

· 综述 ·

他汀类药物在临床应用中的主要不良反应及防治策略

袁成莹, 侯原平, 常晶*, 孙倩美

(首都医科大学附属北京朝阳医院综合科, 北京 100020)

【摘要】 他汀类药物作为心脑血管疾病的一线用药已经在临床中被广泛应用。随着使用人群的不断扩大及研究的不断深入, 他汀类药物在骨骼肌、肝脏和肾脏的不良反应及其引发糖尿病的风险开始备受关注。本文旨在汇总有关他汀类药物临床应用的新近研究结果和相关基础研究, 总结其主要不良反应及防治策略, 为临床应用该类药物提供参考。

【关键词】 他汀类药物; 不良反应; 防治策略

【中图分类号】 R453 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.12.220

Adverse effects of statins and prevention strategies in clinical application: a review

YUAN Cheng-Ying, HOU Yuan-Ping, CHANG Jing*, SUN Qian-Mei

(Department of Internal Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Statins have been widely used as a first-line drug therapy for cardiovascular and cerebrovascular diseases. The growing population on statins and number of related studies have raised greater concern about their risk of adverse effects on the skeletal muscles, liver and kidneys and its association with diabetes. In this review, we summarized the adverse effects of statins by exploring the literature available and propose prevention strategies, thus providing evidence for their clinical application.

【Key words】 statin; adverse reactions; prevention strategy

This work was supported by Health Research Project of Beijing Municipality (Jing 17-05), Capital Residents Health Training Project of Science & Technology Commission of Beijing Municipality (Z171100000417055), and Students' Innovative Research Project of Capital Medical University (XSKY2017139).

Corresponding author: CHANG Jing, E-mail: cj006006@126.com

他汀类药物因其具有降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、改善内皮功能及稳定动脉粥样硬化斑块等作用, 已作为冠心病、脑血管病和外周动脉硬化性疾病的一线用药被广泛应用于临床^[1-3]。虽然他汀类药物具有较高的安全性和耐受性, 但是, 随着广泛应用于临床, 该类药物的不良反应越来越引起人们的关注, 尤其是其在骨骼肌、肝脏和肾脏的不良反应和引发糖尿病的风险值得人们关注^[4]。本文对该类药物主要不良反应及其应对策略进行综述, 以提高其使用安全性, 同时降低不良反应发生率。

1 他汀类药物与肌肉损害

他汀类药物引起肌肉损害的主要临床表现为肌

病、肌痛、肌炎或横纹肌溶解。横纹肌溶解是他汀类药物的严重不良反应, 可造成急性肾功能衰竭、弥漫性血管内溶血甚至死亡^[5]。一项纳入 21 项研究、180 000 例患者的荟萃分析结果表明, 出现肌痛或肌无力症状, 并伴有肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 升高超过上限 10 倍的患者比例约为 5 例/10 万, 出现横纹肌溶解症者的比例约为 1.6 例/10 万^[6]。更多见的不良反应为轻度肌肉损害、肌痛, 伴或不伴 CK 升高, 这一人群占比 2%~7%^[7]。他汀类药物不良反应的机制尚不清楚, 可能的机制包括: (1) 胆固醇合成减少导致细胞膜上胆固醇与磷脂比例下降, 影响钠、钾、氯离子通道, 进而改变细胞的极化和复极化^[4,5,8]; (2) 细胞能量代谢异常: 他汀类药物抑制胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy-

收稿日期: 2018-03-12; 修回日期: 2018-04-21

基金项目: 北京市保健科研项目 (京 17-05); 北京市科委首都市民健康培育项目 (Z171100000417055); 首都医科大学学生科研创新项目 (XSKY2017139)

通信作者: 常晶, E-mail: cj006006@126.com

methyl-glutaryl coenzyme A, HMGCoA) 还原酶, 阻断体内辅酶 Q10 生成, 导致线粒体呼吸功能障碍, 肌细胞能量合成受阻^[8,9]; (3) 钙稳态改变: 他汀类药物增加胞质 Ca^{2+} 浓度, 进而诱导细胞凋亡^[10,11]; (4) 他汀类药物通过减少游离脂肪酸的 β 氧化, 导致骨骼肌脂质沉积^[11]; (5) 他汀类药物通过抑制胆固醇和辅酶 Q10 生物合成, 进而降低抗氧化防御, 从而增加骨骼肌的自由基负荷, 引起骨骼肌的氧化损伤和肌病^[11]。防止他汀类药物引起肌肉损害的最佳方法是使用低剂量以达到最佳治疗效果。另外, 高龄患者发生他汀类药物相关肌病的风险会显著增加。因此, 建议在服用他汀类药物前检测 CK, 并在治疗期间定期监测。如果发生或高度怀疑肌肉损害时, 应立即停止他汀类药物治疗^[4]。

2 他汀类药物对肝脏的影响

据文献统计, 他汀类药物引起转氨酶轻度升高(小于正常上限 3 倍) 的发生率是 20%; 使用常规剂量他汀类药物治疗时转氨酶明显升高(大于正常上限 3 倍) 的发生率 < 1%。但这种变化与病理学无关。他汀类药物与其他药物相互作用被认为是引起转氨酶升高的主要原因^[4,12]。研究显示, 钙通道阻滞剂和大环内酯类抗生素与他汀类药物联合应用时, 不良反应的发生率显著增加。使用中低剂量他汀类药物在治疗过程中不会额外增加肝功能异常的风险, 但大剂量治疗与肝脏损害有较明确的关系^[12]。他汀类药物引起肝脏损害具有个体差异性。新近的全基因组相关研究 (genome-wide association studies, GWAS) 探索了他汀类药物不良反应的遗传易感性, 关注细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)、有机阴离子转运多肽 (organic aniontransporting polypeptide, OATP) 和 ABCB1、ABCC1 基因在他汀类药物肝脏损害中的作用^[13]。尽管大多数情况下应用他汀类药物相对安全, 但对于某些患者, 如患有慢性肝病的患者, 安全性是首要问题, 对这类患者的应用仍应密切监测, 建议全面评估后再使用^[14]。

3 他汀类药物对肾脏的影响

目前来说, 他汀类药物对肾脏的作用较安全。他汀治疗对肾功能和尿蛋白的影响尚存争议。美国脂质协会建议: 他汀类药物治疗前评价肾功能, 但在治疗期间不必因观察不良反应而常规进行血清肌酐和蛋白尿的测定。一项基于 316 449 例患者的临床研究显示, 接受高剂量他汀类药物治疗的患者, 在开始治疗的 6 个月内, 比接受低剂量他汀类药物治疗

的患者更有可能出现急性肾损伤 ($OR = 1.54, 95\%CI 1.25 \sim 1.91$)^[15]。对 10 项随机对照试验和队列研究进行的荟萃分析结果显示, 他汀类药物降低蛋白尿没有显著差异^[16]。而另一项纳入 41 项研究和 88 523 例患者的系统评价结果显示, 与安慰剂相比, 他汀类药物减缓了估算肾小球滤过率下降速率和蛋白尿进展^[17]。

4 他汀类药物与新发糖尿病

在一项随机双盲的 JUPITER 试验中, 共纳入 17 603 例患者, 通过 5 年的随访发现, 他汀类药物对于心血管事件和死亡风险的保护作用明显强于导致糖尿病的风险, 从而证明他汀类药物的使用安全性^[18]。一项回顾性队列研究发现, 应用他汀类药物明显增加新发糖尿病风险 ($HR = 1.18, 95\%CI 1.15 \sim 1.22$), 且与他汀类药物应用剂量和时间相关^[19]。另有研究证明, 应用他汀类药物明显增加糖尿病的患病风险, 尤其是在基线血糖低的患者中更加明显^[20]。已有多项研究表明他汀类药物可升高新发糖尿病的风险。但是, 目前其机制尚不清楚, 可能的机制有: (1) 他汀类药物使 PTEN 基因表达上调和(或)活性增强, 增加胰岛素抵抗, 降低胰岛素敏感性, 从而影响血糖控制, 引起 2 型糖尿病发病率上升^[21]; (2) 研究发现, HMGCoA 编码基因突变使 HMGCoA 还原酶结构或功能受抑制时, 体内血糖将升高, 而他汀类药物是 HMGCoA 还原酶抑制剂, 很有可能部分解释了其增加 2 型糖尿病患病风险的原因^[22,23]; (3) 他汀类药物使得胰岛素信号传导障碍, 减少脂肪细胞分化, 减少胰腺 B 细胞胰岛素的分泌^[24]; (4) 他汀类药物可调节肝脏和周围组织中的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 表达, 增加的 LDLR 会导致细胞胆固醇积聚和胰岛功能障碍, 进而诱发糖尿病。这一机制的发现源于 LDLR 基因突变的家族性高胆固醇血症患者应用他汀类药物不增加新发糖尿病风险的相关研究^[25]。因此, 他汀类药物有增加新发糖尿病的风险, 尤其是对于基础糖稳态异常的患者。建议在开始他汀类药物治疗前, 针对未确诊糖尿病的患者要先评估危险因素, 同时重视患者生活方式, 改善非药物治疗方法等^[26]。

5 他汀类药物的其他不良反应

其他不良反应还包括认知功能障碍及癌症等。2012 年, 基于一些病例报告中患者出现的短期记忆损害, 美国食品药品监督管理局第一次发布了有关

他汀类药物可能存在对认知功能和记忆的潜在不利影响警告,这种不利影响通常是罕见且可逆的。到目前为止,没有足够的证据显示出他汀与认知障碍和痴呆症恶化之间的关联,也没有系统评价和荟萃分析表明有害或有利的效果^[4]。对现有研究结果进行总结,认为临床长期应用他汀类药物尚无需考虑其增加癌症发生率的潜在不良反应。亦没有权威证据表明服用他汀类药物对癌症的预防有益^[4]。

6 总结与展望

他汀类药物在临床上已广泛应用,具有较好的安全性,然而其在肌病、肝脏、新发糖尿病等方面仍有明确的不良反应发生,所以需要格外注意其不良反应的发生,知晓其不良反应发生特点与应对措施,这具有很重要的临床意义。需要监测其不良反应,关注他汀类药物应用的风险/获益比,加强用药前评估与用药期间监测,降低不良反应的发生率。

【参考文献】

[1] Murrow JR, Sher S, Ali S, *et al.* The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(1): 42-49. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.08.006.

[2] Kazi DS, Penko JM, Bibbins-Domingo K. Statins for primary prevention of cardiovascular disease; review of evidence and recommendations for clinical practice[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(4): 689-699. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.03.001.

[3] 林新杰,肖新华. 胆固醇、他汀类药物与帕金森病关系的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(6): 464-467. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.109.

Lin XJ, Xiao XH. Advances in relationship of cholesterol and statins with Parkinson's disease[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(6): 464-467. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.109.

[4] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, *et al.* Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance; Canadian Consensus Working Group Update (2016) [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7 Suppl): S35-S65. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.

[5] Tomaszewski M, Stępień KM, Tomaszewska J, *et al.* Statin-induced myopathies[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(4): 859-866.

[6] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 52C-60C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.010.

[7] Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1): 67-73. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328010c559.

[8] Sirvent P, Mercier J, Lacampagne A. New insights into mechanisms of statin-associated myotoxicity[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(3): 333-338. DOI: 10.1016/j.coph.2007.12.010.

[9] Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(23): 2231-2237. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.049.

[10] Kuncel RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(5): 506-515. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833045a0.

[11] Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, *et al.* Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 667-674. DOI: 10.1007/s10787-018-0469-x.

[12] 陈锐,王昊天. 他汀类药物安全性研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2012, 27(2): 158-160. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2012.02.025.

Chen R, Wang HT. Review of statins' safety[J]. *Chin Circ J*, 2012, 27(2): 158-160. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2012.02.025.

[13] Licata A, Giammanco A, Minissale MG, *et al.* Liver and statins: a critical appraisal of the evidence[J]. *Curr Med Chem*, 2018. DOI: 10.2174/0929867325666180327095441. [Epub ahead of print].

[14] Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(1): 117-128. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.09.008.

[15] Corrao G, Soranna D, Casula M, *et al.* High-potency statins increase the risk of acute kidney injury: evidence from a large population-based study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 224-229. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.022.

[16] Sanguaneko A, Upala S, Cheungpasitporn W, *et al.* Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132970. DOI: 10.1371/journal.pone.0132970.

[17] Geng Q, Ren J, Song J, *et al.* Meta-analysis of the effect of statins on renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(4): 562-570. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.033.

[18] Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, *et al.* Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 565-571. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8.

[19] Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 1118-1124. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04403.x.

[20] van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Westerink J, *et al.* Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 441-446. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.021.

[21] Birnbaum Y, Nanhwan MK, Ling S, *et al.* PTEN upregulation may explain the development of insulin resistance and type 2 diabetes with high dose statins[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(5): 447-457. DOI: 10.1007/s10557-014-6546-5.

[22] Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, *et al.* HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body weight: evidence from genetic analysis and randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9965): 351-361. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1.

[23] Swerdlow DI, Sattar N. A dysglycaemic effect of statins in diabetes: relevance to clinical practice? [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2433-2435. DOI: 10.1007/s00125-014-3409-3.

[24] Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(3): 228-235. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000172.

[25] Yu Q, Chen Y, Xu CB. Statins and new-onset diabetes mellitus: LDL receptor may provide a key link[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 372. DOI: 10.3389/fphar.2017.00372.

[26] 苏欣,赵水平. 他汀致新发糖尿病发病风险研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 456-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.021.

Su X, Zhao SP. Review of statins on the risk of new diabetes mellitus[J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(5): 456-457. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.021.