

• 老年人合理用药 •

老年人使用他汀类药物治疗安全性的再认识

邵 莉, 张 华

【关键词】 老年人; 他汀类; 安全性; 药理学

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)02-03

随着中国社会老龄化进程的加快,老年人用药安全问题也日益受到关注。过去对老年人胆固醇与心脑血管病关系的研究结果不一致。多年来人们担心降低胆固醇水平对老年人可能存在不利影响,从而严重影响了调脂药物的临床应用。但是,一系列大规模老年亚组分析和部分针对老年人设计的随机对照临床试验证实,他汀类药物可以降低老年人心脑血管事件发生的风险^[1~3]。他汀类药物已成为最常用的调脂药物。然而,自从 1987 年第一个他汀类药物洛伐他汀上市后,他汀类药的安全性也经历了 20 余年的应用和研究过程。目前对于他汀类药物安全性的担忧和争论仍然没有停止。鉴于老年人群的循证医学证据尚不充分以及特殊的生理特点,他汀类药物在老年人群中长期治疗的安全性是临床医生关心的问题。尤其是 80 岁以上的高龄老年人患者大剂量、长时间应用他汀类药物的安全性问题,越来越多地引起人们的关注。

大量的临床研究发现,口服常规剂量的他汀类药物可出现消化系统反应(如恶心、便秘或腹泻等)以及头昏、皮疹等。这些不良反应一般不严重,患者大多能耐受,很少需要停药,若停药,不良反应均能消失^[4]。也有文献报道,服用他汀类药物早期的副作用明显,持续用药后症状可能减轻或消失,个别需要对症治疗或调整药物^[5]。最受到人们普遍关注的是他汀类对肌肉、肝肾功能、神经系统的影响以及对肿瘤发生的作用。因此,正确认识他汀类的安全性对于贯彻指南、推动临床降脂实践非常必要。

1 他汀类药物与肌损害

他汀类药物相关的肌损害有:(1)肌痛或乏力,不伴肌酸激酶增高;(2)肌炎、肌痛或乏力等肌肉症状伴肌酸激酶增高;(3)横纹肌溶解,有肌痛或乏力等肌肉症状并伴有肌酸激酶显著增高(超过正常上限 10 倍),并出现血肌酐升高,常有尿色变深及肌红

蛋白尿,可引起急性肾功能衰竭。随着年龄的增长,老年人生理性改变导致肌力减弱和功能减退。此时他汀类药物引起的肌肉不良反应对身体的功能状态和生活质量可能发生影响。部分患者在尚无肌酶升高或肌病发生时即可出现不利影响,如肌无力降低了患者的生活质量并增加跌倒所致创伤的可能。老年人群使用他汀类药物治疗后肌肉症状的发生率是 0.8%~13.2%^[6]。老年患者使用他汀类调脂治疗时肌肉症状是常见的不良反应,虽然严重肌炎或横纹肌溶解非常罕见,但导致患者的停药率增加。老年人,尤其是瘦小的女性患者,虚弱、肝肾功能异常、多系统疾病并存、多种药物合用、围手术期患者容易发生他汀类药物相关的肌病^[7]。因此,应充分评估老年人调脂治疗的风险与获益比,以达到更好的治疗效果。对于他汀类药物所致肌病关键在于预防,在他汀类药物使用的过程中,若出现不可耐受肌肉症状伴有或不伴肌酸激酶升高,在停用药物的同时应积极寻找可能原因,如合并用药和伴随疾病情况,并密切观察病情变化。停药后症状消失或肌酶恢复正常后,可换用不同类型的他汀类药物或使用原有他汀类药物的较低剂量,并监测症状是否再次出现及肌酶变化。对于肌肉症状可以耐受或无症状的老年患者,目前尚无相关建议。发生横纹肌溶解时,应立即停止他汀类药物治疗,并进行水化等保护肾脏的治疗。

2 肝损害的再认识

肝是合成胆固醇的主要场所,他汀类药物主要作用部位在肝脏,多数他汀类药物被肝脏细胞色素 P450 代谢。随着年龄的增长,老年人的肝脏也发生多方面的变化,如肝脏重量减轻、肝血流量减少、功能性肝细胞减少、药酶活性减低等,因此老年人使用他汀类药物后对肝功能的影响一直受到广大医生的重视。肝损害是他汀类药物使用中最常见的不良反

作者单位:200120 上海市,同济大学附属东方医院老年医学科

通讯作者:张华, E-mail: zhanghuazh@medmail.com.cn

应,肝脏转氨酶升高的发生率为0.5%~2%。多发生在开始用药后的3个月内,呈剂量依赖性^[8]。老年人使用常规剂量他汀类药物时,较少发生肝损害。在使用大剂量他汀类药物时,肝功能异常的发生率明显增高。有学者认为,单纯肝脏转氨酶升高并不一定表明他汀类药物引起了肝功能损害。在肝脏转氨酶升高的同时,伴有肝肿大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长,应考虑为他汀类药物的肝脏毒性。临床研究中的肝脏转氨酶升高,即使大于正常上限3倍,减少用药剂量或停药后多可恢复至用药前水平。在多数情况下,他汀类药物引起的转氨酶升高若不超过正常上限的3倍,不需要停药^[9]。如肝酶升高超过正常上限的3倍,应停药,必要时可给予保肝药。及早发现、及时减量或停药是防止老年人发生他汀类药物相关肝损害的关键。

3 肾功能不全时的用药建议

美国脂质会(NLA)他汀类药物安全评估工作组在他汀类药物安全性报告中指出^[10],在目前美国FDA批准的40 mg/d剂量下,他汀类药物不会引起肾损害,包括急性肾衰竭、急性肾功能不全、蛋白尿、血尿、肾小球损害和慢性肾功能不全。2007年在我国上市的他汀类新药瑞舒伐他汀(80 mg/d剂量)可增加蛋白尿发生率,但在FDA批准该药的最高剂量40 mg/d内是安全的。他汀类药物用于严重肾衰竭时,血药浓度升高,发生肌病和横纹肌溶解的危险性增加。由于肾功能不全患者多是心血管疾病的高危人群,可能更需要他汀药物治疗。肾功能不全患者容易发生他汀类药物相关的不良反应,应根据肾功能不全的严重程度调整他汀类药物剂量并监测肝功能、肌酶的变化。由于老年人的肾功能随年龄增长而减退,老年人肌酐合成减少可能造成部分中到重度肾功能不全的老年患者血肌酐水平正常,因此,老年人使用他汀类药物应当同时评估肾功能情况、关注肾功能变化。

4 诱发肿瘤问题

20世纪90年代斯堪的那维亚辛伐他汀生存研究(Scandinavian simvastatin survival study, 4S)发表以前,人们曾一度认为降低胆固醇减少冠心病事件的同时,癌症、自杀及车祸等意外事件的发生率增高。4S研究证实降低胆固醇并不会引起非心血管疾病死亡的增加,这才消除了人们的疑虑。随后,又有不少关于他汀类药物与癌症发生的不同观点的文献报道。2002年公布的PROSPER^[11]研究观察了5804例70~82(平均75)岁的老年患者,发

现普伐他汀治疗后新发癌症总数增加,癌症所致的死亡有增加趋势。由于PROSPER研究是为老年人群设计的前瞻性、国际多中心、随机、对照、双盲临床试验,试验显示的结果再次引起了人们的重视。2007年发表的一项对普伐他汀12项试验包括42 902例患者的汇总分析表明^[12],普伐他汀治疗与癌症发生率在统计学上没有明确相关性,但是随着年龄增加,普伐他汀与癌症发病危险的相关性显著增加($P=0.006$)。因此,现有的临床试验尚不能满意回答他汀类药物与老年人癌症及所致死亡的关系。由于肿瘤是老年人群的常见病,部分患者在使用他汀类药物前可能已患肿瘤,在用药后可使总胆固醇水平急剧降低。对于他汀类药物极度敏感的老年人,应注意排除有无肿瘤并存。

他汀类药物不良反应的发生率随剂量的增加而增大,多数老年患者的胆固醇水平呈轻、中度升高,使用中、小剂量的他汀类药物即可使血脂达标。因此,应充分评估老年人降脂治疗的风险与获益比,根据老年患者心血管病的危险分层及个体特点确定降脂治疗的目标值并合理选择调脂药物。此外,老年患者常因多种疾病并存而合并使用多种药物,加上肝肾功能常有不同程度减退,药物的代谢动力学改变,易于发生药物相互作用和不良反应。在使用他汀类药物时,应高度重视药物间的相互作用。某些药物间的相互作用与细胞色素P450酶代谢系统,尤其是3A4同工酶有关。因此,合并使用多种药物时应尽量选择作用于肝内或体内不同代谢途径的他汀类药物。如能合理、谨慎地选择合用药物,临床上发生严重肌病和其他不良反应的可能性将大大减少。他汀类与贝特类联合治疗混合性高脂血症增加肌病的危险,与烟酸或烟酸衍生物合用比与贝特类合用发生肌病的危险要低。应避免与他汀类同时服用的药物包括红霉素类、克拉霉素、环孢素、奈法唑酮、华法林、伊曲康唑、硝苯地平、维拉帕米、西咪替丁、吉非贝齐、胺碘酮、HIV蛋白酶抑制剂等。大量饮用西柚汁、酗酒等也可增加发生肌病的风险。

总之,他汀类药物可安全、有效地用于大部分80岁以下的人群。目前,尚缺乏对低危老年患者强化降脂治疗的循证医学证据;80岁以上高龄老年人使用他汀类药物获益的证据仍不充分。因此,应鼓励有适应证的老年人积极使用他汀类药物。鉴于老年群体的特殊性,应根据患者心血管病的危险分层及个体特点、患者的整体状况和合并用药情况,充分考虑调脂治疗的利弊,积极稳妥地选择合理的治疗药物,并密切监测不良反应,以达到改善生活质量、降低病死率和减少心血管事件的目的。

【参考文献】

- [1] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *et al.* High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):549-559.
- [2] Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, *et al.* Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis[J]. *Stroke*, 2004, 35(12):2902-2909.
- [3] Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3):438-445.
- [4] Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia: a multicenter analysis of efficacy and safety[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82(4B):40J-46J.
- [5] Lye M, Valacio R, Reckless JP, *et al.* Elderly patients with hypercholesterolaemia: a double-blind study of efficacy, safety and tolerability of fluvastatin[J]. *Coron Artery Dis*, 1998, 9(9):583-590.
- [6] Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, *et al.* Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9416 patients[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(6): 670-676.
- [7] Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al.* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins[J]. *JACC*, 2002, 40(3):567-572.
- [8] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. [J]. *Circulation*, 2002, 106(25):3143-3421.
- [9] Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, *et al.* Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia[J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(1):43-49.
- [10] Brass LM, Alberts MJ, Sparks L, *et al.* An assessment of statin safety by neurologists[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):86C-88C.
- [11] Shepherd PS, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9346):1623-1630.
- [12] Bonovas S, Sitaras NM. Does pravastatin promote cancer in elderly patients? A meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2007, 176(5): 649-654.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-22)

(上接第105页)

药,从实际出发,制定最合理的给药方案,保证用药的安全、有效,确保广大老年人的身心健康。

【参考文献】

- [1] Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people[J]. *BMJ*, 2008, 23 (336):606-609.
- [2] 许士凯. 老年药理学概论[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14 (5):566-567.
- [3] 傅德兴. 老年人药物不良反应及用药原则[J]. 中华老年医学杂志, 2004, 23(5):359-360.
- [4] 杨 焕. 国内外药物不良反应监测发展概况[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(1):75-78.
- [5] 于凤娟. 药物不良反应发生的因素及合理用药[J]. 实用医技杂志, 2005, 12 (9A): 2386-2387.
- [6] 周菊林. 老年医学理论与实践[M]. 沈阳:白山出版社, 2002. 38-40.
- [7] 周 权, 姚彤炜, 曾 苏. 代谢药物相互作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17 (4): 313-318.
- [8] Herman D, Locatelli I, Grabnar I, *et al.* The influence of co-treatment with carbamazepine, amiodarone and statins on warfarin metabolism and maintenance dose[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62 (4): 291-296.
- [9] Feely J, Coakley D. Altered pharmacodynamics in the elderly[J]. *Clin Geriatr Med*, 1990, 6(2):269-283.
- [10] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第14版. 北京:人民卫生出版社, 2004. 172.
- [11] 谢惠民. 合理用药[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2003. 853-858.

(收稿日期:2010-03-05;修回日期:2010-03-20)