

2010—2019年福州市长乐区医院阿托伐他汀与瑞舒伐他汀所致的不良反应对比分析

陈崇泽

福州市长乐区医院 药剂科, 福建 福州 350200

摘要: **目的** 对比分析阿托伐他汀和瑞舒伐他汀所致药品不良反应, 为临床安全、合理选择降脂药提供参考。**方法** 采用回顾性分析的方法, 对福州市长乐区医院2010—2019年上报的怀疑阿托伐他汀和瑞舒伐他汀所致不良反应病例报告进行对比分析。分别从患者一般情况、用药情况、累及系统-器官损害、观察指标、不良反应发生时间分布、及转归等方面进行统计分析。**结果** 共筛选出89例阿托伐他汀所致的不良反应报告、38例瑞舒伐他汀所致的不良反应报告。阿托伐他汀以肝胆系统损害及骨骼肌系统损害多见, 瑞舒伐他汀以肝胆系统及泌尿系统损害多见; 阿托伐他汀涉及系统器官的不良反应表现较多, 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀出现的LFTs $>3\times$ ULN、CK $>10\times$ ULN、SAMS的比较差异均无统计学意义。阿托伐他汀不良反应多发生在用药4~18 d, 而瑞舒伐他汀多发生在5~20 d。阿托伐他汀与瑞舒伐他汀引起的不良反应大部分为严重, 经采取相应措施治疗后易于好转及治愈。**结论** 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀引发的不良反应临床表现有所不同, 但不良反应发生时间及主要不良反应观察指标相似, 临床用药中应当根据实际情况进行使用, 以保障用药安全。

关键词: 阿托伐他汀; 瑞舒伐他汀; 药品不良反应; 分析

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)08-1756-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.030

Comparative analysis of adverse reactions caused by atorvastatin and rosuvastatin in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2019

CHEN Chongze

Department of Pharmacy, Fuzhou Changle District Hospital, Fuzhou 350200, China

Abstract: **Objective** To compare and analyze the adverse drug reactions (ADR) caused by atorvastatin and rosuvastatin, and to provide a reference for clinical safety and reasonable choice of lipid-lowering drugs. **Methods** A retrospective analysis method was used to compare and analyze the case reports of suspected atorvastatin and rosuvastatin reported from 2010 to 2019 in Fuzhou Changle District Hospital. Statistical analysis was conducted in terms of patients' general condition, medication situation, system-organ damage involved, observation indexes, time distribution of adverse reactions, and outcomes, etc. **Results** A total of 89 ADR reports suspected to be caused by atorvastatin and 38 ADR reports suspected to be caused by rosuvastatin were screened. Atorvastatin was more common in hepatobiliary system damage and skeletal muscle system damage, rosuvastatin was more common in hepatobiliary system damage and urinary system damage. Atorvastatin involved systemic organs with more adverse reactions, and the LFTS $> 3 \times$ ULN, CK $> 10 \times$ ULN and SAMS between atorvastatin and rosuvastatin showed no statistical significance. The ADR of atorvastatin mostly occurred 4 — 18 days after administration, while rosuvastatin mostly occurred 5 — 20 days after administration. Most of the ADRs caused by atorvastatin and rosuvastatin were severe, which were easy to improve and cure after treatment with appropriate measures. **Conclusion** The clinical manifestations of ADR caused by atorvastatin and rosuvastatin are different, but the occurrence time of ADR and the main adverse reaction observation indicators are similar. Clinical medication should be used according to actual conditions to ensure the safety of medication.

Key words: atorvastatin; rosuvastatin; adverse drug reactions; analysis

2016年,我国心脑血管病死亡434.4万例,其中脑卒中死亡209.8万例,位列死因谱的第1位,冠心病死亡173.6万例^[1];而血脂异常是动脉粥样硬化性

心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素,降低低密度脂蛋白(LDL-C)水平,可显著减少ASCVD的发病及死

收稿日期: 2021-03-09

第一作者: 陈崇泽,男,在职研究生,副主任药师,研究方向为医院药品不良反应监测。E-mail: chongze@126.com

亡危险^[2]。他汀类药物是一类抑制细胞内胆固醇合成的药物,即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,能够抑制胆固醇合成限速酶HMG-CoA还原酶,减少胆固醇合成,继而上调细胞表面LDL受体,加速血清LDL分解代谢。此外,还可抑制极低密度脂蛋白(VLDL)合成。因此他汀类能显著降低血清总胆固醇(TC)、LDL-C和载脂蛋白(Apo B)水平,也能降低血清三酰甘油(TG)和轻度升高高密度脂蛋白(HDL-C)水平,在临床广泛应用^[3-5]。齐志刚等^[6]调查了年龄≥60岁的ASCVD患者15 751例他汀类药物使用现状,结果显示所有患者他汀类药物使用率为67.4%,急性冠状动脉综合征(ACS)患者他汀类药物使用率99.2%,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后为98.3%,冠状动脉旁路移植术(CABG)后为95.2%。Vatcheva等^[7]对8 468例ASCVD患者使用他汀类药物的横断面研究显示,ASCVD患者他汀类药物使用率为52%(55.4%的冠心病患者和37.7%的非冠心病患者),足以说明他汀类药物在防治动脉粥样硬化及其相关疾病治疗中的重要作用。

随着他汀类药物在福州市长乐区医院临床上广泛应用于动脉粥样硬化性心血管疾病、脑卒中、周围动脉疾病、糖尿病血脂异常、家族性高胆固醇血症及冠脉血管重建术等,其本身的不良反应可能给患者造成严重的伤害。Virani等^[8]报道了1 248 214例ASCVD患者使用他汀类药物后有13.71%的患者出现药物不良事件,其中2/3的他汀类药物相关副作用与肌肉症状(Statin-associated muscle symptoms, SAMS)有关。Clearfield等^[9]报道了瑞舒伐他汀10 mg与阿托伐他汀20 mg不良反应发生率分别为27.5%、26.1%。随着临床中他汀类药物使用的日益频繁,他汀类药物的药物不良反应受到越来越多的关注^[10-11]。本研究采取回顾性分析的方法,对比分析2010—2019年福州市长乐区医院阿托伐他汀与瑞舒伐他汀的不良反应发生情况,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取福州市长乐区医院2010年1月—2019年12月通过“国家药品不良反应监测系统”上报的阿托伐他汀与瑞舒伐他汀的不良反应报告病例。

纳入标准:阿托伐他汀或瑞舒伐他汀为第一怀疑用药的报告;关联性评价为“可能”“很可能”或“肯定”的报告^[12]。

排除标准:重复提交的药品不良反应报告;按照ADR因果关系评价标准^[12];关联性评价为“可能无关”“无法评价”或“待评价”的报告;不良反应发生时间无法判断的报告。

严重不良反应的纳入标准^[13]:导致死亡;危及生命;致癌、致畸、致出生缺陷;导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;导致住院或者住院时间延长;导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

1.2 研究方法

将收集到的药品不良反应报告分为“阿托伐他汀组”和“瑞舒伐他汀组”,采用回顾性分析方法,比较两组患者的一般情况、不良反应表现及构成、转归、严重性、对原患疾病的影响、不良反应发生时间等指标。抽取清晨空腹血样使用贝克曼全自动生化分析仪分析两组不良反应中的肝功能、肌酸激酶(CK)水平;肝功能检测升高纳入标准为大于3倍ULN(>150 U/L),CK检测升高纳入标准为大于10倍ULN(>2 700 U/L)。对两组中的他汀相关肌肉症状(SAMS),根据是否有肌痛症状进行分析。

1.3 统计学方法

采用Stata 12.0统计软件进行分析。呈正态分布的以计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。呈偏态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验;单元格频数小于5的计数资料组间比较采用Fisher精确检验。

2 结果

2.1 总体报告分析

收集到符合要求的药品不良反应报告共127份,其中阿托伐他汀引起的药品不良反应报告89份,严重药品不良反应报告42份;瑞舒伐他汀引起的药品不良反应报告38份,严重药品不良反应报告23份。所有收集到的报告中无死亡病例报告。

2.2 患者一般情况

阿托伐他汀组89例中男性46例(51.69%),女性43例(48.31%);平均年龄(60.28±11.35)岁,平均体质量(60.47±1.26)kg,过敏史2例(2.25%)。瑞舒伐他汀组中38例男性21例(55.26%),女性17例(44.74%);平均年龄(70.39±12.19)岁,平均体质量(63.42±1.42)kg,过敏史1例(2.63%)。两组患者中,阿托伐他汀与瑞舒伐他汀用药的原患疾病及合并原患疾病均为治疗高胆固醇血症、高脂血症、冠状动脉疾病、2型糖尿病、脑血管病,用药的途径均为口服给药,两组间无显著差异,见表1。

表1 两组患者的一般资料
Table 1 General information of two groups

	临床特征	阿托伐他汀组($n=89$)	瑞舒伐他汀组($n=38$)
性别/例	男性	46	21
	女性	43	17
平均年龄/岁		69.28±11.35	70.39±12.19
年龄分布/[n /(%)]	<50	4(4.49)	3(7.89)
	50~59	13(14.61)	2(5.26)
	60~69	28(31.46)	10(26.32)
	70~79	27(30.34)	16(42.11)
	80~90	16(18.00)	7(18.42)
	>90	1(1.12)	0(0.00)
体质量/kg		60.47±1.26	63.42±1.42
过敏史/[n /(%)]		2(2.25)	1(2.63)
原患疾病/[n /(%)]	高胆固醇血症	9(10.11)	2(5.26)
	高脂血症	9(10.11)	1(2.63)
	冠状动脉疾病(包括心肌梗死)	38(42.70)	15(39.47)
	2型糖尿病	13(14.61)	7(18.42)
	脑血管病	20(22.47)	13(34.21)
合并原患疾病/[n /(%)]	无	17(19.10)	5(13.16)
	2种原患疾病	30(33.71)	12(31.58)
	3种原患疾病	25(28.09)	16(42.11)
	4种原患疾病	17(19.10)	5(13.16)

2.3 两组患者的用药情况

两组患者中,阿托伐他汀与瑞舒伐他汀合并用药主要为血管紧张素转化酶及受体抑制剂、口服降糖药、阿司匹林等,两组间无显著差异。阿托伐他汀与瑞舒伐他汀用药剂量之间波动较大,两组间有显著差异,见表2。

2.4 两种药物不良反应累及的系统-器官

经过比较发现两种药物的不良反应主要为肝胆系统损害、肌肉骨骼系统损害、胃肠系统损害等。两组患者在引起泌尿系统损害方面的差异有统计学意义,见表3。其中阿托伐他汀组患者发生肝胆系统损害、肌肉骨骼系统损害的例次较高(59.22%),而瑞舒伐他汀组患者发生肝胆系统损害、泌尿系统系统损害的例次较高(58.14%)。

另外,阿托伐他汀和瑞舒伐他汀损害的系统或同一系统的损害程度也不尽相同。阿托伐他汀组患者不良反应累及系统较瑞舒伐他汀多,出现了皮肤及其附件损害,而瑞舒伐他汀组未出现。阿托伐他汀组患者出现了较严重的横纹肌溶解、室性心律失常;瑞舒伐他汀组则有1例患者出现了较为罕见的代谢及营养障碍,引起了低血糖昏迷。

按照严重不良反应判断标准,阿托伐他汀和瑞

舒伐他汀组出现非严重不良反应的患者分别为47例(52.81%)和16例(42.11%),出现严重不良反应的患者分别为42例(47.19%)和23例(60.53%),两组比较差异无统计学意义。

2.5 两种药物不良反应的观察指标比较

阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组的LFTs>3×ULN、CK>10×ULN、SAMS进行比较差异无统计学意义,见表4。对不同剂量的阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组中不良反应发生率高的两组进行LFTs>3×ULN、CK>10×ULN、SAMS进行比较,结果如下。

阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组出现LFTs>3×ULN的患者分别为31例(34.83%)和10例(26.32%),其中ADR发生率高的阿托伐他汀(20 mg)组26例(29.21%)和瑞舒伐他汀(10 mg)组10例(26.32%)比较差异无统计学意义。阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组出现CK>10×ULN的患者分别为阿托伐他汀(20 mg)组4例(4.49%)和瑞舒伐他汀(10 mg)组0例(0.00%)。阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组出现SAMS的患者分别为阿托伐他汀(20 mg)组15例(16.85%)和瑞舒伐他汀(10 mg)组5例(13.16%)。

表2 两组用药情况
Table 2 Drug use of two groups

	用药情况	阿托伐他汀组($n=89$)	瑞舒伐他汀组($n=38$)
合并用药/ $n/(%)$	血管紧张素转化酶及受体抑制剂	29(32.58)	18(47.37)
	降糖药	27(30.33)	14(36.84)
	阿司匹林	26(29.21)	13(34.21)
	质子泵抑制剂	20(22.47)	9(23.68)
	钙离子拮抗剂	17(19.10)	16(42.10)
	氯吡格雷	17(19.10)	14(36.84)
	利尿剂	11(12.36)	9(23.68)
	抗凝血药	10(11.24)	7(18.42)
	胰岛素类	6(6.74)	4(10.53)
	用药剂量/mg		
	5 mg/ $n/(%)$	0(0.00)	1(2.63)
	10 mg/ $n/(%)$	7(7.87)	34(89.47)*
	15 mg/ $n/(%)$	0(0.00)	1(2.63)
	20 mg/ $n/(%)$	72(80.90)	2(5.26)*
	40 mg/ $n/(%)$	8(8.99)	0(0.00)*
	>40 mg/ $n/(%)$	2(2.25)	0(0.00)*

与阿托伐他汀组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs atorvastatin group表3 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致不良反应累及的系统-器官
Table 3 ADR-involved system-organs caused by atorvastatin and rosuvastatin

累及系统-器官损害	阿托伐他汀组($n=89$)		瑞舒伐他汀组($n=38$)	
	合计/ $n/(%)$	主要表现	合计/ $n/(%)$	主要表现
肝胆系统损害	46(44.66)	肝酶升高(22)、肝功能异常(16)、肝功能异常加重(3)、肝损伤(2)、肝内淤胆型肝炎(1)、丙氨酸转氨酶升高加重(1)、黄疸(1)	15(34.88)	肝酶升高(8)、肝功能异常(5)、总胆汁酸升高(1)、肝功能异常加重(1)
肌肉骨骼系统损害	15(14.56)	肌痛(6)、关节痛(2)、行走困难(2); 骨骼肌肉疼痛(1)、腰痛(1)、横纹肌溶解(1)、肌炎(1)、颈部僵硬(1)	5(11.63)	肌痛(4)、颈部僵硬(1)
胃肠系统损害	12(11.65)	胃肠胀气(3)、腹胀(2)、腹泻(2)、大便次数增加(1)、胃不适(1)、上消化道出血(1)、呕吐(1)、呃逆(1)	2(4.65)	血尿酸增加(1)、食欲异常(1)
泌尿系统损害	3(2.91)	血尿(1)、肾功能异常(1)、肾功能损害(1)	10(23.26)	肾功能不全加重(4)、肾功能损害加重(2)、肾功能损害(2)、尿频(1)、肾功能异常(1)
心血管系统损害	8(7.77)	心肌酶升高(5)、肌酸激酶同工酶升高(2)、室性心律失常(1)	3(6.98)	心肌酶升高(3)
皮肤及其附件损害	6(5.83)	瘙痒(2)、皮疹(1)、脱发(1)、瘀斑(1)、热潮红(1)	0(0.00)	
听觉及前庭功能损害	5(4.85)	耳鸣(3)、突发性耳聋(2)	1(2.33)	耳鸣(1)
全身性损害	4(3.88)	乏力(3)、胸闷(1)	3(6.98)	乏力(2)、头痛(1)
神经系统损害	3(2.91)	抽搐(1)、末梢感觉异常(1)、抑郁伴焦虑(1)	2(4.65)	头晕(2)
代谢和营养障碍	1(0.97)	血糖波动(1)	2(4.65)	血糖升高(1)、低血糖昏迷(1)
合计	103		43	

表4 不同剂量的两组药物观察指标比较

Table 4 Comparison of observation indexes of two groups of drugs with different doses

指标	阿托伐他汀($n=89$)				瑞舒伐他汀($n=38$)			
	10 mg/ [$n/(%)$]	20 mg/ [$n/(%)$]	40 mg/ [$n/(%)$]	>40 mg/ [$n/(%)$]	5 mg/ [$n/(%)$]	10 mg/ [$n/(%)$]	15 mg/ [$n/(%)$]	20 mg/ [$n/(%)$]
LFTs>3×ULN	1(2.63)	26(29.21)	3(3.37)	1(2.63)	0(0.00)	10(26.32)	0(0.00)	0(0.00)
CK>10×ULN	0(0.00)	4(4.49)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.63)
SAMS	0(0.00)	15(16.85)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(13.16)	0(0.00)	0(0.00)
合计	1(2.63)	45(50.55)	3(3.37)	1(2.63)	0(0.00)	15(39.48)	0(0.00)	1(2.63)

阿托伐他汀(20 mg)组和阿托伐他汀(40 mg)组出现 LFTs>3×ULN 的患者分别为 26 例(57.78%)和 3 例(100.00%)。瑞舒伐他汀(10 mg)组和瑞舒伐他汀(20 mg)出现 LFTs>3×ULN 的患者分别为 10 例(66.67%)和 0 例(0.00)。

阿托伐他汀(20 mg)组和阿托伐他汀(40 mg)组出现 CK>10×ULN 的患者分别为 4 例(8.89%)和 0 例(0.00)。瑞舒伐他汀(10 mg)组和瑞舒伐他汀(20 mg)组出现 CK>10×ULN 的患者分别为 0 例(0.00)和 1 例(100.00%)。

阿托伐他汀(20 mg)组和阿托伐他汀(40 mg)组出现 SAMS 的患者分别为 15 例(33.33%)和 0 例(0.00);瑞舒伐他汀(10 mg)组和瑞舒伐他汀(20 mg)组出现 SAMS 的患者分别为 5 例(33.33%)和 0 例(0.00)。

2.6 两种药物不良反应发生时间、转归及对原患疾病的影响

阿托伐他汀组患者发生不良反应的时间为用药后 10 min~753 d,中位时间为 8 d,第 1~3 四分位间距为 4~18 d;瑞舒伐他汀组患者发生不良反应的时间为用药后 30 min~203 d,中位时间为 8 d,第 1~3 四分位间距为 5~20 d。

根据报表中患者是否停药分析,阿托伐他汀 89 例病例中,83 例不能耐受不良反应而停药,6 例(6.74%)因不良反应较轻可耐受而未停药;瑞舒伐他汀 38 例病例中,36 例不能耐受不良反应而停药,2 例(5.26%)因不良反应较轻可耐受而未停药。

经治疗后不良反应未好转、不详和治疗后好转的患者都归于非治愈组。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀组非治愈患者分别为 81 例(91.01%)和 32 例(84.21%),治愈患者分别为 8 例(8.99%)和 6 例(15.79%)。

经治疗后导致患者病程延长和病情加重的归于对原患疾病有影响。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀组治疗后对原患疾病有明显影响的患者分别为 41 例(46.07%)和 23(6.05%),无明显影响的患者分别

为 48(53.93%)和 15(39.47%)。

3 讨论

随着临床中他汀类药物使用的日益频繁,他汀类药物的不良反应受到越来越多的关注。阿托伐他汀与瑞舒伐他汀作为高强度他汀类药物,人们对其药效学和临床使用阐述较多,而对其不良反应的分析较少;因此笔者选取了 2010—2019 年福州市长乐区医院收集到的怀疑阿托伐他汀的不良反应报告 89 例,怀疑瑞舒伐他汀的不良反应报告 38 例,对其进行对比分析,为临床合理、安全选择他汀类药物提供参考。

3.1 患者一般情况

在本次研究中,通过对阿托伐他汀与瑞舒伐他汀患者的一般情况进行对比分析,发现两组患者的性别、年龄、体重、过敏史、愿患疾病、合并用药等,两组间无显著差异,而在两组患者的用量剂量,两组间有显著差异。

3.2 两种药物不良反应累及的系统-器官的临床表现

在阿托伐他汀不良反应报告中,包含不良反应 103 例次,涉及器官系统较多,包含肝胆、肌肉骨骼、胃肠、心血管等 10 个系统,不良反应表现多样化,其中肝酶升高 22 例次(21.36%),肝功能异常 16 例次(15.53%),肌痛 6 例次(5.83%),心肌酶升高 5 例次(4.85%);在瑞舒伐他汀的 ADR 报告中包含不良反应 43 例次,涉及器官系统较多,包含肝胆、泌尿、肌肉骨骼等 9 个系统,不良反应表现相对集中,其中肝酶升高 8 例次(18.60%)、肝功能异常 5 例次(11.63%)、肌痛 4 例次(9.30%)、肾功能不全加重 4 例次(9.30%)。瑞舒伐他汀不良反应临床表现相对集中可能是由于其上述时间较短,临床患者出现一些其他症状未与瑞舒伐他汀关联所致。

他汀类药物致肝功能异常已在很多调查研究中报道,他汀类引起肝功能异常的发生率 0.5~3%^[2],严重时可能会增加癌症风险^[14-15],且有研究表

明,使用阿托伐他汀出现肝功能异常的发生率显著高于瑞舒伐他汀^[16];并且有研究表明呈剂量依赖性^[17]。本研究与以往研究结果一致,阿托伐他汀导致肝损害有45例(43.69%),而瑞舒伐他汀导致肝损害有14例(32.56%),两组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.015, P=0.156$)。45例涉及肝损害的不良反应中,严重的有28例,有1例未停药或减量,有2例患者因原患疾病加重转上级医院就诊,有6例在门诊随访(嘱其复查肝功能),其余在停药及保肝降酶后均好转;阿托伐他汀发生肝毒性机制仍不明确。苏萍等^[18]通过动物实验发现,阿托伐他汀能明显抑制肝细胞活性,破坏细胞的线粒体膜电位,抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶活性,从而破坏细胞内微环境的平衡,诱发细胞凋亡和坏死,最终表现出阿托伐他汀对HepG2细胞的毒性作用。笔者建议在用药开始后应定期检查肝功能,如肝酶水平高出正常上限的3倍以上,应综合分析患者的情况,排除其他可能引起肝功能变化的原因,如确实由他汀类药物引起,必要时考虑停药。

他汀类药物相关肌肉症状是这类广泛应用的降脂药的主要不良反应,其机制尚不清楚。Jacobson等^[19]报道了在临床实践中,10%~29%的患者报告了他汀类药物相关的肌肉症状(SAMS);这与Ramachandran等^[20]报道的在接受他汀类药物治疗的患者中,有5%~29%的患者发生SAMS结果相近。因此,在临床上患者如有肌肉不适和(或)无力,且连续检测肌酸激酶呈进行性升高时,应减少他汀类剂量或停药。

越来越多的证据表明,长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险^[21-23];Casula等^[24]纳入18项队列研究和2项病例对照研究的Meta分析显示,他汀类药物使用者的新发糖尿病(new-onset diabetes, NOD)风险高于非使用者($\text{RR}=1.44; 95\%\text{CI}=1.31\sim 1.58$)。研究之间的异质性很高($I^2=97\%$)。从瑞舒伐他汀($\text{RR}=1.61; 95\%\text{CI}=1.30\sim 1.98$)到辛伐他汀($\text{RR}=1.38; 95\%\text{CI}=1.19\sim 1.61$)有文献报道其发生率约10%~12%^[2],且存在不同类型和剂量的他汀类药物显示出不同的增加糖尿病发病率^[25]。他汀类对心血管疾病的总体益处远大于新增糖尿病危险,无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者,有他汀类治疗适应证者都应坚持服用此类药物。

3.3 两种药物不良反应的观察指标

阿托伐他汀组和瑞舒伐他汀组出现的LFTs $>3\times\text{ULN}$ 、CK $>10\times\text{ULN}$ 、SAMS的比较差异均无统

计学意义;阿托伐他汀20 mg组与阿托伐他汀40 mg组的LFTs $>3\times\text{ULN}$ 、CK $>10\times\text{ULN}$ 、SAMS的比较差异均无统计学意义;瑞舒伐他汀10 mg组与瑞舒伐他汀20 mg组LFTs $>3\times\text{ULN}$ 、CK $>10\times\text{ULN}$ 、SAMS的比较差异均无统计学意义。这表明不良反应(即升高的LFT、升高的CK、SAMS)可能与剂量无关,可能与其他因素有关^[26]。

有研究显示^[27-29],阿托伐他汀和瑞舒伐他汀代谢过程中涉及众多的代谢酶,这些代谢酶基因的多态性与阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的药物不良反应密切相关。充分认识阿托伐他汀和瑞舒伐他汀代谢相关的酶的基因多态性,在阿托伐他汀和瑞舒伐他汀药物体内代谢过程中的作用及其遗传多态性与药物不良反应的关系,并在用药治疗之前对患者进行代谢酶的基因型分析^[30],可以帮助临床医师更加安全和个体化的给患者提供治疗用药。

3.4 两种药物不良反应发生时间、严重程度及转归

从口服阿托伐他汀或瑞舒伐他汀至不良反应发生,阿托伐他汀不良反应发生时间最早是在用药后10 min,最晚是用药2年后,中位时间为8 d,在用药4~20 d的时间段内出现最多。笔者建议在用药开始的3周内需密切监测患者用药不良反应情况,若发现异常应及时采取相应措施;同时,对需长期服药的患者告知药物可能导致的不良反应应注意观察,如有类似不良表现,及时告知医生或药师,避免严重不良反应发生。

阿托伐他汀与瑞舒伐他汀引起的不良反应大部分为严重的,可能跟本院近年来主要收集严重不良反应的监测模式有关^[31],经采取相应措施治疗后易于好转及治愈,在整个的不良反应发生期间,没有患者因严重不良反应而死亡。根据报告中患者是否停药分析,阿托伐他汀的未停药率(6.74%)稍高于瑞舒伐他汀(5.26%)。从总体的数据上分析,瑞舒伐他汀的不良反应严重程度稍高于阿托伐他汀,阿托伐他汀的耐受性更好。

本研究存在一定的局限性。首先,无法避免医院药品不良反应监测体系的内在缺陷,如漏报、报告中信息缺失、报告中药物与不良反应间的关系不明确等因素^[32],对本研究结果分析的影响。其次,不良反应报告的数量在一定程度上会受到上报人员积极性的影响,就可能影响阿托伐他汀和瑞舒伐他汀致不良反应的报告率。最后,本研究采用回顾性分析,只能表明药物与不良反应之间有统计学关联,具有重要的提示作用,为尽可能得到客观公正

数据,可采用真实世界药品不良反应的主动监测数据做进一步的对比分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南 [J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(1): 13-35.
Chinese Joint Committee on the Preparation of Guidelines for Risk Assessment and Management of Cardiovascular Diseases. Guideline on the assessment and management of cardiovascular risk in China [J]. Chin J Prev Med, 2019, 53(1): 13-35.
- [2] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
Zhu J R, Gao R L, Zhao S P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults in China (2016 Revised Edition) [J]. Chin Circ J, 2016, 31(10): 937-953.
- [3] Orringer C E, Jacobson T A, Maki K C. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(6): 860-872.
- [4] Lokhandwala A, Hanna K, Gries L, et al. Preinjury statins are associated with improved survival in patients with traumatic brain injury [J]. J Surg Res, 2020, 245: 367-372.
- [5] Hsu C, Brahmandam A, Brownson K E, et al. Statin therapy associated with improved Thrombus resolution in patients with deep vein thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2019, 7(2): 169-175.
- [6] 齐志刚, 高燕, 刘 颖. 老年动脉粥样硬化性心血管疾病患者他汀类药物使用现状 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 269-272.
Qi Z G, Gao Y, Liu B. Use of statins in elderly atherosclerotic cardiovascular disease patients [J]. Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis, 2020, 22(3): 269-272.
- [7] Vatcheva K P, Aparicio V, Araya A, et al. Statin prescription for patients with atherosclerotic cardiovascular disease from national survey data [J]. Am J Cardiol, 2019, 124(1): 1-7.
- [8] Virani S S, Akeroyd J M, Ahmed S T, et al. The use of structured data elements to identify ASCVD patients with statin-associated side effects: Insights from the Department of Veterans Affairs [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(5): 797-803.
- [9] Clearfield M B, Amerena J, Bassand J P, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 Mg and atorvastatin 20 Mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Prospective study to evaluate the use of low doses of the statins atorvastatin and rosuvastatin (PULSAR) [J]. Trials, 2006(7): 35.
- [10] Jacobson T A, Cheeley M K, Jones P H, et al. The statin adverse treatment experience survey: Experience of patients reporting side effects of statin therapy [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(3): 415-424.
- [11] Liu A M, Wu Q H, Guo J C, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions [J]. Pharmacol Ther, 2019, 195: 54-84.
- [12] 郭代红, 张晓东, 刘毓阳. 医疗机构药物安全性监测 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 86-88.
Guo D H, Zhang X D, Liu G Y. Drug Safety Monitoring in Medical Institutions [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 86-88.
- [13] 国家食品药品监督管理局令第81号. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
The Minister of Health of the People's Republic of China. Adverse drug reaction reporting and monitoring management methods [S]. Order No. 81 of the Ministry of Health. 2011.
- [14] Lin B M, Li W Q, Cho E, et al. Statin use and risk of skin cancer [J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(4): 682-693.
- [15] Nordström T, Clements M, Karlsson R, et al. The risk of prostate cancer for men on aspirin, statin or antidiabetic medications [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(6): 725-733.
- [16] 叶发扬. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗冠心病对患者血脂水平、肝功能及临床疗效分析 [J]. 系统医学, 2018, 3(14): 43-46.
Ye F Y. Analysis of clinical curative effect of rosuvastatin and atorvastatin in treatment of patients with coronary heart diseases and effect on the blood lipid level and liver function [J]. Syst Med, 2018, 3(14): 43-46.
- [17] 梁 宇, 谈继玉, 姜明燕. 不同剂量阿托伐他汀与瑞舒伐他汀对冠心病患者肝功能影响的回顾性研究 [J]. 中国药师, 2016, 19(3): 521-523.
Liang Y, Tan J Y, Jiang M Y. Retrospective study of the effect of atorvastatin and rosuvastatin at different doses on liver function in patients with coronary heart disease [J]. China Pharm, 2016, 19(3): 521-523.
- [18] 苏 萍, 陈 影, 张广平, 等. 阿托伐他汀的肝毒性机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2174-2179.
Su P, Chen Y, Zhang G P, et al. Study on the hepatotoxic mechanism of atorvastatin [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(11): 2174-2179.
- [19] Jacobson T A, Khan A, Maki K C, et al. Provider recommendations for patient-reported muscle symptoms

- on statin therapy: Insights from the understanding statin use in America and gaps in patient education survey [J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(1): 78-88.
- [20] Ramachandran R, Wierzbicki A S. Statins, muscle disease and mitochondria [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(8): E75.
- [21] Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms [J]. *Clínica E Investig En Arterioscler Engl Ed*, 2019, 31(5): 228-232.
- [22] Engeda J C, Stackhouse A, White M, et al. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 151: 96-105.
- [23] Go A S, Ambrosy A P, Kheder K, et al. Statin therapy and risk of incident diabetes mellitus in adults with cardiovascular risk factors [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(4): 534-541.
- [24] Casula M, Mozzanica F, Scotti L, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of observational studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(5): 396-406.
- [25] Navarese E P, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(8): 1123-1130.
- [26] Abd Elgwad E R, Behiry E G, Swailem F M, et al. Association between Q192R polymorphism in the PON1 gene and statin responses in cardiac patients [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2018, 31: 1-5.
- [27] Peng C, Ding Y, Yi X, et al. Polymorphisms in CYP450 genes and the therapeutic effect of atorvastatin on ischemic stroke: a retrospective cohort study in Chinese population [J]. *Clin Ther*, 2018, 40(3): 469-477.
- [28] 张丹, 辛文好, 杜雯雯, 等. SLCO1B1 和 APOE 基因多态性对瑞舒伐他汀调脂疗效及不良反应的影响 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(1): 31-36.
- Zhang D, Xin W Y, Du W W, et al. Effects of SLCO1B1/APOE gene polymorphisms on lipid-lowering efficacy and adverse reactions of rosuvastatin [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2020, 39(1): 31-36.
- [29] 郑桂茹, 樊东升. SLCO1B1 基因多态性与阿托伐他汀的安全性及有效性相关性分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1268-1272.
- Zheng G R, Fan D S. Study on association between SLCO1B1 genetic polymorphisms and efficacy and safety of atorvastatin [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2019, 36(10): 1268-1272.
- [30] Vassy J L, Brunette C A, Majahalme N, et al. The integrating pharmacogenetics in clinical care (I-PICC) study: protocol for a point-of-care randomized controlled trial of statin pharmacogenetics in primary care [J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 75: 40-50.
- [31] 陈崇泽. 探讨检验危急值在严重药品不良反应监测中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(8): 1450-1455.
- Chen C Z. Application of critical value in monitoring of serious adverse drug reactions [J]. *Drug Eval Res*, 2018, 41(8): 1450-1455.
- [32] 冯小荣, 肖桂荣, 徐珽. 大型公立医院联办分院药品不良反应监测工作的持续改进 [J]. *华西医学*, 2017, 32(12): 1919-1922.
- Feng X R, Xiao G R, XU T. Continuous improvement of adverse drug reaction monitoring in a major public hospital's cooperating branch hospital [J]. *West China Med J*, 2017, 32(12): 1919-1922.

[责任编辑 高源]