

他汀类药物与常见心血管药物的相互作用分析

李萍,王春燕

(中国人民解放军海军第九七一医院药剂科, 山东 青岛 266071)

摘要:目的 探讨他汀类药物与常见心血管药物的相互作用。方法 查阅相关文献,统计他汀类药物与其他调脂药物、钙离子拮抗剂、抗心律失常药物等常用心血管药物的相互作用。结果 经 CYP3A4 酶代谢的洛伐他汀、辛伐他汀及阿托伐他汀与心血管药物相互作用较多,但与洛伐他汀和辛伐他汀的相互作用较严重,与阿托伐他汀的相互作用很轻微;经 CYP2C9 酶代谢的氟伐他汀和少量经 CYP2C9 酶代谢的瑞舒伐他汀与心血管药物相互作用较少;不经 CYP 酶代谢的普伐他汀和极少量经 CYP2C9 酶代谢的匹伐他汀与心血管药物相互作用较罕见。结论 他汀类药物联用心血管药物时,应警惕可能发生的相互作用,应结合患者具体情况选择获益最大的药物。

关键词:他汀类药物;心血管药物;相互作用;药品不良反应;CYP3A4

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0082-03

Interaction Between Statins and Common Cardiovascular Drugs

Li Ping, WANG Chunyan

(Department of Pharmacy, The No. 971 Hospital of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract: Objective To investigate the interaction between statins and common cardiovascular drugs. **Methods** The relevant literature was reviewed, and the interaction between statins and other commonly used cardiovascular drugs such as lipid-regulating drugs, calcium antagonists and anti-arrhythmic drugs were summarized. **Results** Lovastatin, simvastatin and atorvastatin metabolized by CYP3A4 enzyme had more interaction with cardiovascular drugs, but the interaction with lovastatin and simvastatin was more severe, and the interaction with atorvastatin was mild. Fluvastatin metabolized by CYP2C9 enzyme and a small amount of rosuvastatin metabolized by CYP2C9 enzyme had less interaction with cardiovascular drugs, while pravastatin without CYP enzyme metabolism and a small amount of pitavastatin metabolized by CYP2C9 enzyme had rare interaction with cardiovascular drugs. **Conclusion** When statins are used in combination with cardiovascular drugs, we should be alert to the possible interaction and choose the most appropriate drugs according to the specific circumstances of patients.

Key words: statins; cardiovascular drugs; interaction; adverse drug reaction; CYP3A4

他汀类药物可降低动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者的发病率和死亡率^[1],广泛应用于心血管疾病的一级和二级预防,故与其他心血管药物联用的可能性很大,考虑其相互作用十分必要。本研究中查阅近年来国内外的相关文献,归纳总结他汀类药物与其他调脂药物、钙离子拮抗剂、抗心律失常药物等常用心血管药物的相互作用,为临床应用提供参考。

1 P450 酶和 P 糖蛋白

细胞色素 P-450(CYP450)酶系统和 P 糖蛋白(P-gp)是与他汀类药物相关的 2 个常见的药代动力学因素。CYP450 是一系列氧化酶,有些酶参与他汀类药物的代谢^[2],因此与抑制或诱导该酶的药物同时使用将会影响他汀类药物的代谢,而导致低密度脂蛋白过度降低和肌肉毒性增加。P-gp 属与膜相关的超家族转运蛋白^[3],其利用三磷酸腺苷(ATP)将底物泵到膜外,有些他汀类药物的代谢需要 P-gp 的参与。竞争性抑制 P-gp

是常见药物相互作用的原因。P-gp 的抑制作用在很大程度上取决于发生的部位,在胃肠道 P-gp 抑制结果会提高药物生物利用度,而在肝和肾组织 P-gp 抑制结果是减少药物的消除。其他参与他汀类药物吸收和代谢的转运蛋白还包括有机阴离子转运蛋白 1B1(OATP1B1)和抗乳腺癌外转运蛋白^[4],OATP1B1 参与药物在肝脏的代谢,抗乳腺癌外转运蛋白参与药物的外排,抑制这些酶可能会使他汀类药物的血药浓度升高。

2 他汀类药物与常用心血管药物的相互作用

2.1 其他调脂药物

复杂的血脂异常或是严重的高三酰甘油血症患者可能需要同时服用他汀类药物和贝特类药物,且 2 种药物都有肌毒性,若同时服用,该风险将增加 5.5 倍^[5]。美国食品药品监督管理局(FDA)不良事件报告系统显示,吉非罗齐肌毒性的发生率为 15.7 人/100 万人,而非诺贝特为 8.8 人/100 万人($OR = 1.78, P < 0.0001$),且吉非

罗齐横纹肌溶解的发生率为非诺贝特的10倍^[6],表明他汀类药物与吉非罗齐联用比与非诺贝特联用肌毒性要高很多。

吉非罗齐及其中间代谢产物-葡萄糖醛酸结合物是CYP3A4的底物,此葡萄糖醛酸产物还抑制他汀从肝脏代谢的其他酶,如有机阴离子转运蛋白OATP1B1/3, OATP2B1等^[7],由于转运蛋白OATP2的代谢需要CYP3A4酶,因此吉非罗齐可能抑制经CYP3A4酶代谢的他汀类药物,可使洛伐他汀和辛伐他汀的药时曲线下面积(AUC)增加2~3倍,但增加阿托伐他汀的AUC较轻微^[8]。普伐他汀亲水性比其他他汀类药物强且不易穿过细胞膜,依赖转运蛋白的吸收、分布和消除,不经CYP450酶代谢,肾清除20%。联合治疗使普伐他汀的浓度增加202%,且显著降低在肾脏的清除比例(从25 L/h降至14 L/h, $P < 0.0001$)^[9],说明吉非罗齐抑制了参与普伐他汀代谢的阴离子转运蛋白OATP1B1和肾小管分泌。OATP1B1和肾小管分泌等也参与了瑞舒伐他汀的代谢,吉非罗齐可使瑞舒伐他汀的血药浓度增加1.56~1.80倍,但对匹伐他汀的影响较小,可能是因为匹伐他汀经CYP2C9代谢的量极少^[10]。另外,未发现其与氟伐他汀存在明显相互作用。非诺贝特不抑制CYP3A4,而轻中度抑制CYP2C9,但迄今无关于与他汀类药物联用产生显著影响的报道^[11]。

可见,当他汀类药物和贝特类药物联用时,与吉非罗齐相比,非诺贝特为更好的选择;使用吉非罗齐,应避免与洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀联用;若必须联用阿托伐他汀、匹伐他汀或瑞舒伐他汀时,应使用低剂量,以降低风险。FDA指出,瑞舒伐他汀与吉非罗齐联用的每日剂量不得超过10 mg;氟伐他汀可与贝特类药物联用。此外,烟酸与他汀类药物联用的不良反应发生率均较低,可认为烟酸和他汀类药物联用在临床上无明显药物相互作用^[12-13]。

2.2 钙离子拮抗剂

非二氢吡啶类钙离子拮抗剂地尔硫革和维拉帕米是CYP3A4弱抑制剂,也是CYP3A4和P-gp的底物。其与他汀类药物联用可能导致他汀类药物的血药浓度升高,有研究显示地尔硫革使洛伐他汀的AUC增加3.6倍^[13],峰浓度C_{max}从 6 ± 2 ng/mL增加到 26 ± 9 ng/mL,使辛伐他汀的C_{max}增加3.6倍,AUC增加5倍,半衰期延长2.3倍。氨氯地平是CY3PA4的底物且抑制该酶,10 mg氨氯地平和80 mg辛伐他汀同时服用会使辛伐他汀的暴露量增加77%,而与80 mg阿托伐他汀同时服用却未增加^[14]。FDA指出,氨氯地平与辛伐他汀联用会

增加肌肉毒性风险,而与地尔硫革联用时最好选择不经CY3PA4代谢的他汀类药物。

因此,联用时应注意^[13]: 1)地尔硫革会增加洛伐他汀和辛伐他汀的暴露量,如果同时服用洛伐他汀的日剂量不得超过20 mg,辛伐他汀的日剂量不得超过10 mg;地尔硫革增加阿托伐他汀的暴露量比较轻微,可联用;2)维拉帕米会增加洛伐他汀和辛伐他汀的暴露量,获益大于风险时可考虑联用,同时服用洛伐他汀的日剂量不得超过40 mg,辛伐他汀的日剂量不得超过10 mg;3)氨氯地平会轻微地增加洛伐他汀和辛伐他汀的暴露量,FDA指出,如果同时服用洛伐他汀和辛伐他汀的日剂量不得超过20 mg;尚没有文献证明氨氯地平与阿托伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀及普伐他汀联用会有显著的相互作用,可以联用;4)他汀类药物中最好选择不经CYP3A4代谢的他汀类与地尔硫革或维拉帕米联用。

2.3 抗心律失常药物

胺碘酮已有50多年的使用历史,是临床常用抗心律失常药物,需经CYP3A4和CYP2C8代谢成去乙基胺碘酮,胺碘酮及其代谢产物是CYP3A4和P-gp底物,并轻中度抑制该酶,关于胺碘酮增加他汀的肌毒性的报道很多,尤其是经CYP3A4代谢的辛伐他汀。有药代动力学研究显示,辛伐他汀会使胺碘酮的C_{max}和AUC增加75%^[15],而对普伐他汀无明显改变。胺碘酮同时与辛伐他汀80 mg和20 mg相比,显著增加了肌病的发病率($RR = 8.8; 95\% CI 4.2 \sim 18.4$)^[16]。FDA指出,瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀及匹伐他汀与胺碘酮联用时不需要调整剂量,另外,阿托伐他汀也不需要调整。有研究表明,从CYP3A4代谢的辛伐他汀和洛伐他汀联用的相互作用较严重;与胺碘酮联用时辛伐他汀的日剂量不得超过20 mg,洛伐他汀日剂量不得超过40 mg。

地高辛临床常用于强心及控制房颤,其代谢并不依赖CYP450酶系。有研究指出,阿托伐他汀80 mg可使地高辛的C_{max}增加20%,AUC增加15%。而10 mg阿托伐他汀并无相互影响。他汀类药物中只有阿托伐他汀被报道与地高辛存在相互作用,其作用机制并未研究清楚,可能是因为二者竞争肠道P-gp的结果。

可见,所有他汀类药物可与胺碘酮联用,但洛伐他汀的日剂量不得超过40 mg,辛伐他汀的日剂量不得超过20 mg;如果临床需要,地高辛可与任何他汀类药物联用的,但高剂量的阿托伐他汀与地高辛联用时,需要严密监护;在严密监测肌肉毒性的情况下,洛伐他汀和辛伐他汀可使用更高的剂量,如果有患者已经稳定使用胺碘酮和洛伐他汀80 mg或辛伐他汀40 mg的组合而

未出现不良反应,则不必调整剂量^[13]。

2.4 抗凝药物

华法林是维生素 K 拮抗剂,是临床常用口服抗凝药物,对许多心血管疾病有重要意义。虽然华法林部分经 CYP2C9 代谢失活,而氟伐他汀和瑞舒伐他汀的代谢也需要 CYP2C9 的参与,但有关相互作用的报道很少,有的也很轻微,无临床意义。如果临床需要联用,但要在他们汀类药物起始使用和剂量调整时严密监测国际标准化比值(INR)。

2.5 抗血小板药物

替格瑞洛是口服抗血小板药物,主要经 CYP3A4 代谢,其次为 CYP3A5,替格瑞洛也是 P-gp 底物,体外试验表明,其为 CYP3A4 和 P-gp 的弱抑制剂,阿托伐他汀 80 mg 或辛伐他汀 80 mg 与替格瑞洛同时使用,结果显示阿托伐他汀的 C_{max} 上升 23%, AUC 增加 36%,但无统计学意义($P>0.05$),而辛伐他汀的 C_{max} 上升 81%, AUC 增加 56%^[16]。有研究显示,辛伐他汀的 C_{max} 和 AUC 会增加 2~3 倍,可能是替格瑞洛抑制了 CYP3A4。因此,建议洛伐他汀或辛伐他汀与替格瑞洛合用时,日剂量均不得超过 40 mg;替格瑞洛与氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀及普伐他汀同时服用不受限制。

3 小结

他汀类药物是国际上治疗高胆固醇血症的理想首选药物,与其他心血管药物同时使用的可能性非常大,其中不经 CYP 代谢的普伐他汀和极少量经 CYP2C9 酶代谢的匹伐他汀与心血管药物相互作用罕见。经 CYP2C9 酶代谢的氟伐他汀、瑞舒伐他汀与心血管药物相互作用较少。而经 CYP3A4 酶代谢的洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀与心血管药物相互作用较多,但现有文献表明,洛伐他汀和辛伐他汀的相互作用较严重,而与阿托伐他汀的相互作用很轻微。FDA 对他汀类药物日剂量的使用限制基本都是针对洛伐他汀和辛伐他汀,而对阿托伐他汀并无日剂量限制。总之,药物间的相互作用受多种因素影响,在选择他汀类药物时应结合患者具体情况选择其获益最大的药物,并同时加强药学监护。

参考文献:

- [1] 徐海燕,刘冬,王文刚,等. 他汀类药物与常见心血管药物相互作用的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1582 - 1584.
- [2] NEBERT DW, RUSSELL DW. Clinical importance of the cytochromes P450[J]. Lancet, 2002, 360: 1155 - 1162.
- [3] BOGMAN K, PEYER AK, KĪSTERS E, et al. HMG-CoA reduc-

tase inhibitors and P-glycoprotein modulation[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132: 1183 - 1192.

- [4] HUA WJ, HUA WX, FANG HJ. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30: e234 - e241.
- [5] GAIST D, RODRÍGUEZ LA, HUERTA C, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study[J]. Epidemiology, 2001, 12: 565 - 569.
- [6] ALSHEIKH - ALI AA, KUVIN JT, KARAS RH. Risk of adverse events with fibrates[J]. Am J Cardiol, 2004, 94: 935 - 938.
- [7] ELSBY R, HILGENDORF C, FENNER K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92: 584 - 598.
- [8] BACKMAN JT, KYRKLUND C, KIVIST KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil[J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 68: 122 - 129.
- [9] KYRKLUND C, BACKMAN JT, NEUVONEN M, et al. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73: 538 - 544.
- [10] BERGMAN E, MATSSON EM, HEDELAND M, et al. Effect of a single gemfibrozil dose on the pharmacokinetics of rosuvastatin in bile and plasma in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50: 1039 - 1049.
- [11] PRUEKSARITANONT T, TANG C, QIU Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30: 1280 - 1287.
- [12] AIM-HIGH INVESTIGATORS, BODEN WE, PROBSTFIELD JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24): 2255 - 2267.
- [13] MOUSA O, BRATER DC, SUNBLAD KJ, et al. The interaction of diltiazem with simvastatin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2000, 67(3): 267 - 274.
- [14] BOYD RA, STERN RH, WHITFIELD L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion[J]. J Clin Pharmacol, 2000, 40: 91 - 98.
- [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: 679 - 684.
- [16] TENG R, MITCHELL PD, BUTLER KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69: 477 - 487.

(收稿日期:2018-07-03)