

我院他汀类药物用于降脂治疗中的不良反应185例分析

赵晓玲*,王 明(南阳市第二人民医院神内四科,河南 南阳 473000)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0204-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.18

摘要 目的:探讨他汀类药物用于降脂治疗中的不良反应(ADR)及相应干预对策。方法:选取2013年1月—2014年6月期间我院应用他汀类药物进行降脂治疗的患者2 106例作为研究对象,其中发生ADR的患者185例。通过对所有ADR患者病历及基础资料进行回顾性分析,总结影响他汀类药物产生ADR的相关高危因素,并研究其针对性干预防治对策。结果:185例发生ADR的患者中,男性106例(57.30%),女性79例(42.70%),总体发生率男性9.82%,女性7.69%,差异具有统计学意义($P<0.05$);从患者年龄角度分析, >50 岁是他汀类药物ADR发生的集中区间,其中51~60岁(63例,34.05%)、61~70岁(56例,41.48%)与其他年龄层次ADR发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);ADR类型以消化系统反应、肝毒性及神经毒性反应为主,与其他类型比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);辛伐他汀、阿托伐他汀是导致ADR发生的主要因素,与其他种类药物ADR发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:性别、年龄及具体药物品种所致ADR发生率有差异。临床在应用他汀类药物进行降脂治疗时应强化掌握患者降脂的适应证,谨慎选择药物治疗,以减轻药物毒性,降低ADR发生率,提高临床治疗效果。

关键词 他汀类药物;降脂;不良反应;干预对策

Analysis of 185 Cases of Statin-induced ADR in Lipid-lowering Therapy in Our Hospital

ZHAO Xiaoling, WANG Ming (Four Dept. of Neurology, Nanyang Second People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate statin-induced ADR in lipid-lowering therapy and the corresponding intervention strategies. METHODS: During Jan. 2013 to Jun. 2014, 2 106 patients receiving statin therapy for lowering lipid in our hospital were selected as subjects, involving 185 patients in ADR cases. Through medical records and basic data of all ADR patients were analyzed retrospectively, and the related risk factors were summarized and its targeted intervention countermeasures were studied. RESULTS: Among 185 cases of patients with ADR, there were 106 male patients (57.30%) and 79 female patients (42.70%), with statistical significance ($P<0.05$); from the angle of patient's age, over 50 years old was concentrated interval of statins-induced ADR, of which there were statistical significances in the incidence of ADR between 51-60 years old (63 cases, 34.05%), 61-70 years old (56 cases, 41.48%) and other age groups ($P<0.05$); according to ADR types, main clinical manifestations were digestive system reactions, liver toxicity and neurotoxicity reaction, with statistical significance compared with other types ($P<0.05$); simvastatin and atorvastatin were the main factors leading ADR, there was statistical significance in the incidence of ADR compared with other drug types ($P<0.05$). CONCLUSIONS: This study indicates that the incidence of ADR are different among different gender, age and types of specific drugs. Lipid-lowering indications should be further mastered when statins is used for lipid-lowering therapy; drugs are selected carefully so as to relieve drug toxicity, reduce the incidence of ADR and improve clinical therapeutic effect.

KEYWORDS Statins; Lipid-lowering; ADR; Intervention countermeasures

他汀类药物(Statins)是一种羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,该类药可通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶还原酶,从而达到阻滞细胞内羟甲戊酸代谢途径、减少细胞内胆固醇合成的目的,可反馈性调节肝细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体数量及活性,致使血清中胆固醇指标降低,胆固醇清除率升高^[1]。自20世纪80年代应用于临床后便作为临床调脂的一线药物,并且随着对他汀类药

物的延伸研究发现,该类药物同时具有降低血管炎性反应、稳定脂质斑块及改善、修复血管内皮功能的作用,可起到抗血栓形成、抗动脉粥样硬化的效果,目前已成为冠心病保守治疗的常用药物^[2]。同样随着药物的广泛应用及深入研究,其不良反应(ADR)逐渐增多并引发人们重视。本组研究为选取我院185例应用他汀类药物降脂治疗发生ADR的患者进行回顾性分析讨论,为临床合理应用他汀类药物提供具有参考价值的

Acad Dermatol, 1995, 33(2):551.

[9] 历伟兰,邵华,郑向宇.莫西沙星致老年患者精神和视觉异常[J].药物不良反应杂志,2009,11(2):144.

[10] Adams M, Tacakoli H. Gatifloxacin-induced hallucinations in a 19-year-old man[J].*Psychosomatics*, 2006, 47

(4):360.

[11] 祁琳.莫西沙星引起的不良反应分析[C]//2012年中国药学会暨第十二届中国药师周论文集,2012-11-19.

[12] 谭喜莹.莫西沙星致高龄患者精神异常[J].药物不良反应杂志,2011,13(6):388.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-12-08)

(编辑:李 劲)

* 副主任医师。研究方向:脑血管疾病方向。电话:0543-3461558。

E-mail:zhengyingzhizyz@126.com

信息。现将研究结果总结如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

筛选2013年1月—2014年6月于我院应用他汀类药物进行降脂治疗并发生ADR的患者185例作为研究对象。其中,男性106例,女性79例;年龄为19~82岁,平均年龄(56.3±5.6)岁,其中年龄≤20岁者3例,21~50岁者45例,>50岁者137例;应用辛伐他汀88例,阿托伐他汀69例,普伐他汀13例,瑞舒伐他汀7例,洛伐他汀4例,氟伐他汀4例,合并其他药物治疗95例。纳入标准:已通过我院医学伦理道德委员会审核;所有患者均为原发或继发性血脂指标异常疾病,符合《中国成人血脂异常防治指南(2006版)》^[3];已满18周岁者;存在明确药物致ADR症状;应用他汀类药物进行降脂治疗。排除标准:严重心脑血管疾病患者;慢性传染病、家族遗传病史;免疫功能异常疾病;已知其他原因致ADR发生;恶性肿瘤患者。

1.2 方法

回顾性分析185例他汀类药物致ADR的病例,根据国家ADR中心推荐的因果关系评估法对185例ADR报告进行评价并分析^[4]。首先,通过查阅病历资料记录患者性别、年龄、药品种类及ADR类型,明确患者治疗情况及给药方案,分析其与ADR存在的关系,并进行统计学分析。

1.3 评价标准

ADR/药品不良事件(ADE)的分类标准^[5]:应用世界卫生组织不良反应术语集(WHO-ART)、ICH国际医学用语词典(MedDRA)推荐的《药品不良反应术语集合》作为本组研究中ADR/事件的分类评估标准,依据ADR/事件累及器官/系统、组织功能等进行具体分类。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用*t*检验,应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 发生ADR患者的性别分布

本组研究的2 106例患者中,男性1 079例,女性1 027例,发生ADR患者185例,其中男性106例(占57.30%),女性79例(占42.70%),总体发生率比较男性9.82%,女性7.69%,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。由此分析可知,他汀类药物致ADR发生存在性别差异,男性ADR患者发生率高于女性患者。

2.2 发生ADR患者年龄分布

统计所有患者年龄并进行结构分组(组距=10岁),≥50岁是他汀类药物ADR发生的集中区间,其中51~60岁、61~70岁与其他年龄层次ADR发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。引发ADR的年龄分布见表1。

表1 引发ADR的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR cases

年龄,岁	n	ADR例数	构成比,%	发生率,%
≤20	104	3	1.62	2.88
21~30	239	5	2.70	2.09
31~40	288	8	4.32	2.78
41~50	425	29	15.68	6.82
51~60	476	63	34.05	13.24*
61~70	423	56	41.48	13.24*
≥71	151	21	11.35	13.92
合计	2 106	185	0	8.78

注:与其他年龄段比较,* $P < 0.05$

Note: vs. other age groups, * $P < 0.05$

2.3 ADR类型分布

根据“1.3”项下评价标准判断所有患者ADR类型并比较,结果见表2。由表2可知,消化系统反应、肝毒性及神经反应发生率明显高于其他ADR类型,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 ADR类型分布

Tab 2 Analysis of ADR types

ADR类型	具体临床表现	ADR例数	构成比,%
皮肤反应	瘙痒	3	1.62
	皮疹	15	8.11
	头晕	21	11.35
神经系统反应	失眠	12	6.49
	恶心、呕吐	39	21.08
消化系统反应	腹胀	13	7.03
	消化不良	10	5.41
	便秘	8	4.32
肝毒性反应	肝炎	5	2.70
	胆汁淤积	11	5.95
	无症状性转氨酶升高	25	13.51
骨骼肌肉系统	肌痛	19	10.27
	横纹肌溶解	1	0.54
循环系统	心动过速	3	1.62

2.4 不同品种致ADR结果分析

本组研究2 106例患者中,统计每例患者具体用药,结果见表3。

表3 不同品种致ADR结果分析

Tab 3 Analysis of ADR induced by different drugs

药品种类	例数	ADR例数	构成比,%	发生率,%
辛伐他汀	523	88	47.57	16.83*
阿托伐他汀	495	69	37.30	13.94*
普伐他汀	406	13	7.03	3.20
瑞舒伐他汀	351	7	3.78	1.99
洛伐他汀	161	4	2.16	2.48
氟伐他汀	170	4	2.16	2.35
合计	2 106	185	100	8.78

注:与其他组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. other groups, * $P < 0.05$

由表3可知,辛伐他汀、阿托伐他汀是主要导致他汀类ADR发生的药物,与其他药品比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 用药频率及剂量与ADR的相关性

本组调查结果显示,所有药物均未进行超剂量应用,每日应用1次,均根据患者实际病情选择相应剂量,其中以剂量为10 mg/d应用例数最多,结果见表4。由表4可知,剂量为10 mg/次时ADR发生率及构成比最高,与其他两种剂量比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 用药频率及剂量与ADR相关性

Tab 4 Correlation of frequency and dosage with ADR

剂量	用药频率	例数	ADR例数	构成比,%	发生率,%
10 mg/次	1次/d	1 512	159	85.95*	10.52
20 mg/次	1次/d	449	22	11.89	4.90
40 mg/次	1次/d	145	4	2.16	2.76
合计		2 106	185	100	8.78

注:与其他剂量组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. other dosage group, * $P < 0.05$

3 讨论

循证医学证据证实,通过积极地降脂治疗可使不同血脂水平及不同年龄段人群获得显著的临床治疗效果,对预防心肌梗死、血栓形成,降低脑卒中发病率与死亡率具有重要意义,同时也可影响血管重建速度及血管内皮功能。由于他汀类药物降脂效果较为显著,并且具有改善血管内皮功能的作用,已成为临床降脂治疗的一线药物,并且已作为预防 I、II 型冠心病的基础药物。同时,临床大临床试验表明,标准剂量长期应用他汀类药物降脂其严重副作用、ADR 发生率较低,药物安全性评估较高^[6]。但在临床应用时往往遵循标准剂量他汀类药物可能降脂效果不佳,而大剂量他汀类药物应用虽可提高降脂效果,但 ADR 发生率也随之增加,因此临床应合理选择药物进行降脂治疗,保证降脂效果的同时降低 ADR 发生率^[7]。

本组试验结果显示,他汀类药物 ADR 主要集中于胃肠道反应、肝功能异常及头晕、皮肤反应,累及消化系统、神经系统、骨骼肌肉及皮肤,并且男性患者 ADR 发生率要高于女性患者,在年龄结构层次上以 51~70 岁的老年人群为主要发生群体,并且不同他汀类药物致 ADR 发生率存在差异性。而通过资料整理与试验回顾可知,导致以上现象的原因可能与他汀类药物的化学结构、药理性质及体内代谢存在密切联系。他汀类药物在抑制胆固醇合成的过程中同样会抑制合成中间产物,包括多醇、乙酰辅酶 Q₁₀ 等,其中辅酶 Q₁₀ 是细胞三磷酸腺苷(ATP)合成过程中的重要组分^[8],其具有较强的抗氧化及维持细胞稳定的功能,并且可保证神经传递及肌肉合成的完整性与健康态,而抑制辅酶 Q₁₀ 产生可导致患者神经传导及肌细胞完整性受到损伤,引起神经系统、心肌骨骼肌系统异常。并且若患者血脂降低幅度过大,可影响机体多系统的正常功能,胆固醇水平过低可能导致患者免疫功能下降,精神状态不佳并出现胃肠道反应^[9]。而针对本组调查中出现的不同他汀类药物导致的 ADR 发生率,分析如下:首先是药物的价格及目前临床应用的广泛程度,辛伐他汀价格较低,在我国应用较为广泛,并且其药理活性与其他他汀类药物存在差异性,其分子结构中的羟甲基戊二酰需在肝脏中转换后才具有药理活性;并且阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀是通过细胞色素 P₄₅₀ (CYP)A4 同工酶代谢,可产生其他 CYP3A4 竞争,造成药物转化减慢而发生 ADR,与经 CYP2C9 的氟伐他汀、CYP2C8 的普伐他汀酶代谢存在差异性,这可能是造成不同他汀类药物 ADR 发生率不同的主要原因。

通过以上讨论分析可总结他汀类药物临床合理用药及避免 ADR 发生的干预对策:应掌握并强化临床降脂治疗的适应证,当患者严格符合降脂治疗适应证时方选择适宜的他汀类药物进行治疗^[10-11]。临床研究表明,并非所有血脂异常患者均需要进行降脂药品治疗,可通过康复疗法、饮食疗法逐步控制血脂指标,并且对于不同疾病患者应选择不同的降脂目标,高危冠心病患者需将低密度脂蛋白降至 70 mg/dl,而标准降脂治疗只需降至 100 mg/dl 以下便可^[12];患者用药期间应定期监控肝功能,一旦发现不适症状或其他肝功能异常情况应立即停

药并采取相应治疗措施。临床降脂治疗应提倡联合用药^[13-14],单一药物治疗时提高应用剂量其降脂效果显著增加,但其 ADR 发生率及治疗费用也相应增加,而二种或多种药物联合应用可能产生协同作用,在降低 ADR 发生率的同时提高降脂效果,本组试验研究尚未进行多种药物联合应用的 ADR 分析,有待于进一步试验观察他汀类药物联合应用中的 ADR 影响因素。

综上所述,本研究表明,性别、年龄及具体药品种类其 ADR 发生率不尽相同,因此临床在应用他汀类药物进行降脂治疗时应强化掌握患者的适应证,谨慎选择药物治疗,以减低药物毒性,降低 ADR 发生率,提高临床治疗效果。

参考文献

- [1] 郑刚. 他汀类药物多效性研究新进展[J]. 循证医学, 2008,8(5):301.
- [2] Kumar A J, Wong SK, Andrew G. Statin induced muscular symptoms: a report of 3 cases[J]. *Acta Orthop Belg*, 2008,74(4):569.
- [3] 徐成斌. 对《中国成人血脂异常防治指南》的浅释[J]. 中华老年医学杂志,2006,25(12):935.
- [4] 夏芸,韩梅,刘建平. 国际药品不良反应信息资源介绍[J]. 中国药物警戒,2010,7(1):16.
- [5] 林伟兴,叶小飞,姚洪祥,等. 药品不良反应术语集现状分析[J]. 中国药物警戒,2009,6(12):713.
- [6] Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA. Reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010,11(3):323.
- [7] 张弢,冯如玉. 他汀类药物的不良反应及防治对策[J]. 中国老年学杂志,2013,27(5):125.
- [8] 许海燕. 辅酶 Q₁₀ 研究进展[J]. 广州化工,2013,41(5):64.
- [9] 李璐. 血清胆固醇检验异常的临床病因分析[J]. 中外医疗,2013(20):183.
- [10] 刘甲兴,芮磊. 他汀强化降脂的安全性问题及对策[J]. 心血管康复医学杂志,2009,18(1):91.
- [11] 杜海燕,林阳. 他汀类药物的研究进展与临床应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(6):488.
- [12] Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy[J]. *Clin Ther*, 2007,29(2):253.
- [13] 李虹伟,彭晖. 他汀类药物的合理应用[J]. 临床药物治疗杂志,2008,6(2):11.
- [14] Paraskevas KI. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication[J]. *Clin Rheumatol*, 2008, 27(3):281.

(收稿日期:2015-08-05 修回日期:2015-12-10)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅