

他汀类药物的相互作用

赵传琨(邹平县人民医院,山东 邹平 256200)

摘要:目的 介绍他汀类药物的相互作用,为临床合理用药提供参考。方法 依据近年来公开发表的相关文献,综合、分析他汀类药物的相互作用。结果 他汀类药物相互作用较多。结论 应掌握他汀类药物的相互作用,合理使用他汀类药物。

关键词:他汀类;胆固醇;降血脂;相互作用;不良反应

中图分类号:R972.6

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2006)08-0745-03

血脂异常是冠心病、缺血性脑卒中等动脉硬化性疾病的主要危险因素。自1994年以来,大量循证医学资料证实,调脂是防治冠心病等疾病的有效措施。2001年5月,美国发表的胆固醇教育计划(NECP)-成人治疗组第三次报告指南(ATPⅢ)和1997年3月我国发表的“血脂异常防止建议”均将他汀类药物列为治疗高胆固醇血症的首选药物^[1]。

笔者依据近年来公开发表的相关文献,综合、分析他汀类药物的相互作用,为临床合理用药提供参考。

胆固醇合成的抑制可以减少体内类固醇激素的分泌。但目前使用的五种他汀类药物均没有使肾上腺皮质激素、雄激素、雌激素等有明显改变。但在使用影响激素水平的药品时,应谨慎使用他汀类药物,因为他们有潜在的影响激素水平的危险^[2]。

他汀类与吉非贝齐联用可增加患肌病和横纹肌溶解症的危险性,已有死亡报道^[3]。

研究中还需要注意大剂量他汀类药物的不良反应。他

汀类可以剂量依赖性地影响肝功能和肌肉脂质代谢。同时需要注意合用代谢途径与他汀类药物相同的药物时可能增加其不良反应,尤其是贝特类降血脂药物、烟酸和环孢霉素^[4]。

胆固醇吸收抑制剂与他汀类降脂药合用可达到对胆固醇的体外吸收和体内合成的双重抑制作用。大量试验表明,考来维兰和依替麦布与他汀类药物合用具有相加的降血脂作用,默克和先灵-葆雅公司也已于2002年9月开始对依替麦布与辛伐他汀合用的Ⅲ期临床试验。但有报道指出,考来烯胺与考来替泊可干扰他汀类在肠道的吸收,导致他汀类药物的血浆浓度下降。

对于绝大多数高LDL患者而言,他汀类是一线降低LDL药物。然而,对于混合型高脂血症或对他汀类治疗无效的高LDL患者,临床推荐合用降血脂药物。尽管有文献报道他汀类与贝特类药物合用对严重或顽固性混合型高脂血症患者取得了显著的疗效,然而鉴于他汀类与贝特类降血脂药物合用时可显著增加肌病和横纹肌溶解的概率,其发生机制可能与贝特类药物降低了肝脏从门脉系统摄取他汀类的能力,导致循环血中他汀类药物浓度升高,增加了药物对横纹肌的毒性作用。鉴于此,烟酸与他汀类药物合用可能是更好的选择。2002年1月于美国首次上市的尼可他汀(nicostatin,烟酸加洛伐他汀)是Kos公司开发的一种复合降血脂产品,其不同于任何其他单一的降血脂药物,结合了他汀类药物优异的降LDL、烟酸较强的升HDL及两者都能够降低TG的双重优势,可显著改善总的脂肪状况。在对尼可他汀开展的涉及超过800名患者为期52周的多中心开放的Ⅲ期临床试验结果显示,烟酸与洛伐他汀合用时作用是相加的,结果HDL升高40%,LDL降低50%,TG降低40%,总体耐受性良好,主要不良反应是面红^[5]。

一般膳食使洛伐他汀的生物利用度(BA)增加50%,药效也随之增加;而降脂食谱中的纤维和水果则显著降低其吸收而导致治疗失败。食物使普伐他汀的BA降低31%,但无临床意义,而对阿托伐汀和氟伐他汀无影响。过量摄入葡萄柚汁使洛伐他汀、阿托伐汀及辛伐他汀的BA分别增加1400%,200%和1500%,从而导致药物蓄积并可发生不良反应^[6]。

1 洛伐他汀

大量饮酒病人在治疗前后更应定期进行肝功检查。约30%接受免疫抑制包括环孢霉素治疗的患者同时服用洛伐他汀在开始一年内发展成肌病,而同时并用吉非贝齐或烟酸者,肌病发生率分别为5%和2%。因此,洛伐他汀与环孢霉素或吉非贝齐合用应慎重。洛伐他汀与香豆素类抗凝药合用时,部分病人凝血时间延长,因此,如合用应监测凝血时间。本品与胆酸螯合物类药物如考来烯胺合用有协同作用^[7]。与红霉素合用时应慎用^[8]。

2 辛伐他汀

本品能中度提高香豆素类抗凝剂的抗凝效果。在成人早期应用抗血凝治疗及应用本品前,应时常检查凝血酶原时

间,藉此确定凝血酶原时间有没有显著改变。当服用香豆素类衍生物已有一个稳定的凝血酶原时间后,再推荐在固定期间内继续作凝血酶原时间的监察。如剂量有变动,应同样执行以上的程序。在未服用抗凝血剂的病人中,本品从未对出血或凝血酶原时间有影响。本品在大量饮酒的病人中应慎用^[8]。

本品与免疫抑制剂(如环孢霉素)、苯氧酸类降血脂药或降脂剂量的烟酸合用可导致肌病。罕见横纹肌溶解伴发急性肾病,故联合用药应注意。本品与考来烯胺有协同降CH作用^[7]。

值得注意的是辛伐他汀的药物相互作用,其不良反应在与其他药物并用时显著增加,后果也较严重。由于该药主要被CYP3A4代谢,故凡是此酶的抑制剂或诱导剂均能显著改变辛伐他汀的血药浓度,其结果不是不良反应的增加就是疗效降低。在并用药物中尤以大环内酯类抗生素、某些钙通道阻滞剂、唑类抗真菌药、环孢霉素以及葡萄柚汁和某些中药最为严重,如红霉素、维拉帕米可使辛伐他汀的血药浓度增加3倍,葡萄柚汁可使辛伐他汀C_{max}增加9倍,AUC增加16倍,使其代谢物辛伐他汀酸的C_{max}和AUC增加7倍。与其他调脂药并用,虽然增加了疗效但也会增加不良反应的发生,故必须慎用^[1]。

3 普伐他汀

在服用考来烯胺前1h或4h给本药或在服用考来替泊和标准膳食前1h给本药,其BA和治疗作用在临床上无明显下降;同时服用则BA下降40-50%。与氨替比林联合应用时,并不改变细胞色素P450系统对氨替比林的清除。因无诱导肝药酶作用,故不会与其他细胞色素P450系统代谢的药物(如苯妥英钠、奎尼丁)产生明显相互作用。与华发林合用,其稳态时BA参数不改变。本品不改变华发林与血浆蛋白的结合,较长期服用两药,对华发林抗凝不产生任何改变。与阿司匹林、制酸剂(服用本品前1h给予)、西咪替丁、吉非贝齐、烟酸或丙丁酚的相互作用研究显示,本品BA未见显著差异。服用制酸剂及西咪替丁后可改变本品血药浓度,但并不影响疗效。与利尿药、抗高血压药、洋地黄、ACE抑制剂、钙通道阻滞剂、β-阻断药或硝酸甘油等合用未见明显相互作用^[8]。与免疫抑制剂、环孢霉素、吉非贝齐及烟酸合用可引起肌肉痛、肌酸磷酸激酶(CPK)升高、血中及尿中肌红蛋白上升为特征并伴随急性肾功能恶化的横纹肌溶解症,应引起注意^[7]。

4 氟伐他汀

对大量饮酒者应注意不可解释的弥漫性肌痛、肌紧张/肌无力及CPK显著升高,严重肾衰者慎用。西咪替丁、雷尼替丁或奥美拉唑可提高本品的BA,但似无临床意义。在服用本品前服用利福平,可使本品BA减少50%。与考来烯胺合用可增加疗效^[7]。如与地高辛合用也使后者血药浓度升高,应注意调整地高辛剂量^[8]。考来烯胺可影响氟伐他汀的吸收,合用时应错开服药时间^[9]。

5 阿托伐汀

本品和红霉素都是细胞色素 P450-3A4 酶的抑制剂,二者合用可使后者血药浓度增加 40%。本品与环孢霉素、贝特类降脂药、烟酸、红霉素、唑类抗真菌药合用可增加肌病的危险,应加注意。本品可增加地高辛及口服避孕药的浓度。但与考来烯胺合用时则可使本品血浓降低。在治疗前和治疗过程中应做肝功检查^[7]。本品和华法林有相互作用^[9]。

参考文献

- [1] 孙忠实. 辛伐他汀的评价[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(9): 711.
- [2] 朱丹萌, 翟所迪. 他汀类的非降脂作用及其不良反应[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(12): 969.
- [3] 翟所迪, 方娟娟, 张弢. 高血压治疗药物处方分析及相互作用监测[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(1): 67.

- [4] 李海峰. 他汀类药物对多发性硬化的辅助治疗作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(2): 155.
- [5] 王海勇, 王林. 降血脂药物的研究发展[J]. 国外医学药学分册, 2004, 31(3): 162.
- [6] 李元敏. 食物与药物间的相互作用[J]. 国外医学药学分册, 2003, 30(2): 107.
- [7] 刘新民, 徐韬园, 张克义, 等. 实用临床治疗药典[M]. 第 1 版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2003, 225-229.
- [8] 张克义, 赵乃才. 临床药物不良反应大典[M]. 第 1 版. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001, 185-188.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 386-387.

收稿日期: 2005-06-30