

2013年，美国心脏病学院/美国心脏学会（ACC/AHA）发布《降低成人动脉粥样硬化性心血管病（ASCVD）风险胆固醇治疗指南》，扩大了他汀治疗的适用人群范围。他汀治疗的获益和风险再次为全球所关注。美国脂质学会（NLA）邀请来自临床脂质学、糖尿病学、神经学、肝病学和肌病学专家，就临床关注他汀在肝脏、肌肉、认知功能、糖尿病、药物相互作用等方面的安全性进行广泛的讨论。2014年5月，《临床脂质学杂志》正式发表了一系列共识性建议和立场性声明。其中相关内容对于正确评价和认识他汀类药物的安全性，积极、稳妥地使用他汀类药物，强化我国ASCVD防治具有重要的指导意义。

解读美国脂质学会他汀安全性报告

▲解放军总医院老年心内科 叶平

肝脏

仅在基线及有临床指征时测定肝酶具良好获益风险比

2012年，美国食品药品监督管理局（FDA）对他汀类药物说明书的修正指出，他汀造成患者严重肝损伤的情况较罕见，且因个体差异无法预见，而对肝酶的常规监测也无法有效地发现及预防此类肝脏损害。FDA认为当前上市的所有他汀类药物导致严重肝脏损伤的风险极小，并且对患者血丙氨酸氨基

转移酶水平的常规定期检测并不能提示及预防他汀相关的严重肝损伤。因此取消了他汀治疗过程中常规监测肝酶的要求。NLA评估报告指出，2012年FDA修订他汀安全性标签后，对FDA肝脏安全性数据的分析显示，仅在基线及有临床指征时测定肝酶水平这一策略有良好的获益风险比。

NLA 建议

接受他汀类药物治疗的患者肝酶升高可能存在多种病因，临床医生在将其归因于他汀类药物之前需考虑这些因素。肝酶的轻、中度升高并不是开始或继续使用他汀类药物的绝对禁忌，尤其是临床表现及后续评估表明肝酶升高是由非酒精性脂肪肝引起的情况。某些他汀类药物可能与治疗乙肝和丙肝的药物发生药物相互作用，此时可换用无相互作用的另一种他汀，或限制使用其小剂量。

我国建议

我国乙肝患者约为2000万，肝脏安全性仍为临床医生关注点。我国食品药品监督管理局并未相应取消对他汀使用患者监测肝酶的要求。在临床实践中，对于正在服用他汀的患者，如果已观察到肝酶升高>正常上限3倍，还是应首先嘱其暂停服用他汀，并每1~2周重复检测肝酶，当肝酶正常后再考虑重新服用他汀或其他调脂药物。由于肝酶升高与他汀剂量相关，治疗中应根据患者的心血管风险评估合适剂量的他汀，避免盲目采用超大剂量他汀造成不必要的不良反应。



叶平 教授

NLA他汀安全性专家组再次肯定了他汀的总体安全性。大多数需他汀治疗患者的获益超过潜在风险。他汀预防非致死性心肌梗死、血运重建、卒中和心血管死亡数远超其不良事件数。目前我国ASCVD防治中，他汀使用率远远不够，即使高危人群使用他汀后停药率也很高，且坚持服用者低密度脂蛋白胆固醇达标率低，远不能满足遏制我国迅速上升的ASCVD风险的需求。

肌肉

重新定义他汀相关肌肉不良反应 推荐使用肌痛临床评分

已有文献报道中，他汀不耐受者以肌肉不适主诉为主，但某些肌肉不适较难确定为他汀所致。NLA重新定义了他汀类药物相关的肌肉不良反应，包括他汀治疗患者发生的所有肌肉相关性异常表现，如肌肉疼、疼痛、僵硬、运动时或刚运动后的触痛

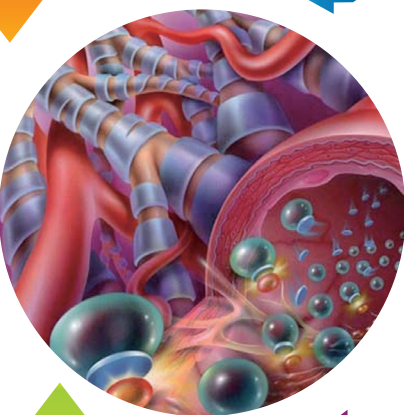
和痉挛，其中肌痛的主诉最常见（随机对照临床试验中1%~5%，观察性研究达11%~29%）。按照肌肉损伤的严重程度分为：肌痛、肌无力、肌炎[横纹肌活检和（或）核磁共振显示肌肉炎症]，肌坏死[有肌酶轻、中或重度升高），临床横纹肌溶解[严重肌

坏死伴肌红蛋白尿和（或）肾功能衰竭]。他汀相关性肌肉不良反应可能发生在患者使用这类药物后的任何时间。在长期活跃锻炼的患者中，他汀治疗可能有更高的肌肉相关性不良反应发生率，也可能加重肌酶释放及急性运动相关的骨骼肌损伤。

NLA 建议

NLA推荐使用STOMP和PRIMO研究中基于症状和体征的肌痛临床评分，如症状的区域分布/类型，停药或恢复用药的反应等。这有助于诊断或除外他汀性肌肉不良反应的试验包括临床评分，肌酶升高或肌红蛋白尿，药物基因组学和肌肉活检。

有回顾性数据显示，大多数（92%）对某种他汀不耐受，表现为肌痛的患者通常可耐受另一种等效剂量他汀，或改变服用他汀的间隔时间，如2次/周，或换用非他汀类调脂药。



新发糖尿病

他汀增加糖尿病风险或仅限于高危人群

对大规模随机对照试验的Meta分析显示，他汀与安慰剂比较新发糖尿病风险增加9%，并为类

效应，大剂量他汀较中等剂量他汀进一步增加新发糖尿病风险。2012年FDA在

他汀药物治疗标签说明书中添加注释：使用他汀类可升高糖化血红蛋白和空腹血糖水平。

NLA 建议

NLA他汀类安全性糖尿病工作组的2014年报告回顾了关于他汀使用与糖尿病风险或血糖恶化风险的已发表文献，并研究了他汀使用和糖尿病风险之间的可能作用机制。鉴于他汀在心血管病一级及二级预防中具有明确获益，获益远远大于新发糖尿病风险，使用他汀类药物增加糖尿病风险可能仅限于具有糖尿病高危因素者。因此无需改变目前他汀的临床应用推荐。

NLA专家组建议，对所有服用他汀患者均应采用生活方式改变，以减少心血管风险，及减轻任何可能的糖尿病风险的增加。同时，NLA推荐美国糖尿病学会的建议，对糖尿病前状态或具有高危因素患者进行筛查、诊断以及生活方式改变以避免或延缓糖尿病发生。对有糖尿病风险因素的患者，服用他汀前和他汀治疗后1年筛查空腹血糖或糖化血红蛋白，以后每<3年复查上述指标。

认知功能

不应忽视相关症状 排除其他因素后可考虑停药

关于他汀对认知功能的影响主要来源于一些自发的个案报道，如诉说失眠、注意力不

集中、意识混乱等。因此2012年FDA在他汀药物治疗标签说明书中添加关注认知功能，但

NLA分析现有证据认为，这些信息并不支持他汀是认知功能减退的明确原因。

NLA 建议

如果患者报告服用他汀后有认知功能的不良作用，医生不应忽视这些症状，并进行详尽的评估以除外其他潜在的致病因素。在除外其他潜在原因后，在评估获益与风险的基础上停用他汀。目前可采用的认知功能评价指标无法预测他汀的作用，因此不推荐在开始他汀治疗前评价认知功能。