

他汀类药物安全性的再评估

葛美玲, 朱振东, 黄志钢 综述, 李燕 审核
(云南省第一人民医院老年病科, 云南省昆明市 650000)

[关键词] 他汀类药物; 降脂; 不良反应; 急性冠状动脉综合征

[摘要] 他汀类药物具有良好的降血脂及心血管保护功能, 对于急性冠状动脉综合征患者起着重要的二级预防作用。然而, 长期应用他汀类药物带来的不良反应也引起了临床医师及专家的关注。本文重新评估了他汀类药物的获益和风险, 从而推动临床安全调脂的治疗。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

A Reappraisal for the Risks of Statin Therapy

GE Mei-Ling, ZHU Zhen-Dong, HUANG Zhi-Gang, and LI Yan

(Geriatrics of Department, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650000, China)

[KEY WORDS] Statins; Lipid-lowering; Adverse Effect; Acute Coronary Syndrome

[ABSTRACT] Statin therapy has been proven successful in the primary prevention of acute coronary syndrome (ACS). However, there are further risks with combination therapy. In this article, we review the adverse effects of statins used alone and in combination and evaluate these effects against the evidence demonstrating their benefits in reducing cardiovascular events. There remains an obvious need to design and carry out large scale studies to help determine which agents, when combined with statins, have the greatest benefit on cardiovascular disease with the least added risk.

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 其通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶, 阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径, 从而减少富含甘油三酯载脂蛋白、脂蛋白的合成和分泌。他汀类药物具有良好的降血脂及心血管保护作用。自 1987 年洛伐他汀应用于临床开始, 迅速成为临床上的首选降脂药, 至今仍是使用最广泛的治疗和预防高血脂的药物。除调脂作用外, 在急性冠状动脉综合征患者中早期应用他汀类药物能够抑制血管内皮的炎症反应, 稳定粥样斑块, 改善血管内皮功能, 抗氧化应激, 刺激血管内皮祖细胞增生, 减轻动脉粥样硬化程度, 抑制心肌肥厚。最新文献报道指出, 他汀类药物还具有抗凝、降低肺静脉血栓的作用^[1-3]。

自 2001 年西立伐他汀撤出市场后, 他汀类药物的安全性成为人们关注的一个重要问题。2012 年 2

月 29 日, 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布了有关他汀类药物说明书的修改告示: 包括他汀类药物的肝酶监测、药物相互作用、神经系统不良反应、血糖异常和新发糖尿病等, 以及以往关于肿瘤、肾脏安全性的争议再次引起人们对他汀类药物安全性问题的关注。本文对他汀类药物引起的不良反应及与其他药物的相互作用进行分析, 重新评估他汀类药物的获益和风险, 从而推动临床安全调脂治疗。

1 他汀类药物常见不良反应

1.1 他汀类药物与肌病

他汀类药物相关性肌病是他汀类药物的一项主要不良反应, 其按严重程度分为肌痛、肌炎、横纹肌溶解。随机对照临床试验显示, 他汀类药物相关

[收稿日期] 2013-09-12

[修回日期] 2013-11-16

[基金项目] 国家“十二五”重大专项课题(2012ZX09303016-002)

[作者简介] 葛美玲, 医学硕士, 研究方向为心血管疾病介入治疗, E-mail 为 sunandrain006587@163.com。朱振东, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为老年心血管疾病的治疗。通讯作者李燕, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为老年脑血管疾病的治疗, E-mail 为 26250611@163.com。

性肌病的发生率为 1.5% ~ 5%, 但大剂量应用他汀类药物时, 相关性肌病的发生率上升为 10.5%^[4]。他汀类药物相关性肌病 95% 以上仅表现为肌痛及轻微的肌炎, 横纹肌溶解罕见, 但却属于严重的不良反应; 它除了肌肉症状及肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 显著升高 (> 正常值上限 10 倍或 ≥ 10000 IU/L) 外, 最显著的特征是出现肌红蛋白血症和肌红蛋白尿, 严重者因肾衰竭而死亡^[5]。

他汀类药物相关肌病的发生机制仍未完全确定, 但是, 一些可能的机制可作参考。近年来相关研究证实, 他汀类药物相关性肌病的发生与辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 的缺失可能相关。最近一项随机、对照、双盲临床研究显示, 补充 CoQ10 并未减少他汀类药物相关性肌病的发生。一些小规模的临床研究却显示: 补充 CoQ10 可明显减少他汀类药物引起的肌病发生率, 但不能改善 CK 水平^[6]。另外, 他汀类药物相关性肌病可能与他汀类药物减少异戊二烯合成、降低胆固醇水平、干扰钙代谢、维生素 D 缺乏及自身免疫系统与遗传因素相关^[7,8]。

他汀类药物相关性肌病尤其是横纹肌溶解的患者绝大多数合并其他相关风险因素, 如创伤、大手术、甲状腺功能减退、肾衰竭, 以及与其他药物合并使用, 如贝特类、红霉素、伊曲康唑和免疫抑制剂 (如环孢素)、胺碘酮等^[9]。所以, 对服用他汀类药物的患者, 尤其是高龄 (年龄 > 80 岁) 患者、女性患者、体型瘦弱者、合并多系统疾病 (如慢性肝肾功能不全)、糖尿病、甲状腺功能低下及围术期患者, 如出现不明原因的肌肉疼痛、无力、流感样症状、全身不适以及尿色深, 应给予高度重视, 立即进行相关检查, 并考虑减量或停用他汀类药物。

1.2 他汀类药物与肝损害

他汀类药物增加肝酶升高的风险, 大剂量他汀类药物强化降脂治疗时升高肝酶的风险较常规降脂组增加 3 ~ 6 倍。但最新证据^[10]表明, 他汀类药物治疗过程中无症状的肝酶升高, 并不能说明存在增加肝病的风险, 而且, 相关临床试验显示在基线水平即有轻、中度肝酶升高的患者中, 他汀类药物治疗还能降低肝酶水平, 而未给予他汀类药物治疗组, 肝酶水平却持续增加。2006 年美国国家脂质协会 (National Lipid Association, NLA) 肝脏专家小组建议: 他汀类药物所致的不可逆性肝脏损害, 很可能是由于患者对这类药物的异质性反应所致。迄今仍无证据表明, 单独血清肝酶水平升高与显著肝损害之间存在相关性。亦无证据显示, 肝脏相关生物化学指标检测可以有效地发现由于他汀类药物治

疗而导致严重肝损害的极少数病例。另外, 服用他汀类药物的患者一般需要长期治疗, 肝脏生物化学的监测可能促使患者和临床医师仅仅由于肝酶升高而停用他汀类药物, 从而使患者发生心血管事件的危险性显著增加。2012 年美国 FDA 建议删除了他汀类药物服用过程中定期监测肝酶的要求。推荐在服用他汀类药物前进行肝酶检测, 此后只有当临床需要时才检测肝酶。但是, 若出现严重肝损伤且伴有临床症状时, 需停止使用他汀类药物。

需要值得注意的是, 这一改变只是代表监测策略的改变, 并不代表肝酶监测重要性的降低。一项针对 13 项研究、共 49275 例患者进行的荟萃分析显示^[11]: 随着剂量翻倍, 辛伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀的肝损害发生率出现了急剧的上升, 提示大剂量他汀类药物的肝脏安全性仍然是临床不得不面对的问题。我国是一个肝病大国, 在患者服用他汀类药物过程中, 仍须仔细观察黄疸、肝肿大、乏力、不适及嗜睡等肝损害的症状和体征, 一旦出现应及时停药, 并全面评估、明确肝损害的原因。在临床实践中, 对于正在服用他汀类药物的患者, 如果观察到肝酶升高大于正常上限的 3 倍, 还是应首先嘱其暂停他汀类药物, 并每 1 ~ 2 周重复检测肝酶, 只有当肝酶正常后再考虑重新服用他汀类药物或其他调脂药物。鉴于他汀类药物可显著减少危及生命的心血管事件风险, 应用他汀类药物对肝脏的副作用甚少, 临床医师无需过分关注他汀类药物的肝毒性。

1.3 他汀类药物与肾损害

他汀类药物对肾脏的损害可能通过抑制受体介导的胞吞作用, 阻碍近端肾小管对蛋白的重吸收作用, 导致蛋白尿的产生。他汀类药物抑制 HMG-CoA 还原酶, 使胆固醇合成中间产物甲羟戊酸合成减少, 影响参与胞吞作用的绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 的异戊烯化。但他汀类药物并不引起肾功能衰竭和其他肾病, 这已经被冠心病二级和一级预防中应用他汀类药物长期治疗 (4.9 ~ 6.1 年) 的大规模临床试验 (CARE、LIPID 和 WOSCOPS) 所证实。研究显示服用他汀类药物的第 1 年内, 急性肾损伤的发生率提高了 50%, 且呈剂量相关性。最近报道^[12]指出, 服用高效能他汀类药物 (至少 10 mg 瑞舒伐他汀或 20 mg 阿托伐他汀或 40 mg 辛伐他汀) 患者与低效能他汀类药物 (其他种类的他汀类药物) 患者相比, 高效能他汀类药物组急性肾损伤的发生率明显高于低效能他汀类药物组, 尤其是在服用他汀类药物 4 个月时。

然而,也有研究证实他汀类药物具有肾保护作用。另外,他汀类药物可减少非糖尿病肾病患者的尿蛋白,这种作用归功于他汀类药物改善内皮的功能。当前证据表明,拟行冠状动脉造影及支架植入术的冠心病患者,术前应用他汀类药物,可有效预防术后对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的发生^[13,14],从而显著降低这部分患者心肾相关事件的风险,降低透析、因肾脏病住院、恶性高血压的发生率。综上所述,他汀类药物对心血管事件风险的获益明显^[15],但是对肾功能和尿蛋白的影响尚存争议。

1.4 他汀类药物与精神神经损害

随着他汀类药物在临床上的广泛应用,他汀类药物对神经系统不良反应的报道也逐渐增加,如感觉异常、眩晕、失眠、记忆力损害、震颤、神经病变(包括周围神经疾患)等,一些观察性研究也发现他汀类药物对认知功能有轻微的可逆性影响。胆固醇对大脑的形成及其功能至关重要,因此降低其浓度可能会引发精神和神经症状,如严重的易激惹、攻击行为、自杀冲动、认知功能障碍、记忆丧失、完全健忘、多动神经症及勃起功能障碍等。

迄今为止,他汀类药物对认知功能的不利影响还缺乏大规模临床试验循证医学的证据。HPS研究^[16]是一项超过2万余例参加的迄今最大规模的降脂研究,结果发现辛伐他汀组11例出现外周神经病,安慰剂组出现8例,两组无显著差异。因此,美国国家脂质协会他汀类药物安全评估机构的结论是:他汀类药物导致周围神经病变、认知障碍和出血性脑卒中的可能性很小。流行病学资料显示,血脂水平的降低有增加脑出血的风险,血脂水平的提高可以降低脑出血的风险。Preiss等^[17]研究证实低血脂可增加脑出血的风险,特别是在胆固醇水平低于1890 mg/L的男性患者。而SPARCL研究则表明再发脑出血的风险与既往脑出血史、男性及年龄相关。因此,尽量避免在颅内出血复发风险较高者应用他汀类药物,除非特别需要应用他汀类药物或临床证据表明他汀类药物可明显获益。而对于卒中和心肌梗死这些需要他汀类药物治疗的患者而言,疾病本身也可能促发抑郁症状或认知改变,需要全面评价这些临床情况,而不是终止治疗。

1.5 他汀类药物与新发糖尿病

JUPITER研究表明,17802例观察对象服用瑞舒伐他汀每天20 mg,糖化血红蛋白平均值轻度升高,临床医师报道的新发糖尿病人数增加25%。

Preiss等^[18]研究显示,他汀类药物治疗可使新发糖尿病风险增加9%,新发糖尿病风险主要存在于老年人群中。尽管他汀类药物有增加新发糖尿病的风险,但其绝对风险很小,远低于其心血管保护作用。Schooling等^[19]荟萃分析显示,他汀类药物可降低男性及女性患者睾丸素的分泌;睾丸雄激素可加速糖代谢。相反,若是睾丸素分泌不足则与糖代谢异常密切相关,这一理论可能也是他汀类药物增加糖尿病发病率的因素之一。

他汀类药物增加新发糖尿病的确切机制尚不清楚,或许他汀类药物存在诱导糖尿病的某种生物学效应。但缺乏有力证据就贸然改变现有的他汀类药物临床应用指南,并不科学;对心血管病高危者或心血管疾病患者仍应积极使用他汀类药物,以纠正血脂异常。

1.6 他汀类药物与新发肿瘤

“他汀类药物长期治疗会增加癌症发生率”是对他汀类药物长期用药最大的担忧。2005年新英格兰医学杂志发表了一项观察性研究^[20]认为:持续5年以上的他汀类药物治疗将使结肠癌发生率升高50%,从而认为长期使用他汀类药物可能增加癌症发生率。然而,近年的研究则明确显示他汀类药物并不增加癌症的风险。对27项有关他汀类药物的大型临床试验荟萃分析表明,在平均5年的随访期内,他汀类药物对癌症发生率和癌症患者病死率均无影响,且这一结论在老年患者群体中依然成立。事后有研究则得出相反的结论,认为他汀类药物治疗可降低前列腺癌的发生率。

低胆固醇水平与肿瘤的关系一直是人们关注的问题,研究发现:低胆固醇是癌症的危险因素;有研究证实,乳腺肿瘤患者服用他汀类药物后,肿瘤复发明显增加。而2012年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)一项研究结果显示,201例肿瘤患者和402例正常人作对照,无服用降胆固醇药物史的肿瘤组患者低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平低于正常对照组,说明其LDLC降低并非降胆固醇药物所致。部分肿瘤患者已存在胆固醇水平的降低,所以不应常规对肿瘤患者或肿瘤高危人群进行强化降脂治疗。

1.7 他汀类药物与白内障

根据一项名为“年龄相关性白内障与2型糖尿病患者和使用他汀类药物关联性”的研究显示:使用降胆固醇他汀类药物的患者,可能会加大发生年龄相关性白内障的风险。但仍无证据表明其发生

率与他汀类药物的剂量有相关性;而当停用他汀类药物 1 年之内,白内障可恢复正常。

1.8 其他不良反应

他汀类药物导致的脱发、男性乳房女性化也有报道;曾有报道称辛伐他汀可引起阳痿。另外,皮疹也是服用他汀类药物后较常见的不良反应之一,占总不良反应的 15%。

2 药物相互作用

2.1 他汀类药物与钙离子拮抗剂

对高血脂合并高血压的患者,应用他汀类药物降血脂同时需服用钙离子拮抗剂控制血压。值得一提的是,咪拉地尔与他汀类药物相互作用可造成横纹肌溶解的严重不良反应,因而从全球撤药。维拉帕米和地尔硫卓都是细胞色素 P450-3A4 (cytochrome P450-3A4, CYP450-3A4) 酶较弱的抑制剂,均可提高辛伐他汀 4 倍血药浓度;地尔硫卓相对于洛伐他汀也有类似作用。有关研究还显示,地尔硫卓与阿托伐他汀及辛伐他汀导致的严重横纹肌溶解有着密切关系。总之,同时服用钙离子拮抗剂时,应慎重使用辛伐他汀、阿托伐他汀,并定期检测肌酸激酶。

2.2 他汀类药物与 CYP450 诱导剂或拮抗剂

细胞色素 P450 诱导剂或拮抗剂是造成他汀类药物相关性不良反应的最主要药物。其通过竞争性影响 CYP450-3A4, 导致肝酶水平变化,从而诱发不良事件。临床上常用的药物,如贝特类调脂药、大环内酯类抗生素、抗真菌药、环孢霉素、氯吡格雷、地高辛、华法林、地尔硫卓、维拉帕米等,均通过此途径,使他汀类药物的血药浓度升高,诱发他汀类药物相关性肌病的发生。

2.3 他汀类药物与贝特类药物及烟酸

对混合高血脂患者,他汀类药物和贝特类药物或烟酸的联合应用比单独应用他汀类药物的疗效会更加明显。值得注意的是他汀类药物和纤维酸衍生物的相互作用,因为伴随着这些药物的应用往往会出现肌病,且毒性是累加的。有报道显示,31 例死亡病人中有 12 例与西立伐他汀和吉非贝齐的相互作用有关。还有文献报道,他汀类药物和吉非贝齐联合使用时,肌损伤的风险增加 0.12%。所有的他汀类药物与吉非贝齐联合使用时,除了氟伐他汀,都会出现横纹肌溶解。而在烟酸与他汀类药物的联合用药中,也同样发现了横纹肌溶解的现象。

3 结论

就目前资料看,他汀类药物的心血管获益明显,在停用他汀类药物后,治疗后效应持续存在,患者会持续获益,这进一步肯定了他汀类药物的疗效。在他汀类药物长期治疗的安全性方面,近几年国际上争论较多,专家和患者对他汀类药物治疗的安全性产生了质疑。随着心血管疾病和代谢性疾病发病的日趋低龄化,这种担忧是有必要的,也需要更长期的临床试验去提供证据。但在寻找证据的同时,仍应合理应用他汀类药物,坚持长期用药,以降低患者心血管事件的风险^[21]。同时临床医师和患者应观察、检测他汀类药物各种不良反应,早发现、早处理,预防各种潜在的风险,从而使患者获益更多,用药更安全。

[参考文献]

- [1] Lim SY. Role of statins in coronary artery disease [J]. Chonnam Med, 2013, 49(1): 1-6.
- [2] Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2013, 34(24): 1 807-817.
- [3] Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2009, 360(18): 1 851-861.
- [4] Martin S, Blumenthal R, Miler M. LDL cholesterol: the lower the better [J]. Med Clin N Am, 2012, 96(1): 13-26.
- [5] Marusic S, Lisicic A, Horvatic I, et al. Atorvastatin-related rhabdomyolysis and acute renal failure in a genetically predisposed patient with potential drug-drug interaction [J]. Int J Clin Pharm, 2012, 34(6): 825-827.
- [6] Caso G, Kelly P, McNurlan MA, et al. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins [J]. Am J Cardiol, 2007, 99(10): 1 409-412.
- [7] Feng Q, Wilke RA, Baye TM. Individualized risk for statin-induced myopathy: Current knowledge, emerging challenges, and potential solutions [J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(5): 579-594.
- [8] Abd TA, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update [J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(3): 373-387.
- [9] Kar S, Chockalingam A. Statin-associated rhabdomyolysis with acute renal failure complicated by intradialytic NSTEMI: a review of lipid management considerations [J]. Am

- J Therap, 2013, 20(1): 57-60.
- [10] Athyms VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis[J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1916-922.
- [11] Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study[J]. Atherosclerosis, 2004, 174(1): 193-196.
- [12] 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, 18: 346.
- [13] Zhang L, Zhang L, Lu Y, et al. Efficacy of statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(5): 624-630.
- [14] 曹世平, 王鹏, 崔凯. 阿托伐他汀对冠状动脉介入术后肾功能的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 445-447.
- [15] 杨文忠. 早期应用他汀类降脂药对慢性肾衰竭动脉粥样硬化的影响[J]. 中国医师杂志, 2007, 9(7): 985-986.
- [16] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360(9326): 7-22.
- [17] Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence[J]. Curr Opin Lipidol, 2011, 22(6): 460-466.
- [18] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a Meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(24): 2556-564.
- [19] Schooling CM, Auyeung SL, Freeman G, et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Med, 2013, 28(11): 57.
- [20] Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(21): 2184-192.
- [21] Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: the benefits outweigh the risks[J]. Curr Opin Cardiol, 2013, 28(5): 554-560.

(此文编辑 曾学清)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊计量单位的使用

本刊使用下列计量单位(各类单位中,第一个单位为基本单位):

- ①长度:m, cm, mm, μm , nm, pm, fm;
- ②质量:g, kg, mg, μg , ng, pg;
- ③时间:s, ms, μs , ns, min, h, d;
- ④电流:A, mA, μA , nA;
- ⑤热力学温度: $^{\circ}\text{C}$, 也可用 K;
- ⑥物质的量: mol, mmol, μmol , nmol, pmol;
- ⑦频率:Hz, kHz, MHz, GHz, THz;
- ⑧力、重力:N, kN, MN;
- ⑨压力、压强和应力:Pa, kPa, mPa;
- ⑩能量、功和热:J, kJ;
- ⑪电位、电压和电动势:V, mV, kV;
- ⑫放射性活度:Bq, kBq, MBq, GBq;

- ⑬容积、体积:L, mL, μL , nL;
- ⑭转速:r/min, r/s, kr/min, Mr/min;
- ⑮密度:kg/L;
- ⑯级差:dB;
- ⑰溶液浓度: mol/L, mmol/L, $\mu\text{mol/L}$, nmol/L, pmol/L; 也可用 g/L, mg/L, $\mu\text{g/L}$, ng/L, pg/L;
- ⑱一种物质含有另一种物质的量: mol/kg, mmol/g, $\mu\text{mol/g}$, nmol/g, pmol/g; 也可用 mg/g, $\mu\text{g/g}$, ng/g;
- ⑲血压:kPa, 也可用 mmHg(1 mmHg = 0.133 3 kPa); 其它生理压用 Pa, 也可用 cmH_2O (1 cmH_2O = 98 Pa)。

注意:不得使用分母带词头的单位,如/ml/ μg /dl等请修改为/L、 $\mu\text{g/L}$,但/kg例外。