·综 述·

他汀类药物不良反应评价及有效应对

张君实[1],李月敏[2],曹雪滨[2*]
([1]保定市第一中医院急诊科,保定 071000;[2]解放军第252医院老年心血管病研究诊疗中心,保定 071000)

【摘 要】 羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(通常称为他汀类药物)是最常用的药物种类之一。他汀治疗在心血管疾病的一级和二级预防中可显著降低死亡率及发病率,但一部分患者服用他汀后会发生不良反应,长期使用的不良后果令人担忧。因此,有必要研究他汀类药物不良反应并对其作出有效应对,这有利于提高临床用药安全,增加患者依从性。

【关键词】 他汀;不良反应;肌病
【中图分类号】 R452 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.203

Assessment of adverse reactions of statins and effective management strategies

ZHANG Jun-Shi[1], LI Yue-Min[2], CAO Xue-Bin[2*]
([1]Department of Emergency, Baoding NO.1 Hospital of TCM, Baoding 071000, China; [2]Department of Cardiology, Geriatric Cardiovascular Disease Research and Treatment Center, No. 252 Hospital of PLA, Baoding 071000, China)

【Abstract】 Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (commonly known as statins) are among the most frequently used drug classes. Although primary and secondary prevention of cardiovascular diseases with statins can significantly reduce mortality and morbidity, adverse reactions occur in some patients taking statins, leading to concern about the negative consequences associated with their long-term use. It is therefore necessary to investigate the adverse reactions of statins with a view of seeking for effective management strategies, which will be conducive to the improved safety and increased patient compliance.

【Key words】 statins; adverse reactions; myopathy

Corresponding author: *CAO Xue-Bin*, *E-mail*: *caoxb252@163.com*

他汀类药物所抑制的羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydroxymethylglutaryl CoA reductase,HMG-CoA),是胆固醇生物合成中的速率限制步骤[1]。他汀类药物可有效调整体内胆固醇水平,对心血管益处显著[2]。2010年胆固醇实验共同研究组(Cholesterol Test Co-research Group,CTT)发现,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平每降低1.0 mmol/L,全因死亡率总体下降10%($P<0.001$)[3]。2013年Cochrane的一篇荟萃分析报道[1],他汀类药物治疗不仅可降低全因死亡率,还可降低致死性和非致死性心、脑血管恶性事件的发生率。尽管他汀类药物因诸多获益证据被美国和欧洲心脏病学会指南推荐应用,但其存在肌肉和肝损伤、诱发糖尿病、神经损伤等一系列的不良反应,可导致患者获益降低。本文将对他汀类药物的不良反应及其有效应对作一综述。

1 他汀与肌病

肌痛和(或)肌无力是最常见的他汀类药物的副作用,可伴有肌酸激酶(creatine kinase,CK)升高10倍以上,称之为肌病。横纹肌溶解是他汀相关肌病中最严重的一类。当CK上升远超过正常上限的10倍以上时,可伴随血清肌酐明显增高,以及肌红蛋白尿、肾损伤和血清电解质异常,进而导致尿毒症甚至死亡[4]。所有主要的他汀类药物试验(包括大型荟萃分析)均表明[5],由他汀类药物导致的严重肌病极少见,其治疗的受益远超这一风险。1980~2016年间,纳入Cochrane评价报告中的9项试验总计37 939例患者中,有3551例出现肌痛症状(9.4%)[6]。然而,在另一项荟萃分析报道的6项试验总计19 410例受试者中,仅有3例(0.02%)出现横纹肌溶解[1]。LIVES观察性研究报道[7],20 000例接受

收稿日期:2018-04-13;修回日期:2018-06-03
通信作者:曹雪滨,E-mail:caoxb252@163.com

匹伐他汀治疗的患者中，1例发生横纹肌溶解症，1例发生肌无力。他汀相关肌病的发生率与他汀用量之间呈正相关，确切地说是与他汀的血药浓度有关[3]。研究表明，在肝脏中参与编码转运体OATP1B1的基因*SLCO1B1*的多态性表达决定了转运能力的高低，这也从基因角度解释了血药浓度个体以及种族差异的由来[8]。*SLCO1B1*基因的多态性表达与普伐他汀和辛伐他汀诱导的肌病具有强相关性[8]。此外，载脂蛋白E（apolipoprotein E，APOE）的基因多态性表达同样可影响他汀类药物的降脂效应，可导致他汀用量增大，从而增加相关性肌病的发生概率[9]。

老年患者可能有潜在的关节炎、肌腱炎或神经病变，故只有在临床评估排除其他肌痛和肌无力的原因后，才能诊断他汀类药物相关的肌痛。Fung等[10]报道的某大型血脂诊疗结果显示，他汀类药物相关性肌病的发生率为10.2%，经临床评估后，实际发生率仅为5.0%。临床治疗决策需要基于每例患者的心血管风险及不良反应程度，如横纹肌溶解症的患者不应继续使用他汀类药物，可考虑使用依折麦布单药治疗。若心血管疾病风险高，则应在充分告知的前提下建议使用另一种他汀类药物如阿托伐他汀或瑞舒伐他汀，定期询问是否存在肌痛、肌无力等症状，并监测CK值[10]。

2 他汀与肝损伤

应用他汀类药物治疗的患者仅有1%～3%出现转氨酶升高，大多为剂量依赖性，且发生在开始治疗的前3个月内，通常停药后数周或数月可缓解，不伴有任何长期肝功能障碍[11]。不同的他汀类药物在肝毒性发生率方面差异无统计学意义。Russo等[11]研究报道的1188例药物性肝损伤患者中，由他汀类药物导致肝损伤的仅有22例。LIVES研究[7]中纳入的20 000例患者中，仅有2例出现肝功能异常，另有7例出现与匹伐他汀用药有关的肝损伤。

他汀类药物引起肝损伤的机制可能与其影响肝细胞色素P450代谢，进而诱导肝转氨酶升高、呈现肝毒性有关。单纯丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）或天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）升高，亦或是AST、ALT升高不超过正常值的3倍，均不能认定为肝损伤，无需特殊处理，密切观测即可。若上述转氨酶指标上升超过3倍正常值时，则需停药。故在应用他汀类药物治疗期间，应定期监测AST及ALT，且应观察有无黄疸、嗜睡、厌食的表现，大剂量强化治疗时尤应注意。

3 他汀与糖尿病

已有证据表明[12]，他汀类药物可以扰乱胰岛素信号通路，影响胰腺β细胞功能，从而增加获得糖尿病的风险，并可能增加胰岛素抵抗。与他汀相关的新发糖尿病同样受到年龄、是否强化他汀治疗、肥胖以及是否有空腹血糖升高病史的影响。他汀类药物对于新发糖尿病的风险远低于对心血管系统的保护作用（风险比是1:9），但是老年患者群体尤其是需要强化他汀治疗的老年患者群，其新发糖尿病的风险远高于年轻患者群体，应注意监测血糖情况[13]。糖尿病患者是他汀类药物治疗心血管疾病风险最大的群体之一。目前并未有明确证据表明糖尿病患者接受他汀类药物治疗可能会导致血糖控制恶化。因此，在开始治疗之前应充分告知患者相关风险，并监测血糖水平。

4 他汀与肾损伤

他汀类药物可通过横纹肌溶解症诱发肾小管阻塞，导致肾小管损伤和局部缺血、坏死。他汀治疗期间可出现不明原因的良性蛋白尿，这可能与其可抑制小分子量蛋白质的肾小管重吸收有关[14]。有研究发现，与心血管疾病患者相比，糖尿病或高血压性肾病患者在使用他汀类药物治疗后，肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）下降程度并无显著差异[15]。阿托伐他汀与血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素转换酶联合应用可减少蛋白尿[16]。Dormuth等[17]研究发现，在开始使用他汀类药物后的前4个月，发生急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的风险最高，且接受高强度他汀类药物治疗的患者发生AKI的风险高于低强度组。由于慢性肾脏疾病（chronic kidney disease，CKD）是心血管疾病的强预测因子和风险因素，CKD患者在他汀类药物治疗群体中占有很大比例[18]。基于大型4-D试验[19]和AURORA试验[20]结论，目前没有明显证据表明他汀类药物治疗对透析患者有保护作用，这两项试验均未发现他汀类药物对总体死亡率或心血管结局方面的显著益处。然而，对于不需要透析的CKD患者，他汀类药物已显示其可改善心血管疾病的预后[21]。

他汀类药物对CKD患者耐受良好，且没有显着增加不良事件的发生。因此，对CKD患者进行他汀类药物治疗时，若患者无较高心血管风险或LDL-C

水平较低时，应避免使用高剂量他汀类药物或联合贝特类药物。避免在LDL-C水平轻度升高的透析人群中使用他汀类药物治疗。对于合并急性冠脉综合征或心血管高风险的CKD患者，可在监测不良反应的前提下，酌情应用他汀类药物治疗。

5 他汀与恶性肿瘤

他汀类药物在恶性肿瘤中的作用尚未完全明确，现有的证据表明，其既有保护作用也有潜在的危险因素。有动物实验显示[22]，高剂量他汀类药物治疗与啮齿动物模型中肝脏肿瘤之间存在联系。然而，最近的一项临床试验显示[22]，使用他汀类药物后，肝癌的发生率有所下降。荟萃分析显示[1]，他汀类药物治疗并未增加癌症风险。西苏格兰冠状动脉预防研究（WOSCOPS）延长了10年以上的随访时间，但也未显示长期使用他汀类药物治疗与恶性肿瘤患病率有任何显著关联[23]。参照现有的长期回顾性研究结果，未发现他汀类药物明确的致癌风险，故对于大多数患者来说，长期应用他汀类药物认为是安全的。

6 他汀与神经系统

他汀在神经系统中的影响同样存在争议。尽管早期有报道显示使用他汀类药物会增加出血性中风风险，但这一结论在大型临床试验中尚未得到证实，并且研究表明，他汀类药物针对复发性缺血性中风的保护方面超过了上述的潜在风险[24]。他汀类药物可降低动脉硬化，从而改善认知障碍及降低卒中导致的血管性痴呆。一些回顾性研究也显示，他汀类药物可降低阿尔茨海默病的发生风险[25]。总之，参照现有的评价系统并未发现长期使用他汀类药物可增加痴呆的总体风险，因而目前认为长期使用他汀类药物对神经系统是安全的。

7 他汀与呼吸系统

曾有关于他汀类药物使用可造成间质性肺病的病例报道，但其具体损伤机制尚未明确[26]。最近的一项队列研究显示[26]，使用他汀类药物并未增加间质性肺疾病的风险。因此，他汀类药物可以安全地用于合并慢性呼吸系统疾病的患者，并且在没有症状的情况下不建议对肺功能进行常规监测。

8 他汀与药物相互作用

他汀类药物可与多种药物相互作用，主要是与细胞色素P450酶相互作用的药物相互影响。联合使用他汀类药物和贝特类药物治疗混合性血脂异常可使肌病发生风险增加5%[10]。苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥等抗癫痫药物是细胞色素P450酶的有效诱导剂，可降低他汀类药物的疗效。使用这些药物的患者可能需要调整剂量或改用普伐他汀治疗。

总之，他汀类药物的临床应用十分广泛，肌病是其使用后最常见的不良反应。在临床工作中正确认识他汀的不良反应并及时给予处理是十分重要的，这不仅可以增加患者长期用药的依从性，提高临床获益，还可提早预警不良反应，减轻患者的痛苦及经济支出。他汀类药物的不良反应与基因表达多样化、患者的饮食结构以及服用其他药物均具有相关性。临床上发现不良反应状况时，首先需要停药，停药不能缓解的症状可给予对症治疗。再次给药时应考虑减量、更换他汀种类或联合其他降脂药（如贝特类、依折麦布以及中药降脂药）等措施。必要时可进行基因检测协助制定下一步诊疗方案。

【参考文献】

[1] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, *et al*. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 31(1): CD004816. DOI: 10.1002/14651858.

[2] Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, *et al*. The population impact and cost-effectiveness of statins for primary prevention in adults 75 and older in the United States[J]. Ann Int Med, 2015, 162(8): 533-541. DOI: 10.7326/M14-1430.

[3] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, *et al*. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials[J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.

[4] Pedro-Botet J, Núñez-Cortés JM, Flores JA, *et al*. Muscle symptoms related with statin therapy in general practice[J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1): e197. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.957.

[5] Khan A, Maki KC, Ito MK, *et al*. Statin associated muscle symptoms: characteristics of patients and recommendations by providers[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(3): 460. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.03.080.

[6] Collins R, Reith C, Emberson J, *et al*. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy[J]. Lancet, 2016, 388(10059): 2532. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

[7] Yokote K, Shimano H, Urashima M, *et al*. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9(5): 555-562. DOI: 10.1586/erc.11.47.

[8] Voora D, Shah SH, Spasojevic I, *et al*. The *SLCO1B1***5* genetic variant is associated with statin-induced side effects[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(17): 1609-1616. DOI: 10.1016/j.

jacc.2009.04.053.

[9] Christidis DS, Liberopoulos EN, Kakafika AI, *et al*. Effect of apolipoprotein E polymorphism on the response to lipid-lowering treatment with atorvastatin or fenofibrate [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2006, 11(3): 211. DOI: 10.1177/10742484-06293732.

[10] Fung EC, Crook MA. Statin myopathy: a lipid clinic experience on the tolerability of statin rechallenge [J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(5): e212 – e218. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00267.x.

[11] Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, *et al*. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 679 – 686. DOI: 10.1002/hep.27157.

[12] Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, *et al*. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort[J]. Diabetolog, 2015, 58(5): 1109 – 1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.

[13] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, *et al*. An assessment by the statin diabetes safety task force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3): S17 – S29. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.012.

[14] Brown WV. Safety of statins [J]. Curr Opin Lipidol, 2008, 19(6): 558 – 562. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328319baba.

[15] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, *et al*. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis [J]. J Am Society Nephrol, 2006, 17(7): 2006 – 2016. DOI: 10.1681/ASN.2006010012.

[16] Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, *et al*. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(3): 565 – 570. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50140.

[17] Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, *et al*. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases[J]. BMJ, 2013, 346(5): f880. DOI: 10.1136/bmj.f880.

[18] 王文晓, 杨贤, 方芸. 中国急性冠脉综合征患者高强度他汀治疗的安全性研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(2): 156 – 160. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.035.

Wang WX, Yang X, Fang Y. Research progress on safety of high-intensity statin therapy in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(2): 156 – 160. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.035.

[19] Wanner C, Krane V, März W, *et al*. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis[J]. New Engl J Med, 2005, 14(10): 238 – 248. DOI: 10.1056/NEJMoa-043545.

[20] Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, *et al*. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis[J]. New Engl J Med, 2009, 360(14): 1395. DOI: 10.1056/NEJ-Moa0810177.

[21] Colin B, Landray MJ, Christina R, *et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2011, 377(9784): 2181 – 2192. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.

[22] McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, *et al*. Statin use and risk for primary liver cancer in the clinical practice research datalink[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(4): 1 – 10. DOI: 10.1093/jnci/djv009.

[23] Liao JK. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. [J]. Curr Atheroscler Rep, 2008, 357(15): 1477 – 1486. DOI: 10.1056/NEJMoa065994.

[24] Jhuo SJ, Tsai WC, Lin TH, *et al*. Statin dose and the risk of intracerebral hemorrhage: a population-based longitudinal study in Taiwan[J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(1): 23 – 30. DOI: 10.6515/ACS20150204C.

[25] Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, *et al*. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gen Int Med, 2015, 30(3): 348 – 358. DOI: 10.1007/s11606-014-3115-3.

[26] Saad N, Camus P, Suissa S, *et al*. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study [J]. Thorax, 2013, 68(4): 361 – 364. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201823.

(编辑: 吕青远)