

核准日期：2008年05月29日

修改日期：2008年08月21日; 2009年11月2日; 2011年04月12日; 2011年09月19日

氨氯地平阿托伐他汀钙片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：氨氯地平阿托伐他汀钙片

英文名称：Amlodipine Besylate and Atorvastatin Calcium Tablets

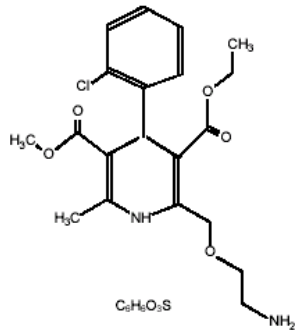
汉语拼音：Anlüdiping Atuofatating Gai Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为苯磺酸氨氯地平和阿托伐他汀钙。

苯磺酸氨氯地平的化学名称：3-乙基-5-甲基-2-(2-氨基乙氧甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸酯苯磺酸盐

化学结构式：

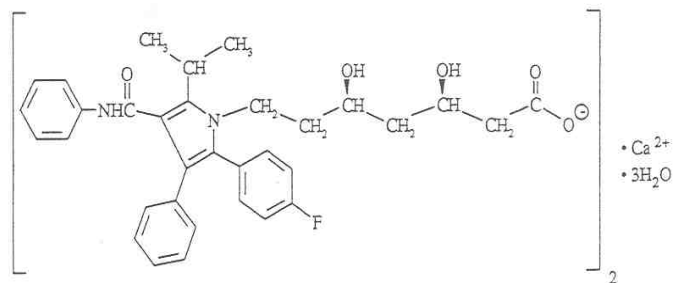


分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₅O₃S

分子量：567.1

阿托伐他汀钙的化学名称：[R-(R*,R*)]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯胺基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)三水合物

化学结构式：



分子式: $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$

分子量: 1209.42

【性状】

本品为白色薄膜衣片。

【适应症】

多达一® (氨氯地平和阿托伐他汀) 适用于需氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗的患者。

氨氯地平

1、高血压

氨氯地平适用于高血压的治疗。可单独应用或与其它抗高血压药物联合应用。

2、冠心病 (CAD)

慢性稳定性心绞痛

氨氯地平适用于慢性稳定性心绞痛的对症治疗。可单独应用或与其它抗心绞痛药物联合应用。

血管痉挛性心绞痛 (Prinzmetal's 或 变异型心绞痛)

氨氯地平适用于确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治疗。可单独应用也可与其它抗心绞痛药物联合应用。

经血管造影证实的冠心病

近期经血管造影证实为冠心病, 但射血分数 $\geq 40\%$ 且无心衰的患者, 氨氯地平可减少因心绞痛住院的风险以及降低冠状动脉重建术的风险。

和

阿托伐他汀

1、高胆固醇血症

原发性高胆固醇血症患者, 包括家族性高胆固醇血症(杂合子型)或混合性高脂血症(相当于Fredrickson 分类法的 IIa 和 IIb 型)患者, 如果饮食治疗和其它非药物治疗疗效不满意, 应用本

品可治疗其总胆固醇升高、低密度脂蛋白胆固醇升高、载脂蛋白 B 升高和甘油三酯升高。

在纯合子家族性高胆固醇血症患者，阿托伐他汀钙可与其它降脂疗法(如 LDL 血浆透析法)合用或单独使用（当无其它治疗手段时），以降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。

2、冠心病：

冠心病或冠心病等危症（如：糖尿病，症状性动脉粥样硬化性疾病等）合并高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者，本品适用于：降低非致死性心肌梗死的风险、降低致死性和非致死性卒中的风险、降低血管重建术的风险、降低因充血性心力衰竭而住院的风险、降低心绞痛的风险。

【规格】

- （1）5mg/10 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）；
- （2）5mg/20 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）；
- （3）5mg/40mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）。

【用法用量】

在使用本品治疗高血压或心绞痛合并高脂血症时，必须考虑到治疗剂量的个体化，根据患者对于每一种成分的治疗效果和耐受性而相应调整。

氨氯地平（高血压或心绞痛）

成人：通常氨氯地平治疗高血压的起始剂量为 5mg，每日一次，最大剂量为 10mg，每日一次。身材小，虚弱、老年、或伴肝功能不全患者，起始剂量为 2.5mg，每日一次；此剂量也可作为氨氯地平联合其它抗高血压药物治疗的剂量。

剂量调整应根据患者个体反应进行。一般来说应在 7-14 天后，以便医生能够针对患者对每个剂量的反应做出评估。如临床需要，在对患者进行严密监测的情况下，也可以快速地进行剂量调整。

治疗慢性稳定性或血管痉挛性心绞痛的推荐剂量是 5-10 mg，每日一次，老年及肝功能不全的患者建议使用较低剂量治疗，大多数人的有效剂量为 10mg，每日一次。剂量与副反应见【不良反应】章节。

治疗冠心病的推荐剂量为 5-10 mg，每日一次。临床研究中，大多数的患者需要 10mg，每日一次的剂量（见【临床试验】）。

儿童：年龄 6-17 岁的儿童患者，治疗高血压的推荐口服剂量为 2.5mg 至 5mg，每日一次。在儿童患者中尚未有 5mg 以上剂量的研究（见【临床试验】）。

阿托伐他汀(高脂血症)

常用的起始剂量为 10 mg 每日一次。剂量调整时间间隔应为 4 周或更长。本品最大剂量为 80 mg 每日一次。阿托伐他汀每日用量可在一天内的任何时间一次服用，并不受进餐影响。

对于心血管事件的低危患者治疗目标是 LDL-C<4.14 mmol/L (或<160 mg/dL) 和总胆固醇<6.22 mmol/L (或<240 mg/dL)，中危患者治疗目标是 LDL-C<3.37 mmol/L (或<130 mg/dL) 和总胆固醇<5.18 mmol/L (或<200 mg/dL)，高危患者治疗目标是 LDL-C<2.59 mmol/L (或<100 mg/dL) 和总胆固醇<4.14 mmol/L (或<160 mg/dL)，极高危患者治疗目标是 LDL-C<2.07 mmol/L (或<80 mg/dL) 和总胆固醇<3.11 mmol/L (或<120 mg/dL)。

摘自中华心血管病杂志 2007 年第 35 卷第 5 期 390~413 页“中国成人血脂异常防治指南”。

原发性高胆固醇血症和混合性高脂血症的治疗

大多数患者服用阿托伐他汀钙 10 mg 每日一次，其血脂水平可得到控制。治疗 2 周内可见明显疗效，治疗 4 周内可见最大疗效。长期治疗可维持疗效。

杂合子型家族性高胆固醇血症的治疗

患者初始剂量应为 10 mg/日。应遵循剂量的个体化原则以每 4 周为间隔逐步调整剂量至 40 mg/日。如果仍然未达到满意疗效，可选择将剂量调整至最大剂量 80 mg/日或以 40 mg 每日一次本品配用胆酸螯合剂治疗。

纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗

在一项由 64 例患者参加的慈善性用药研究中，其中 46 例患者有确认的 LDL 受体信息。这 46 例患者的 LDL-C 平均下降 21%。本品的剂量可增至 80 mg/日。

对于纯合子型家族性高胆固醇血症患者，本品的推荐剂量是 10~80 mg/日。阿托伐他汀钙应作为其它降脂治疗措施（如 LDL 血浆透析法）的辅助治疗。或当无这些治疗条件时，本品可单独使用。

肾功能不全患者用药剂量

肾脏疾病既不会对本品的血浆浓度产生影响，也不会对其降脂效果产生影响，所以无需调整剂量。

多达一®

本品的使用与它的两种组成成分的单独使用作用相当，可以相互替换。可给予患者等同于本品剂量的药物，或者为增加抗心绞痛、降血压或降脂作用，也可在使用本品基础上加用氨氯地平或阿托伐他汀或两者同时加量。

本品可用于已经使用阿托伐他汀或氨氯地平其中一种药物而需要增加另一种药物治疗的患

者。由于对一种适应症为起始治疗，对另一适应症为维持治疗，因此应根据正在使用成分的维持量和所加用的单药成分的推荐起始量，选择本品的剂量。

本品可用于高血压或心绞痛伴有高脂血症的患者的初始治疗。推荐的起始剂量应该根据每一种单药治疗的推荐剂量进行适当组合。本品中氨氯地平成分的最大剂量可达 10mg，每日 1 次，阿托伐他汀成分的最大剂量可达 80mg，每日 1 次。

阿托伐他汀和氨氯地平的用法与用量详细信息参照以上部分。

【不良反应】

多达一®

本品（氨氯地平阿托伐他汀钙）的安全性在一项入选了 1092 例高血压合并高脂血症患者的双盲、安慰剂对照研究中得到评估。本品在治疗中有良好的耐受性。对大多数患者，不良反应为轻到中度。在本品的临床研究中，未见与该复方制剂相关的特殊不良反应。不良反应的性质、程度和发生频率同氨氯地平和阿托伐他汀已有的报告相似。

以下信息来源于氨氯地平和阿托伐他汀的临床使用经验。

本品中的氨氯地平成分

氨氯地平的安全性在美国等国外的临床研究中已被证实，涉及患者超过 11000 名。总体而言，患者对于使用氨氯地平每日剂量达 10mg 有较好的耐受性。氨氯地平治疗过程中的不良反应，更多的是轻度或中度的报道。临床对照研究直接将氨氯地平 10mg (N=1730) 与安慰剂 (N=1250) 进行对比。氨氯地平组由于不良反应而被要求停药的仅有 1.5%，对比安慰剂组（约 1%）没有显著性的差别。常见的副作用为头痛和水肿。与剂量相关的副作用发生率 (%) 如下：

不良事件	2.5 mg (N=275)	5.0 mg (N=296)	10.0 mg (N=268)	安慰剂 (N=520)
水肿	1.8	3.0	10.8	0.6
头晕	1.1	3.4	3.4	1.5
潮红	0.7	1.4	2.6	0.0
心悸	0.7	1.4	4.5	0.6

其它不良反应中与剂量相关性不确定，但是在安慰剂对照研究中发生率超过 1%的包括：

安慰剂对照研究

不良事件	氨氯地平 (%) (N=1730)	安慰剂 (%) (N=1250)
------	----------------------	---------------------

头痛	7.3	7.8
疲劳	4.5	2.8
恶心	2.9	1.9
腹痛	1.6	0.3
嗜睡	1.4	0.6

个别不良反应显示与药物和剂量相关，且女性应用氨氯地平的不良反应发生率比男性多的显示如下：

不良事件	氨氯地平		安慰剂	
	男性% (N=1218)	女性% (N=512)	男性% (N=914)	女性% (N=336)
水肿	5.6	14.6	1.4	5.1
潮红	1.5	4.5	0.3	0.9
心悸	1.4	3.3	0.9	0.9
嗜睡	1.3	1.6	0.8	0.3

在临床对照研究、开放式研究或上市后应用中，患者下列事件的发生率 $\leq 1\%$ 但是 $>0.1\%$ ，其相关性尚不确定，在此列出以提醒医生关注：

心血管系统：心律失常（包括室性心动过速以及心房颤动），心动过缓，胸痛，低血压，外周缺血，晕厥，心动过速，体位性头晕，体位性低血压，血管炎。

中枢及外周神经系统：感觉减退，周围神经病变，感觉异常，震颤，眩晕。

胃肠系统：厌食，便秘，消化不良**，吞咽困难，腹泻，胃肠胀气，胰腺炎，呕吐，牙龈增生。

全身：变态反应，乏力**，背痛，潮热，不适，疼痛，寒战，体重增加，体重下降。

肌骨骼系统：关节痛，关节病，肌肉痛性痉挛**，肌痛。

精神病学：性功能障碍（男性**和女性），失眠，神经质，抑郁，异常梦境，焦虑，人格解体。

呼吸系统：呼吸困难**，鼻衄。

皮肤及附属物：血管性水肿，多形性红斑，瘙痒**，皮疹**，红斑疹，斑丘疹。

** 在安慰剂对照研究中，这些事件的发生率小于 1%，但是在所有大剂量的研究中，这些副反应的发生率在 1%至 2%。

特殊感觉：视觉异常，结膜炎，复视，眼痛，耳鸣。

泌尿系统：尿频，排尿异常，夜尿。

自主神经系统：口干，多汗

营养代谢：高血糖，口渴

造血系统：白细胞减少，紫癜，血小板减少

下列事件发生率 $\leq 0.1\%$ ：心衰，心律不齐，早搏，肤色改变，荨麻疹，皮肤干燥，脱发，皮炎，肌肉无力，肌肉收缩，共济失调，肌张力增强，偏头痛，皮肤湿冷，情感淡漠，激越，健忘，胃炎，食欲增加，稀便，咳嗽，鼻炎，排尿困难，多尿，嗅觉异常，味觉异常，视调解异常以及干眼症。

其它偶发的不良反应很难与合用药物的作用或并发疾病相区分，像心肌梗死或心绞痛。

常规实验室检查数据在氨氯地平治疗中并没有临床显著性的变化。血钾，血糖，甘油三酯，总胆固醇，HDL 胆固醇，尿酸，尿素氮或肌酐均没有临床相关变化。

在 CAMELOT 及 PREVENT 研究中（见【**临床试验**】），其不良反应与前面报告的相似（见上）。外周水肿是最常见的不良事件。下面原因不明的上市后事件罕有报道：男性乳房增大。在上市后应用中，有报道由于使用氨氯地平导致患者黄疸与肝酶明显增高（很可能由于胆汁淤积或肝炎）而需要住院治疗。

在以下患者中使用氨氯地平是安全的：慢性阻塞性肺病，代偿良好的充血性心力衰竭，冠心病，外周血管性疾病，糖尿病以及血脂异常。

本品中的阿托伐他汀成分：

下列严重不良反应在本说明书其它部分另有详细描述：

横纹肌溶解与肌病（见【**注意事项**】警告项下的“骨骼肌”）

肝酶异常（见【**注意事项**】警告项下的“肝功能异常”）

临床不良反应

临床试验实施过程中受试者病情复杂，因此两种不同药物在临床研究中获得的不良反应发生率不能直接进行比较，同时可能不能反映临床实践中不良反应的发生率。

立普妥安慰剂对照临床试验共纳入 16066 名患者（立普妥 n=8755，安慰剂 n=7311，年龄从 10 岁到 93 岁，39%为女性；91%为高加索白人，3%为黑人，2%为亚洲人，4%为其他人种），中位治疗期为 53 周；在不考虑因果关系的情况下，立普妥组和安慰剂组分别有 9.7%和 9.5%患者因不良反应停药。导致患者停药且立普妥组发生率高于安慰剂组最常见的 5 种不良反应分别是：肌痛（0.7%），腹泻（0.5%），恶心（0.4%），ALT 升高（0.4%）和肝酶升高（0.4%）。

在不考虑因果关系的情况下，立普妥安慰剂对照试验（n=8755）中最常见（ $\geq 2\%$ ）且发生率高

于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%），关节痛（6.9%），腹泻（6.8%），四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。

表1 总结了17项安慰剂对照试验中8755名接受立普妥治疗的患者发生率≥2%且高于安慰剂组的不良反应（不考虑因果关系）。

表 1. 发生率≥2%且立普妥组高于安慰剂组的临床不良反应（不考虑因果关系，%）						
不良反应*	所有剂量 N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	安慰剂 N=7311
鼻咽炎	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
关节痛	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
腹泻	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
四肢痛	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
泌尿道感染	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
消化不良	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
恶心	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
骨骼肌痛	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
肌肉痉挛	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
肌痛	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
失眠	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
咽喉痛	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

* 任何剂量发生率≥2%且高于安慰剂组

在安慰剂对照研究中报告的其它不良反应包括：

全身：身体不适，发热；

消化系统：腹部不适，嗝气，胃肠胀气，肝炎，胆汁淤积；

肌肉骨骼系统：骨骼肌痛，肌肉疲劳，颈痛，关节肿胀；

营养和代谢系统：转氨酶升高，肝功能检查异常，血碱性磷酸酶升高，肌酸磷酸激酶升高，高血糖；

神经系统：梦魇；

呼吸系统：鼻衄；

皮肤及附属物：荨麻疹；

特殊感觉：视物模糊，耳鸣

泌尿生殖系统：尿白细胞阳性

盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究(ASCOT)Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)

ASCOT 研究(参见【**临床试验**】，**阿托伐他汀的临床研究**) 中包括 10305 名参与者（年龄范围 40-80 岁，19%女性；94.6%高加索白人，2.6%非洲人，1.5%南亚人，1.3%混合人种或其他人种），分别给予阿托伐他汀每日 10mg (N=5168) 或者安慰剂 (N=5137) 治疗。在中位值随访 3.3 年期间，阿托伐他汀治疗组的安全性和耐受性与安慰剂组是相当的。

阿托伐他汀糖尿病协作研究 (CARDS)

在 CARDS 研究中(见【**临床试验**】，**阿托伐他汀的临床研究**)，共入选了 2838 名患有 II 型糖尿病的受试者（年龄范围 39-77 岁，32%女性；94.3%高加索白人，2.4%南亚人，2.3%加勒比黑人，1.0%其他人种），他们均接受阿托伐他汀(立普妥)每天 10 mg (n=1428) 或安慰剂 (n=1410) 治疗，在中位值为 3.9 年的随访期间，治疗组间整体的不良事件或严重不良事件的发生频率无差异，也没有横纹肌溶解的报告。

治疗新目标研究(TNT)

TNT研究 (见【**临床试验**】)涉及了10001名有临床证据的冠心病患者（年龄范围29-78岁，19%女性；94.1%高加索白人，2.9%黑人，1.0%亚洲人，2.0%其他人种），每日接受阿托伐他汀 10 mg (n=5006) 或80 mg (n=4995) 治疗，在随访中位值年限为4.9 年期间，与低剂量组相比，高剂量组严重不良事件和因不良事件而中断治疗者较多（高剂量组分别为92, 1.8%; 497, 9.9%，低剂量组分别为69, 1.4%; 404, 8.1%）。阿托伐他汀80 mg 治疗组有62例 (1.3%)发生转氨酶持续升高(在4-10天内2次超过正常上限 3 倍以上)，而阿托伐他汀10 mg组有9例 (0.2%)。肌酸激酶升高(超过正常上限10倍以上)总体较少，但与低剂量阿托伐他汀组相比，高剂量组发生率较高，分别为6, 0.1%和13, 0.3%。

强化降脂进一步减少临床终点事件研究(IDEAL)

IDEAL 研究(见【**临床试验**】)涉及了8888名患者（年龄范围26-80岁，19%女性；99.3%高加索白人，0.4%亚洲人，0.3%黑人，0.04%其他人种），每日接受阿托伐他汀80 mg (n=4439) 或辛伐他汀20-40 mg (n=4449) 治疗，在随访中位值年限为4.8年期间，两个治疗组不良事件或严重不良事件的总发生率没有差异。

强化降胆固醇治疗预防卒中研究(SPARCL)

SPARCL研究共纳入4731名无冠心病临床证据但近6个月内有卒中或短暂性脑缺血发作

(TIA)病史的受试者(年龄21-92岁, 40%女性; 93.3%高加索白人, 3.0%黑人, 0.6%亚洲人, 3.1%其他人种), 接受立普妥80mg (N=2365) 或安慰剂 (N=2366) 治疗, 随访中位值年限为4.9 年。阿托伐他汀组患者转氨酶持续升高(在4-10天内2次超过正常上限3倍以上) 发生率(0.9%) 高于安慰剂组(0.1%)。肌酸激酶升高(超过正常值上限10倍以上) 很罕见, 但阿托伐他汀组发生率(0.1%) 高于安慰剂组(0.0%)。糖尿病作为不良反应报告, 阿托伐他汀组和安慰剂组各有144名(6.1%) 和89名(3.8%) 出现糖尿病(见【**注意事项**】)。

事后分析显示, 与安慰剂组相比, 立普妥80mg组患者缺血性卒中发生率降低(218/2365 [9.2%] vs.274/2366 [11.6%]), 出血性卒中发生率升高(55/2365 [2.3%] vs.33/2366 [1.4%])。立普妥组和安慰剂组致死性出血性卒中发生率相似, 分别为17人和18人。阿托伐他汀组非致死性出血性卒中发生率显著高于安慰剂组, 分别为38人和16人。研究前有出血性卒中病史的患者可能在研究过程中导致出血性卒中发病风险增加(立普妥组7人[16%] vs. 安慰剂组2人[4%])。

全因死亡率两组间无显著差异: 立普妥每日80mg组216人(9.1%), 安慰剂组211人(8.9%)。立普妥80mg组心血管死亡患者比例(3.3%) 数值上低于安慰剂组(4.1%)。立普妥80mg组非心血管死亡患者比例(5.0%) 数值上高于安慰剂组(4.0%)。

上市后报告

以下不良反应来自本品的阿托伐他汀成分批准上市应用后的报告。因为上市后不良反应报告为患者主动报告, 并且不确定实际用药人群数量, 因此无法计算这些不良反应的确切发生率, 同时这些不良反应与药物之间的因果关系也无法确定。

在不考虑因果关系的情况下, 阿托伐他汀上市后未在上述列出的相关不良反应包括: 过敏反应, 血管神经性水肿, 大疱疹(包括多形性红斑, Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解), 横纹肌溶解, 疲劳感, 肌腱断裂, 肝功能衰竭, 头晕, 记忆力减退, 抑郁及外周神经病变。

儿童患者(年龄10-17岁)

在为期 26 周涉及男孩和初潮后女孩的对照研究中, 阿托伐他汀 10mg-20 mg/日(n=140, 31%为女孩; 92%高加索白人, 1.6%黑人, 1.6%亚洲人, 4.8%其他人种)的安全性和耐受性与安慰剂相似(见【**临床试验**】, 【**注意事项**】, 和【**儿童用药**】)。

【禁忌】

本品包含阿托伐他汀成分, 因此对于伴有活动性肝脏疾病或原因不明的肝脏转氨酶持续升高的患者应禁用。

已知对本品中任何成分过敏的患者应禁用。

孕妇与哺乳期妇女

本品含有阿托伐他汀，因此禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品时，其中的阿托伐他汀成分可能对胎儿造成损害。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化为慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。

目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。**本品含有阿托伐他汀，对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方立普妥。**患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物可能对胎儿的潜在危害（见【**注意事项**】项下的“孕妇用药”）。

本品中的阿托伐他汀或氨氯地平成分能否从人类乳汁中分泌尚未可知；但该类其它药物可少量分泌到乳汁中。因为他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿具有潜在的严重不良反应，因此服用本品的女性禁止哺乳（见【**注意事项**】项下的“哺乳期用药”）。

【**注意事项**】

低血压

可能发生症状性低血压，尤其是在伴有严重大动脉狭窄的患者中。由于作用是逐渐发挥的，因此急性低血压不太可能发生。

β 受体阻滞剂停药

氨氯地平不是 β 受体阻滞剂，因此对因 β 受体阻滞剂突然停药而出现的危险不能给予保护；任何一种 β 受体阻滞剂均应逐步停药。

内分泌功能

他汀类药物，如本品中的阿托伐他汀成分能干扰胆固醇合成，从理论上说可抑制肾上腺和（或）性腺类固醇物质的合成。临床研究表明，阿托伐他汀不减少基础血浆皮质醇浓度或损害肾上腺储备。他汀类药物对男性生育能力的影响尚无足够的病例研究，对闭经前妇女垂体-性腺轴的影响目前尚不清楚。当他汀类药物与能够降低内源性类固醇激素水平或活性的药物如酮康唑，安体舒通和西咪替丁合用时应谨慎使用。

中枢神经系统毒性

阿托伐他汀的研究：在一只给予阿托伐他汀120 mg/kg/日3个月的雌性犬中出现脑出血。增加剂量给予另一只雌性犬阿托伐他汀280 mg/kg/日11周后，在濒死状态处死，也发现脑出血和视神经空泡形成。每公斤体重120 mg的剂量如按人类最大给药量每日80 mg计算，则其全身暴露约为人血浆曲线下面积(AUC, 0-24 小时)的16倍。在一项为期2年的研究中，观察到2只雄性

犬(一只给药为10 mg/kg/日, 另一只为120 mg/kg/日)各出现一次强直性惊厥。在长期给药2年, 剂量最大达400 mg/kg/日的小鼠和剂量达100 mg/kg/日的大鼠中未观察到中枢神经系统损害。按推荐的人类最大给药量每日80mg计算, 这些给药量是人体曲线下面积(0-24)的6-11倍(小鼠)和8-16倍(大鼠)。

在给予其它他汀类药物时, 观察到犬中枢神经系统血管损害, 特征为血管周围的出血, 水肿和单核细胞血管周隙浸润。在临床正常的犬中, 化学结构相似的另一本类药物血浆药物水平约高于推荐的人最大剂量 30 倍时, 以剂量依赖性方式产生视神经变性(视网膜-膝状体纤维 Wallerian 变性)。

在近期有卒中或短暂脑缺血发作患者中的应用

阿托伐他汀的研究: SPARCL 研究 (强化降胆固醇治疗预防卒中研究) 共纳入 4731 名近 6 个月内有脑卒中或短暂性脑缺血发作但没有冠心病的患者, 接受阿托伐他汀 80mg 或安慰剂治疗。该研究事后分析显示, 阿托伐他汀 80mg 组患者出血性卒中发生率高于安慰剂组 (分别为 55 人[2.3%]和 33 人[1.4%]; HR=1.68; 95% CI: 1.09-2.59; p=0.0168), 两组患者致死性出血性卒中发生率相似 (阿托伐他汀和安慰剂组分别为 17 人和 18 人), 阿托伐他汀组非致死性出血性卒中发生率 (38 人, 1.6%) 高于安慰剂组 (16 人, 0.7%)。阿托伐他汀组出血性卒中发生率较高与研究开始时患者的某些基线特征 (包括出血性卒中和腔隙性卒中) 有关 (见【不良反应】项中的“本品中的阿托伐他汀成分”)。

患者须知

他汀类药物有导致肌病的危险, 本品的阿托伐他汀成分为他汀类药物, 建议患者及时向医生报告原因不明的肌肉疼痛, 肌肉压痛, 肌肉无力, 尤其是伴随全身不适或发热。

警告

骨骼肌

本品的阿托伐他汀成分和其它他汀类药物偶有少数因横纹肌溶解引起肌红蛋白尿继发性肾功能衰竭的病例报告。肾损害病史可能是出现横纹肌溶解的一个危险因素, 这类患者需密切监测药物对骨骼肌的影响。

与其它他汀类药物一样, 本品的阿托伐他汀成分偶可引起肌病 (肌病定义为肌肉疼痛或肌肉无力, 同时伴有肌酸磷酸激酶 CPK 超过正常值上限 10 倍以上)。高剂量阿托伐他汀与某些特定药物如环孢霉素或 CYP3A4 强抑制剂 (如克拉霉素、伊曲康唑和 HIV 蛋白酶抑制剂) 联合用药可增加肌病或横纹肌溶解症的风险。

对于任何弥漫性肌痛、肌肉压痛或无力, 或显著的肌酸磷酸激酶升高的患者应考虑为肌

病。应建议患者立即报告原因不明的肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力，尤其是伴有不适或发热时。如果出现肌酸磷酸激酶水平显著升高或确诊/疑诊肌病，应中断阿托伐他汀治疗。

在这类药物治疗期间如果同时应用环孢霉素 A、纤维酸衍生物（贝特类药物）、红霉素、克拉霉素、利托那韦加沙奎那韦或洛匹那韦加利托那韦联用、烟酸或咪唑类抗真菌药则增加肌病的危险。医生在考虑联合应用阿托伐他汀和纤维酸衍生物（贝特类药物）、红霉素、克拉霉素、利托那韦加沙奎那韦或洛匹那韦加利托那韦联用、免疫抑制药、咪唑类抗真菌药或调脂剂量的烟酸治疗时，应仔细权衡潜在的利益和风险，并应认真监测患者的任何肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力的体征和症状，尤其是在治疗开始的数月及任何一种药物剂量上调期间。当阿托伐他汀与前面提到的药物(见【药物相互作用】)同时应用时，应考虑降低阿托伐他汀的起始剂量和维持剂量。在这种情况下，要考虑定期进行肌酸磷酸激酶的测定，但这样的监测不能确保可以预防严重肌病的发生。

本品的阿托伐他汀成分推荐处方用量及相互作用药物总结见表 2 所示（详见【用法用量】、【注意事项】项下的“药物相互作用”及【临床药理学】）。

相互作用药物	推荐处方用量
环孢霉素	阿托伐他汀≤10mg/天
克拉霉素，伊曲康唑，HIV 蛋白酶抑制剂(利托那韦+沙奎那韦或洛匹那韦+利托那韦)	阿托伐他汀>20mg/天时应慎用。推荐给予最低必需剂量。

任何患者如有急性、严重情况预示肌病或有危险因素(如，严重急性感染，低血压，大的外科手术，创伤，严重代谢、内分泌和电解质紊乱，未控制的癫痫发作)易诱发继发于横纹肌溶解的肾功能衰竭，应暂停或中断阿托伐他汀治疗。

肝功能异常

本品的阿托伐他汀成分与其它汀类药物及其它降脂药物一样，可引起肝功能生化指标异常。临床试验结果显示接受阿托伐他汀治疗的患者有 0.7%出现血清转氨酶持续升高（2 次或 2 次以上超过正常值上限 3 倍）。用药剂量为 10、20、40 和 80mg 的患者转氨酶异常的发生率分别为 0.2%、0.2%、0.6%和 2.3%。

临床试验中服用本品阿托伐他汀成分的患者观察到以下结果。1 例患者出现黄疸，其他患者肝功能检查（LFT）指标的升高与黄疸及其它临床体征或症状无关。降低用药剂量、药物中

断或停止用药后，转氨酶水平恢复到或接近治疗前水平而无后遗症。30 例肝功能检查指标持续升高的患者 18 例在降低立普妥用药剂量的情况下继续治疗。

治疗前、治疗开始后 12 周及剂量增加后 12 周应检查肝功能，此后应定期（如每半年）检查。通常肝酶异常发生在本品的阿托伐他汀成分治疗前 3 个月内，患者的转氨酶升高应当监测直至恢复正常。如果 ALT 或 AST 持续升高超过正常值上限 3 倍以上，建议减低本品用药剂量或停止用药。

活动性肝病或原因不明的转氨酶持续升高禁用本品（详见【禁忌】）。

心绞痛加重和/或心肌梗死

在开始使用氨氯地平或增加氨氯地平剂量后可能会发生心绞痛加重和急性心肌梗死，尤其是伴有严重阻塞性冠状动脉疾病的患者。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠分类 X（见【禁忌】）

本品含有阿托伐他汀，因此禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品时，其中的阿托伐他汀成分可能对胎儿造成损害。育龄妇女只有在怀孕可能性极小和已被告知药物对孕妇的潜在危险时方可服用本品。服用本品的妇女一旦受孕，应立即停药并告知对胎儿的潜在危险，在怀孕期间继续用药缺少已知的临床获益。

正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化为慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。

氨氯地平的研究：

当妊娠大鼠及兔在各自的主要器官形成时期经口接受高达 10mg 氨氯地平/kg/日（根据 mg/m² 基础换算，分别是人类最大推荐剂量 10 mg 的 8 倍*和 23 倍*）的马来酸氨氯地平时，未发现致畸性或其他胚胎/胎儿毒性。然而在交配前、整个交配和受孕期间接受马来酸氨氯地平（剂量相当于 10 mg 氨氯地平/kg/日）治疗 14 天的大鼠中，观察到窝数显著减少（大约 50%），子宫内死亡数量显著增加（约 5 倍）。研究已证明，马来酸氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的受孕期和分娩期。目前尚缺乏对孕妇足够的对照研究。

*以 50kg 体重的患者为基础。

阿托伐他汀的研究：

目前缺乏足够的阿托伐他汀在孕期应用的对照研究。罕见因宫内暴露于他汀类药物引起先天异常的报告。一项包含约 100 名暴露于其它他汀类药物的孕妇随访研究发现，先天性异常、

自发性流产和胎儿死亡/死产的发生率未超过一般人群的预期值，但本研究仅能排除先天异常基础发病率 3-4 倍的风险，同时 89% 的患者怀孕前即开始用药，但获知怀孕后的 3 个月内停止用药。

阿托伐他汀通过大鼠的胎盘在胎鼠肝脏中达到与母体血浆相同的药物水平。当大鼠剂量高达 300 mg/kg/日，兔子剂量高达 100mg/kg/日，阿托伐他汀未产生致畸作用。依据体表面积(mg/m^2) 计算，这些剂量约为人类暴露用量的 30 倍(大鼠) 或 20 倍(兔子)。

在一项研究中，大鼠的给药剂量是 20, 100, 或 225 mg/kg/日，从妊娠第 7 天至哺乳期第 21 天 (断奶)，母亲的给药剂量为 225 mg/kg/日时幼畜出生、新生、断奶和成熟期的存活率降低。母亲的给药剂量为 100 mg/kg/日，幼畜第 4 和 21 天的体重下降；母亲的给药剂量为 225 mg/kg/日 在出生，第 4 天，21 天和 91 天的幼畜体重下降；幼畜发育延迟(剂量为 100 mg/kg/日出现罗特综合征，而 225 mg/kg/日出现听觉惊跳反应；剂量为 225 mg/kg/日出现耳廓分离和眼裂)。这些剂量相当于人每日服用 80 mg 剂量时曲线下面积的 6 倍(100 mg/kg/日)和 22 倍(225 mg/kg/日)。

分娩

尚无本品对孕妇影响的研究，包括氨氯地平和阿托伐他汀在分娩过程中对母亲或胎儿的研究以及对产程的影响。对大鼠的研究表明氨氯地平可延长大鼠的产程。

哺乳期妇女用药：

氨氯地平的研究：

目前对本品的氨氯地平成分是否经人乳分泌尚不清楚。

阿托伐他汀的研究：

目前对本品的阿托伐他汀是否经人乳分泌尚不清楚，但另外一种同类药物能够少量分泌到乳汁中。被哺乳的幼鼠血浆和肝脏的阿托伐他汀药物浓度分别为母乳中药物浓度的 50% 和 40%。动物乳汁药物浓度水平可能不能准确反映人类乳汁药物浓度水平，因为另外一种同类药物可通过人类乳汁分泌，同时他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿造成严重不良反应，因此服用本品（含有阿托伐他成分）的母亲不应哺乳（见【禁忌】）。

【儿童用药】

本品在儿童的安全性和有效性尚未确定。

氨氯地平的研究：

氨氯地平在不足 6 岁的患者中对血压的作用尚不清楚。

阿托伐他汀的研究：

阿托伐他汀应只由专科医生在儿童中使用。阿托伐他汀在儿童的治疗经验仅限于少数(4 到 17 岁) 患有严重脂质紊乱如纯合子家族性高胆固醇血症的患者。阿托伐他汀在这一患者人群的推荐起始剂量为 10 mg/日。尚无本品对该人群生长发育的安全性资料。

【老年用药】

本品在老年人群的安全性和有效性尚未确定。

氨氯地平的研究:

氨氯地平的临床研究没有足够数量 65 岁以上的受试者以确定老年受试者是否与年轻受试者的反应不同。其它的临床应用中没有发现老年患者与年轻患者在反应上的差别。一般来说, 考虑到多数情况下老人有肝、肾或心功能的减退及并发其它疾病或合用其它药物的可能更大, 老年患者的剂量选择要谨慎, 通常开始宜用剂量范围内的低剂量。老年患者对氨氯地平的清除率降低, 导致曲线下面积 (AUC) 增加约 40-60%, 因此宜从小剂量起始 (见【用法用量】)。

阿托伐他汀的研究: 临床研究中39828名服用立普妥的患者, 15813名(40%)≥65岁, 2800名(7%) ≥75岁。这两个人群与年轻受试者的整体安全性和有效性无差异。其它临床使用经验报告也显示老年人群和年轻人群没有差异。但不能除外某些老年患者对药物敏感性更高, 高龄 (≥65岁) 是肌病的一个易感因素。

【药物相互作用】

氨氯地平 10mg 和阿托伐他汀 80mg 在健康受试者中药物相互作用的研究资料表明: 二者合用时氨氯地平的药代动力学未见改变, 氨氯地平对阿托伐他汀的药代动力学显示对最大血浆浓度 (C_{max}) 无影响: 91% (90%可信区间: 80-103%), 但与氨氯地平合用时, 阿托伐他汀的曲线下面积 AUC 增加 18% (90%可信区间: 109-127%), 无临床意义。

尚无本品和其它药物的相互作用研究, 但氨氯地平和阿托伐他汀单一成分与其它药物相互作用研究结果如下:

氨氯地平的研究:

人血浆的体外实验资料表明氨氯地平对试验药物 (地高辛、苯妥英钠、华法林和吡哌美辛) 的蛋白结合未产生影响。

西咪替丁: 与西咪替丁合用不改变氨氯地平的药代动力学。

氢氧化铝镁 Maalox® (抗酸药): 单剂量的氨氯地平与 Maalox 合用, 对氨氯地平的药代动力学未见显著影响。

西地那非: 单剂量 100mg 的西地那非不影响原发性高血压患者氨氯地平的药代动力学参数, 氨氯地平与西地那非合用时各自独立发挥降压效应。

地高辛：氨氯地平与地高辛合用不改变健康志愿者的血清地高辛水平或肾脏的地高辛清除率。

乙醇（酒精）：10mg 的氨氯地平单次或多次给药，对乙醇的药代动力学没有显著影响。

华法林：氨氯地平与华法林合用不改变华法林的凝血酶原反应时间。

在临床研究中，氨氯地平可与下列药物安全合用：噻嗪类利尿剂， β 受体阻滞剂，血管紧张素转换酶抑制剂，长效硝酸酯类药物，舌下含服硝酸甘油，地高辛，华法林，非甾体类抗炎药，抗生素和口服降糖药。

阿托伐他汀的研究：

在应用他汀类药物治疗期间，与下列药物合用可增加发生肌病的危险性，如：纤维酸衍生物、调脂剂量的烟酸、环孢霉素或 CYP3A4 强抑制剂（如克拉霉素、HIV 蛋白酶抑制剂及伊曲康唑）（见【**注意事项**】警告项下“骨骼肌”和临床药理学）。

CYP 3A4 强抑制剂：阿托伐他汀通过细胞色素 P450 3A4 代谢。阿托伐他汀与 CYP3A4 强抑制剂联合用药可引起阿托伐他汀血浆浓度升高。药物相互作用的程度和作用增强取决于不同产品对 CYP3A4 的影响程度。

克拉霉素：与阿托伐他汀单独用药比较，阿托伐他汀80mg与克拉霉素（500mg，每日二次）联合用药时阿托伐他汀AUC显著增加（见【**临床药理学**】）。因此应用克拉霉素的患者，阿托伐他汀用量>20mg时应谨慎使用（见【**警告**】项中的“骨骼肌”和【**用法用量**】）。

与蛋白酶抑制剂合用：与阿托伐他汀单独用药比较，阿托伐他汀40mg与利托那韦+沙奎那韦（400 mg，每日二次）联合用药或阿托伐他汀20mg与洛匹那韦+利托那韦（400 mg+100 mg，每日二次）联合用药时，阿托伐他汀AUC显著增加（见【**临床药理学**】）。因此应用HIV蛋白酶抑制剂的患者，阿托伐他汀用量>20mg时应谨慎使用（见【**警告**】项中的“骨骼肌”和【**用法用量**】）。

伊曲康唑：阿托伐他汀40mg与伊曲康唑200mg联合用药时阿托伐他汀AUC显著增加（见【**临床药理学**】）。因此应用伊曲康唑的患者，阿托伐他汀用量>20mg时应谨慎使用（见【**警告**】项中的“骨骼肌”和【**用法用量**】）。

葡萄柚汁：包含抑制细胞色素P4503A4的一种或更多成分，能增加阿托伐他汀的血浆浓度，尤其当摄入大量柚子汁时（每天饮用超过1.2升）。

环孢霉素：阿托伐他汀及其代谢产物是OATP1B1 载体的底物。OATP1B1 抑制剂（如环孢霉素）能增加阿托伐他汀的生物利用度。与阿托伐他汀单独用药比较，阿托伐他汀10mg 与环孢霉素5.2mg/kg/日联合应用使阿托伐他汀的AUC显著增加（见【**临床药理学**】）。在阿托伐他汀

与环孢菌素必须合用的情况下，阿托伐他汀的剂量不应该超过10mg（见【警告】项中的“骨骼肌”）。

利福平和其它细胞色素 P450 3A4 诱导剂：阿托伐他汀与细胞色素 P450 3A4 诱导剂(如：依法韦仑、利福平)联合应用能使阿托伐他汀血浆浓度产生不同水平的降低。由于利福平的双重相互作用机制，在利福平给药后延迟给予阿托伐他汀与阿托伐他汀血浆浓度的显著降低有关，因此建议阿托伐他汀与利福平同时给药。

地高辛：当多剂量阿托伐他汀与地高辛合用时，地高辛的稳态血浆浓度增加约 20%，患者服用地高辛时应适当地监测。

口服避孕药：阿托伐他汀与口服避孕药合用时，分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇(见临床药理学)的药时曲线下面积 AUC 约 30%和 20%。当服用本品的妇女选择口服避孕药时应考虑到 AUC 的增加。

华法林：当患者接受华法林长期治疗时，阿托伐他汀对凝血酶原时间无临床显著影响。

药物/实验室检查相互作用

尚不清楚。

【药物过量】

在人体尚无本品服药过量的资料。

有关氨氯地平的资料

分别给予小鼠和大鼠等价于 40 mg 氨氯地平/kg 和 100 mg 氨氯地平/kg 的马来酸氨氯地平单次口服剂量导致死亡。给予犬等价于氨氯地平 4 或以上 mg/kg 或更高的马来酸氨氯地平（根据 mg/m² 换算，为人类最大推荐剂量的 11 或更多倍）单次口服剂量引起明显的周围血管扩张和低血压。

严重过量可能导致外周血管过度扩张伴有显著的低血压以及可能的反射性心动过速。人体研究中，氨氯地平有意过量应用的资料有限。有关有意过量应用的报道显示，一个摄入 250mg 氨氯地平的患者，无症状，没有入院治疗；另外一个（120mg）被送入医院，进行了洗胃，血压维持正常；第三个（105mg）被送入医院，并伴有低血压(90/50 mmHg)，在血浆扩容治疗后恢复正常。有一个意外药物过量的记录，一个 19 个月的男婴摄入 30mg 氨氯地平(约合 2mg/kg)。在急诊就诊时，生命体征平稳，无低血压，但是心率为 180 次/分。在误服 3.5 小时应用吐根药物，在后来的观察中（整晚）没有后遗症记录。

如果有过量服药，应开始积极进行心肺监测。进行频繁的血压测量。如果发生低血压，应开始心血管支持治疗，包括将四肢抬高以及补液。如果应用这些保守治疗，低血压仍然不缓解，可考虑给予血管收缩剂（如：苯肾上腺素），注意循环液体量和尿量。由于氨氯地平与血浆蛋白

结合率高，所以透析治疗是无益的。

有关阿托伐他汀的资料

阿托伐他汀钙药物过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，患者应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于阿托伐他汀与血浆蛋白广泛结合，血液透析不能明显增加阿托伐他汀的清除。

【临床试验】

氨氯地平的临床研究：

氨氯地平的降压作用：

*成人患者：*氨氯地平的降压疗效在 15 个双盲、随机、安慰剂对照的研究中得到了证实，其中氨氯地平组 800 人，安慰剂组 538 人。安慰剂校正后，接受每天一次氨氯地平给药的轻中度高血压患者用药后 24 小时卧位和立位血压下降有统计学意义，平均立位血压降低 12/6mmHg，卧位血压降低 13/7mmHg。间隔 24 小时给药观察到药物降压作用可持续 24 小时（降压峰值和谷值效果几乎相同）。用药时间达到 1 年的患者未显示对药物的耐受性。3 个平行、固定剂量的剂量反应研究显示：在推荐剂量范围内，卧位和立位血压的降低是呈剂量相关的。药物对年轻人和老年人患者舒张压的作用效果相仿。对老年患者收缩压的影响大些，可能与其收缩压基线较高有关。对黑色人种与白色人种的作用相仿。

*儿童患者：*268 名 6 岁至 17 岁的高血压患者首先随机接受氨氯地平 2.5 或 5 mg，每日一次，4 个星期，然后再次随机接受同样剂量的氨氯地平或安慰剂治疗 4 个星期。在 8 周结束后，接受 5mg 氨氯地平治疗患者的血压要低于再次随机给予安慰剂患者。药物降压强度难以量化，但是应用 5mg 的剂量收缩压下降小于 5mmHg。不良事件与成人相似。

对于慢性稳定性心绞痛的作用：

氨氯地平 5-10 mg/日，在运动诱发的心绞痛中的作用，已在 8 个安慰剂对照，双盲的临床研究中得到评估，研究持续时间为 6 周，共包括 1038 名慢性稳定性心绞痛患者（684 人使用氨氯地平片，354 人使用安慰剂）。其中 5 个研究，应用 10mg 剂量，其运动（脚踏车或活动平板）时间显著增加。氨氯地平 10mg 与 5mg，其症状限制性活动时间平均增加分别为 12.8% (63 秒) 以及 7.9% (38 秒)。在一些研究中，氨氯地平 10mg 也能延长发生 1mm ST 段偏离的时间和降低心绞痛的发作频率。氨氯地平的持久功效在心绞痛患者的长期研究中已被证实。心绞痛患者中血压的降低（4/1mmHg）和心率的变化（+0.3bpm）没有显著临床意义。

对于血管痉挛型心绞痛的作用：

一个持续 4 周，包含 50 名患者的双盲、安慰剂对照临床研究，氨氯地平治疗能够减少大约 4

次/周的心绞痛发作，安慰剂组能够减少大约1次/周的心绞痛发作 ($p<0.01$)。由于临床症状改善不足而退出研究的患者氨氯地平组为2/23，安慰剂组为7/27。

对于已证实的冠心病的作用:

PREVENT 研究入选了 825 名经血管造影证实为冠心病的患者，随机给予氨氯地平(5-10mg，每日一次)或安慰剂并随访 3 年。本研究的主要目的是通过冠状动脉造影评价冠状动脉管腔直径变化。虽然研究并没有显示两组冠脉管径有显著性差异，但数据显示冠心病患者因心绞痛发作入院的比例和需行冠脉重建术的比例有降低趋势。

CAMELOT 研究入选了 1318 名最近通过血管造影术证实为冠心病的患者，冠状动脉左主支无病变，不伴心衰且射血分数 $\geq 40\%$ 。患者(76%男性，89%白种人，93%美国人，89%具有心绞痛历史，52%未行 PCI 术，4%行 PCI 但未置入支架，44%行支架置入术)被随机分配至双盲治疗组，在标准治疗(其中接受阿司匹林占 89%，他汀类药物 83%， β -阻滞剂 74%，硝酸甘油 50%，抗凝药物 40%，利尿剂 32%，但是排除其它的钙离子通道拮抗剂)基础上接受氨氯地平 5-10mg/日治疗或者安慰剂治疗。随访的平均时间为 19 个月。患者首发以下事件之一的时间为主要终点：心绞痛入院；冠状动脉重建术；心肌梗死；心血管死亡；心跳复苏；心衰入院；脑卒中/TIA；或外周血管性疾病。氨氯地平组和安慰剂组分别发生 110 (16.6%) 和 151 (23.1%) 次首发事件，风险比为 0.691 (95% CI: 0.540-0.884, $p=0.003$)。主要终点的概括见图 1。这个研究的结论主要来自药物对于因心绞痛发作而入院、及对于冠脉重建术的预防作用(见表 3)。图 2 显示不同亚组的效果。

CAMELOT 研究亚组中，行冠脉造影的人群(274 例)，与安慰剂相比，氨氯地平并未降低冠脉斑块体积(血管内超声检查)。

图 1: 氨氯地平组与安慰剂组复合临床终点的卡普兰-迈耶曲线分析

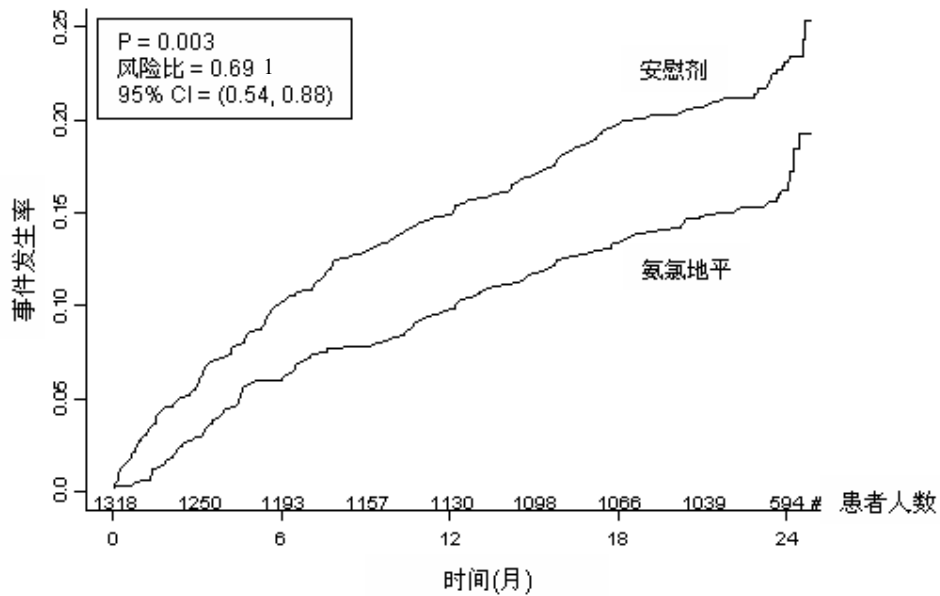
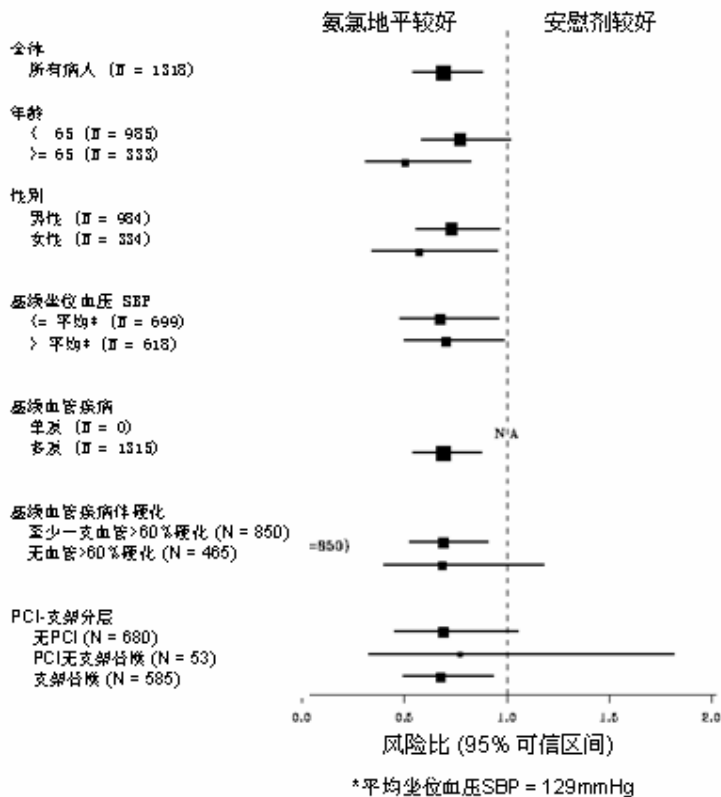


图 2 在所有亚组分析中氨氯地平对比安慰剂对于主要终点的影响



下面表 3 概述了有显著意义的复合终点和临床结果，其它主要终点包括心血管死亡，心跳复苏，心肌梗死，心衰入院，脑卒中/TIA，或外周血管性疾病，氨氯地平组与安慰剂组没有显著性的差别。

表 3: CAMELOT 主要临床结果的发生率

临床结果 N (%)	氨氯地平 (N=663)	安慰剂 (N=655)	危险降低 (p 值)
复合心血管终点	110(16.6)	151(23.1)	31%(0.003)
心绞痛入院治疗*	51(7.7)	84(12.8)	42%(0.002)
冠状动脉重建术*	78(11.8)	103(15.7)	27%(0.033)

* 事件总人数

充血性心力衰竭研究:

氨氯地平在四项为期 8-12 周的研究中与安慰剂进行了比较，研究包括 NYHA 分级 II/III 级的心衰患者 697 名。通过测定运动耐力，NYHA 分级、临床症状或左心室射血分数，研究证实氨氯地平没有使心衰加重的证据。在一个氨氯地平的长期（随访至少 6 个月，平均 13.8 月）、安慰剂对照、发病率/死亡率的研究中，1153 名 NYHA III 级 (n=931)或 NYHA IV 级 (n=222) 的心衰患者，在接受稳定剂量的利尿剂、地高辛和 ACEI 的基础上，接受氨氯地平 5-10 mg，氨氯地平对研究的主要终点、NYHA 分级，或心衰症状没有影响。这些复合终点是指所有原因导致的死亡率以及心血管发病率（特指致死性心律失常，急性心肌梗死或心衰加重而入院）。氨氯地平组与安慰剂组，所有原因的死亡以及心血管事件的总数分别为 222/571 (39%)与 246/583 (42%)，研究中，心血管病事件约占研究终点事件的 25%。

另外一个随机化研究(PRAISE-2)中，NYHA III (80%) 或 IV (20%)的心衰患者未伴有临床症状或明确的缺血性疾病，在接受稳定剂量的 ACEI (99%)，洋地黄 (99%) 以及利尿剂 (99%) 治疗的基础上，接受安慰剂(n=827)或氨氯地平(n=827)治疗，随访平均 33 个月的时间，所有原因致死率的主要终点在氨氯地平以及安慰剂组并没有显著性的差别（95%的可信区间，氨氯地平组从下降 8%至增加 29%）。但氨氯地平组有更多的肺水肿报道。

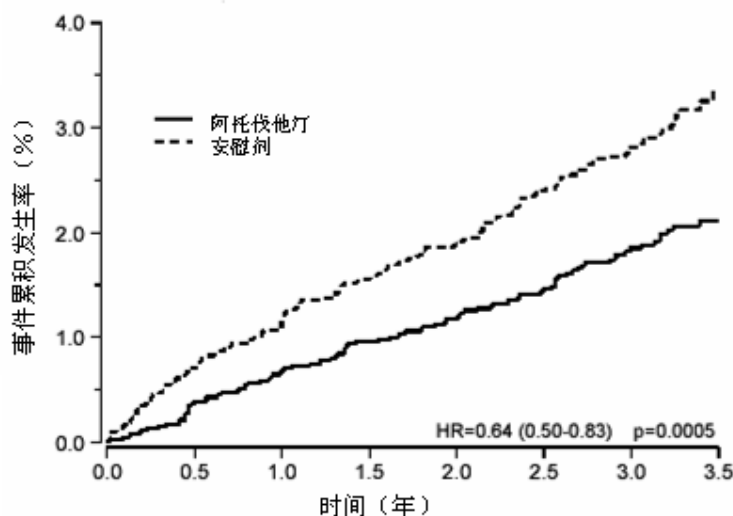
阿托伐他汀的临床研究:

心血管疾病的预防: 英国的盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点研究 (ASCOT) 评估了阿托伐他汀 (立普妥) 对致死和非致死性冠心病的疗效。入选了 10,305 名年龄为 40-80 岁 (平均 63 岁) 的高血压患者，既往没有心肌梗死病史，总胆固醇水平 ≤ 251 mg/dl (6.5 mmol/l)。此外，所有患者至少有下列心血管危险因素中的 3 项: 男性 (81.1%)，年龄 ≥ 55 岁 (84.5%)，吸烟 (33.2%)，

糖尿病 (24.3%)，直系亲属有冠心病史 (26%)，总胆固醇/高密度脂蛋白比值大于6 (14.3%)，外周血管疾病(5.1%)，左心室肥厚 (14.4%)，脑血管病史 (9.8%)，特异的心电图异常 (14.3%)，蛋白尿/白蛋白尿(62.4%)。在这项双盲、安慰剂对照研究中，患者均接受抗高血压治疗(非糖尿病患者目标血压低于140/90 mm Hg，糖尿病患者目标血压低于130/80 mmHg)并且随机分配接受阿托伐他汀10 mg/日 (n=5168) 或安慰剂 (n=5137) 的治疗，使用适当的协变量调整的方法调整已入选患者的9个基线特征分布以减少这些特征在组间的不平衡。患者随访中位值年限是3.3年。阿托伐他汀10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

阿托伐他汀显著降低冠脉事件[致死性冠心病(安慰剂组46个事件，阿托伐他汀组40个事件)或非致死性心肌梗死(安慰剂组108个事件，阿托伐他汀组60个事件)]的发生率，相对危险降低36% [(阿托伐他汀组发生率1.9% ，安慰剂组为3.0%)， $p=0.0005$ (见图3)]。无论年龄，吸烟状况，肥胖或是否存在肾功能异常，危险降低都是一致的。无论基线低密度脂蛋白水平如何，均可见阿托伐他汀的这一作用。由于事件数目较少，女性的结果不确定。

图3： 阿托伐他汀10 mg/日对非致死性心肌梗死或冠状动脉性心脏病死亡累计发生率的影响
(盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点试验-降脂分支ASCOT-LLA研究)



阿托伐他汀也显著降低血管重建术的相对危险达42%。虽然致死性和非致死性卒中的降低没有达到预定的显著水平($p=0.01$)，但是观察到相对危险降低26% 的良好趋势(阿托伐他汀组发生率是1.7%，安慰剂组是2.3%)。两个治疗组间心血管病死亡($p=0.51$)和非心血管病死亡($p=0.17$)没有显著差异。

阿托伐他汀糖尿病协作研究 (CARDS) 评估了阿托伐他汀对心血管疾病(CVD)终点的作用。入选2838名 (94% 是白人, 68%为男性)，年龄为40-75岁的以WHO 标准诊断为2型糖尿病的患

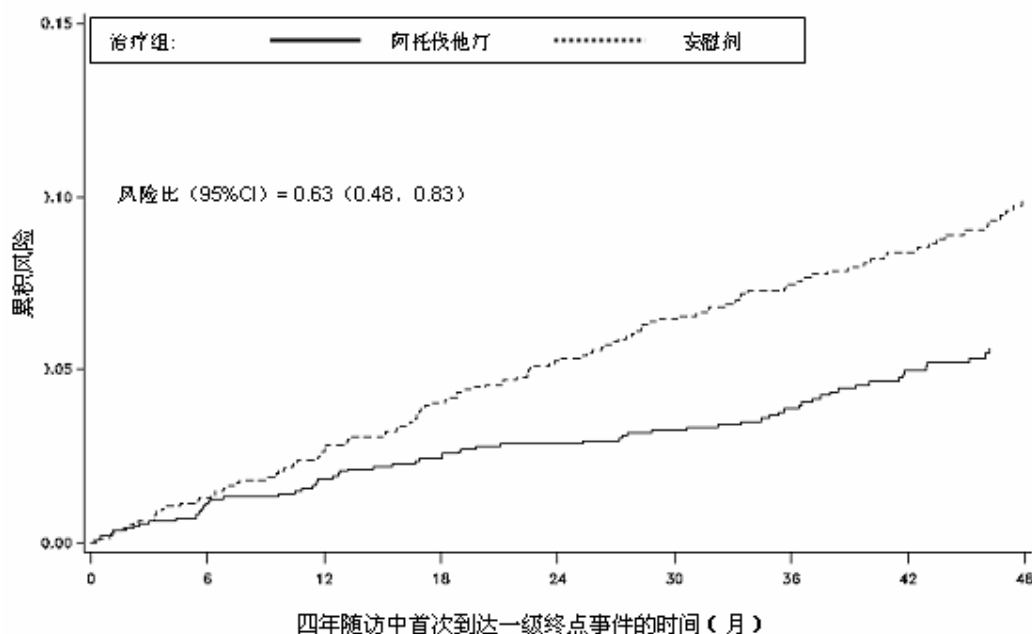
者，无心血管疾病病史，低密度脂蛋白 ≤ 160 mg/dL，甘油三酯 ≤ 600 mg/dL。除了糖尿病，所有患者至少有下列危险因素中的一项：正在吸烟(23%)，高血压(80%)，视网膜病(30%)，微量白蛋白尿(9%)或大量白蛋白尿(3%)。本研究未入选血液透析的患者。在这项多中心，安慰剂对照，双盲临床研究中，患者按1:1比率随机接受阿托伐他汀10 mg/日 (n=1,429)或者安慰剂治疗(n=1,411)，随访中位值年限为3.9年。主要终点是任何主要心血管事件的发生：心肌梗死，急性冠心死亡，不稳定型心绞痛，冠脉血运重建或卒中。主要分析是主要终点第一次发生的时间。

患者的基线特征是：平均年龄62岁，平均糖化血红蛋白7.7%；中位值低密度脂蛋白胆固醇120 mg/dL；中位值总胆固醇207 mg/dL；中位值甘油三酯151 mg/dL；中位值高密度脂蛋白胆固醇52mg/dL。

阿托伐他汀10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

阿托伐他汀显著降低主要心血管事件（主要终点事件）的发生率(阿托伐他汀组83 个事件，安慰剂组127个事件)，相对危险降低37%，风险比 0.63, 95% 可信区间 (0.48,0.83) (p=0.001) (见图4)。年龄，性别或基线血脂水平均未影响阿托伐他汀的作用。

图 4. CARDS 研究中阿托伐他汀每日 10 mg 对主要心血管事件（心肌梗死，急性冠心死亡，不稳定心绞痛，冠脉血运重建，或卒中）发生时间的影响。



阿托伐他汀显著降低卒中风险达48%(阿托伐他汀组21个事件 vs 安慰剂组39个事件)，HR 0.52, 95% CI (0.31, 0.89)(p=0.016)，心肌梗死的风险率下降了42%(阿托伐他汀组38个事件 vs 安慰剂组64个事件)，HR 0.58, 95.1% CI (0.39, 0.86)(p=0.007)。两组间心绞痛、血运重建术和急性冠心死亡无显著差异。

阿托伐他汀组有61人死亡，而安慰剂组82人死亡，(HR 0.73, p=0.059)。

在治疗新目标研究(TNT) 中，评估阿托伐他汀 80 mg/日和 10 mg/日对降低心血管事件的作用，入选了 10,001 名(94% 白人, 81% 男性, 38% ≥65 岁)有临床证据的冠心病患者，且全部经过 8 周应用阿托伐他汀 10 mg/日的开放导入期治疗后，低密度脂蛋白胆固醇水平达到小于 130 mg/dL。患者随机接受阿托伐他汀 10 mg/日 或 80 mg/日治疗，随访中位值年限为 4.9 年。主要终点是下列任何主要心血管事件(MCVE)的首次发生时间：冠心病死亡，非致死性心肌梗死，心脏骤停复苏，致死性和非致死性卒中。治疗 12 周后，低密度脂蛋白胆固醇，总胆固醇，甘油三酯，非高密度脂蛋白和高密度脂蛋白胆固醇平均水平在阿托伐他汀 80 mg/日治疗组分别为 73, 145, 128, 98 和 47 mg/dL，阿托伐他汀 10 mg/日治疗组分别为 99, 177, 152, 129 和 48 mg/dL。

阿托伐他汀 80 mg/日显著降低主要心血管事件发生率(80 mg/日组 434 个事件, 10 mg/日 组 548 个事件)，相对危险降低 22%，危险比 0.78, 95%可信区间 (0.69,0.89), p=0.0002 (见图 5 和表 4)。总体危险降低在不同年龄(<65, ≥65) 或性别是一致的。

图5. 比较阿托伐他汀80 mg/日和10 mg/日对主要心血管事件的发生时间的作用(TNT)

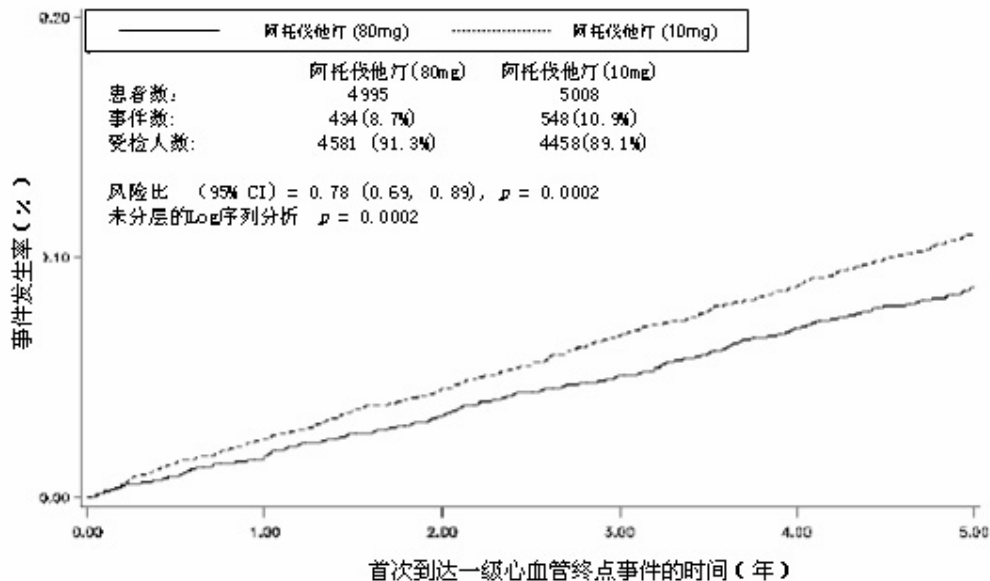


表 4. TNT 研究的疗效结果总结

终点	阿托伐他汀 10		阿托伐他汀 80		HR ^a (95%CI)
	mg (N=5006)		mg (N=4995)		
主要终点	n	(%)	n	(%)	
第一次主要心血管终点	548	(10.9)	434	(8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
主要终点构成					
CHD 死亡	127	(2.5)	101	(2.0)	0.80 (0.61, 1.03)
非致死性，非血管操作相关的心肌梗死	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
心脏骤停复苏	26	(0.5)	25	(0.5)	0.96 (0.56, 1.67)
卒中 (致死性和非致死性)	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
次要终点*					
第一次因 CHF 住院	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
第一次 PVD 终点	282	(5.6)	275	(5.5)	0.97 (0.83, 1.15)
第一次 CABG 或其它冠脉血运重建术 ^b	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
第一次确切的心绞痛终点 ^b	615	(12.3)	545	(10.9)	0.88 (0.79, 0.99)
全因死亡率	282	(5.6)	284	(5.7)	1.01 (0.85, 1.19)
全因死亡率组成					
心血管死亡	155	(3.1)	126	(2.5)	0.81 (0.64, 1.03)
非心血管死亡	127	(2.5)	158	(3.2)	1.25 (0.99, 1.57)
癌症死亡	75	(1.5)	85	(1.7)	1.13 (0.83, 1.55)
其它非 CV 死亡	43	(0.9)	58	(1.2)	1.35 (0.91, 2.00)
自杀, 杀人和其它创伤性非-CV 死亡	9	(0.2)	15	(0.3)	1.67 (0.73, 3.82)

a 阿托伐他汀 80 mg: 阿托伐他汀 10 mg

b 其它次要终点组成

* 次要终点不包括在主要终点中

HR=风险比; CHD=冠心病; CI=可信区间; MI=心肌梗死; CHF=充血性心力衰竭; CV=心血管;

PVD=周围血管疾病; CABG=冠状动脉旁路移植术

次要终点的可信区间未用多重比较进行调整

在主要有效性终点包含的事件中,阿托伐他汀80 mg/日治疗显著降低非致死性、非血管操作相关的心肌梗死及致死性和非致死性卒中的发生率,但没有降低冠心病死亡或心脏骤停复苏的发生率(表4)。预定的次要终点中,阿托伐他汀80 mg/日治疗显著降低冠脉血运重建术、心绞痛和因心力衰竭住院的发生率,但没有降低周围血管疾病的发生率。因充血性心力衰竭住院发生率的降低只在既往有充血性心力衰竭病史的8%患者中观察到。

两个治疗组的全因死亡率没有显著差异(表4)。阿托伐他汀80 mg治疗组发生心血管死亡,包括冠心病死亡和致死性卒中的患者在数字上少于阿托伐他汀10 mg治疗组。阿托伐他汀80 mg治疗组发生非心血管死亡的患者在数字上大于阿托伐他汀10 mg治疗组。

在强化降脂进一步减少临床终点研究(IDEAL)中,8888名80岁以下有冠心病病史的患者阿托伐他汀80 mg/日治疗与辛伐他汀20至40mg/日治疗相比,评估是否能降低心血管危险。患者主要是男性(81%),白人(99%),平均年龄61.7岁,随机时平均低密度脂蛋白胆固醇是121.5 mg/dL;76%使用他汀治疗。在这项前瞻、随机、开放、盲终点(PROBE)研究中无导入期,患者随访中位值年限是4.8年。治疗12周后,低密度脂蛋白胆固醇,总胆固醇,甘油三酯,高密度脂蛋白和非高密度脂蛋白胆固醇平均水平在阿托伐他汀80mg/日治疗组分别为78, 145, 115, 45和100 mg/dL,辛伐他汀每日20-40mg治疗组分别为105, 179, 142, 47 和132 mg/dL。

两个治疗组主要终点,即首次主要冠脉事件发生率(致死性冠心病,非致死性心肌梗死和心脏骤停复苏)没有显著差异:阿托伐他汀80mg/日治疗组为411(9.3%),辛伐他汀20-40mg/日治疗组为463(10.4%),风险比0.89,95%可信区间(0.78,1.01), $p=0.07$ 。

两个治疗组全因死亡率没有显著差异:阿托伐他汀80 mg/日治疗组为366(8.2%),辛伐他汀20-40mg/日治疗组为374(8.4%)。阿托伐他汀80mg/日治疗组和辛伐他汀20-40mg/日治疗组发生心血管或非心血管死亡的患者比例是类似的。

阿托伐他汀在高脂血症(杂合子家族性或非家族性)及混合性高脂血症(Fredrickson IIa和IIb型)中的研究:阿托伐他汀降低高脂血症和混合型血脂异常患者的总胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇,极低密度脂蛋白胆固醇,载脂蛋白B,和甘油三酯,并升高高密度脂蛋白胆固醇。在两周内可见疗效,通常在治疗4周内达到最大疗效,长期治疗可维持疗效。

阿托伐他汀在各种高脂血症的患者群,无论是否伴高甘油三酯血症,男性和女性及老年人均有效。对儿童患者的使用经验仅限于纯合子型家族性高脂血症。

在两项针对高脂血症患者的多中心、安慰剂对照、观察剂量-效应的研究中,单一剂量的阿

托伐他汀给药 6 周显著降低总胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇，载脂蛋白 B 和甘油三酯(汇总结果见表 5)。

表 5: 原发性高脂血症患者的剂量-效应关系(经调整自基线平均百分变化)^a

剂量	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
安慰剂	21	4	4	3	10	-3	7
10 mg	22	-29	-39	-32	-19	6	-34
20 mg	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40 mg	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80 mg	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

^a 来自 2 项剂量-效应研究结果。

来自 24 项 Fredrickson IIa 和 IIb 型高脂蛋白血症患者对照研究的汇总数据表明，与基线相比，阿托伐他汀 10, 20, 40, 和 80 mg 治疗对高密度脂蛋白胆固醇的中位值(第 25 和第 75 个百分位数)百分比变化分别是 6.4 (-1.4, 14), 8.7(0, 17), 7.8(0, 16), 和 5.1 (-2.7, 15)。此外，汇总数据分析显示总胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇，甘油三酯，总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇，及低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇也一致地显著降低。

在三项多中心、双盲高脂血症患者的研究中，对阿托伐他汀和其它他汀进行了比较。随机后，患者接受 16 周的阿托伐他汀 10 mg/日治疗或固定剂量的对照药治疗(表 6)。

表 6: 与基线比较终点时的平均百分数变化 (双盲, 随机, 活性药对照研究)

治疗 (每日剂量)	N	Total-c	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/ HDL-C
研究 1							
阿托伐他汀 10mg	707	-27 ^a	-36 ^a	-28 ^a	-17 ^a	+7	-37 ^a
洛伐他汀 20mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95%的置信区间 ¹		-9.2,-6.5	-10.7,-7.1	-10.0,-6.5	-15.2,-7.1	-1.7,2.0	-11.1,-7.1
研究 2							
阿托伐他汀 10mg	222	-25 ^b	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^b	+6	-36 ^b
普伐他汀 20mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95%的置信区间 ¹		-10.8,-6.1	-14.5,-8.2	-13.4,-7.4	-14.1,-0.7	-4.9,1.6	-11.5,-4.1
研究 3							

阿托伐他汀 10mg	132	-29 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
辛伐他汀 10mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95%的置信区间 ¹		-8.7,-2.7	-10.1,-2.6	-8.0,-1.1	-15.1,-0.7	-4.3,3.9	-9.6,-1.9

1 治疗间差异的 95%置信区间的负值除了 HDL-C 外均可用阿托伐他汀来解释，不包含 0 在内的范围其表明具有统计学显著性差异。

a. 与洛伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, P≤0.05

b. 与普伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, P≤0.05

c. 与辛伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, P≤0.05

表 6 中各种治疗对脂质作用的差异性对临床结果的影响尚不清楚，表 6 未包含阿托伐他汀 10mg 与较高剂量的洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀比较的数据。表中总结的研究中所比较的药物是不可互换的。

阿托伐他汀在高甘油三酯血症中的作用 (Fredrickson IV型): 在几项涉及 64 例单纯高甘油三酯血症患者的临床研究中，阿托伐他汀的疗效如下表。阿托伐他汀治疗的患者的甘油三酯基线水平为中值 565 (267-1502)。

表 7: 单纯甘油三酯升高患者的汇总数据: 与基线相比的中位值(最小, 最大)百分比变化

	安慰剂 (N=12)	阿托伐他汀 (10mg) (N=37)	阿托伐他汀 (20mg) (N=13)	阿托伐他汀 (80mg) (N=14)
甘油三酯	-12.4(-36.6,82.7)	-41.0(-76.2,49.4)	-38.7(-62.7,29.5)	-51.8(-82.8,41.3)
Total-C	-2.3(-15.5,24.4)	-28.2(-44.9,-6.8)	-34.9(-49.6,-15.2)	-44.4(-63.5,-3.8)
LDL-C	3.6(-31.3,31.6)	-26.5(-57.7,9.8)	-30.4(-53.9,0.3)	-40.5(-60.6,-13.8)
HDL-C	3.8(-18.6,13.4)	13.8(-9.7,61.5)	11.0(-3.2,25.2)	7.5(-10.8,37.2)
VLDL-C	-1.0(-31.9,53.2)	-48.8(-85.8,57.3)	-44.6(-62.2,-10.8)	-62.0(-88.2,37.6)
非-LDL-C	-2.8(-17.6,30.0)	-33.0(-52.1,-13.3)	-42.7(-53.7,-17.4)	-51.5(-72.9,-4.3)

阿托伐他汀在β脂蛋白异常血症中的作用 (FredricksonIII型): 阿托伐他汀对 16 例β脂蛋白异常血症的 (FredricksonIII型) 患者 (基因型: 14 例 apoE2/E2 和 2 例 apoE3/E2) 的开放交叉研究结果见下表:

表 8: 对 16 例β脂蛋白异常血症 (FredricksonIII型) 患者的开放交叉研究

		中值变化百分数 (最小, 最大)	
	基线中位值 (最小, 最大)	阿托伐他汀 10mg	阿托伐他汀 80mg

	(mg/dL)		
TC	442(225,1320)	-37(-85,17)	-58(-90,-31)
TG	678(273,5990)	-39(-92,-8)	-53(-95,-30)
LDL-C+VLDL-C	215(111,613)	-32(-76,9)	-63(-90,-8)
非-HDL-C	411(218,1272)	-43(-87,-19)	-64(-92,-36)

阿托伐他汀在纯合子家族性高胆固醇血症中的作用: 在一项没有对照组的研究中, 29 名年龄 6 至 37 岁的纯合子型家族性高胆固醇血症患者接受阿托伐他汀每日最大剂量 20 至 80 mg 的治疗。在这项研究中低密度脂蛋白胆固醇平均降低 18%。25 名患者低密度脂蛋白胆固醇降低的平均效应达 20% (范围为 7%至 53%, 中位值为 24%); 剩余的 4 名患者低密度脂蛋白胆固醇增加 7% 至 24% 。29 名患者中有 5 名低密度脂蛋白受体功能缺失。在这 5 名患者中, 2 名有门静脉与腔静脉分流的低密度脂蛋白胆固醇降低不显著。剩余 3 名受体阴性的患者低密度脂蛋白胆固醇平均降低 22%。

阿托伐他汀在杂合子家族性高脂血症儿童患者中的作用: 在一项起始为双盲、安慰剂对照, 之后为开放期的研究中, 187名年龄在10-17岁(平均年龄14.1岁)的杂合子型家族性高胆固醇血症或重度高胆固醇血症的男孩和初潮后的女孩随机接受阿托伐他汀(n=140)或安慰剂(n=47)治疗26周, 然后所有患者接受阿托伐他汀治疗26周。入选标准包括 1) 基线低密度脂蛋白胆固醇水平 \geq 190 mg/dL 或 2) 基线低密度脂蛋白胆固醇水平 \geq 160 mg/dL 和家族性高胆固醇血症阳性家族史或在一级或二级亲属中有确诊的早发冠心病阳性家族史。阿托伐他汀组的基线平均低密度脂蛋白胆固醇数值为218.6 mg/dL (范围: 138.5-385.0 mg/dL), 安慰剂对照组为 230.0 mg/dL 范围: 160.0-324.5 mg/dL)。阿托伐他汀的剂量(每日一次)第一个4周是10 mg, 如果低密度脂蛋白胆固醇水平大于130 mg/dL则调整至20mg。4周后在双盲治疗期阿托伐他汀组需要递增至20mg的患者数为80 (57.1%)名。

在 26 周的双盲治疗期, 阿托伐他汀显著降低血浆总胆固醇, 低密度脂蛋白胆固醇, 甘油三酯和载脂蛋白 B 水平 (见表 9)。

表 9: 阿托伐他汀在杂合子家族性高胆固醇血症或严重高胆固醇血症青春期少年的调脂作用 (在意向治疗人群自基线到终点的改变百分数)

剂量	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG	Apo B
安慰剂	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
阿托伐他汀	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

在 26 周的双盲期, 阿托伐他汀组平均 LDL-C 达到 130.7mg/dL (70.0~242.0mg/dL) 而安慰

剂组 LDL-C 水平为 228.5mg/dL (152.0~385.0mg/dL)。

阿托伐他汀剂量在 20mg 以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行, 阿托伐他汀用于儿童时期治疗以减少成人时期的患病率和死亡率的长期有效性尚未被证实。

氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗在高血压及血脂异常患者的临床研究:

在一项双盲、安慰剂对照研究中, 共 1660 例同时患高血压和血脂异常的患者每日接受 8 种不同剂量氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗 (5/10, 10/10, 5/20, 10/20, 5/40, 10/40, 5/80 及 10/80mg), 或单用氨氯地平 (5mg 或 10mg), 或单用阿托伐他汀 (10mg, 20mg, 40mg 及 80mg) 或安慰剂。除了同时有高血压和血脂异常, 15% 的患者有糖尿病, 22% 的患者吸烟, 14% 的患者有心血管疾病家族史。8 周时, 所有 8 个氨氯地平及阿托伐他汀联合治疗组与安慰剂组相比在收缩压, 舒张压, 低密度脂蛋白胆固醇有显著的剂量相关性的降低 (表 10)。

表 10: 在 BP 及 LDL-C 降低方面的有效性

联合治疗降低收缩压的疗效

参数/分析		ATO 0mg	ATO 10mg	ATO 20mg	ATO 40mg	ATO 80mg
AML 0mg	平均改变 (mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	与安慰剂相比改变(mmHg)	—	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5mg	平均改变 (mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
	与安慰剂相比改变(mmHg)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10mg	平均改变 (mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	与安慰剂相比改变(mmHg)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

联合治疗降低舒张压的疗效

参数/分析		ATO 0mg	ATO 10mg	ATO 20mg	ATO 40mg	ATO 80mg
AML 0mg	平均改变 (mmHg)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	与安慰剂相比改变(mmHg)	—	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML 5mg	平均改变 (mmHg)	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4
	与安慰剂相比改变(mmHg)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10mg	平均改变 (mmHg)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	与安慰剂相比改变(mmHg)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

联合治疗降低 LDL-C (%) 的疗效

参数/分析		ATO 0mg	ATO 10mg	ATO 20mg	ATO 40mg	ATO 80mg
AML 0mg	平均改变 (%)	-1.1	-33.4	-39.5	-43.1	-47.2
AML 5mg	平均改变 (%)	-0.1	-38.7	-42.3	-44.9	-48.4
AML 10mg	平均改变 (%)	-2.5	-36.6	-38.6	-43.2	-49.1

AML-Amlodipine (氨氯地平)

ATO-Atorvastatin (阿托伐他汀)

LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇)

【药理毒理】

作用机制

多达一®

本品为氨氯地平和阿托伐他汀的复方剂型。氨氯地平（抗高血压和抗心绞痛药物）是二氢吡啶类钙（离子）拮抗剂（钙离子拮抗剂或慢通道阻滞剂）。阿托伐他汀（降胆固醇药物）是一种 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。本品中的氨氯地平成分可抑制钙离子跨膜内向进入血管平滑肌和心肌，而其中的阿托伐他汀成分是 HMG-CoA 还原酶（他汀）的选择性、竞争性抑制剂。HMG-CoA 的作用是将羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 转化成甲羟戊酸，即包括胆固醇在内的固醇前体。

氨氯地平

氨氯地平是一种二氢吡啶钙拮抗剂（亦称钙离子拮抗剂或慢通道阻滞剂），它能够抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌和心肌。实验数据表明氨氯地平与二氢吡啶及非二氢吡啶的结合位点均可结合。心肌和血管平滑肌的收缩过程依赖于细胞外钙离子通过离子通道进入细胞内来完成。氨氯地平可选择性抑制钙离子跨膜转运，对血管平滑肌细胞的作用要比心肌细胞的作用强。体外实验可观察到该药存在负性肌力作用，但临床治疗剂量在活体动物实验中未观察到这一作用。氨氯地平不影响血清钙的浓度。

氨氯地平是一个外周动脉血管扩张剂，它直接作用于血管平滑肌，从而降低外周血管阻力和血压。

氨氯地平能够缓解心绞痛的具体机制还未完全确定，但考虑与以下因素有关：

劳力型绞痛：氨氯地平通过降低外周血管阻力（心脏后负荷）使心率-收缩压乘积降低，实现不同运动量级别的心肌需氧量的下降。

血管痉挛型心绞痛：氨氯地平在动物实验以及体外人冠状血管实验中已经被证实：可以抑

制血管痉挛，恢复冠状动脉以及小动脉的血流灌注，从而适应钙，肾上腺素钾，血清素以及血栓素 A2 异构体的变化。在血管痉挛型(Prinzmetal's 或变异性)心绞痛中，氨氯地平的作用主要来自于其对冠状动脉痉挛的抑制。

阿托伐他汀：

临床研究、病理研究和流行病学研究显示，总胆固醇(TC)，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和载脂蛋白B (apo B)血浆水平升高促进人动脉粥样硬化形成，是心血管疾病发生的危险因素，而高密度脂蛋白胆固醇水平升高则与心血管疾病风险的降低相关。

在动物模型中，阿托伐他汀通过抑制肝脏内HMG-CoA 还原酶及胆固醇的合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平，并通过增加肝脏细胞表面的LDL受体数以增强低密度脂蛋白的摄取和分解代谢；阿托伐他汀也降低低密度脂蛋白生成和低密度脂蛋白颗粒数。阿托伐他汀可以降低某些纯合子型家族性高胆固醇血症(FH)患者的低密度脂蛋白胆固醇水平，通常其它降脂类药物对这类患者很少有临床疗效。

阿托伐他汀降低纯合子型和杂合子型家族性高胆固醇血症、非家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常患者的总胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇、和载脂蛋白 B水平。阿托伐他汀也降低极低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平，并可使高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白A-1水平有所升高。阿托伐他汀降低单纯高甘油三酯血症患者的总胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇，极低密度脂蛋白胆固醇，载脂蛋白B，甘油三酯，和非高密度脂蛋白胆固醇，并增加高密度脂蛋白胆固醇水平。阿托伐他汀可降低β脂蛋白异常血症患者的中间密度脂蛋白胆固醇。

药效学

氨氯地平的血液动力学：

高血压患者服用治疗剂量的氨氯地平后，可引起血管舒张导致仰卧和站立血压下降。长期给药，血压的下降并不伴随心率或血浆儿茶酚胺浓度的显著变化。在慢性稳定性心绞痛患者的血液动力学研究中发现，快速静脉内给予氨氯地平可降低动脉血压并增加心率，但是在血压正常的心绞痛患者的临床研究中长期口服氨氯地平，对心率或血压并没有显著的影响。

长期口服氨氯地平每日一次，对血压的控制效果至少维持 24 小时。年轻及老年患者的降压效果均与血浆浓度相关。应用氨氯地平血压下降的程度也与治疗前血压升高的程度相关；因此，中度高血压（舒张压 105-114mmHg）患者的降压效果要比轻度高血压（舒张压 90-104mmHg）患者强 50%。正常血压受试者的血压并没有显著的临床变化(+1/-2 mmHg)。

肾功能正常的高血压患者，氨氯地平的治疗剂量可导致肾血管阻力下降，肾小球滤过率增加，以及有效肾血流增加，不影响滤过分数和蛋白尿。

与其它钙离子通道拮抗剂一样，在正常心功能的患者应用氨氯地平治疗后，心脏功能的血液动力学检测在静止和运动（或踏步）时均显示心脏指数有小幅度的增加，且不伴有 dP/dt 或左心室舒张末期压或体积的变化。在血液动力学的研究中，动物或人体应用治疗剂量范围内的氨氯地平，即便是在人体中与 β 受体阻滞剂联合应用，也均没有出现负性肌力作用。在正常健康人及代偿良好的心衰患者中使用其它具有显著的负性肌力作用的药物也有相似的发现。

氨氯地平的电生理作用：

活体动物实验和临床研究中，氨氯地平不影响窦房结或房室传导功能。慢性稳定性心绞痛患者，静脉给药 10mg, A-H、H-V 传导以及起搏后窦房结恢复时间并没有显著性的改变。 β -阻滞剂与氨氯地平联合用药患者亦可观察到类似结果。在高血压或心绞痛患者中联合应用氨氯地平以及 β 受体阻滞剂的临床研究中，未观察到对心电图参数的不良影响。仅有心绞痛的患者，应用氨氯地平没有改变心电图的传导间期，也没有增加房室（AV）传导阻滞。

阿托伐他汀的降 LDL-C 作用：

阿托伐他汀及其一些代谢产物在人体内具有药理学活性。肝脏是胆固醇合成和低密度脂蛋白清除的基本作用位点和主要部位。给药剂量而不是系统药物浓度与低密度脂蛋白胆固醇降低更相关。个体化给药剂量应根据治疗的疗效而定（见【用法用量】）。

致癌、致畸、生殖损害

氨氯地平的研究所：

大鼠和小鼠经食物给予氨氯地平 0.5、1.25 和 2.5mg/kg/日，连续 2 年，未见致癌作用。对小鼠使用的最大剂量按 mg/m^2 换算相当于人体最大推荐剂量 10mg/日。大鼠的最大用药剂量按 mg/m^2 换算，为人体最大推荐剂量 10mg/日的两倍。

氨氯地平的致畸研究显示无论是在基因还是染色体水平均未见与药物相关的致畸作用。

大鼠（雄性大鼠交配前 64 天起，雌性大鼠交配前 14 天起）给予剂量达 10mg/kg/日的氨氯地平（按 mg/m^2 换算，8 倍于人体最大推荐剂量），对生殖力未见影响。

*以 50kg 体重的患者为基础。

阿托伐他汀的研究： 在大鼠进行的一项 2 年研究中，给予大鼠的剂量水平 10, 30, 和 100 mg/kg/日，在高剂量的雌性大鼠肌肉中发现 2 个罕见的肿瘤：一个是横纹肌肉瘤，另一个是纤维肉瘤。这个剂量显示的血浆曲线下面积(0-24)值约为口服最大剂量 80 mg 后人类平均血浆药物暴露的 16 倍。

在小鼠进行的一项 2 年致癌性研究中，给药剂量是 100, 200, 或 400mg/kg/日，导致高剂量的雄性小鼠肝脏腺瘤和高剂量雌性小鼠肝癌显著增加。这些发现发生在血浆曲线下面积(0-24)值约

为人体暴露80 mg口服剂量后平均血浆药物浓度的6倍。

在体外研究中，阿托伐他汀在下列有或无代谢活性的实验中无致突变或致畸：用鼠伤寒沙门氏杆菌和大肠埃希杆菌进行的Ames实验，在中国仓鼠肺细胞中进行的HGPRT促突变测定分析，及在中国仓鼠肺细胞中进行的染色体畸变测定分析。阿托伐他汀在小鼠体内微核实验中是阴性的。

在大鼠中进行的剂量高达 175 mg/kg/日(人体暴露量的 15 倍)的研究中，阿托伐他汀未对动物的生育能力产生任何影响。给予 10 只大鼠阿托伐他汀 100 mg/kg/日(为给予人 80 mg 剂量时的曲线下面积的 16 倍)，共 3 个月，其中有 2 只大鼠附睾发育不全和无精；30 和 100mg/kg/日剂量组的睾丸重量显著下降，100 mg 剂量组的附睾重量下降。在交配前给予雄性大鼠阿托伐他汀 100mg/kg/日，共 11 周，精子活动力和精子细胞头部浓度下降，而畸形精子增加。给予犬 10, 40, 或 120 mg/kg/日阿托伐他汀两年，对精液参数或生殖器官的组织病理学未产生不良影响。

【药代动力学】

吸收

氨氯地平的研究: 氨氯地平口服后，在 6-12h 内达到血药峰浓度，绝对生物利用度约在 64% - 90%之间。

阿托伐他汀的研究: 阿托伐他汀口服后吸收迅速；1~2 小时内血浆浓度达峰(C_{max})。吸收程度随阿托伐他汀的剂量成正比例增加。阿托伐他汀(母体药物)的绝对生物利用度约为 14%而 HMG-CoA 还原酶抑制活性的系统生物利用度约为 30%。系统生物利用度较低的原因在于进入体循环前胃肠粘膜清除和/或肝脏首过效应。与早晨给药相比，晚上给药血浆浓度稍低(C_{max} 和 AUC 约 30%)。然而，无论一天中何时给药，低密度脂蛋白胆固醇的降低是相同的（见【用法用量】）。

本品的研究: 口服本品后，氨氯地平和阿托伐他汀的血药浓度达峰时间分别为 6-12h 和 1-2h，两者的吸收率和程度（生物利用度）与单独给药比较无明显差异（见上）。

食物不影响本品中的氨氯地平的生物利用度。本品中的阿托伐他汀的吸收率和吸收程度受食物影响分别降低约 32%和 11%。但同单独服用时相似。食物对其中阿托伐他汀成分降低 LDL-C 的作用无影响。

分布

氨氯地平的研究: 体内研究显示，在高血压患者中氨氯地平的血浆蛋白结合率约为 93%。连续用药 7-8 天后，氨氯地平可达稳态血浆浓度。

阿托伐他汀的研究: 阿托伐他汀的平均分布容积约为 381 升。血浆蛋白结合率≥98%。血液

/血浆比约 0.25 提示仅有少量药物渗透入红细胞内。根据在大鼠中的观察，阿托伐他汀可能分泌入人乳中（见【禁忌】项下“孕妇与哺乳期妇女”和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

代谢

氨氯地平的研究：氨氯地平经由肝脏广泛代谢，大多数（约 90%）转化成无活性代谢产物。

阿托伐他汀的研究：阿托伐他汀广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种 β 氧化产物。体外实验中，邻位和对位羟基化代谢物对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用与阿托伐他汀相当。对 HMG-CoA 还原酶的循环抑制活性约 70%是由活性代谢产物产生。体外研究显示了细胞色素 P450 3A4 在阿托伐他汀代谢中的重要性，同时服用已知的同工酶抑制剂红霉素与人体内阿托伐他汀的血浆浓度增加相一致（见【注意事项】，【药物相互作用】）。在动物中，邻位-羟基代谢产物经过进一步的葡萄糖酸化过程。

排泄

氨氯地平的研究：氨氯地平的血浆清除方式为双相性，终末消除半衰期约为 35~50 小时。氨氯地平通过肝脏被广泛（约 90%）代谢为无活性的代谢产物，其它 10%以原药形式排出，60%的代谢物经尿液排出。

阿托伐他汀的研究：阿托伐他汀及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除；但是阿托伐他汀似无明显的肝肠再循环。阿托伐他汀的人体平均血浆消除半衰期约为 14 小时，但因其活性代谢产物的作用，阿托伐他汀对 HMG-CoA 还原酶抑制活性的半衰期约 20~30 小时。阿托伐他汀口服给药后，尿回收率不到给药量的 2%。

特殊人群

老年患者

氨氯地平的研究：老年患者的氨氯地平清除率降低，可使 AUC 增加约 40-60%，因此可能需要较低的初始剂量。

阿托伐他汀的研究：在健康老年人群（年龄 \geq 65 岁）中，阿托伐他汀的血药浓度较青年人的高（C_{max} 约为 40%，AUC 约为 30%）。临床数据显示，给予任意剂量的阿托伐他汀，在老年人群中其降低 LDL-C 的程度要明显高于青年人（见【老年用药】）。

儿童患者

氨氯地平的研究：62 例年龄为 6-17 岁的高血压患者，给予 1.25mg-20mg 的氨氯地平治疗。按体重计算的清除率和分布容积与成年人相似。

阿托伐他汀的研究：儿童人群中药代动力学数据尚不充分。

性别

阿托伐他汀的研究: 阿托伐他汀的血药浓度存在性别差异 (就 C_{max} 而言女性比男性高约 20%, 就 AUC 而言, 女性较男性低 10%)。然而临床应用中, 阿托伐他汀降 LDL-C 作用不存在有临床意义的明显性别差异。

肾功能不全患者

氨氯地平的研究: 肾脏损害对氨氯地平的药代动力学无显著影响。因此肾功能不全的患者可接受常规初始剂量。

阿托伐他汀的研究: 肾脏疾病对阿托伐他汀的血药浓度和降 LDL-C 作用无影响, 因此, 肾功能不全的患者无需调整剂量 (见【用法用量】和【注意事项】警告项下“骨骼肌”)。

血液透析的患者

尽管仍未对终末期肾病的患者进行研究, 由于这两个药物与血浆蛋白广泛结合, 因此血透并不能显著提高氨氯地平或阿托伐他汀的清除率。

肝功能不全患者

有活动性肝脏疾病患者禁用阿托伐他汀。

氨氯地平的研究: 老年和肝功能不全的患者, 由于氨氯地平的清除率降低, 可使 AUC 增加约 40-60%。

阿托伐他汀的研究: 在慢性酒精性肝病的患者中, 阿托伐他汀的血药浓度显著增加; 在 Childs-Pugh A 患者中, C_{max} 和 AUC 均增加了 4 倍, 而在 Childs-Pugh B 患者中阿托伐他汀的 C_{max} 和 AUC 分别增加了 16 倍和 11 倍 (见【禁忌】)。

心功能不全患者

氨氯地平的研究: 中到重度心衰的患者, 氨氯地平的 AUC 增加程度与老年和肝功能不全患者的改变相似。

阿托伐他汀联合用药药代动力学研究

表11. 联合用药对阿托伐他汀药代动力学的影响

联合用药名称及用量	阿托伐他汀		
	剂量 (mg)	AUC变化 ^{&}	C _{max} 变化 ^{&}
[#] 环孢霉素5.2 mg/kg/日, 稳定剂量	10 mg QD, 28天	↑8.7 倍	↑10.7倍
[#] 洛匹那韦400 mg BID/ 利托那韦100 mg BID, 14天	20 mg QD, 4天	↑ 5.9 倍	↑ 4.7 倍
[#] 利托那韦400 mg BID/ 沙奎那韦400mg BID, 15天	40 mg QD, 4天	↑3.9 倍	↑ 4.3 倍
[#] 克拉霉素500 mg BID, 9天	80 mg QD, 8天	↑4.4 倍	↑5.4 倍

#伊曲康唑200 mg QD, 4天	40 mg, 单剂	↑3.3 倍	↑20%
#葡萄柚汁240 mL QD *	40 mg, 单剂	↑37%	↑16%
地尔硫卓240 mg QD, 28天	40 mg, 单剂	↑51%	无变化
红霉素500 mg QID, 7天	10 mg, 单剂	↑33%	↑38%
氨氯地平10 mg, 单次用药	80 mg, 单剂	↑15%	↓12%
西咪替丁300 mg QD, 4周	10 mg QD, 2周	↓<1%	↓11%
考来替泊10 mg BID, 28周	40 mg QD, 28周	未测定	↓26%**
Maalox 口服混悬液® 30 mL QD, 17天	10 mg QD, 15天	↓33%	↓34%
依非韦仑600 mg QD, 14天	10 mg 3 天	↓41%	↓1%
#利福平600 mg QD, 7天 (联合给药) †	40 mg, 单剂	↑30%	↑2.7 倍
#利福平600 mg QD, 5天 (单独给药) †	40 mg, 单剂	↓80%	↓40%
#吉非贝齐600mg BID, 7天	40mg, 单剂	↑35%	↓<1%
#非诺贝特160mg QD, 7天	40mg, 单剂	↑3%	↑2%

& 表中x倍代表联合用药数值与阿托伐他汀单独给药数值之比（即1倍=无变化）；表中百分数（%）代表（联合用药数值-单独给药数值）/单独给药数值（即0%=无变化）

临床意义见【注意事项】警告项下“骨骼肌”及【注意事项】项下的“药物相互作用”。

* 有报告显示葡萄柚汁用量过多（每天超过750 毫升-1.2升）会使AUC（最高达2.5倍）和/或Cmax（最高达71%）上升更显著。

** 给药后8-16小时取样检测。

† 利福平具有双重药物相互作用机制，阿托伐他汀与利福平联合用药时推荐同时服用，如果先服用利福平后服用阿托伐他汀可使后者血浆药物浓度显著降低。

表12. 阿托伐他汀对联合应用药物的药代动力学影响

阿托伐他汀	联合用药名称及用量		
	药物/剂量 (mg)	AUC变化	Cmax变化
80 mg QD, 15天	氨替比林600 mg SD	↑3%	↓11%
80 mg QD, 14天	# 地高辛0.25 mg QD, 20天	↑15%	↑20%
40 mg QD, 22天	口服避孕药QD, 2个月		
	- 炔诺酮 1mg - 乙炔雌二醇35 μg	↑28% ↑19%	↑23% ↑30%

临床意义见【注意事项】项下的“药物相互作用”。

【贮藏】 遮光，密闭保存。

【包装】 瓶装：7片/瓶，30片/瓶。铝铝水泡眼包装：7片/盒，30片/盒。

【有效期】 36个月。

【执行标准】 JX20070048

【进口药品注册证号】

(1) 进口小包装注册证号：

瓶装：

5mg/10 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100411

5mg/20 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100413

5mg/40 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100408

铝铝水泡眼包装：

5mg/10 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20110057

5mg/20 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20110058

5mg/40 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20110059

(2) 进口大包装注册证号：

5mg/10 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100412

5mg/20 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100409

5mg/40 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：H20100410

【分包装批准文号】

5mg/10 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：国药准字 J20080048

5mg/20 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：国药准字 J20080049

5mg/40 mg（以氨氯地平/阿托伐他汀计）：国药准字 J20080050

【生产企业】

企业名称：

Pfizer Manufacturing Deutschland GMBH

Freiburg, Germany, 79090

分装企业

企业名称：辉瑞制药有限公司

生产地址：辽宁省大连市大连经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码: 116600

电话号码: 0411-88011000

传真号码: 0411-87615444