色氨酸食物的合用问题, 避免造成患者的痛苦。葡萄柚汁的 CYP3A4 酶抑制作用和对 P-糖蛋白的抑制作用, 对其他抗感染药物的代谢和消除影响轻微, 但对于抗 HIV 药物, 特别是沙奎那韦和茚地那韦的代谢影响很大, 需要特别注意。口服抗酸药物对肠溶制剂的影响较大, 容易导致肠溶制剂在胃中崩解, 影响药物的吸收, 或者出现对胃的刺激。临床药师参与组成临床治疗团队, 是防止药物和食物不良相互作用, 提高患者药物治疗安全性的最佳途径, 特别对于门诊患者, 应该给予更多的相关知识教育。

【参考文献】

- [1] 刘治军, 傅得兴, 孙春华, 等. 体内药物相互作用研究进展. 药物不良反应杂志, 2006, 8 (1): 33-38
- [2] Kaneko T, Ishigatsubo Y. Isoniazid and food interactions: fish, cheese, and wine. Intern Med. 2005, 44 (11): 1120-1121
- [3] Miki M, Ishikawa T, Okayama H. An outbreak of histamine poisoning after ingestion of the ground saury paste in eight patients taking isoniazid in tuberculous ward. Intern Med, 2005, 44: 1133-1136
- [4] Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. Expert Rev Anti Infect Ther, 2004, 2 (1): 51-59
- [5] Paul H, Hector P, Annah A. Linezolid: MAOI Activity and Potential Drug Interactions. Psychosomatics, 2002, 43 (3): 248-249
- [6] Sarah L, Himabindu R, William W M, et al. Linezolid and Serotonin Syndrome. Psychosomatics, 2001, 42 (5): 432-434
- [7] 伦新强. 320 例药源性双硫仑反应的分析. 中南药学, 2006, 2 (3): 181-182
- [8] 张安年, 周玉梅. 临床常见非合理用药. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 506, 485, 531-532
- [9] 骆松梅, 吴昊俊, 夏青兰. 头孢哌酮引起戒酒硫样反应并致心绞痛 2 例. 中国现代应用药学, 2002, 19 (1): 77
- [10] 王君耀, 赵锋. 3 种微生态制剂与常用抗菌药物的相互作用. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (7): 419-420
- [11] Lei Zhang, John M. Strong, Wei Qiu, et al. Modified from Scientific Perspectives on Drug Transporters and Their Role in Drug Interactions. Mol Pharm, 2006, 3 (1), 62-69
- [12] Itagaki S, Kobayashi Y, Otsuka Y, et al. Food-drug interaction between ferulic acid and nateglinide involving the fluorescein/H⁺ cotransport system. J Agric Food Chem, 2005, 53: 2499-2502
- [13] Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, et al. Inhibition of P-glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. Pharm. Res, 2001, 18, 432-438
- [14] Tian R, Koyabu N, Takanaga H, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. Pharm. Res, 2002, 19, 802-809
- [15] Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. Acta Pharmacol-Sin, 2004, 25: 129-136
- [16] Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, et al. Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nicardipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. Eur. J. Clin. Pharmacol, 2000, 56, 643-649
- [17] Khan BA, Ahmed T, Karim S, et al. Comparative effect of different types of food on the bioavailability of cefaclor extended release tablet. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2004, 29 (2): 125-132
- [18] Karim S, Ahmed T, Monif T, et al. The effect of four different types of food on the bioavailability of cefaclor. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2003, 28 (3): 185-190
- [19] Spenard J, Aumais C, Massicotte J, et al. Effects of food and formulation on the relative bioavailability of bismuth biscalci-

- trate, metronidazole, and tetracycline given for *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 60 (4): 374-377
- [20] Bhargava V, Lenfant B, Perret C, et al. Lack of effect of food on the bioavailability of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34 (11): 823-826
- [21] Amsden CW, Whitaker AM, Johnson PW. Lack of bioequivalence of levofloxacin when coadministered with a mineral-fortified breakfast of juice and cereal. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43 (9): 990-995
- [22] Allen A, Bygate E, Clark D, et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16 (1): 45-50
- [23] Perez-Guzman C, Vargas MH, Quinonez F, et al. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest*, 2005, 127 (2): 643-651
- [24] Courtney R, Wexler D, Radwanski E, et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57 (2): 218-222

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0049-06

血脂调节药物治疗效果比较

现有的血脂调节药物有他汀类、贝特类、依折麦布和烟酸, 它们通过不同的机制发挥作用, 为医生提供了多途径治疗患者的机会。临床试验证明, 这些药物单用或联用可降低动脉粥样硬化疾病发生和发展的风险, 在一级预防和二级预防中均应使用。本篇将讨论调脂药物作用机制, 综述同一类调脂药物之间的服用剂量和药动学差别, 评估潜在的药物相互作用, 并回顾特定生理环境下支持使用某调脂药物的临床试验证据。

1 他汀类 (statins)

临床使用的他汀类调脂药物有: 洛伐他汀 (lovastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin) 及罗苏伐他汀 (rosuvastatin)。历史上曾将其分类为真菌代谢物 (即天然他汀类: 洛伐他汀、辛伐他汀) 和合成他汀类 (阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀以及罗苏伐他汀) 或者亲脂性他汀 (洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀) 和亲水性他汀 (普伐他汀、罗苏伐他汀), 其中西立伐他汀现已撤市。

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶是胆固醇合成的限速酶, 他汀类药物是

HMG-CoA 还原酶的抑制剂, 抑制胆固醇的合成, 使低密度脂蛋白 (LDL) 受体向上调节从而降低 LDL-C 水平, 是治疗异常脂血症以减少心血管危险的最常用药物。除调脂作用外, 据报道他汀类药物还具有抗氧化、抗炎、抗增殖、血管扩张、抗血栓形成和斑块稳定等作用。而所有的细胞都有甲羟戊酸盐途径, 都会受到他汀类药物治疗的影响。此途径除生成胆固醇外, 还有长醇 (dolichols), 在脂蛋白合成、辅酶 Q 及异戊烯化合物活动中起着主要作用, 所以他汀类的作用不只限于心血管系统治疗, 也有临床试验支持他汀广泛的基因多效性会影响治疗结果。

所有大型试验证实他汀类药物通过降低 LDL-C 水平降低冠心病 (CHD) 事件风险, 但是他汀类对甘油三酯 (TG) 及高密度脂蛋白 (HDL) 的作用也有助于降低 CHD 事件危险。临床试验 (如 4S、AF-CAPS/TEXCAPS) 证明急性冠脉事件与 ApoB (或 ApoB/ApoA1) 成正相关, 与 LDL 相比, ApoB 是急性冠脉事件更好的预测指标, 而 ApoB/ApoA1 则是急性冠脉事件最佳全面预测指标。ApoB 包含在 LDL、中间密度脂蛋白 (IDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中, 提示他汀类对甘油三酯 (包含 IDL 和 VLDL) 的