

中国他汀安全性评价专家共识重点解析

中南大学湘雅二医院 赵水平



赵水平教授

他汀的良好降脂疗效和心血管获益已被指南和大量证据反复证实,但因应用广泛,其安全性也不断被讨论,为了使中国医生正确认识和临床应用中出现的他汀不良反应,中国他汀类药物安全性评价工作组于近期发表了《他汀类药物安全性评价专家共识》(以下简称“共识”),阐述了目前他汀类药物的主要安全性问题及其处理对策。本文予以介绍和解读。

他汀与肝脏安全性

虽然2012年美国食品药品监督管理局(FDA)推荐在服用他汀前应进行肝酶检测,此后只有当临床需要时才检测肝酶,并建议删除原有他汀药物说明中关于“服用他汀的患者需按规定定期监测肝酶”的规定,然而2013年中国食品药品监督管理局(CFDA)并未完全赞同FDA的建议。我国约有2000万人患有慢性乙肝,他汀的安全性仍值得临床医生关注,因此中国医生仍应关注他汀的肝脏安全性,并定期检测肝功能。

他汀因肝酶升高导致的停药或减量会影响患者治疗效果,临床在启用他汀治疗时应尽可能考虑患者情况,选择合适的他汀。同时,要特别注意他汀的剂量,2013年的一项荟萃分析入选135项研究,共24万余例患者,针对有临床意义的肝酶升高而进行的网络荟萃分析显示,他汀与肝酶升高存在明确的剂量-反应关系,即转氨酶升高发生风险随着药物剂量增大而增加,而瑞舒伐他汀无此明显趋势[Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013,6(4): 390]。

他汀与肌肉安全性

共识指出,他汀诱发的横纹肌溶解症呈剂量依赖性,发生风险约为0.04%~0.2%。虽然该类药物的此种不良反应少见,但却直接影响患者的生活质量及预后,且可影响患者是否能长期坚持服用他汀。他汀的肌病发生风险往往发生于合并多种疾病和(或)联合使用多种药物的患者,高龄、多系统疾病、合用多种药物是导致肌病的重要影响因素,临床大部分他汀主要均经过肝脏细胞色素(CYP)P₄₅₀酶系代谢,能抑制

CYP3A4酶活性的药理论上可阻碍他汀代谢,提高他汀血药浓度,可能增加肌病的发生风险,选择药物相互作用少的他汀可能降低肌病发生风险。阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀均经CYP₄₅₀3A4代谢。较晚上市的瑞舒伐他汀90%以原形代谢出体外,并不依赖于CYP3A4代谢,因此可避免由CYP3A4介导的药物相互作用,进一步减少肌病风险,对于那些合并多种疾病服用药物较多的患者是一个较好的选择。

他汀与新发糖尿病

共识指出,他汀会导致新发糖尿病风险轻微增加,其心血管疾病的总体益处与新发糖尿病风险之比

为9:1,他汀对心血管疾病的保护作用远大于新增糖尿病风险。获益大于风险是临床中的他汀治疗原则。

他汀与认知功能改变和神经系统损害

共识认为,他汀相关认知改变少见且并未在大型临床试验中持续出现,即使出现通常也不严重,停药后通常会消失。美国国

家脂质学会(NLA)建议,他汀对有心血管事件风险者有重要的健康获益,其获益远大于认知功能障碍副作用风险。

他汀与肾脏损害

近期国内外权威血脂指南均未提及需关注他汀肾脏安全性,2014年最新发表的NLA他汀安全性共识对他汀安全性做了重要说明,重点关注了他汀肝脏、肌肉等安全性及他汀药物相互作用,同样并未提及须关注他汀肾脏安全性。

他汀与急性肾衰竭或肾功能不全 共识指出,他汀不会导致与肌病无关的急性肾功能衰竭或肾功能不全,尽管有病例报道他汀对肾脏可能有损害作用,而大规模临床试验中,很少观察到他汀相关肾脏损害。依据美国FDA不良事件报告系统的数据库资料显示,服用他汀患者出现肾功能衰竭的发生率很低:服用他汀1年的患者中,约有0.3/100万~0.6/100万例发

生肾功能衰竭,这项报告中肾功能衰竭发生率与未服用他汀者相似。美国FDA及新药申请局的数据表明,现有他汀类药物均无明显的肾毒性。

他汀对CKD患者的影响 他汀对慢性肾脏疾病(CKD)患者的肾功能无不良影响,其在CKD人群中使用时是安全的,且不同类型他汀在CKD患者肾功能的影响方面无差异。

他汀与蛋白尿 共识指出,早在1990年就有服用辛伐他汀引起蛋白尿的病例报道,但很难确定两者间的因果关系。尽管也有报道提及瑞舒伐他汀的应用伴随蛋白尿增加,但经过多项研究反复证实,此种蛋白尿为一过性,延长服用者蛋白尿可消失,

即使是大剂量、长期服用瑞舒伐他汀,也不会对肾功能造成损害。他汀引起的尿蛋白应是一种类效应,各他汀间没有明显差异。美国NLA肾脏专家组认为,尚无确凿的证据证实他汀类药物与蛋白尿之间存在因果关系。

他汀在CKD患者中的应用 现有研究显示:他汀可显著减少中度CKD患者的死亡率和心血管事件发生率,但对重度CKD或透析患者不能带来获益或少有获益,对于轻中度CKD[估计肾小球滤过率(eGFR) 30~90 ml/(min·1.73 mm²)]患者,2013改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南明确指出,CKD是冠心病的等危症,均需接受他汀治疗以降低

心血管疾病风险、延缓终末期肾病进展。JUPITER研究中伴中度CKD患者亚组分析显示,瑞舒伐他汀20 mg平均随访1.9年,相对于安慰剂可显著降低轻中度CKD患者心血管终点事件发生率(图),且安全性与安慰剂相当,该研究为他汀在中度CKD患者获益和安全性提供了有力证据[J Am Coll Cardiol 2010, 55(12):1266]。

肾功能不全患者的他汀剂量问题 2013 KDIGO指南推荐根据随机对照研究中获益的方案进行他汀剂量的选择,其中,对于轻中度CKD患者,所有他汀均无需调整剂量;对于重度CKD患者,包括阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀等均需调整剂量(表)。

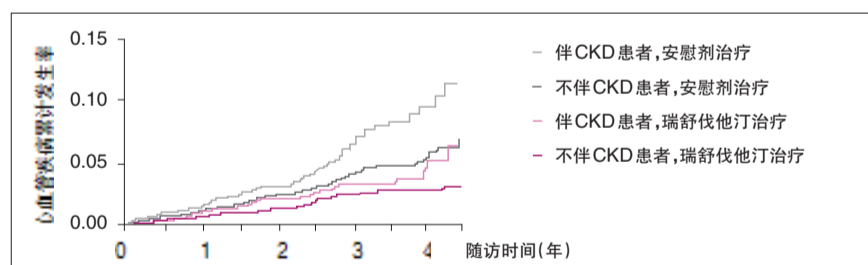


图 伴中度CKD患者接受瑞舒伐他汀20 mg治疗显著降低心血管疾病发生风险

表 2013 KDIGO指南中成人CKD他汀剂量推荐

他汀*	eGFR G1~G2	eGFR G3a~G5, 包括透析治疗或肾移植患者
	[≥60 ml/(min·1.73 mm ²)]	[<60 ml/(min·1.73 mm ²)]
洛伐他汀	一般人群批准的任何剂量	未研究
氟伐他汀	一般人群批准的任何剂量	80 mg/d [†]
阿托伐他汀	一般人群批准的任何剂量	20 mg/d [‡]
瑞舒伐他汀	一般人群批准的任何剂量	10 mg/d [§]
辛伐他汀/依折麦布	一般人群批准的任何剂量	20/10 mg/d [§]
普伐他汀	一般人群批准的任何剂量	40 mg/d
辛伐他汀	一般人群批准的任何剂量	40 mg/d
匹伐他汀	一般人群批准的任何剂量	2 mg/d

*:表中他汀可能并不是在所有国家都可以使用,亚洲国家可能更适合使用比他汀在CKD人群主要临床试验中更小的剂量。请注意瑞舒伐他汀40 mg/d不推荐用于未进行肾移植、CKD G1~G2期患者,因为其可能升高不良肾脏事件风险。环孢菌素抑制特定他汀的代谢,导致其血药浓度升高;†:数据基于ALERT研究;‡:数据基于4D研究;§:数据基于AURORA研究;§:数据基于SHARP研究

小结

正如共识所指出的,他汀是当人类应用最为广泛的药物,正确认识和防治他汀相关的不良反应非常重要。他汀所产生的不良反应不仅与个体遗传基因有关,也与患者合并疾病、同时服用的药物(或食物)所产生的相互作用关系密切。为了尽可能降低他汀不良反应发生率,在临床实践中,正确制定安全有效的他汀治疗策略尤为重要。