

· 专 论 ·

他汀类药物的安全性风险评价

刘昌孝

天津药物研究院 天津市新药安全评价研究中心 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300193

摘要: 他汀类药物是最广泛的可用药物治疗降低胆固醇水平, 并控制其发展的处方药。所有的他汀类药物, 如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀可用于心血管疾病事件的预防。众所周知, 在治疗过程中一些服用他汀类药物的患者出现不良反应, 如肝损害、癌症的风险和骨骼肌损害。因此, 认识他汀类药物的安全性风险是很重要的。根据发表的他汀类药物的临床研究文献数据, 分析和认识这类药物的安全性、不良反应及毒性的风险, 并简要介绍了由美国心脏协会和美国心脏病学院基于 4 年评述而制定的 2013 年他汀类降胆固醇药物新使用指南。

关键词: 他汀类药物; 不良反应; 肝损害; 骨骼肌损害; 指南

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)08-0831-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.001

Evaluation on safety risks of statin drugs

LIU Chang-xiao

Tianjin Binhai Research Center for Food and Drug Regulatory Science, Tianjin Center for New Drug Evaluation Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Statins are the most widely prescribed drug available pharmacotherapy for the management of high blood cholesterol levels virtually since their development. All of statin-drugs, such as atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin used for prevention of cardiovascular disease event. As all know, some of the patients taking statins experience adverse effects during therapy. Such as liver toxicity, muscle injury and increased cancer risk are the top adverse effects. Therefore, it is important to understand the risks involved with the drug class and individual statins. This paper analyzes and understands the risks on safety, adverse effects and toxicity of statins from published the clinical research data in the literatures. And it also introduced to evaluate information of use and risks of statins and the “2013 Guidelines on Statins Drop Cholesterol Targets” based on a four-year review of the evidence formulated by the American Heart Association and the American College of Cardiology.

Key words: statin drugs; adverse effects; liver toxicity; muscle injury; guidelines

日本学者在 1971 年研究从微生物发现的羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂时, 发现其是细胞壁 (麦角甾醇) 或骨架 (异戊二烯) 的甲羟戊酸化学物质。1979 年日本远藤章教授从红曲菌 *Monascus ruber* 发酵液中分离得到一种可抑制体内胆固醇合成的活性物质, 命名为 Monacolin K (洛伐他汀, lovastatin), 为 HMG-CoA 还原酶抑制剂。他汀类药物的诞生, 被业界称之为“开创了治疗高血脂症的一场革命”。1979 年默克公

司科学家从土曲霉 *Aspergillus terreus* Thom 中分离到洛伐他汀。1987 年美国 FDA 批准默克的洛伐他汀为世界上第一个批准上市的他汀类药物, 这成为 20 世纪后期心血管类药物发展史上的又一里程碑^[1-10]。他汀类药物在临床上的受欢迎程度日益高涨, 并且已成为目前治疗高胆固醇血症的首选药物, “他汀”家族也不断扩大。他汀类化合物的发现受到世人瞩目, 至今已有 10 多种他汀类化合物上市, 我国已有辛伐他汀 (simvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、氟伐他

收稿日期: 2014-07-07

作者简介: 刘昌孝, 中国工程院院士, 从事新药研发、药物代谢动力学和新药评价研究工作。Tel: (022)23006863 E-mail: liuchangxiao@163.com

汀 (fluvastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin) 等^[11]。1985 年美国的密歇尔教授与约瑟芬博士因发现他汀类药物可以调控胆固醇代谢而获得诺贝尔医学奖^[12]。

他汀类药物的作用机制是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶, 阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径, 使细胞内胆固醇合成减少, 从而反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体数量和活性增加, 使血清胆固醇清除增加、水平降低。他汀类药物还可抑制肝脏合成载脂蛋白 B-100, 从而减少富含三酰甘油 AV、脂蛋白的合成和分泌。他汀类药物除具有良好的降脂作用外, 还有许多非降脂作用, 如降压、防止心室肥厚、显著降低冠心病患者的总病死率、减少心肌梗死及卒中等心血管并发症的发生率、抗炎、抗增殖、免疫抑制、抗肿瘤、降低糖尿病风险、增强骨密度、抗衰老痴呆等作用。这些非降脂作用的发现, 延伸、扩大了其临床适应证^[11]。

1997 年, 德国拜耳公司的降血脂新药西立伐他汀 (cerivastatin) 推出美国市场, 因其降脂效果很好, 当年即开出了 200 多万张处方。在 2001 年, 美国 FDA 药物不良反应监测中心接到全美出现的严重不良反应的多起事故报告, 在美国服用这一降脂药的病人中, 共计有 400 多例横纹肌溶解症, 其中死亡 31 人。之后拜耳主动将其撤出国际市场。引起世界震惊的横纹肌溶解事件并非因单纯使用西立伐他汀所致, 而是欧美一些医生为了能以最快的速度将患者的血脂降下来, 而将另一种降脂药物吉非罗齐与西立伐他汀合用, 从而加剧了后者的横纹肌溶解不良反应^[13-16]。

近期国际上对重要的他汀类药物进行长期的大型临床评价, 从他汀类药物长期治疗的安全性方面寻求有力证据, 以期指导临床实践。已随访十多年的大型临床试验的数据肯定了他汀类药物在不良反应、肿瘤发生和非心血管事件上有较好的安全性, 但仍有专家质疑他汀药物治疗多年后的安全性。随着心血管疾病和代谢性疾病发病的日趋低龄化, 这种担忧是合理的、必要的。如何在已获得证据的指导下合理使用他汀类药物, 降低患者的风险十分重要。2006 年发表在美国心脏病杂志上的系列文章对他汀类降脂药物不良反应评价进行了全面的总结, 其内容包括他汀类药物的临床获益与风险整体

评估、他汀类药物的肾脏安全性、他汀类药物与癌症、他汀类药物与其他药物相互作用等^[17-25]。2014 年又有多篇论文对他汀类降脂药物的安全性评价进行论述^[26-41]。

1 药理作用

以下几方面的药理作用可能与他汀类药物的安全风险相关^[11]。

1.1 肾保护作用

他汀类药物不仅有依赖降胆固醇的肾保护作用, 同时兼具有抗细胞增殖、抗炎症、免疫抑制、抗骨质疏松等作用, 其可减轻肾损害的程度, 从而保护肾。肾间质纤维化是多种肾脏疾病发展至终末期肾功能衰竭的共同通路。最近的研究证实, HMG-COA 还原酶抑制剂可通过直接抑制细胞增生、阻断细胞间信号传导等非降脂途径, 延缓肾间质纤维化的进展。

1.2 抗肿瘤作用

现已证实, 洛伐他汀对细胞周期进程有重要的影响。通过降低胆固醇合成抑制 MVA 途径, 诱导多种肿瘤细胞停滞于 G₁ 期而抑制肿瘤细胞的增殖。在研究洛伐他汀对乳腺癌细胞转移影响的实验中发现, 洛伐他汀明显抑制静脉内注射 F311 乳腺癌细胞的 BALB/C 小鼠肺的转移, 对 F311 单细胞有明显抑制细胞黏附的作用。HMG-COA 抑制剂将细胞阻滞于 G₁ 晚期, 潜在地增加了肿瘤细胞对放疗的敏感性, 达到临床增敏疗效。

1.3 免疫系统的保护作用

他汀类药物直接对多种免疫细胞的功能产生抑制作用。在混合淋巴细胞毒性实验中, 普伐他汀可使杀伤性 T 细胞对靶细胞的杀伤力显著降低。在体内实验中, 服用普伐他汀的心脏和肾脏移植患者血中自然杀伤细胞的细胞毒性作用约下降 50%。他汀类药物的免疫抑制作用使其不仅可以应用于心脏和肾脏移植, 也可应用于其他器官移植, 以及自身免疫性疾病和慢性炎症。

1.4 预防老年性痴呆

近年研究表明, 他汀类药物还可降低发生老年痴呆的危险性。为观察其与老年痴呆的相关性, 有人将 284 例 > 50 岁的痴呆患者与 1 080 例年龄相仿的非痴呆者进行比较。结果表明, 高胆固醇服用他汀类药物的人群, 患痴呆的可能性较胆固醇不高或不服用胆固醇药的人群低 70%。这种改变来自他汀类药物的非降脂作用, 有的是降脂作用的延伸, 有

些并不是依赖于降脂功能。对他们的深入研究，给人们带来许多新的启示，且有广阔的临床前景^[42]。

2 不良反应

2.1 肝损害

他汀类等降血脂药物纠正血脂紊乱则可显著减少心脑血管事件的发生率并延长患者寿命。随着“早期干预、强化降脂、长期用药”理论的提出，他汀类等降血脂药物的安全性问题备受国内外临床学者的关注^[44-54]。老年人因肝肾等内脏功能减退，对药物的耐受性下降，结果药物不良反应增多，而药物性肝损害（drug-induced liver injury, DILI）为常见药源性疾病之一。由于肝脏有丰富的血流和药物代谢酶系，大部分药物在肝脏内转化，肝细胞本身对化学物质特别敏感。因此，老年人特别容易发生 DILI，DILI 是老年人肝功能异常和黄疸的重要原因。当前对他汀类降血脂药物肝脏毒性的过分担忧已影响到高脂血症的常规治疗，而对安全性的正确评估则有利于风险管理和心脑血管获益。

他汀类药物主要通过肝脏细胞色素 P450-3A4 代谢，某些药物间的相互作用与细胞色素 P450 代谢系统，尤其是 3A4 同工酶有关^[55]。因此，合并使用多种药物时应尽量选择肝内或体内不同代谢途径的他汀类药物。慢性肝病易于并发血脂异常，因为约 25% 高脂血症患者合并慢性肝病^[47]。在西方国家，成年人中非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）是常见的肝病（30% 以上），心血管疾病已成为影响 NAFLD 等肝病患者预后的重要因素，而他汀类药物可显著降低动脉硬化性心血管疾病的危险因素^[52]。从预防心血管死亡的获益来看，长期使用他汀类药物获益更多，临床上需充分使用他汀类药物。他汀类药物甚至还可以延长不能手术或选择其他治疗的原发性肝细胞癌患者的生存期，并且他汀类药物具有降低门脉高压以及减少糖尿病患者肝癌和结直肠癌的发病风险^[55-56]。因此在选择使用他汀类药物时不能不注意肝病患者使用该类药物的风险。

2.2 癌症的风险

他汀类药物长期治疗会增加癌症发生率是对他汀长期用药最大的担忧。有人认为他汀类药物降低低密度胆固醇（LDL-c）会增加癌症发生的风险。Dale 等^[57]汇总了 26 个临床实验的数据，表明他汀类药物对癌症发生率无显著影响，对癌症死亡也无显著影响，认为他汀类药物对癌症的影响

是具体到不同种类的癌症，结果存在差异性。Alberton 等^[58]比较了阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀和普伐他汀治疗的心脑血管疾病事件。有 159 458 例患者纳入 72 个临床评价试验。Meta 分析包括所有原因的死亡率，癌症，肌肉损伤，糖尿病，天冬氨酸/丙氨酸氨基转移酶（AST/ALT）、肌酸激酶（CK）等指标增加的不良事件。结果发现与普伐他汀相比，阿托伐他汀显著升高 AST 水平，与瑞舒伐他汀、辛伐他汀相比，阿托伐他汀显著增加 CK 水平，高剂量的阿托伐他汀同时也增加了 AST 升高的风险。研究认为他汀类药物一般耐受性良好，除了少数例外，他汀类药物几乎均有类似的风险。

2.1.1 肺癌 Boudreau 总结了 2000—2010 年的 10 个观察性研究，其中 2 个研究结论是他汀类药物治疗降低了肺癌的风险，并认为这种得益是在连续治疗 4 年以上时才最大；另一研究认为他汀类药物治疗增加了女性患肺癌的风险，而在男性中这个结论并不成立；其余的研究没有得到显著性结论^[59]。

2.2.2 结直肠癌 在 2005 年，第一次将阿托伐他汀用于高风险人群预防结直肠癌发生以来，许多机构进行了他汀类药物治疗和结直肠癌关系的研究。Siddiqui 等总结 2005—2010 年的 14 个临床观察研究结果，发现只有 2 个研究认为他汀类药物治疗组和非治疗组相比，降低了 35%~43% 结直肠癌的风险，其余临床观察没有得到显著降低的结论。一个大型病例对照研究分析了结直肠癌患者人群，认为他汀类药物治疗可能降低 30% 结直肠癌转移的风险^[60]。Xiao 等^[61]分析认为长期使用他汀类药物治疗能够降低结直肠癌的风险，这种获益在他汀和非甾体抗炎药物（NSAID）合用时更加显著。

2.2.3 前列腺癌 Bonovas 等总结了 2000—2010 年的 19 个相关的临床研究，得出 3 种不同的结论：（1）其中 3 个研究认为他汀类药物治疗增加了前列腺癌发生的风险；（2）7 个研究得出了相反的结论；（3）9 个研究没有得到显著性结论。对 6 个随机临床实验和 13 个观察性研究进行的 Meta 分析没有发现他汀治疗和前列腺癌发生之间的关系^[62]。因此认为无需考虑增加癌症发生率的潜在不良反应。在 2007 年，Ford 等^[63]在新英格兰医学杂志发表了 WSCPS 的研究结果，该研究进行了 10 年随访，最终认为治疗组和对照组相比，普伐他汀可能增加了前列腺癌发生的风险。因此认为需要关注他汀类药物

物治疗和前列腺癌的关系。

2.3 骨骼肌损害

参照 2002 年美国心脏病协会的规定,研究他汀类药物引起的骨骼肌损害。在临床实践中,他汀类药物治疗出现骨骼肌损害是存在的。Law 等^[64]对 20 个临床实验结果进行系统总结,根据美国心脏病协会规定的 3 种不良事件(肌痛、肌病和横纹肌溶解)分析不同剂量的发生率,高、中、低剂量他汀治疗引起上述 3 种不良事件的发生率分别为每 10 万人年 190、5、1.6。Bruckert 等的 PRIMO 研究表明,大剂量他汀治疗可能引起 10%~15% 患者发生骨骼肌损害^[65]。另有报告认为中青年患者肌痛、肌酶升高和横纹肌溶解的风险比较小。Kashani 等^[66]总结了 35 个临床实验数据,对 74 102 例患者的风险分析表明,在合并症较少的中青年患者常规剂量他汀类药物治疗中并未显著升高肌痛、肌酶和横纹肌溶解的风险。综合研究认为这种不良反应的发生率是很低的,但老年和合并症患者使用大剂量他汀类药物治疗时,存在这 3 种骨骼肌损害不良事件发生的风险。

3 风险评价研究的动向

3.1 重视临床获益与风险评价

任何药都有其不良反应,但关键是要权衡利弊。他汀类药物无疑可以降低心脏病和中风的发病率。这些高风险人群服用他汀类药物的好处远远高于它的副作用。2006 年发表在美国心脏病杂志上的系列文章对他汀类降脂药物不良反应评价进行了全面的总结,并给予客观的评价,具体内容包括他汀类药物的临床获益与风险整体评估、他汀类药物的肾脏安全性、他汀类药物与癌症、他汀类药物与其他药物相互作用等^[17-25]。2014 年在有多篇文章对他汀类降脂药物的安全性评价进行过论述^[26-40]。为正确认识他汀类药物的特殊降脂作用和少见的不良反应,以便更安全合理地应用这类药物,使之能对冠心病患者及其高危者发挥最大的效益。2013 年 10 月,美国脂学会(NLA)组织一组临床领域的专家召开他汀类药物的安全工作会议,讨论有关他汀类药物安全性的证据。审查了相关发表的文章,对使用他汀类药物的论文在 6 个主题分析他汀类药物风险:(1) 认知;(2) 糖代谢和糖尿病的风险;(3) 肝功能;(4) 肌肉相关的症状和体征;(5) 他汀类药物不耐受;(6) 与其他药物的相互作用。专家通过这些领域的意见达成共识。这些风险分析的 7 篇文章在美国心脏病杂志上发表^[34-40]。

他汀类药物可增加绝经后女性糖尿病患病风险。他汀类药物(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、美伐他汀等)除调节血脂作用外,在急性冠脉综合征患者中早期应用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。Culver 等^[67]研究了他汀类药物和糖尿病之间的关系,在 1993—1998 年,对参加妇女健康倡议的 153 840 名非糖尿病女性进行研究,其年龄在 50~79 岁。研究者每 3 年对受试者的他汀类药物情况进行记录,每年对糖尿病事件的发生情况进行评估。研究期间共有 10 242 名受试者发展为糖尿病患者。他汀类药物的使用可增加患者糖尿病风险,风险比为 1.71。将潜在混淆因素考虑在内,他汀类药物与糖尿病风险之间的联系依然明显,风险比为 1.48。由此可见,他汀类药物会导致绝经后女性患糖尿病风险的增加。

3.2 他汀类药物与新发糖尿病风险

他汀类药物与新发糖尿病(NOD)风险是长期应用这类药物特别是老年患者所关心的问题,相关试验使医生和患者如不能获得应用证据的信息,可能会对他汀类药物的继续应用产生疑虑。因此过高或低估地评价他汀类药物这一风险,对于公众都是一种潜在的风险。

2001 年 Freeman 等的 WOSCOPS 研究^[68]结果显示普伐他汀可能减少糖尿病的发生率,而且 NOD 的个体风险几乎为零。同样在 AFCAPS/TexCAPS 研究中也显示低风险。虽然 WOSCOPS 试验及 AFCAPS/TexCAPS 研究显示 NOD 风险降低,但是对其长期应用不良事件的风险评价很有必要。Ridker 等^[69]和 Watson^[70]两个 JUPITER 研究则显示风险增加。WOSCOPS 研究及 AFCAPS/TexCAPS 研究出现低 NOD 风险,患者发生糖尿病的风险很低。在 Mascitelli 等^[71]和 Shepherd 等^[72]的两个 JUPITER 研究中,17 802 例无临床或生化诊断糖尿病的成年受试者,随机分为瑞舒伐他汀组和安慰剂组,平均随访 1.9 年的结果显示瑞舒伐他汀治疗组发生 NOD 风险明显高于安慰剂组。Shepherd 等^[72]的 PROSPER 试验是 70~82 岁老年患者应用普伐他汀药物,得出了更高的 NOD 风险(6.6%)。2012 年 Preiss^[73]的研究和 Sattar 等^[74]对 90 000 多受试者参与的 13 个大规模临床试验的 Meta 分析,结果显示使用他汀类药物与使用安慰剂的患者相比较,看到其 NOD 风险有轻度的增加(增加 9%)。在 2011 年发表了 Mills 等^[75]和 Preiss 等^[76]分别完成 5 个二

级预防 Meta 分析, 有 32 000 多受试者参加试验, 比较了大剂量和标准剂量他汀类药物治疗的 NOD 风险。Meta 分析显示大剂量他汀类药物有一个 12% 或更高的 NOD 风险, 而且他汀类药物存在一个明显的剂量相关性。因为不同研究在该治疗增加或减少 NOD 风险的研究结果仍不一致。如何基于患者群体对糖尿病风险的影响, 可能还需要足够的数据来认识不同他汀类药物在易感个体中增加 NOD 的风险。

3.3 他汀类药物效应不同的基因突变

为认识他汀类药物的效应差异, 研究人员采用一种新方法, 发现了一种可能会导致一些患者服用他汀类药物, 出现肌肉疼痛和虚弱的基因变异, 这一研究成果公布在 2013 年 8 月 29 日出版的 Nature 上^[77]。研究人员指出, 利用他汀类药物进行治疗, 患者的甘氨酸转脒基转移酶 (glycine amidino transferase, GATM) 的基因表达会出现突变, 发现该酶可以用于调控肌酸的合成速度。

研究者利用一种非常独特的方法, 解析了为什么一些患者会对他汀类药物产生不同反应的问题。研究人员收集了参与试用 simvastatin 的志愿患者的淋巴母细胞样细胞。他汀类药物通常作用于肝脏, 但研究人员在这里指出, 转化淋巴细胞, 即一种易于从血液样品中获得的永生性免疫细胞, 才是肝细胞对他汀类药物产生应答的途径。这项研究利用淋巴母细胞系进行药物作用的研究, 寻找新的信号的有趣途径。研究人员首先用他汀类药物处理细胞, 然后分析表达数量性状位点 (eQTLs), 寻找药物导致的基因表达, 而且也在所有细胞系药物应答中寻找发生改变的基因表达。最终聚焦于 GATM 基因, 这种基因能编码限制肌酸合成速度的酶。因此导致肌肉中肌酸水平变化的物质, 也会导致患者肌肉的不良反应。Mangravite 等^[77]发现这种基因型既能影响 GATM 的表达应答, 而且也会影响肌肉疾病的易感性。研究人员为了进一步了解 GATM 的功能, 他们在肝细胞中进行了敲除实验, 结果发现这改变了肝细胞对胆固醇耗尽的应答, 胆固醇代谢和肌肉代谢之间存在相互作用。还指出 GATM 对肌肉疾病的影响也还没有被完全解释清楚。

胆固醇高者通常需要服用他汀类药物以降低心脏病风险, 但此类药物不良反应较明显。最新完成的临床试验显示, 一种通过调控基因来降低胆固醇的药物同样有效, 且无明显不良反应。目前英国

超过 500 万人服用他汀类药物, 但有约 1/5 的患者对这类药物有抗药性, 且不少服用者产生肌肉酸痛、健忘等不良反应。

在 2013 年 Lancet 杂志上报告有一种被称之为 ALN-PCS 的新药可通过干扰核糖核酸来抑制某种基因的表达, 使机体清除有害胆固醇的能力恢复正常。研究者招募了 32 名 18~65 岁的志愿者开展首期临床试验, 结果显示新药可将服药者的平均胆固醇水平降低 40%, 与他汀类药物的效用相当, 并且服用新药的志愿者均未出现抗药性或明显副作用。往后研究者开展更大规模的临床试验, 重点考察服用这种新药的长期安全性及耐药性。英国专家认为胆固醇过高会显著增加心脏病风险, 但有些病人因抗药性或副作用不能服用常规药物, 这项研究再次证实, 基因技术可为开发有效、低不良反应的新型药物提供希望^[78]。

3.4 他汀类药物或可治疗多发性硬化症

多发性硬化症是造成瘫痪的一大病因, 患者大脑和脊髓中的神经受损, 导致运动能力、平衡能力和视力下降。据介绍, 约有一半患者在患病约 10 年后, 进入症状更为严重的后期阶段, 目前尚没有专用药物能有效缓解这一阶段的病情。日前英国伦敦大学等机构的研究人员在 Lancet 杂志上的报告发现他汀类药物可能对多发性硬化症患者有益, 帮助他们减缓脑萎缩, 缓解相关病情。研究人员共征集了 140 名多发性硬化症患者参与第二期临床实验, 这些患者均已进入较严重的患病后期。研究人员将他们随机分为两组, 在为期两年的实验中, 一组患者每天服用辛伐他汀 80 mg, 另一组则只服用安慰剂。定期脑部扫描发现, 与对照组相比, 服用辛伐他汀的患者脑萎缩速度平均减缓约 43%。包括辛伐他汀的他汀类药物目前广泛用于降血脂, 减少心血管疾病风险。研究人员推测, 此类药物可帮助抵抗炎症、保护神经系统, 这也许是其有助于缓解多发性硬化症的原因。但他们同时强调, 该研究成果只是对他汀类药物的初步验证, 需要征集更多参与者进行更大规模的临床实验^[79]。

4 他汀类降胆固醇药物新使用指南

他汀类药物是最广泛的处方药, 在美国对于降低 LDL-c 和减少冠状动脉心脏疾病 (CHD) 的风险是有据可查的。实际上, 对高血胆固醇水平的控制, 他汀类药物已经是其治疗的基础药物。

2013 年, 美国领先的心脏病治疗机构公布了新

的治疗指南,这将会从根本上改变降低胆固醇的他汀类药物的使用。新的治疗方法将需要治疗的人群分成了两大风险类型。新指南首次将预防中风作为目标之一,而不是单单预防心脏病发作。因而指南降低使用他汀类药物减少风险的“门槛”。他汀类药物的绝对利益是关系到一个人的基线风险,只有在这些人的基线风险是非常之低,他汀类药物的好处未必可以弥补不良事件的风险。然而迄今为止,基于胆固醇治疗试验的 Meta 分析的 26 个临床试验和 170 000 例,为 LDL-c 的浓度或总量 CVD 风险价值尚未被定义的是没有相对受益他汀药物治疗期间^[80]。

美国心脏学会(American Heart Association, AHA)和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)根据历时 4 年的一项对相关证据的研究,制定了这套新的治疗指南。在 AHA 和 ACC 提出的 2013 指南中,向病人推荐使用他汀类药物,包括动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)、LDL-c \geq 190 mg/100 mL、2 型糖尿病、年龄 40~75 岁患者的 LDL-c 为 70~189 mg/100 mL、10 年 ASCVD 风险 \geq 7.5%、年龄 40~75 岁患者处方使用他汀类药物。因此,对于这些患者潜在的风险及他汀类药物使用的得益问题是美国和世界范围内的公共健康问题^[34, 80]。

根据新指南,对所有在短期内有心脏病发作或中风的患者,已经发生过此类事件者、2 型糖尿病患者和那些与家属性风险有牵连的高 LDL 水平者处方使用他汀类药物。这套治疗指南将简化现在复杂的治疗流程,分 5 步来评估病人究竟是否需要服用他汀类药物。新的方法在计算风险因素的时候,除了考虑病人是否曾发生心肌梗死之外,还要考察病人中风的风险,而这一步骤很有可能会要求更多病人开始服用他汀类药物^[80]。

但是也有专家认为目前还不清楚这份新的治疗指南会在多大程度上改变现有的临床实践。很多心脏病学家还是会把注意力放在原来的 LDL 指标上,至少对于那些有心脏病,而且风险很高的病人需要关注。Ridker 主任担心新的治疗指南很容易导致过度治疗^[80]。

新指南发布后,可能会引起降脂药市场重新洗牌,或许他汀类药物将从中得益,甚至可能使潜在的重磅炸弹 PCSK9 抑制剂类降胆固醇药物的获准也受到影响。

参考文献

- [1] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium* [J]. *J Antibiot*, 1976, 29(12): 1346-1348.
- [2] Alberts A W, Chen J, Kuron G. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase and a cholesterol-lowering agent [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1980, 77(7): 3957-3961.
- [3] Hiram M, Vet M. A chiral total synthesis of compactin [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, 104(15): 4251-4253.
- [4] Hiram M, Iwashita M. Synthesis of (+)-mevinolin starting from naturally occurring building blocks and using an asymmetry inducing reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24(17): 1811-1812.
- [5] Vederas J C, Moore R N, Bigam G, et al. Biosynthesis of the hypocholesterolemic agent mevinolin by *Aspergillus terreus*. Determination of the origin of carbon, hydrogen and oxygen by ¹³C-NMR and mass spectrometry [J]. *J Am Chem Soc*, 1985, 107(12): 3694-3701.
- [6] FDA. Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations detail for application [OL]. [2014-06-20]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=019643&TABLE1=OB_Rx.
- [7] Kimura K, Komagata D, Murakawa S, et al. Biosynthesis of monacolins: conversion of monacolin J to monacolin K (mevinolin) [J]. *J Antibiot*, 1990, 43(12):1621-16222.
- [8] Witter D J, Vederas J C. Putative Diels-Alder catalyzed cyclization during the biosynthesis of lovastatin [J]. *J Org Chem*, 1996, 61(8): 2613-2623.
- [9] Alberts A W. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 62(15): 10J-15J.
- [10] Endo A. The origin of the statins [J]. *Atheroscler Suppl*, 2004, 5(3): 125-130.
- [11] 石雷. 他汀类药物研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(16): 2457-2458.
- [12] The Nobel Foundation. Goldstein for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism [OL]. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/index.html.
- [13] Maji D, Shaikh S, Solanki D, et al. Safety of statins [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(4): 636-646.
- [14] Saito M, Hirata-Koizumi M, Miyake S, et al. Withdrawal of cerivastatin revealed a flaw of post-marketing surveillance system in the United States [J]. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 2005(123): 41-45.
- [15] Psaty B M, Furberg C D, Ray W A, et al. Potential for

- conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis [J]. *JAMA*, 2004, 292(21): 2622-2631.
- [16] FDA. Office of drug safety annual report 2001 [OL]. www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm169925.htm.
- [17] Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005 [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 6C-26C.
- [18] Law M, Rudnicka A R. Statin safety: a systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 52C-60C.
- [19] Jacobson T A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 44C-51C.
- [20] Gotto A M Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 3C-5C.
- [21] Bottorff M B. Statin safety and drug interactions: clinical implications [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 27C-31C.
- [22] Jacobson T A, Armani A, McKenney J M, et al. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 47C-55C.
- [23] Davidson M H, Armani A, McKenney J M, et al. Safety considerations with fibrate therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 3C-18C.
- [24] Brown W V. Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 19C-21C.
- [25] Fuster V. A new perspective on nonprescription statins: an opportunity for patient education and involvement [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(5): 907-910.
- [26] Kastelein J J, Robinson J G, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(3): 281-289.
- [27] Herrick C, Litvin M, Goldberg A C. Lipid lowering in liver and chronic kidney disease [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(3): 339-352.
- [28] Drazen J M, Gelijns A C. Statin strikeout [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(23): 2240-2241.
- [29] Robinson J G, Nedergaard B S, Rogers W J, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1870-1882.
- [30] Ooba N, Sato T, Wakana A, et al. A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96919.
- [31] Rzouq F, Alahdab F, Olyae M. Statins and hepatitis C virus infection: an old therapy with new scope [J]. *Am J Med Sci*, 2014. [Epub ahead of print].
- [32] Arshad A R. Comparison of low-dose rosuvastatin with atorvastatin in lipid-lowering efficacy and safety in a high-risk pakistani cohort: an open-label randomized trial [J]. *J Lipids*, 2014, doi: 10.1155/2014/875907.
- [33] Nguyen T, Khalaf N, Ramsey D, et al. Statin use is associated with a decreased risk of barrett's esophagus [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(2): 314-323.
- [34] Jacobson T A. The NLA task force on statin safety—2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S1-S4.
- [35] Rojas-Fernandez C H, Goldstein L B, Levey A I, et al. An assessment by the statin cognitive safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S5-S16.
- [36] Maki K C, Ridker P M, Brown W V, et al. An assessment by the statin diabetes safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S17-S29.
- [37] Kellick K A, Bottorff M, Toth P P. A clinician's guide to statin drug-drug interactions [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S30-S46.
- [38] Bays H, Cohen D E, Chalasani N, et al. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S47-S57.
- [39] Rosenson R S, Baker S K, Jacobson T A, et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S58-S71.
- [40] Guyton J R, Bays H E, Grundy S M, et al. An assessment by the statin intolerance panel: 2014 update [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(3 Suppl): S72-S81.
- [41] Zhelyazkova-Savova M, Gancheva S, Sirakova V. Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance [J]. *Springerplus*, 2014, 3: 168.
- [42] 张韩英. 他汀类降脂药能降低缺血性脑卒中患者再发卒中的风险 [J]. *中国临床实用医学*, 2010, 4(4): 64-66.
- [43] Cohen D E, Anania F A, Chalasani N, et al. An assessment of statin safety by hepatologist [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 77C-81C.
- [44] 汪卫东, 李 炜, 刘新平, 等. 2001—2013 年邯郸市他汀类药物不良反应分析 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(5): 536-540.
- [45] McKenney J M, Davidson M H, Jacobson T A, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessment task force [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 89C-94C.
- [46] Argo C K, Loria P, Caldwell S H, et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? [J]. *Hepatology*,

- 2008, 48(2): 662-669.
- [47] Bates E R. Review: limited evidence suggests that statins are safe in patients with disease [J]. *Evid Based Med*, 2008, 13(5): 140.
- [48] Cash J, Callender M E, McDougall N I, et al. Statin safety and chronic liver disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(12): 1831-1835.
- [49] Gupta N K, Lewis J H. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9): 1021-1041.
- [50] 范建高, 蔡晓波. 正确看待他汀的肝脏安全性 [J]. 中华肝病杂志, 2007, 15(7): 538-539.
- [51] 李光明, 范建高. 慢性肝病患者应用他汀的安全性及疗效 [J]. 中华肝病杂志, 2010, 18(6): 478-480.
- [52] Athyros V G, Katsiki N, Karagiannis A, et al. Statins and nonalcoholic fatty liver disease: a bright future? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(9): 1089-1093.
- [53] Abraldes J G, Albillos A, Banares R. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1651-1658.
- [54] 蔡志强, 袁 静, 黄长江, 等. CCR2 拮抗剂研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 161-167.
- [55] Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Clinical pharmacokinetics*, 2002, 41(5): 343-370.
- [56] El-Serag H B, Johnson M L, Hachem C, et al. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1601-1608.
- [57] Dale K M, Coleman C I, Henyan N N. Statins and cancer risk: a Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 304(23): 2559-2658.
- [58] Alberton M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis [J]. *QJM*, 2012, 105(2): 145-157.
- [59] Boudreau D M, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(4): 603-621.
- [60] Siddiqui A A, Nazario H, Mahgoub A, et al. For patients with colorectal cancer, the long-term use of statins is associated with better clinical outcomes [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(6): 1307-1311
- [61] Xiao H, Yang C S. Combination regimen with statins and NSAIDs: a promising strategy for cancer chemoprevention [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(5): 983-990.
- [62] Bonovas S, Filioussi K, Sitaras N M. Statin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 899-904.
- [63] Ford I, Murray H, Packard C J, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(15): 1477-1486.
- [64] Law M, Rudnicka A R. Statin safety: a systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(87A): 52C-60C.
- [65] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—The PRIMO Study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(6): 403-414.
- [66] Kashani A, Phillips C O, Foody J M, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials [J]. *Circulation*, 2006, 114(25): 2788-2797.
- [67] Culver A L, Ockene I S, Ma Y. Statin use and risk of diabetes reply [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(11): 896-897.
- [68] Freeman D J, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. *Circulation*, 2001, 103(3): 357-362.
- [69] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [70] Watson K E. The JUPITER trial: how will it change clinical practice? [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2009, 10(2): 91-96.
- [71] Mascitelli L, Goldstein M R. Statins, cholesterol depletion and risk of incident diabetes [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(2): 275-276.
- [72] Shepherd J, Blauw G J, Murphy M B, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1623-1630.
- [73] Preiss D. Statin therapy and new-onset diabetes: a cause for concern? [J]. *Maturitas*, 2012, 72(2): 95-96.
- [74] Sattar N, Preiss D, Murray H M, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials [J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 735-742.
- [75] Mills E J, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials [J]. *QJM*, 2011, 104(2): 109-124.
- [76] Preiss D, Seshasai S R, 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): 2556-2564.
- [77] Mangravite L M, Engelhardt B E, Medina M W, *et al.* A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy [J]. *Nature*, 2013, 502(7474): 377-380.
- [78] Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, *et al.* Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60-68.
- [79] Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, *et al.* Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2213-2221.
- [80] Kolata G. New guidelines on statins drop cholesterol targets [N]. *NewYork Times*, 2013-11-14.