

• 临床药物治疗集萃 •

北京大学第三医院 学术支持

发生不良反应后继续使用他汀类药物的患者结局



研究背景和临床问题

他汀类药物被广泛应用于心血管疾病的一级和二级预防，尽管已被证实其可有效降低高心血管风险患者的死亡率和心血管事件发生率，但停药的情况仍较为常见。研究显示，在他汀起始治疗后6个月至1年的时间内，有25%~50%的患者停药；使用2年后，停药率高达75%；停用他汀与心血管事件和死亡风险的增加相关。肌肉痛、神经系统及胃肠道系统等不良反应是造成停药的重要原因，发生不良反应但可耐受的患者，继续接受他汀治疗的临床获益和风险有待明确。

研究内容

2017年8月发表于《Annals of Internal Medicine》的一项回顾性队

列研究 (Zhang H, Plutzky J, Shubina M, et al. Continued statin prescriptions after adverse reactions and patient outcomes: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(4):221-227)，对继续他汀治疗（定义为出现不良反应后的12个月内再次处方他汀类药物）的患者的临床结局进行了研究。

该研究筛选了2000—2011年间布莱根妇女医院和麻省综合医院接受他汀治疗的成年患者，综合分析结构化电子病历记录（EMR）数据及描述性病历记录，纳入发生他汀疑似不良反应（presumed adverse reactions）的患者信息，按照出现不良反应后是否继续他汀治疗分为两组，主要复合结局指标为出现首次心血管事件（心肌梗死或卒中）或死亡的时间。

本研究共筛选了201 645例接受他汀治疗的成年患者，EMR中记录44 940例患者发生至少1次他汀疑似不良反应，其中28 266例患者纳入最终分析，最常见的不良反应为肌肉痛/肌病、肝胆系统及胃肠道功能紊乱。结果显示，在发生他汀疑似不良反应后，19 989例患者（70.7%）继续接受他汀治疗，其中继续使用原有他汀品种者为12 385例（43.8%），换用另一种他汀者为7 604例（26.9%）。不良反应发生后的平均随访时间为4.4年。3 677例患者（13.0%）发生主要复合结局事件，

其中1 203例患者停药后未继续治疗，2 474例患者继续用药。多元分析结果显示，在发生疑似不良反应后，继续用药患者的主要复合结局的累积发生率为12.2%，未继续治疗患者的发生率为13.9% [组间差异1.7% (95% CI, 0.8%~2.7%)； $P<0.001$]；相对风险比 (hazard ratio; HR) 为0.87。继续用药组的死亡率和心血管事件发生率同样显著低于未继续治疗组（死亡率：5.4% vs 6.6%， $P<0.001$ ， $HR=0.79$ ；心血管事件：7.6% vs 8.5%， $P=0.024$ ， $HR=0.92$ ）。研究者对出现不良反应后换用另一种他汀的7 604例患者进行了亚组分析，其中2 014例患者（26.5%）发生了另一种他汀引起的不良反应，但这些患者继续接受他汀治疗的比例相对更高（1 696例，84.2%）。女性、更高的eGFR与较低心血管结局和死亡风险相关；吸烟、更高的查尔森合并症指数（CCI）评分、冠心病史、卒中或糖尿病与较高心血管结局和死亡风险相关。

研究结论

他汀类药物治疗出现不良反应后，继续接受他汀治疗可显著降低死亡率和心血管事件发生率，但需要临床医生根据患者个体情况，权衡利弊进行决策。

（石伟龙，门鹏 综译）