

他汀类药物在临床用药中的安全性

刘洪庚,王磊,朱颜,李嘉晨

(天津医科大学中新生态城医院药剂科,天津 300467)

摘要:他汀类药物是临床心血管疾病治疗一线用药,属于临床一类广泛使用的口服降脂药物。目前,随着临床应用指南的不断更新,在治疗代谢性疾病、脑血管疾病、心血管疾病中均有应用。任何药物都存在潜在的毒性和不良反应,并且可能随着剂量增加治疗疗程的延长而增加。因此,研究他汀类药物在临床用药中的安全性具有重要的意义。本文对他汀类药物在临床用药中的安全性进行综述,以期临床合理用药提供一定的参考。

关键词:他汀类药物;临床用药;安全性

中图分类号:R95

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.11.015

文章编号:1006-1959(2020)11-0046-03

The Safety of Statins in Clinical Medicine

LIU Hong-geng, WANG Lei, ZHU Yan, LI Jia-chen

(Department of Pharmacy, Sino-Singapore Eco-city Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China)

Abstract: Statins are the first-line drugs for the treatment of clinical cardiovascular diseases and belong to the clinically widely used oral lipid-lowering drugs. At present, with the continuous update of clinical application guidelines, it has been used in the treatment of metabolic diseases, cerebrovascular diseases and cardiovascular diseases. Any drug has potential toxicity and adverse reactions, and may increase as the dose increases and the course of treatment increases. Therefore, it is of great significance to study the safety of statins in clinical medicine. This article reviews the safety of statins in clinical medicine, in order to provide a certain reference for clinical rational medicine.

Key words: Statins; Clinical medication; Safety

他汀类药物为 3-羟基-3 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,可竞争性抑制内源性胆固醇合成 HMG-CoA 还原酶,有效阻断羟甲戊酸(MVA)代谢途径,减少细胞内胆固醇合成,是目前临床广泛应用的调脂药物,尤其对防治血脂异常所造成的动脉粥样硬化相关心脑血管疾病具有重要的临床意义^[1]。现代药理研究显示^[2],他汀类药物还具有抗肿瘤、免疫系统保护、治疗骨质疏松、预防老年痴呆等多种非降脂作用。随着他汀类药物的广泛应用,临床药物应用安全问题越来越受到重视。为了确保他汀类药物临床使用患者获益,明确他汀类药物在临床用药安全性并尽可能的规避,是临床合理用药他汀类药物的基础。本文简单他汀类药物在临床用药中的安全性,为临床科学合理应用他汀类药物提供一定的理论基础。现综述如下。

1 他汀类药物的使用对肝脏的影响

1.1 肝脏相关不良反应 他汀类药物临床常见的不良反应与用药剂量密切相关,要需警惕肌病、肝脏的不良反应,其他胃肠道反应、皮肤潮红、头痛等,多发生于治疗早期^[3]。在肝毒性方面主要表现在用药期间丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶升高,并多发于用药最初 3 个月,有极少数患者转氨酶会超过正常水平上限 3 倍^[4]。肝脏是合成胆固醇的主要场所,他汀类药物通过阻断胆固醇合成实现降脂的目的。药物主要通过肝脏细胞色素 P450 代谢。老年人群随着年龄的增长,肝脏质量会减轻,体积会缩小,肝血流量会减少,肝药酶活性会降低。杨琼等^[5]的研究显

示,老年患者使用他汀类药物导致肝功能损害发生率为 1.20 /10 万,其发生率虽然较低,但发生肝损害时程度通常较重。因此,老年患者临床应用他汀类药物可能会引起肝脏损害,多数患者在使用他汀类药物 3~4 个月后会发生,在停止用药后肝功能可能恢复正常,但再次用药仍然会再次出现肝功能损害^[6]。但 Magni P 等^[7]研究显示,服用他汀类药物无需常规检测肝功能,预后分析显示 70% 的患者无需停药或减少剂量,转氨酶会自行下降至正常,少数患者会随着用药剂量的减少而降低。他汀类药物中阿托伐他汀和辛伐他汀是最容易引起肝功能损害的药物,其中辛伐他汀易引起肝细胞损伤,阿托伐他汀易引起胆汁性肝损伤。方任飞等^[8]研究显示,使用大量阿托伐他汀血清转氨酶升高发生率为 0.97%,而常规剂量的辛伐他汀血清转氨酶升高发生率为 0.11%。由此可见,他汀类药物所致的肝脏损害存在一定剂量的效应关系。虽然他汀类药物可引起严重的肝损害,但是但常规检测肝酶并不能有效检测和预防他汀类药物所致肝损害。临床在他汀类药物治疗中,不建议进行常规的肝酶检测。

1.2 合并肝脏疾病者应用他汀类药物的安全性 通常情况下,合并肝脏基础疾病患者应用他汀类药物治疗是安全的。在霍西茜等^[9]对 70 例慢性肝炎合并脂肪肝患者采用瑞舒伐他汀联合干扰素和利巴韦林进行治疗,结果表明患者血脂水平显著改善,肝纤维化和脂肪肝的变性减少,且未观察到严重的副作用发生。Keyser CE 等^[10]研究中对 180 例转氨酶轻到中度升高患者分别给予常规剂量的阿托伐他汀和匹伐他汀治疗,连续治疗 12 周之后,结果显示患者低

作者简介:刘洪庚(1975.4-),男,天津人,本科,主管药师,主要从事药理学方向的研究

密度脂蛋白胆固醇的浓度均降低,同时也显著降低了患者血清转氨酶浓度。由此可见,肝酶升高患者使用常规剂量匹伐他汀和阿托伐他汀是安全有效的,但是临床他汀类药物治疗基础肝功能异常患者时应应对肝脏病变情况进行分析,以便于密切监测和保肝治疗等前提下合理应用他汀类药物,在提高他汀类药物疗效的同时,降低其不良反应的发生率。

2 他汀类药物的使用对肾脏的影响

2.1 肾脏相关不良反应 他汀类药物可能通过抑制羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶,减少胆固醇合成的中间产物甲羟戊酸合,从而影响参与胞吞作用的三磷酸鸟苷结合蛋白的异戊烯化,抑制受体介导胞吞作用,阻碍近端肾小管对蛋白的重吸收作用,从而导致蛋白尿的发生^[1]。目前,关于他汀类药物是否引起急性肾损伤尚存在争议,关欣亮等^[2]对 200 例使用他汀类药物和 150 例未使用他汀类药物的老年人进行观察,结果显示老年人应用他汀类药物和急性肾损伤无明显关系,但高剂量的辛伐他汀会显著增加急性肾损伤发生风险。刘梅林等^[3]研究显示,他汀类低剂量用药患者急性肾损伤发生率低于高剂量他汀类用药患者,但随访 12 个月后,两组差异无统计学意义。因此,老年患者给予高剂量他汀类药物,在短期内可能造成急性肾损伤发生风险,但近年来研究分析他汀类药物可预防某些患者急性肾损伤的发生。纪明慧^[4]研究对 120 例脑出血介入分别采用无他汀类药物和瑞舒伐他汀治疗,结果显示,无他汀类药物治疗患者急性损伤发生率显著高于瑞舒伐他汀患者,且 1 个月内其心血管、肾脏不良事件发生率均高于瑞舒伐他汀组,表明他汀类药物具有抗氧化、抗炎、抗血栓的特性,可改善血管内皮反应性,降低氧化应激反应,从而拮抗碘对比剂对肾脏的损伤。虽然他汀类药物可降低患者急性损伤的风险,但老年患者应用他汀类药物时应定期监测肾功能,在发生肾功能损伤之前,及早进行干预。

2.2 肾功能不全者应用他汀类药物的安全性 Haynes R 等^[5]对 400 例慢性肾脏病或神功不全患者进行多中心随机双盲对照研究,随访观察 5 年,结果发现洛伐他汀对患者肾功能无明显改善。赖诚民等^[6]应用他汀类药物经皮冠状动脉介入治疗慢性神功不全患者,可显著改善患者术后病死率和血流重建功能,并且对患者肾功能的影响较少。胡鸿妍等^[7]研究对 70 例慢性肾脏病患者采用阿托伐他汀治疗,每天剂量为 10 mg,可显著减少患者肾小球滤过率的降低,说明肾功能不全患者应用他汀类药物尚无高风险,但他汀类药物的抗炎效应、降血脂效应是否可以延缓肾功能的恶化有待进一步的研究。

3 他汀类药物对肌肉的损害

使用他汀类药物可能会出现肌痛、肌触痛、肌无

力,严重者会出血横纹肌溶解症,但他汀类药物引起的肌肉损害通常表现为肌痛但肌酸激酶正常、肌炎伴随肌酸激酶升高、横纹肌溶解且伴随血肌酐升高,其中横纹肌溶解且伴随血肌酐升高是最严重的肌肉损害,通常会引起急性肾功能衰竭,威胁患者的生命安全。发生这种肌肉损害的机制可能与其抑制羟甲戊二酰辅酶 A,阻断了体内辅酶的生成,造成细胞内能量代谢异常、骨骼肌细胞膜完整性破坏,进而导致肌肉疼痛和肌酸激酶水平升高有关^[8]。研究显示^[9],老年患者常规剂量应用他汀类药物,肌肉损伤发生率较低,但一旦发生肌肉损害,尤其是横纹肌溶解,会造成严重后果,甚至是造成死亡。即使停止他汀类药物应用,肌肉损害可能仍然持续。造成这种现象可能因为他汀类药物停用后体内存在抗-3-羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抗体对肌肉持续损害引起。因此,该类患者在停用他汀类药物的同时,应接受免疫抑制治疗,以预防肌肉损失的持续发生。临床在应用他汀类药物时,应加强肌酸激酶水平的检测,并充分评估患者调脂治疗风险,早期发现肌肉损害征兆,并及时处理,以实现最佳的治疗效果。

4 他汀类药物对认知功能的影响

目前,已有研究证明他汀类药物使用和患者认知功能障碍存在因果关系。他汀类药物应用患者可能会出现不太严重、一般性、可逆性认知等方面的不良反应,如记忆减退^[20]。认知不良反应与他汀类药物因果关系较弱,多数专家对该研究结论表示怀疑。Mandal P 等^[21]研究显示,不论是正常认知患者还是阿尔茨海默病患者,在给予他汀类药物之后,均存在不良认知事件,但认知损伤与他汀类药物的治疗并不存在显著的相关性。因此,他汀类药物应用对患者的认知功能是安全的,其治疗并不会直接造成认知功能障碍。

5 其他安全性评价

新发糖尿病长期使用他汀类药物可能增加新发糖尿病发生几率,但临床研究存在不一致的观点。王鹏^[22]的研究回顾分析 1254 例曾经服用过他汀类药物患者,研究结果显示他汀类药物的使用增加了新发糖尿病的发生风险,并且瑞舒伐他汀、阿托伐他汀以及辛伐他汀较为显著。同时他汀类药物的剂量和用药疗程对增加新发糖尿病的发生率有统计学意义。Abboud G 等^[23]研究也发现,患者新发糖尿病发生风险的增加与大剂量使用他汀类药物相关。另有研究选择无糖尿病他汀类治疗患者 300 例,对其随访 5 年,发现中等剂量他汀类药物治疗后糖尿病发生风险增加 12%,心血管事件发生风险降低 16%。由此表明他汀类药物引起的糖尿病风险远低于对心血管疾病发挥的保护作用,且表明新发糖尿病风险与他汀类药物剂量具有依赖性关系^[24]。因此,他汀类

药物应用不受限制,但应进行常规血糖监测,从而及时发现糖尿病,并及时给予控制。

肿瘤他汀类药物的应用与肿瘤发生的关系备受临床关注,且存在较大争议。研究显示他汀类药物可显著降低前列腺癌^[25]、肝癌^[26]的发生风险,但 Dormuth CR 等^[27]研究显示,他汀类药物的使用不会对老年人肺癌发生保护作用。因此,现有的研究不能说明他汀类药物使用与患者恶性肿瘤发生之间的关系,但对于老年人群,肿瘤属于常见疾病,部分患者在应用他汀类药物前可能已患有肿瘤,在用药后可使总胆固醇下降,对于他汀类药物较为敏感的老年患者,应重视排除有无合并肿瘤。

6 总结

他汀类药物在临床应用中存在诸多不良反应,但是关于肌肉不良反应、神经系统损伤、肝脏功能不良反应、肿瘤新发等不良反应的研究仍存在争议,还需要进一步开展研究。目前他汀类药物的不良反应研究显示发生不良反应与患者的年龄、用药剂量等因素相关,通常给药剂量不当、服药时间不当等均会造成不良用药引起的不良反应。因此,临床对他汀类药物的应用,应尽量从小剂量开始,并予以肝肾功能、血清肌酸激酶水平监测,及时发现不良反应。如果在低剂量、中等剂量应用下,他汀类药物无不良反应,可依据患者需要适当增加他汀类药物剂量。而对于存在合并症、老年人群、药物相互作用、大剂量用药等因素,应密切监测,如果出现不良反应,应及时停药,并及时给予治疗。总之,他汀类药物临床应用基本上有效、安全的,临床不应盲目减少他汀类药物的应用。但是对于高风险患者,应合理分析患者危险分级以及个体特点,以确定降脂治疗的目标值。同时合理选择降脂药物,实施个体化用药,遵循密切监测药物不良反应原则,有效预防严重不良事件的发生,最大化确保他汀类药物用药安全性。

参考文献:

- [1]吴小利.某院他汀类降血脂药物在临床中的应用和处方分析[J].临床合理用药,2017,10(10):80-81.
- [2]方任飞,李静湖,张杰,等.基于处方序列对称分析的他汀类药物肝脏安全性研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(7):935-939.
- [3]楼勤.他汀类药物治疗高胆固醇血症合并脂肪肝的疗效和安全性研究[J].中国老年学杂志,2016,26(7):87.
- [4]李松霏,李文波,刘晓峰,等.他汀类药物对肝脏作用的再认识[J].中华医学杂志,2017,97(40):3194-3197.
- [5]杨琼,张新宇,李小明,等.他汀类药物在急性缺血性脑卒中的早期应用[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,14(8):892-894.
- [6]刘志军,熊玉卿.药代动力学/药效学模型研究进展及其在他汀类药物临床治疗的应用[J].中国临床药理学杂志,2015,31(15):1552-1554.
- [7]Magni P,Macchi C,Morlotti B,et al.Risk identification and possible countermeasures for muscle adverse effects during statin

therapy[J].Eur J Intern Med,2015,26(2):82-88.

[8]方任飞,李静湖,张杰,等.基于处方序列对称分析的他汀类药物肝脏安全性研究[J].中华流行病学杂志,2016(37):935-939.

[9]霍西茜,蒋立新.他汀类药物的国内临床研究与临床实践[J].中华内科杂志,2017,56(1):15-18.

[10]Keyser CE,Koehler EM,Schouten JN,et al.Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight in individuals[J].Dig Liver Dis,2014,46(8):720-725.

[11]陈爱荣.浅论他汀类药物所致不良反应的特点和预防措施[J].当代医药论丛,2017,15(16):130-131.

[12]关欣亮,朱小玲,李艳芳,等.他汀类药物与新发糖尿病的风险[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(12):1327-1329.

[13]刘梅林,陈亚红.2015年《血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识》解读[J].中国循环杂志,2015,30(2):75-76.

[14]纪明慧.脑出血患者应用他汀类药物的安全性[J].实用医学杂志,2014,28(23):3863-3865.

[15]Haynes R,Lewis D,Emberson J,etal.Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease [J].J Am Soc Nephrol,2014,25(8):1825-1833.

[16]赖诚民,陈勇.他汀类药物对老年冠心病患者动脉粥样硬化程度的影响[J].中国老年学杂志,2015,23(16):4507-4509.

[17]胡鸿妍,王执兵.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病的效果对比观察[J].中国当代医药,2015,22(5):75-77.

[18]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.

[19]杨波,王来成.他汀类 66 例药品不良反应报告分析[J].安徽医药,2017,21(1):186-188.

[20]国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知.化学药和生物制品卷 (2015 年版)[M].中国医药科技出版社,2015:303-310.

[21]Mandal P,Chalmers JD,Graham C,et al.Atorvastatin as a stable treatment in bronchiectasis:a randomised controlled trial[J].Lancet Respir Med,2014,2(6):455-463.

[22]王鹏.冠心病患者服用他汀类药物的疗效与安全性研究[D].山东大学,2016.

[23]Abboud G,Kaplowitz N.Drug-Induced Liver Injury[J].Drug Saf,2007,30(4):277-294.

[24]伍珩,韩雅玲,王效增,等.瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征合并糖尿病轻中度肾功能不全患者介入诊治术后肾功能的影响[J].解放军医学杂志,2014,39(7):546-552.

[25]Fassett RG,Robertson IK,Ball MJ,et al.Effects of atorvastatin on biomarkers of inflammation in chronic kidney disease[J].Clinical Nephrology,2013,81(2):75-85.

[26]Wang KL,Liu CJ,Chao TF,et al.Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Versus Reduction in Cardiovascular Events With Statin Therapy[J].American Journal of Cardiology,2014,113(4):631-636.

[27]Dormuth CR,Filion KB,Paterson JM,et al.Higher potency statins and the risk of new diabetes:multicentre,observational study of administrative databases[J].BMJ,2014(348):g3244.

收稿日期:2020-04-04;修回日期:2020-04-15

编辑/宋伟