



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323243

版权所有

网址：<http://www.yfyx.com/structure/index>

翻印必究

2021年6月

第12卷第3期

个体化药物治疗-心血管

系统药物

一、抗凝药物

1. 抗凝药物的分类及作用机制

抗凝药物是血栓防治的基石，主要包括华法林、肝素、低分子肝素及新型口服抗凝药（new oral anticoagulants, NOACs）。其中肝素和低分子肝素通过间接抑制IIa和Xa因子发挥作用，由于需要注射使用，不适宜患者长期使用；华法林作为维生素K拮抗剂，主要作用于II、IV、IX、X因子，但因为其个体差异较大、与多种药物和食物有相互作用，需要频繁监测凝血酶原时间（prothrombin time, PT），根据国际标准化比值（international normalized ratio, INR）调整剂量，给使用带来不便；而新型口服抗凝药靶点单一，疗效确切、安全性好、使用方便，主要包括Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和以达比加群酯为代表的IIa因子抑制剂，它们在某些领域有望成为维生素K拮抗剂或肝素的替代药物。

抗凝药物的作用机制是通过降低血中凝血因子水平或拮抗因子以阻止凝血效应放大，缓解高凝状态，避免纤维蛋白栓子形成，而抗凝治疗成功的关键在于有效抑制病理性凝血活化的同时还能维持机体生理性止血能力。在临床实践中，高龄、肝肾损害、低体重或肥胖、药物代谢基因多态性、联合用药等因素对药物动力学的影响都会影响抗凝治疗的有效性和安全性。

2. 抗凝药物的临床监测

通常新型口服抗凝药在临床固定剂量下治疗时，

不需进行药动学（pharmacokinetics, PK）或药效学（pharmacodynamics, PD）的常规实验室监测，但临床研究表明某些特殊人群如老年人、体重异常者、需要使用影响药物代谢酶的药物的人群、肾功能受损或反应不良者，药物监测也是有必要的。此外，使用新型直接口服抗凝剂治疗的患者在需要特殊干预或某些紧急情况下（如出血、急性中风、创伤、手术），需要评估其抗凝效果以指导后续的治疗时，也需要做监测。

3. 新型口服抗凝药的血药浓度监测

抗活化因子X活性实验（anti-FXa）可定量反映利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班的血药浓度，anti-FXa与上述药物在治疗范围内血药浓度呈线性相关。通过新型口服抗凝药的峰值和谷值浓度测定准确反映药物动力学的变化特征，为临床医生预测疗效和出血风险、调整药物剂量提供依据。目前在评估血药浓度的临床意义时，需结合PT、患者个体特征、联合用药情况与临床表现综合分析。

利伐沙班

【体内过程】

利伐沙班口服生物利用度高，在空腹和饱腹状态下，10mg片剂的生物利用度为80%-100%。利伐沙班吸收迅速，口服后血药浓度达峰时间为2-4h。空腹状态下，15mg和20mg片剂的口服生物利用度为66%，15mg和20mg片剂与食物同服生物利用度为100%。利伐沙班的血浆蛋白结合率为95%，表观分布容积约为50L。约2/3的药物经CYP3A4、CYP2J2和不依赖CYP机制进行代谢降解，经尿液和粪便排泄。其余约1/3以原形药物经尿液排泄。青年和老年人群的消除半衰期分别为5-9h和11-13h。

表1 抗凝药物治疗不同疾病推荐的治疗窗

药物名称	适应证	用法用量	谷值浓度 (ng/mL)	峰值浓度 (ng/mL)
利伐沙班	全髋关节置换术后 VTE 预防	10mg qd	1-38	91-196
	DVT 治疗 (持续治疗)	20mg qd	6-87	189-419
	AF 的脑卒中预防 (CLcr ≥ 50mL/min)	20mg qd	12-137	184-343
	AF 的脑卒中预防 (CLcr = 30-49mL/min)	15mg qd	18-136	178-313
	ACS 的二级预防	2.5mg bid	6-37	28-70
达比加群	NVAF 的卒中预防	150mg bid	61-143	117-275
	PE/VTE 的治疗		39-95	117-275
阿哌沙班	NVAF 的卒中预防	5mg bid	41-230	91-321
	PE/VTE 的治疗		22-177	59-302

注: VTE: 静脉血栓栓塞症; DVT: 深静脉血栓形成; AF: 房颤; ACS: 急性冠状动脉综合征; NVAF: 非瓣膜性房颤; PE: 肺栓塞

【治疗药物监测】

在重度肾损害 (肌酐清除率小于 30mL/min) 和中度肝损害 (Child-pugh B 级) 的肝硬化患者中, 利伐沙班的血药浓度显著升高, 进而导致出血风险升高, 需进行利伐沙班血药浓度监测。吡咯类抗真菌药物 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑) 或 HIV 蛋白酶抑制剂可升高利伐沙班血药浓度。CYP3A4 强诱导剂如苯妥英钠、卡马西平可降低利伐沙班血药浓度。利伐沙班与这些药物合用时需进行血药浓度监测, 治疗窗见表 1。

阿哌沙班

【体内过程】

阿哌沙班的口服生物利用度约为 50%, 口服后血药浓度达峰时间为 3-4h。血浆蛋白结合率约为 87%, 表观分布容积约为 21L。主要经 CYP3A5 代谢, 很少部分经 CYP1A2、2C8、2C9、2C19 和 2J2 代谢, 代谢产物无活性。原形阿哌沙班是人血浆中的主要药物相关成分。主要经肝脏排泄, 少部分经肾脏排泄, 消除半衰期约为 12h。

【治疗药物监测】

CYP3A4 的强抑制剂和 P 糖蛋白抑制剂包括酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和利托那韦可升高阿哌沙班的血药浓度, 阿哌沙班与这些药物合用时需进行治疗药物监测, 治疗窗见表 1。

达比加群酯

【体内过程】

达比加群酯为前体药物, 口服生物利用度低, 约为 3%-7%, 食物对药物吸收无显著影响, 口服后血药浓度达峰时间为 3h。血浆蛋白结合率为 35%, 分布容积为 60-70L。在体内经酯酶水解转化为达比加群, 代谢途径主要为与葡萄糖醛酸结合。约 80% 吸收的药物通过肾脏排泄, 约 20% 药物经肝脏排泄, 消除半衰期约为 12-17h。

【治疗药物监测】

肌酐清除率小于 50mL/min 患者的达比加群血药浓度升高, 因此肾功能不全的患者需进行血药浓度监测。达比加群与胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米、替格瑞洛、克拉霉素、红霉素、利福平、利托那韦、酮康唑、伊马替尼、阿霉素等药物存在显著的药物间相互作用。高龄患者和体重大于 120kg 或小于 60kg 的患者需进行剂量调整, 治疗窗见表 1。

二、抗血小板药物

1. 抗血小板药物的分类及作用机制

血小板在止血、血栓形成、动脉粥样硬化等过程中起到重要作用。抗血小板药物通过抑制血小板功能发挥作用, 是目前治疗血栓栓塞性疾病的主要药物。

根据作用机制的不同, 临床使用的抗血小板药物大致可分为五类: ①血小板膜蛋白受体拮抗药物 (代表药物: 阿西单抗和替罗非班); ②影响核苷酸系统药物 (代表药物: 西洛他唑); ③环核苷酸磷酸二酯酶抑制剂 (代表药物: 双嘧达莫); ④影响花生四烯酸系统药物 (代表药物: 阿司匹林); ⑤干扰二磷酸

腺苷介导的抗血小板药（代表药物：氯吡格雷、替格瑞洛）。

2. 抗血小板药物的个体化治疗

氯吡格雷

【体内过程】

吸收：前体药物，吸收迅速。

分布：药物及其主要循环代谢产物与人血浆蛋白呈可逆性结合（分别为98%和94%），在较大浓度范围内为非饱和状态。

代谢：肝脏代谢，主要产物为羧酸盐衍生物（血浆中占85%），无药理活性。经氧化可生成2-氧基-氯吡格雷，再水解为活性代谢产物（半衰期约为30min）。

排泄：人体口服¹⁴C标记的氯吡格雷以后，在5天内约50%由尿液排出，约46%由粪便排出。

【治疗药物监测】

监测指征：氯吡格雷为前药，经代谢转化为活性代谢产物后才能发挥抑制血小板聚集的作用。因此，在测定原型药物时，同时测定血液中的活性代谢产物才能真正反应其疗效。文献报道已有原型药物、活性代谢产物、非活性代谢产物血药浓度的LC-MS/MS检测方法。其中活性代谢产物需在采集血样后立即进行衍生化保护，再进行测定。

治疗窗：现对氯吡格雷及其活性代谢产物的血药浓度监测仍在研究中，有文献报道建议监测氯吡格雷血浆药物谷浓度，参考范围：1-6ng/mL。现临床主要以监测氯吡格雷基因型及血小板功能对其疗效进行评价。

替格瑞洛

【体内过程】

吸收：吸收迅速，绝对生物利用度为36%，达峰时间为1.5h，主要活性代谢物-去羟乙氧基替格瑞洛的达峰时间为2.5h。

分布：稳态分布容积为88L，血浆蛋白结合率高于99%。

代谢：原药主要经CYP3A4代谢，平均半衰期约为7h，活性代谢产物的全身暴露量为本药的30%-40%，平均半衰期约为9h。

排泄：放射性核素标记的药物，平均回收率为84%（粪便58%，尿液26%）。活性代谢产物主要随胆汁排泄。

【治疗药物监测】

监测指征：替格瑞洛安全性高，常规不建议监测血药浓度。必要时，可根据临床治疗需要进行监测，如量效不达预期时。

治疗窗：建议监测血浆药物峰浓度，参考范围：600-700μg/ml。

双嘧达莫

【体内过程】

吸收：口服后吸收迅速，血药浓度波动较大，普通制剂难以维持较稳定的有效抑制血小板聚集的血药浓度。

分布：血浆蛋白结合率为97%-99%，少量药物可透过胎盘屏障，可分布于乳汁中。

代谢：在肝内与葡糖醛酸结合后排入胆汁，进入小肠后可重新吸收入血，作用时间持较持久，半衰期2-3h。

排泄：尿中排泄量较少。药-时曲线呈现双峰现象，药动学参数变异大。

【治疗药物监测】

监测指征：药物治疗窗较窄，血药峰浓度低于0.5μg/mL没有抗血小板聚集效应，高于2.5μg/mL即可发生不良反应。

治疗窗：监测血浆药物峰浓度，参考范围：1-2.5μg/mL。

三、调血脂药物的个体化治疗

1. 调血脂药物的作用机制

3-羟基-3-甲戊二酸单酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶。HMG-CoA抑制剂可抑制肝脏合成胆固醇，使胆固醇含量降低。他汀类药物是常见的HMG-CoA抑制剂，临床常用的药物有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀等。

临床调血脂治疗中需要对他汀类药物的治疗强度进行优化，同时存在低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）达标率低以及严重不良反应等问题，共同制约该类药物的临床应用。目前，以肝毒性和肌肉毒性为代表的不良反应限制他汀类药物的使用，及治疗剂量影响他汀类药物的有效率和LDL-C达标率。他汀类药物需长期用药，用药过程中可能存在多种药物联用。他汀类药物主要经肝脏代谢，联合使用的药物中具有抑制CYP450酶作用或对转运体的转运功能存在抑制性作

用的药物,使他汀类药物的体内暴露量增加,容易导致他汀相关不良反应的发生。

他汀类药物的代谢与药效存在较大个体差异,这主要与患者基因多态性有一定的关系。SLCO1B1基因突变对阿托伐他汀、瑞舒伐他汀的体内暴露量均有显著影响。SLCO1B1基因突变患者,转运体OATP1B1的转运活性降低,他汀类药物转运吸收进入肝细胞的量减少,血药浓度增加,发生肌病不良反应的风险增加。载脂蛋白E(AOPE)主要在肝脏和脑组织中合成,为极低密度脂蛋白、乳糜微粒、HDL-C的组成成分,也是外周组织中LDL-C受体的主要配体。AOPE基因突变的患者,对他汀类药物的敏感性较好,降低LDL-C的效果强。因此,使用他汀类药物时还需要监测SLCO1B1和AOPE基因。

2. 调血脂药物的个体化治疗

阿托伐他汀

【体内过程】

吸收:主要采用口服的给药方式,存在肝脏首过效应,阿托伐他汀口服生物利用度低,约为12%-14%。其血药峰浓度(C_{max})、血药浓度时间-曲线下面积(AUC)与给药剂量存在线性关系。

分布:阿托伐他汀在体内达峰时间较快,一般为1-2h,其血浆蛋白结合率为95%。阿托伐他汀为亲脂性药物,其在各个组织中都有广泛的分布,表观分布容积约为380L,较瑞舒伐他汀亲脂性更高。阿托伐他汀在体内主要通过被动扩散进入肝细胞,而转运体介导的主动转运也参与阿托伐他汀的体内转运过程,OATP1B1、BCRP等转运体的基因多态性对于患者体内阿托伐他汀的分布均有一定影响。

代谢:阿托伐他汀在体内主要经CYP3A4酶代谢,生成其活性代谢物2-羟基阿托伐他汀、4-羟基阿托伐他汀及非活性内酯型代谢物阿托伐他汀内酯、2-羟基阿托伐他汀、4-羟基阿托伐他汀。阿托伐他汀两种活性代谢物的药理活性与阿托伐他汀的原型药物相当,2-羟基阿托伐他汀在体内的暴露量略大于原型,阿托伐他汀70%的调脂疗效由其活性代谢物提供。阿托伐他汀及其活性代谢物的药效基团3,5-二羟基庚酸在体内缩合转化成内酯基团,生成无调脂活性的内酯型代谢物。内酯型代谢物极性较原型药物阿托伐他汀酸更小,更容易扩散至组织中,且其肌肉毒性显著高于阿托伐他汀的羟基酸形式代谢物。阿托伐他汀内酯型代谢物在体内的暴露量与肌肉疾病的风险

显著相关。

排泄:阿托伐他汀及其代谢物主要通过胆汁经粪便途径消除,肾脏排泄对阿托伐他汀的清除率低于1%。

【治疗药物监测】

监测指征:阿托伐他汀70%的调脂疗效由其活性代谢物提供,同时监测阿托伐他汀及其活性代谢物能够更好地反应阿托伐他汀的调脂疗效。FDA指导原则明确要求阿托伐他汀仿制药生物等效性研究中需同时报告阿托伐他汀、2-羟基阿托伐他汀、4-羟基阿托伐他汀药动学特征。

治疗窗:同时监测阿托伐他汀、2-羟基阿托伐他汀、4-羟基阿托伐他汀。监测血浆药物谷浓度,阿托伐他汀的参考范围:1.0-19.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

瑞舒伐他汀

【体内过程】

吸收:通过口服方式给药,存在广泛的肝脏首过效应,瑞舒伐他汀的口服生物利用度为20%。

分布:瑞舒伐他汀口服给药的达峰时间较慢,约为3-5h。其血浆蛋白结合率约为88%,表观分布容积为134L。瑞舒伐他汀的亲水性较强,其通过主动转运和被动扩散进入肝细胞,其中主动转运为瑞舒伐他汀进入肝细胞的主要方式,因其具有肝靶向性,瑞舒伐他汀在肝脏中药物浓度最高,其次是在肾脏和心脏组织中。瑞舒伐他汀主要通过表达在各个组织中的转运蛋白进行转运和处置,其分布与代谢特征和在肝脏基底外侧膜上特异性表达的OATP1B1及参与胆汁排泄BCRP和MDR1等转运蛋白密切相关。

代谢:瑞舒伐他汀在体内主要以其原型药物瑞舒伐他汀酸的形式排泄,仅10%经肝药酶CYP2C9途径代谢,生成活性代谢产物N-去甲基瑞舒伐他汀。N-去甲基瑞舒伐他汀药理活性仅为其原型药物的20%-50%,其体内暴露量低于瑞舒伐他汀。瑞舒伐他汀的体内调脂疗效主要由其原型药物发挥作用。

排泄:瑞舒伐他汀口服给药后,90%瑞舒伐他汀及其代谢产物通过胆汁经粪便途径消除,其余10%经肾排泄通过尿液消除。

【治疗药物监测】

治疗窗:由于瑞舒伐他汀的体内调脂疗效主要由其原型药物发挥作用,因而仅监测瑞舒伐他汀血药浓度即可。瑞舒伐他汀治疗窗较窄,临床常监测血浆药物谷浓度,参考范围:0.3-6.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。