从FDA他汀类药物安全性声明再谈安全性

中国医学科学院阜外医院　唐熠达

基于SEARCH研究的结果

2010年3月19日，FDA就辛伐他汀80mg增加肌病风险发出警告

FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: March 19, 2010
Media Inquiries: Elaine Gansz Bobo, 301-796-7567; elaine.bobo@fda.hhs.gov
Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA Warns about Increased Risk of Muscle Injury with Zocor
Highest approved dose of cholesterol-lowering medication could cause harm to muscles

2011年6月8日，FDA建议限制使用辛伐他汀80mg，并禁止用于新患者

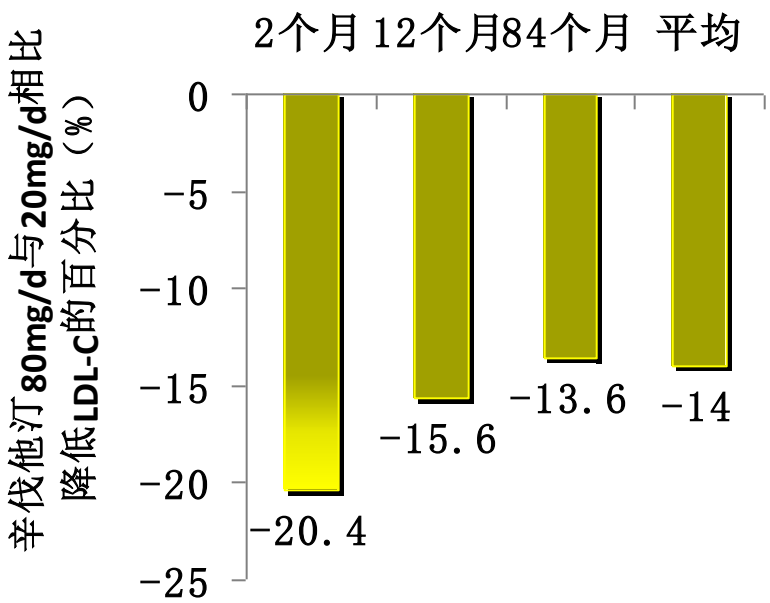
FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury

辛伐他汀 80mg应仅被用于那些已经使用该剂量治疗了12个月以上且没有肌肉损害（肌病）的患者
辛伐他汀80mg不应作为新患者的起始治疗，包括那些已经使用低剂量治疗的患者

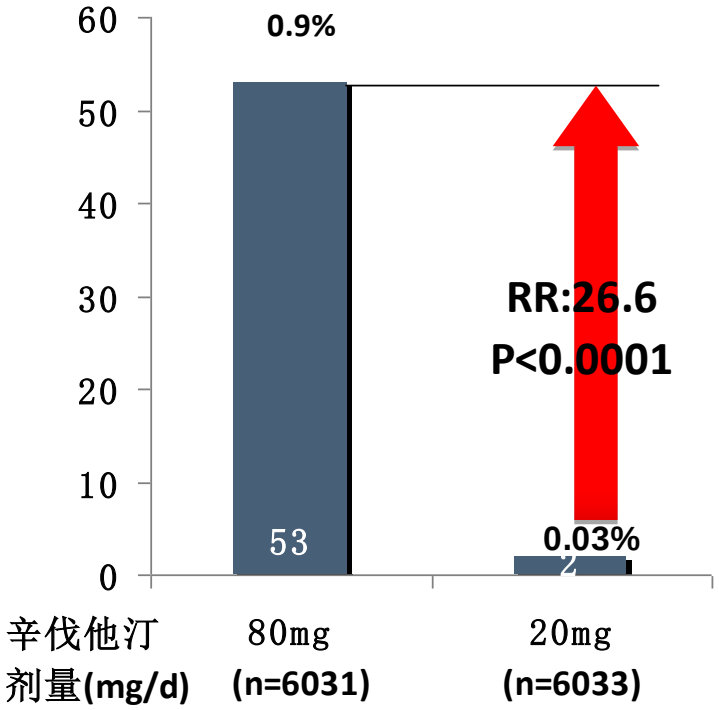
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm205215.htm
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm

辛伐他汀剂量增加4倍，LDL-C仅下降14%，但肌病发生风险升高约26倍

SEARCH研究



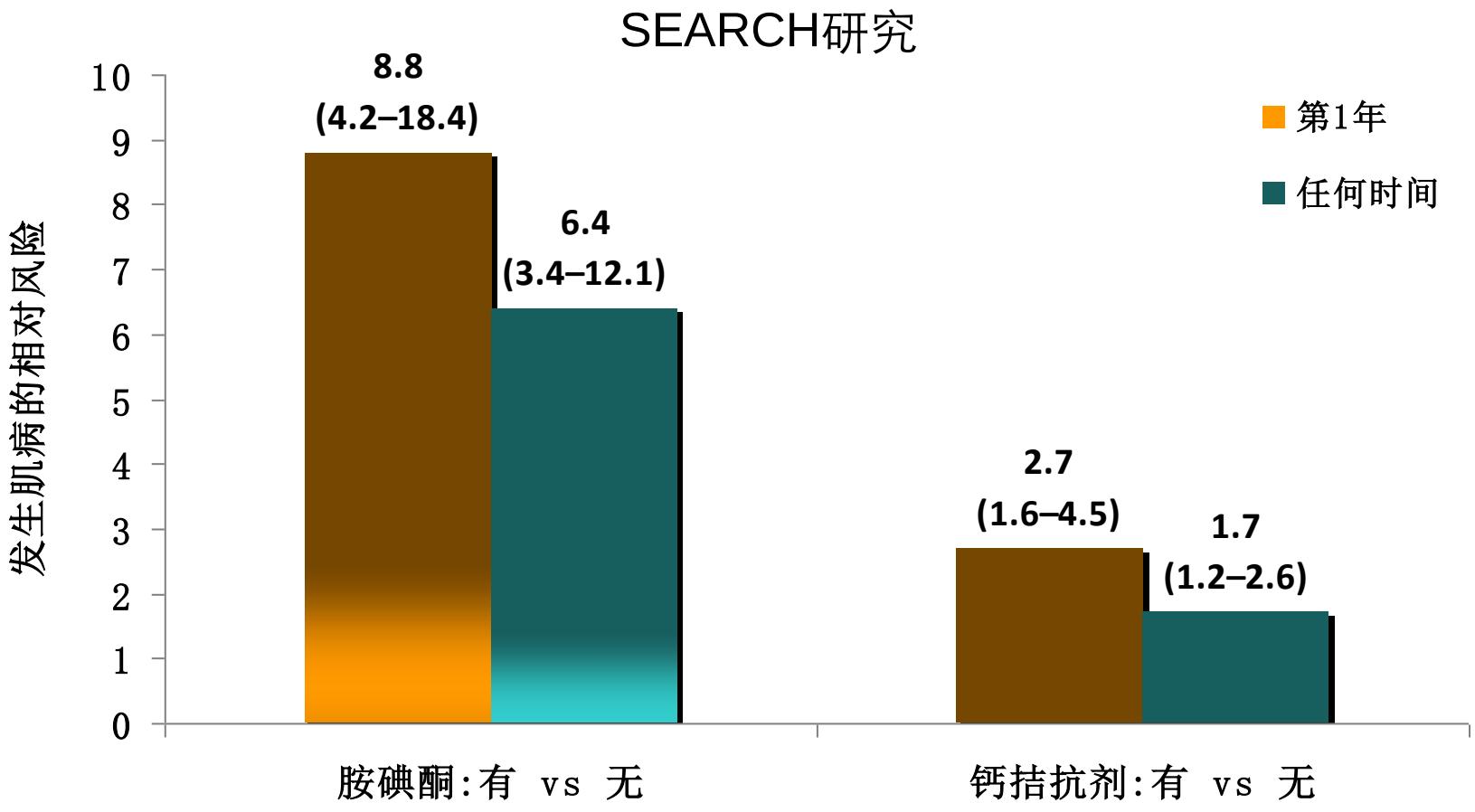
LDL-C差值：-0.51 -0.39 -0.34 -0.35
(mmol/L)



肌病：新发生的肌痛或肌无力+ CK>10x ULN

- 目的：明确辛伐他汀80mg强化降脂在心血管高危患者中的疗效与安全性。
- 一项随机、双盲试验，纳入了12064例陈旧性心肌梗死患者，平均随访6.7年。
- 结果：辛伐他汀80mg/d较20mg/d进一步降低0.35mmol/L的LDL-C；而两组的主要心血管终点事件无明显差异。

辛伐他汀与主要经CYP450 3A4代谢的药物合用，增加肌病发生的风险



Link E, et al. N Engl J Med 2008; 359 (8): 789-99.

胺碘酮和大部分钙拮抗剂主要经CYP450 3A4代谢

2012年2月28日FDA发布声明
要求他汀类药物更改安全性标签

该声明主要包括3部分

1. 不需定期肝酶监测
2. 可逆性认知障碍
3. 药物相互作用

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs

Safety Announcement
Additional Information for Patients
Additional Information for Healthcare Professionals
Data Summary
Lovastatin Dose Limitations
References

Facts about statins

- A class of prescription drugs used together with diet and exercise to reduce blood levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ("bad cholesterol")
- Marketed as single-ingredient products, including Lipitor (atorvastatin), Lescol (fluvastatin), Mevacor (lovastatin), Altoprev (lovastatin extended-release), Livalo (pitavastatin), Pravachol (pravastatin), Crestor (rosuvastatin), and Zocor (simvastatin)
- Also marketed as combination products, including Advicor (lovastatin/niacin extended-release), Simcor (simvastatin/niacin extended-release), and Vytorin (simvastatin/ezetimibe)

Safety Announcement

[2-28-2012] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved important safety label changes for the class of cholesterol-lowering drugs known as statins. These changes were made to provide the public with more information for the safe and effective use of statins and are based on FDA's comprehensive review of the statin class of drugs (see Data Summary below). The changes include the following:

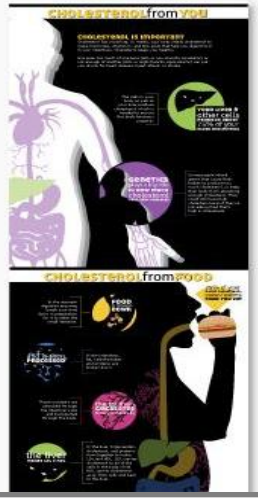
Monitoring Liver Enzymes
Labels have been revised to remove the need for routine periodic monitoring of liver enzymes in patients taking statins. The labels now recommend that liver enzyme tests should be performed before starting statin therapy and as clinically indicated thereafter. FDA has concluded that serious liver injury with statins is rare and unpredictable in individual patients, and that routine periodic monitoring of liver enzymes does not appear to be effective in detecting or preventing serious liver injury.

Adverse Event Information
Information about the potential for generally non-serious and reversible cognitive side effects (memory loss, confusion, etc.) and reports of increased blood sugar and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels has been added to the statin labels. FDA continues to believe that the cardiovascular benefits of statins outweigh these small increased risks.

Drug Interactions
The lovastatin label has been extensively updated with new contraindications (situations when the drug should not be used) and dose limitations when it is taken with certain medicines that can increase the risk for muscle injury (see Lovastatin Dose Limitations below).

Healthcare professionals should refer to the drug labels for the latest recommendations for prescribing statins (also see Additional Information for Healthcare Professionals below). Patients should contact their healthcare professional if they have any questions or concerns about statins.

Infographic About Cholesterol and Statins



http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm

FDA声明：
放宽他汀类药物对肝酶监测的要求

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs

Monitoring Liver Enzymes
Labels have been revised to remove the need for routine periodic monitoring of liver enzymes in patients taking statins. The labels now recommend that liver enzyme tests should be performed before starting statin therapy and as clinically indicated thereafter. FDA has concluded that serious liver injury with statins is rare and unpredictable in individual patients, and that routine periodic monitoring of liver enzymes does not appear to be effective in detecting or preventing serious liver injury.

已修正的标签**删除了对服用他汀类药物的患者常规定期监测肝酶的必要性。**新标签推荐应在开始他汀类药物治疗前进行肝酶检查，此后有临床指征再行监测。 FDA认为，他汀类药物所致严重肝损伤罕见，且在个体病人中无法预测。**常规定期肝酶监测在发现或预防严重肝损伤方面似乎无效**

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm

本次FDA撤销肝酶监测的要求，是基于国家脂质协会专家小组表示无需定期监测肝酶

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

NATIONAL LIPID ASSOCIATION

国家脂质协会肝脏专家小组

对他汀治疗无症状患者，现有科学证据不支持肝酶的定期生化监测

- 尚无证据证明，定期监测肝脏生化指标可有效识别他汀可能引起的明显肝损伤

Cohen DE, et al. Am J Cardiol 2006; 97(8A):77C-81C.

本次更改FDA引用文献

FDA声明：他汀类药物需增加可能引起可逆性认知方面的副作用和血糖升高等警示信息

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs

Adverse Event Information

Information about the potential for generally non-serious and reversible cognitive side effects (memory loss, confusion, etc.) and reports of increased blood sugar and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels has been added to the statin labels. FDA continues to believe that the cardiovascular benefits of statins outweigh these small increased risks.

在他汀类说明书中需增加有关他汀类药物潜在的非严重性和可逆性认知方面的副作用，如记忆力减退、意识模糊等，以及血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)水平升高。FDA仍然认为，他汀类药物对心血管的益处大于这些小的风险增加

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm

本次FDA新增他汀对认知功能影响的信息，是基于病例报道及观察性研究…

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

病例报道及观察性研究	涉及的他汀类						
	普伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	氟伐他汀	西立伐他汀
Orsi 2001[1]				√			
Wagstaff 2003[2]	√	√		√			
Evans 2009[3]	√	√	√	√	√	√	√
Parker 2010[4]		√					
Zamrini 2004[5]	√	√		√	√	√	√
Zandi 2005[6]	√	√		√	√	√	√
Zhou 2004[7-12]	√	√		√	√	√	√
Beydoun 2011[13]	√	√		√	√	√	√
Benito-Leon 2010[14]	√	√		√	√	√	

1. Orsi A, et al. Pharmacotherapy 2001; 21:767-769. 2. Wagstaff LR, et al. Pharmacotherapy 2003; 23:871-880.
3. Evans MA, et al. Pharmacotherapy 2009; 29:800-811. 4. Parker BA, et al. Pharmacotherapy 2010; 30(6):236e-240e.
5. Zamrini E, et al. Neuroepidemiology 2004; 23:94-98. 6. Zandi PP, et al. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:217-224.
7. Zhou B, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23:194-201. 8. Jick H, et al. Lancet 2000; 356(9242):1627-1631.
9. Rea TD, et al. Arch Neurol 2005; 62(7):1047-1051. 10. Li G, et al. Neurology 2004; 63(9):1624-1628.
11. Rodriguez EG, et al. J Am Geriatr Soc 2002; 50(11):1852-1856. 12. Rockwood K, et al. Arch Neurol 2002; 59(2):223-227.
13. Beydoun MA, et al. J Epidemiol Community Health 2011; 65:949-957.
14. Benito-Leon J, et al. J Alzheimers Dis 2010; 21:95-102.

本次更改FDA引用文献

本次FDA新增糖化血红蛋白和空腹血糖的信息，是基于以下多篇文献数据

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

相关文献	涉及的他汀类						
	普伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	氟伐他汀	西立伐他汀
增加新发糖尿病发生风险							
Sattar 2010[1]	√	√	√	√	√		
Rajpathak 2009[2]	√	√	√	√	√	√	√
Mills 2011[3]	√	√	√	√	√	√	
Culver 2012[4]	√	√		√	√	√	
Ridker 2008 (JUPITER)[5]			√				
增加空腹血糖水平							
Sukhija 2009[6]	√	√	√	√	√	√	√
增加糖化血红蛋白(HbA1c)水平							
Sabatine 2004 (PROVE-IT TIMI 22)[7]	√	√					
Koh 2010[8]		√					
Thongtang 2011 (↑糖化白蛋白水平)[9]		√					

1. Sattar N, et al. Lancet 2010; 375(9716):735-742. 2. Rajpathak SN, et al. Diabetes Care 2009; 32(10):1924-1929.
3. Mills EJ, et al. QJM 2011; 104:109-124. 4. Culver AL, et al. Arch Intern Med 2012; 172(2):144-152.
5. Ridker PM, et al. N Engl J Med 2008; 359(21):2195-2207. 6. Sukhija R, et al. J Investig Med. 2009;57:495-499.
7. Sabatine MS, et al. Circulation 2004; 110(Suppl I):S834. 8. Koh KK, et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1209-1216.
9. Thongtang N, et al. Am J Cardiol 2011; 107:387-392.

本次更改FDA引用文献

FDA声明：洛伐他汀的标签需更新
与特定药物合并用药时的禁忌及剂量限制

FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs

Drug Interactions

The lovastatin label has been extensively updated with new contraindications (situations when the drug should not be used) and dose limitations when it is taken with certain medicines that can increase the risk for muscle injury (see Lovastatin Dose Limitations below).

Lovastatin Dose Limitations

Previous lovastatin label	New lovastatin label
Avoid lovastatin with: • Itraconazole • Ketoconazole • Erythromycin • Clarithromycin • Telithromycin • HIV protease inhibitors • Nefazodone	Contraindicated with lovastatin: • Itraconazole • Ketoconazole • Posaconazole • Erythromycin • Clarithromycin • Telithromycin • HIV protease inhibitors • Boceprevir • Telaprevir • Nefazodone
Do not exceed 20 mg lovastatin daily with: • Gemfibrozil • Other fibrates • Lipid-lowering doses (≥1 g/day) of niacin • Cyclosporine • Danazol	Avoid with lovastatin: • Cyclosporine • Gemfibrozil Do not exceed 20 mg lovastatin daily with: • Danazol • Diltiazem • Verapamil
Do not exceed 40 mg lovastatin daily with: • Amiodarone • Verapamil	Do not exceed 40 mg lovastatin daily with: • Amiodarone
Avoid large quantities of grapefruit juice (>1 quart daily)	Avoid large quantities of grapefruit juice (>1 quart daily)

洛伐他汀的标签需更新：因洛伐他汀与特定药物合并用药会增加肌肉损伤风险，或需减少剂量，(详见洛伐他汀剂量限制)

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm

本次FDA更改洛伐他汀药物相互作用，是基于洛伐他汀联合伊曲康唑致横纹肌溶解症

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

- 病例报道：洛伐他汀、尼克酸和伊曲康唑联用致严重横纹肌溶解[1]
  - 患者资料：女性，63岁，家族性高胆固醇血症、心肌梗塞史，50岁接受冠状动脉旁路搭桥手术
  - 用药情况：洛伐他汀80mg、尼克酸3g/天，马来酸噻吗洛尔、阿司匹林、伊曲康唑100mg BID

血清酶值 (U/L)	起始值	4天后 (洛伐他汀+伊曲康唑)	18天后 (停用洛伐他汀和伊曲康唑)
血清肌酸激酶	32700	47100 ↑	正常值
天冬氨酸氨基转移酶	1145	1390 ↑	正常值

洛伐他汀是对体细胞色素CYP450 3A4底物敏感的药物，强CYP3A4抑制剂(例如伊曲康唑)可显著升高洛伐他汀的浓度，导致肌病/横纹肌溶解[2-3]

1. Lees RS, etal. N Engl J Med 1995; 333:664-555.
2. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm
3. Mevacor US PI 2012.

本次更改FDA引用文献

FDA声明是否给他汀类药物带上了枷锁？

FDA代谢和内分泌药物安全部门副主任Amy Egan在一份声明中说：“他汀类药物的价值在于预防心脏疾病，它所带来的治疗作用是无可争议的，但是病人需要在了解药物副作用的前提下合理使用。”

“病人需要在了解药物副作用的前提下合理使用”

Cleveland Clinic心脏科主任Steven Nissen说：“药物标签细微的调整不会改变大局观。很少有像他汀类这样的药物挽救了许多人的生命。如果你患有心脏病或有患心脏病的高风险，你可能就需要服用他汀类药物。”

当被问及标签更改的原因时，FDA发言人Erica Jefferson称，他们依据机构对医学文献、临床试验数据和不良反应事件报告的审查作出此决定。

“如果你患有心脏病或有患心脏病的高风险，你可能就需要服用他汀类药物”

Nissen说：“三四年前我们已经发现他汀类药物会轻微地升高血糖水平，事实上这并不会减弱他汀类药物在减少心脏病患者风险时的药效。”2010年在《柳叶刀》医学杂志上发表的另一项研究发现，他汀类药物增加糖尿病风险的几率为9%。

“事实上这并不会减弱他汀类药物在减少心脏病患者风险的药效”

MKM Partners 制药公司的分析师Jon LeCroy认为标签的改变对他汀类药物的使用不会产生持久的影响。“大量证据已证明他汀类药物挽救生命十分有效，所以我并不认为这项事件会减少该药物的使用，这并不是一个关于癌症的警告。”

“大量证据已证明他汀类药物挽救生命十分有效，所以我并不认为这项事件会减少该类药物的使用”

Adverse Event Information

Information about the potential for generally non-serious and reversible cognitive side effects (such as memory loss and confusion) and reports of increased blood sugar and glycosylated hemoglobin levels has been added to the statin labels. FDA continues to believe that the cardiovascular benefits of statins outweigh these small increased risks.

FDA仍然认为，他汀类药物对心血管的益处大于这些小的风险增加

FDA增加警示信息或放宽要求，都体现了人们对药物认识的深入

1.http://heart.dxy.cn/article/2012/02/29/19453　　2.http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm

循证历程：奠定了他汀类药物在治疗各类血脂异常患者中的基石地位

1994 1995 1996 1998	4S WOSCOPS CARE AFCAPS/TexCAPS LIPID	• 五大里程碑研究，奠定了他汀类药物治疗冠心病伴血脂异常的基石地位
2001 2002 2003 2004	MIRACL HPS PROSPER ALLHAT LLT ASCOT-LLA PROVE IT ALLIANCE CARDS A to Z	• 针对特定的高危患者群，使他汀应用范围更广泛 – ACS，糖尿病，CKD，高血压 • 不仅仅与安慰剂对照 – 与常规治疗或活性药物对照
2005	TNT IDEAL	• 在已接受现代治疗的稳定型冠心病患者，证实了更积极的他汀治疗能进一步获益
2006	SPARCL	• 证实了他汀在卒中二级预防的作用

国内外指南明确指出：
他汀类药物是各类血脂异常患者治疗的首选

2011ESC/EAS血脂异常指南

Table 14 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	I	A	15, 16, 17
Statins should be considered to slow the rate of kidney function loss modestly and thus protect against the development of ESRD requiring dialysis.	IIa	C	-
Since statins have a beneficial effect on pathological proteinuria (>300 mg/day) they should be considered in patients with stage 2–4 CKD.	IIa	B	194

2011ESC/EAS欧洲血脂异常指南指出，**他汀仍是基石**(Ⅰ/A)，冠心病、卒中、糖尿病患者他汀治疗应更积极

他汀被推荐用于适度延缓肾功能减退，从而预防发展到需透析治疗的终末期肾病(Ⅱa/ C)；鉴于他汀对病理性蛋白尿(>300 mg/d)的有益作用，对2~4期**CKD患者应考虑使用他汀**(Ⅱa /B)

LDL-C 目标水平依心血管疾病危险程度而定。(1)糖尿病伴心血管病患者为极高危状态。对此类患者不论基线 LDL-C 水平如何，均提倡采用他汀类治疗，将 LDL-C 降至 2.07 mmol/L(80 mg/dL)以下或较基线状态降低 30% ~40%。(2)大多数糖尿病患者即使无明确的冠心病，也应视为高危状态。流行病学研究和临床试验显示在这些患者心血管事件的危险大致相当于有确立心血管病而无糖尿病者。这两类患者均得益于降 LDL-C 治疗，治疗目标为 LDL-C < 2.59 mmol/L(100 mg/dl)。**治疗首选用他汀类药物**。(3)无心血管病的糖尿病患者其基线 LDL-C < 2.59 mmol/L (100 mg/dl)时，是否起用降 LDL-C 药必须结合临床判断。

或 24 h 内进行血脂测定，并以此作为治疗的参考值。**急性冠状动脉综合征属于极高危，无论患者的基线 TC 和 LDL-C 值是多少，都应尽早给予他汀类药物治疗**。原已服用降脂药

中国成人血脂异常防治指南推荐糖尿病、糖尿病伴心血管病、急性冠脉综合征患者，他汀为降脂治疗首选

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, et al. Eur Heart J. 2011, 32(14):1769-818.
2. 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中华心血管病杂志. 2007, 35(5):390-419.

他汀类的疗效与安全

他汀类疗效被广泛认可，

其安全性的认可度如何？

他汀类，比较安全

安全性良好

- 绝大多数人都能接受他汀类，副作用轻微且短暂，如头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛等。

受关注的不良反应

- 如肝损害、 肌病、影响肾功能等，发生率极低。
- 即使发生，一旦减量或停药通常都会恢复。

他汀类与肝损害

肝酶升高

- 使用他汀很少发生肝酶升高，约0.5%~2%的人在治疗期间出现肝酶升高。
- 主要发生在治疗开始时和剂量加大前3个月。
- 药物剂量越大肝酶升高越明显，但一般不会超过正常值的3倍。

肝酶升高，该怎么办？

肝酶轻度升高（<3倍），没有不适	肝酶明显升高（>3倍）	继续治疗过程中肝酶持续性升高
无需调整剂量，70%的患者可自行恢复	减量或停药观察，多为一过性肝酶升高	考虑停药，观察，查找肝酶升高原因

他汀类与肌病

服用他汀类可能发生的肌病

肌痛

肌肉疼痛或无力，不伴肌酸激酶(CK)升高

肌炎

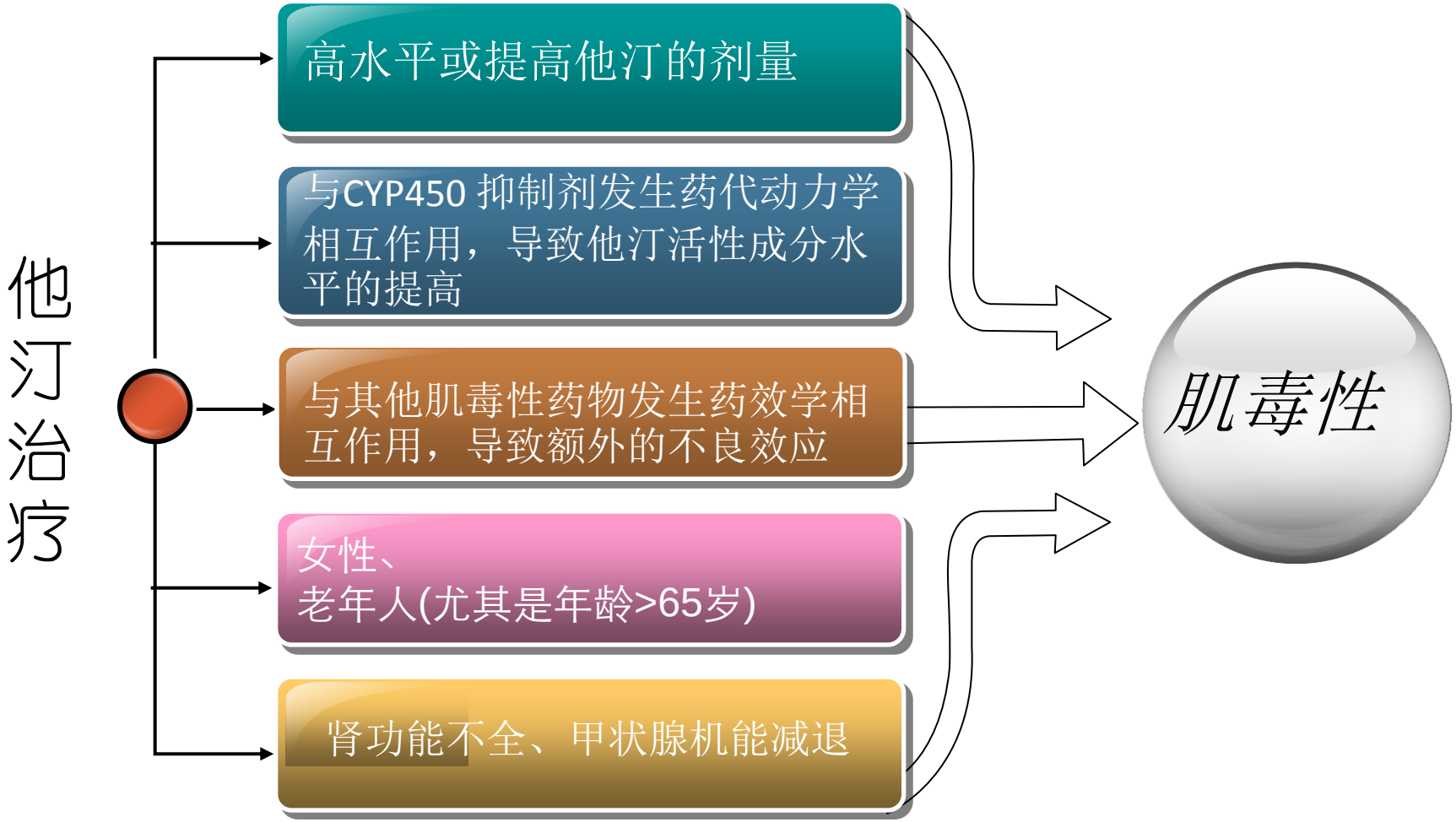
有肌肉症状，伴CK升高

横纹肌溶解

有肌肉症状，伴CK升高10倍以上和肌酐升高，是他汀类最严重的不良反应

- **单用他汀很少发生肌病。**
- **肌炎最常发生于患有多种疾病、使用多种药物的人。**

他汀治疗相关肌毒性的危险因素

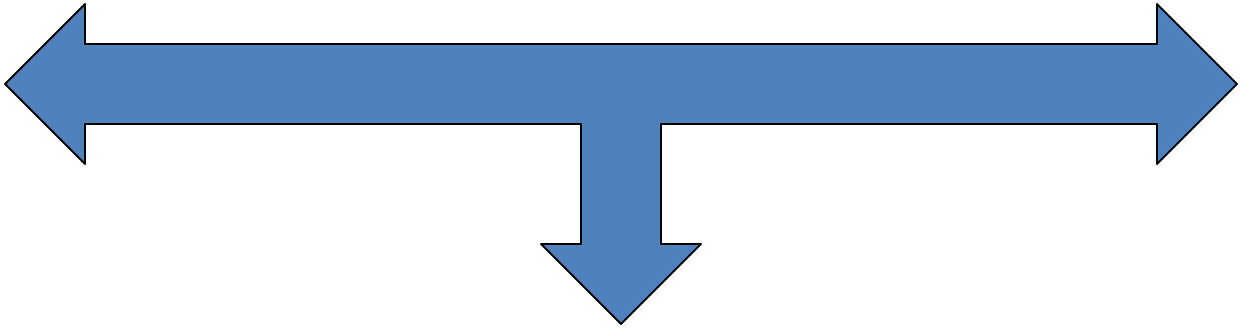


Bottorff MB. Prev Med Manag Care. 2004;4 :S30-37.

他汀耐受不良高脂血症治疗策略研究

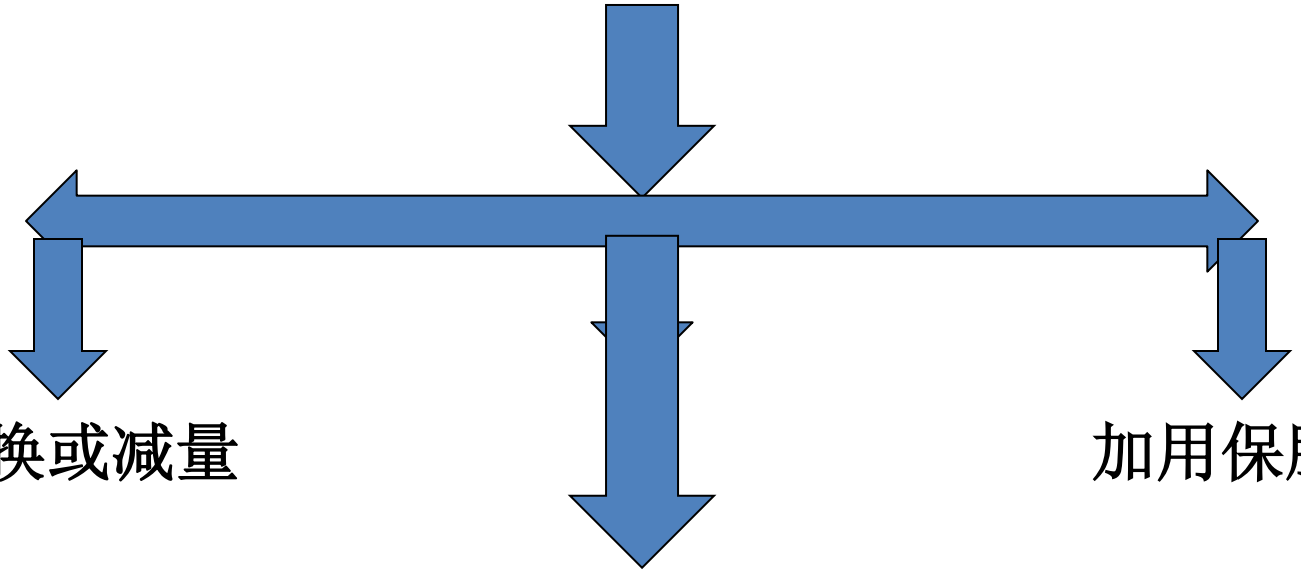
- 他汀类药物是冠心病治疗领域最大的发明和进展，能使冠心病的发病和死亡显著降低，除生活方式改变外，是高脂血症最基础的药物治疗之一；
- 然而，其对肝脏（转氨酶升高）和肌肉（肌肉溶解）的影响使其使用受限，发生率在**1-3%**左右；
- 服用他汀后出现肝脏或肌肉毒性的患者，被称为“他汀耐受不良者”。

他汀不能耐受者的存在　　医生和患者对不良反应的担心



欧美调查，应用他汀类药物的高脂血症患者仅占总患者群的60-70%，降脂药物应用不充分及剂量不足，致使患者未能广泛受益。而据李建军教授及自身的山东流行病学调查（2100人），仅有40%左右的血脂异常患者应用了降血脂的治疗。

国内外针对他汀耐受不良者的调脂方案进行探索



他汀转换或减量

加用保肝药

更换其他具有调脂作用的天然药物

- 他汀转换、减量及给药方式的改变：

  -----脂溶性他汀转换为水溶性他汀；

  -----给药方式的改变，**QN---QOD---QIW**；

  -----换为其他抑制吸收型的药物；

- 天然药物的应用：

  ------国外：红曲提取物，美国宾州大学，**0.7%**肌痛

  ------国内：血脂康：天然洛伐他汀，九五

  保利尔：国家重点新药，含保肝成分，发改委

- 加用保肝药物，如肝泰乐或易善复（多烯磷脂酰胆碱胶囊）

- 他汀转换、减量及给药方式的改变：

  -----脂溶性他汀（辛伐他汀和洛伐他汀）易引起转氨酶升高，因此建议转换为水溶性他汀，如瑞舒伐他汀，其通过细胞色素2C9，而不是3A4；

  -----给药方式的改变，QN---QOD---QIW；

  国外的研究显示，每隔一日甚或是每周2次的给药方式也能达到良好控制血脂但减少肝功能损害的作用；

  -----多廿皖醇和依折麦布的出现是另一种方向；

- 血脂康成分分析：

  ------红曲：主要成分，降血脂、降血压、降血糖；

  ------天然复合他汀：洛伐他汀、羟基酸钠和内酯脱水物

  ------异黄酮成分：降脂、抗血栓、调节免疫功能、抗炎、抗氧化、抑制平滑肌增殖、舒张血管等

  ------甾醇成分：抑制胆固醇或胆汁酸吸收

  ------不饱和脂肪酸成分

- 保利尔成分分析：

  ------丹参：降血脂并抗氧化；

  ------红花：其提取物有降脂作用

  ------三七：有降脂作用以及提高肝组织及血清SOD含量，减少肝糖原消耗，改善肝微循环

  ------牛磺酸：促进肝细胞康复和预防脂肪肝

  ------栀子：能降低血清胆红素的含量

  ------诃子：抑制肝微粒体脂质过氧化并恢复超氧化物歧化酶的活性

治疗策略探讨

- 虽然来自不同研究者的临床经验显示三种策略对于高脂血症患者的耐受性和有效性均较好，理论上以及少量的预实验也显示其作用良好，但对于轻度-中度肝功能异常的高脂血症患者如何，尚待探讨。

研究目的

- 本研究选择服用他汀后出现肝脏转氨酶轻中度升高的患者为研究对象，探讨继续维持瑞舒伐他汀、换用血脂康或者保利尔对该类人群的有效性和安全性，为他汀不能耐受者的治疗策略选择提供临床和理论依据。

研究设计和终点

- 研究设计

  ---前瞻、双中心（阜外、东直门）、随机对照研究

- 研究终点

  ---基线、1、3和6个月的血脂、肝功能和高敏CRP，IL-6，颈动脉内膜/中膜厚度比，脂肪肝状况检测

  ---基线、1、3和6个月的临床复合终点

- 研究人群

  ---高胆固醇血症或混合型高脂血症诊断明确

  ---服他汀类药物出现转氨酶轻至中度升高(<3倍正常)

临床检测和评估项目

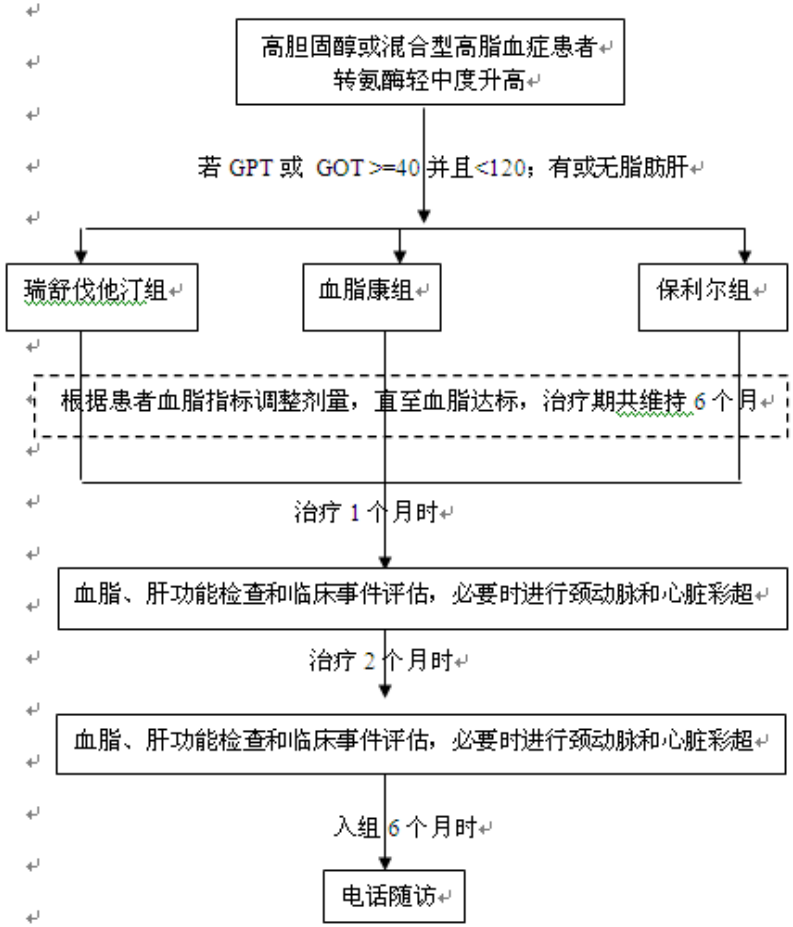
- 基线、1、3、6个月的临床项目检测

名称
总胆固醇
低密度脂蛋白胆固醇
高密度脂蛋白胆固醇
甘油三酯
载脂蛋白A
载脂蛋白B
CK
CK-MB
谷氨酸转肽酶
Gama-羌丁酸转肽酶
谷丙转氨酶GPT
谷草转氨酶GOT

临床检测和评估项目

- 血、尿常规和血生化检验
- 临床复合终点评估
- **BP**、**HR**、体重等生命体征的监测（临床随访）
- 心电图、超声心动图、腹部超声等检查（非必需）
- **IL-6**、**TNF-alpha**、**CRP**等（非必需）

他汀不能耐受者的干预性研究2011_4_16_version12 [兼容模式] - Microsoft Word
开始 插入 页面布局 引用 邮件 审阅 视图 加载项 Acrobat
页面视图 阅读版式视图 Web 版式视图 大纲视图 普通视图
文档视图
标尺 文档结构图 网格线 缩略图 消息栏
显示/隐藏
显示比例 100% 单页 双页 页宽
显示比例
新建窗口 全部重排 拆分 并排查看 同步滚动 重设窗口位置 切换窗口
窗口
宏
宏



页面: 8/12 字数: 5,076 中文(中国) 插入 90%

他汀不能耐受者的干预性研究2011_4_16_version12 [兼容模式] - Microsoft Word

开始 插入 页面布局 引用 邮件 审阅 视图 加载项 Acrobat

页面视图 阅读版式视图 Web 版式视图 大纲视图 普通视图 文档视图

标尺 文档结构图 网格线 缩略图 消息栏 显示/隐藏

显示比例 100% 单页 双页 页宽 显示比例

新建窗口 全部重排 拆分 并排查看 同步滚动 重设窗口位置 切换窗口 窗口

宏 宏

七、 流程表

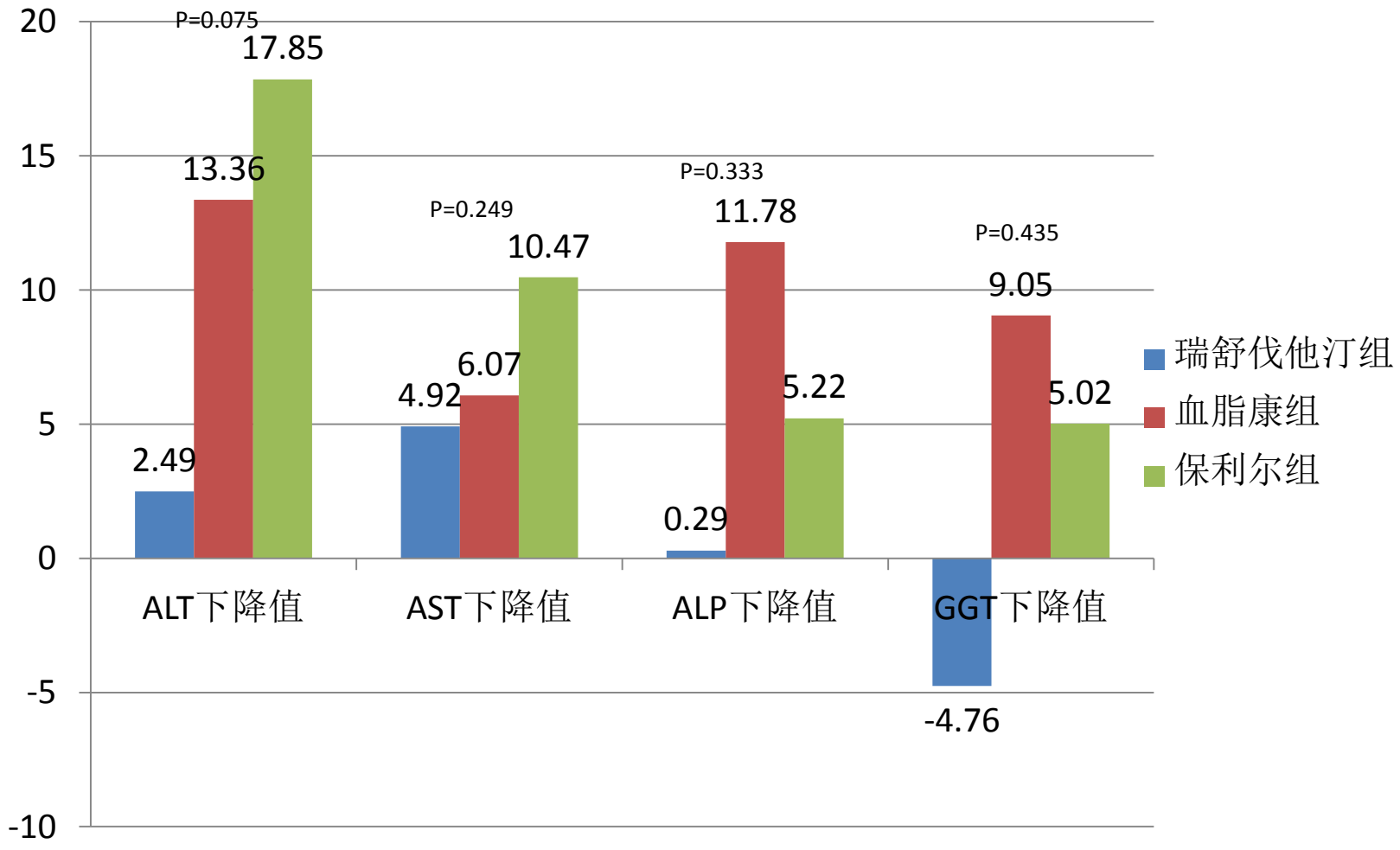
项目		筛选	30 天	90 天	180 天
既往史		×			
入选/排除标准		×			
知情同意		×			
血压、心率、呼吸		×	×		×
体重、身高		×			×
体格检查		×			×
ECG		×	×		×
血常规		×	×		×
尿常规		×	×		×
生化指标	GPT,GOT,Tbil,TP, CRP	×			
	BUN,Cr,UA,GLU,ALP	×			
	K,Na,Cl,TCO_2	×			
	TC,TG,HDL,LDL	×			
胸片		×			
UCG		×			
分配筛选号		×			
分配随机号		×			
伴随用药评估		×	×	×	×
不良事件			×	×	×

页面: 11/12 字数: 5,076 中文(中国) 插入 100%

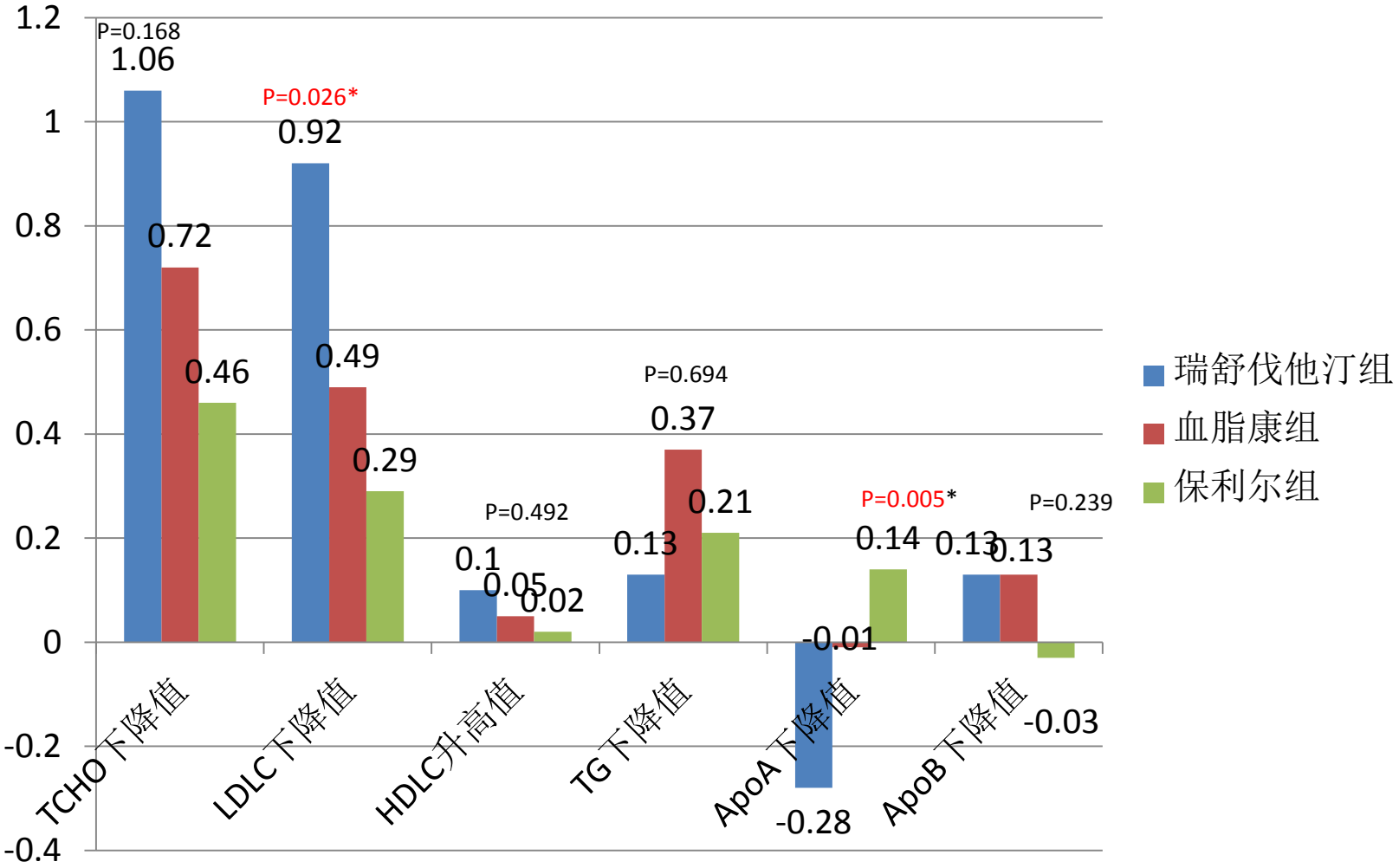
临床基线情况

	瑞舒伐他汀	血脂康	保利尔	P值
患者数	**40**	39	40	
男性比例(%)	70.4	68	72	0.742
年龄(%)				
40-50	22.4	24	23.3	0.497
50-60	22.3	25	21.8	0.513
>60	48.5	42	38.9	0.942
危险因素(%)				
高血压	57	62	63	0.774
糖尿病	43	36	38	0.734
抽烟	71	68	63	0.817
LDL水平	**3.18**	**3.16**	**3.24**	0.841
谷丙转氨酶水平	**58**	**78**	**84**	0.132

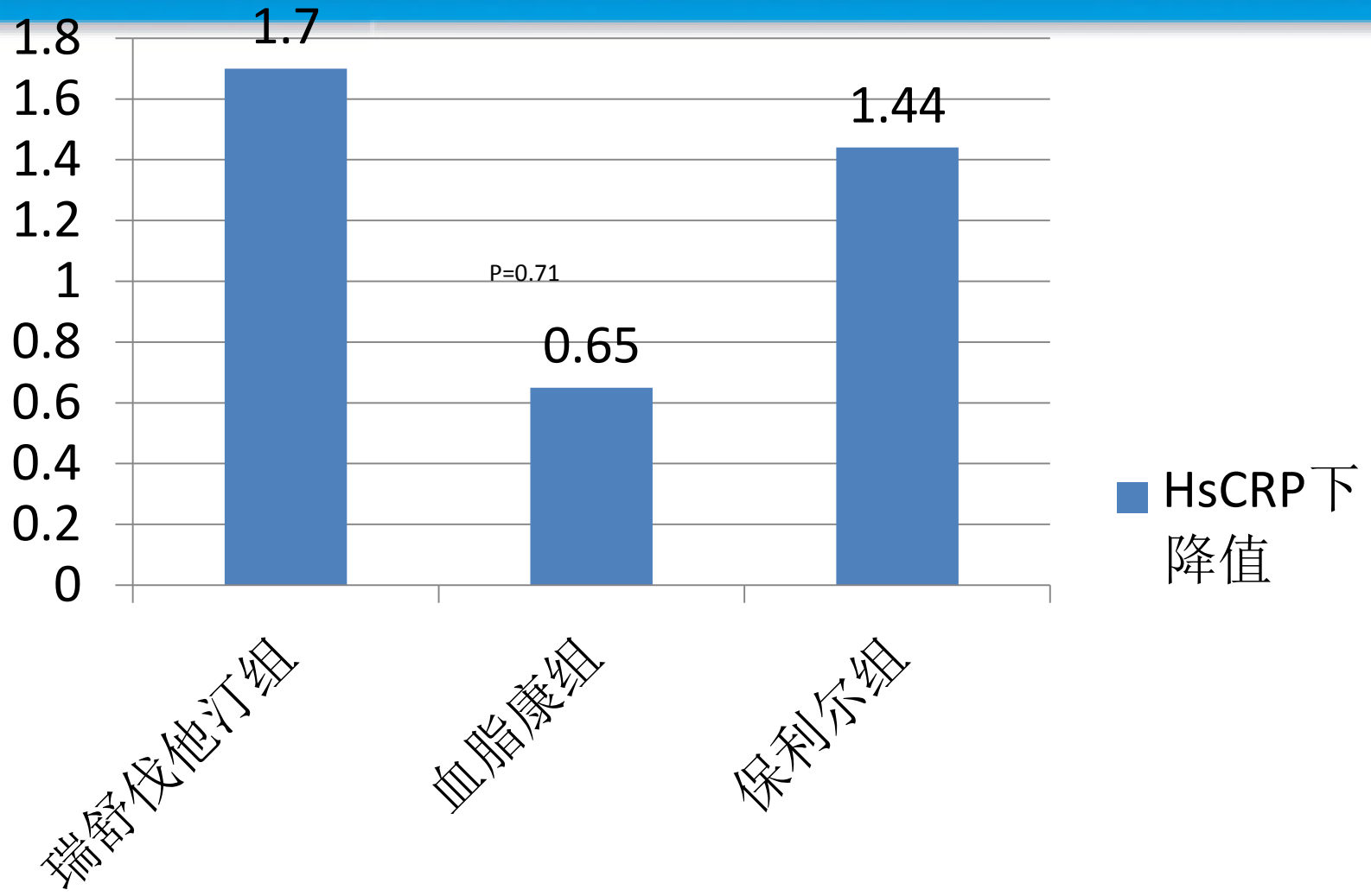
治疗前后肝功能的比较（治疗后ALT、AST较治疗前有显著下降，ALP、GGT治疗前后无显著性差异）



治疗前后血脂水平的比较（TCHO/LDL-C有下降趋势）



HsCRP下降值


1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1.7
P=0.71
0.65
1.44
瑞舒伐他汀组
血脂康组
保利尔组
HsCRP下降值

总结

- 血脂康和保利尔使用者的初始肝功能状态较瑞舒伐他汀应用者显著更差；
- 就对转氨酶的影响来说，保利尔降低转氨酶的效应最强，但血脂康也有此效应，瑞舒伐未使转氨酶进一步恶化；
- 就降脂效应来说，保利尔与血脂康之间没有统计学差异，但仍然是瑞舒伐他汀的效应最强；

他汀类——降脂强弱

瑞舒伐他汀

阿托伐他汀

辛伐他汀

洛伐他汀

普伐他汀

氟伐他汀

降脂强：服用小剂量

降脂弱：服用大剂量

他汀类——剂量与疗效

剂量加倍

剂量加倍时，

疗效仅增加少许，

而不良反应明显增加

疗效翻倍

不能片面追求提高疗效而过度增大剂量！

他汀类与肾损害

肾损害

- FDA AERS数据库，每100万他汀处方肾功能衰竭报告率是0.3-0.9例。
- 建议启动治疗前评价肾功能，但在他汀治疗期间，不必要因观察不良反应而常规进行血清肌酐和蛋白尿的测定。
- 他汀治疗时意外出现蛋白尿，不需中断他汀治疗，也不必调整他汀剂量。应努力寻找原因， 视情况依据具体他汀处方信息考虑剂量改变。

他汀类药物对血清肌酐的影响

瑞舒伐他汀（5-40mg）与其他他汀在对照研究中基线和治疗后（近8周）血清肌酐水平

治疗组	剂量	n	基线血清肌酐均值（μmol/l）	治疗后血清肌酐均值（μmol/l）	绝对变化均值（μmol/l）
瑞舒伐他汀	5mg	637	97	95	–2
	10mg	2909	98	96	–2
	20mg	1432	96	94	–2
	40mg	2107	94	92	–2
阿托伐他汀	10mg	1394	98	96	–2
	20mg	1562	98	96	–2
	40mg	221	97	95	–2
	80mg	535	97	93	–4
辛伐他汀	10mg	161	93	92	–0.8
	20mg	1217	98	96	–2
	40mg	506	96	94	–2
	80mg	500	92	91	–2
普伐他汀	10mg	159	96	94	–2
	20mg	342	97	95	–2
	40mg	745	98	97	–1
安慰剂	—	371	96	96	0.4

血清肌酐正常范围为62-124μmol/l

- 研究设计：该分析包括了瑞舒伐他汀临床发展项目的高脂血症患者，评估5-40mg瑞舒伐他汀在短期研究和长期应用中对肾功能的影响以及与影响肾病进展的各种因素之间的相关性

Vidt DG, et al. Cardiology. 2004;102(1):52-60

注：瑞舒伐他汀40mg尚未在中国注册

众多他汀，如何选择？

辛伐他汀

洛伐他汀

氟伐他汀

阿托伐他汀

瑞舒伐他汀

普伐他汀

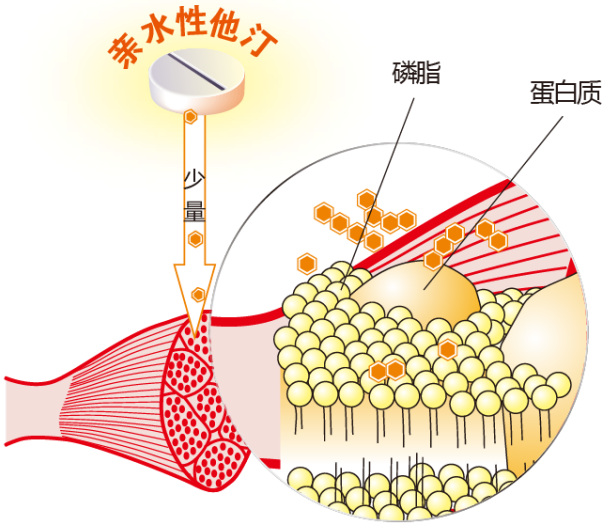
……

- 强效
  - 选择降脂效果强的。
- 安全
  - 选择不良反应少的。

亲水性他汀不易进入肌肉组织

亲水性他汀

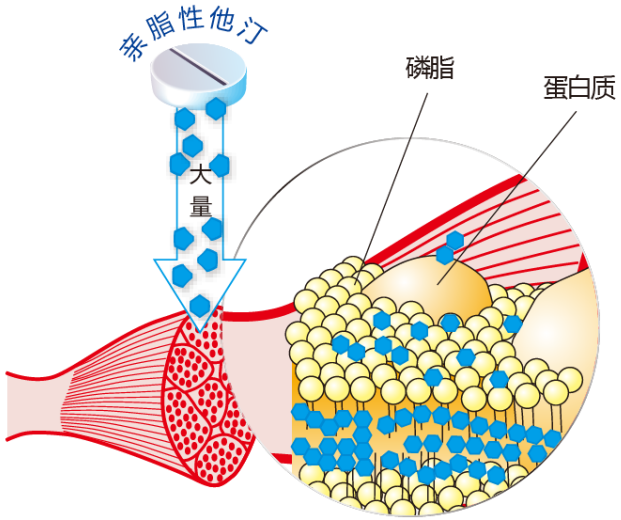
√ 瑞舒伐他汀　　√ 普伐他汀



由于亲水性他汀较少被动扩散，因此进入非肝脏细胞是有限的

亲脂性他汀

✓洛伐他汀　✓辛伐他汀　✓阿托伐他汀



由于亲脂性他汀可借助被动扩散进入外周组织，因此更易进入肌肉组织并引起肌毒性

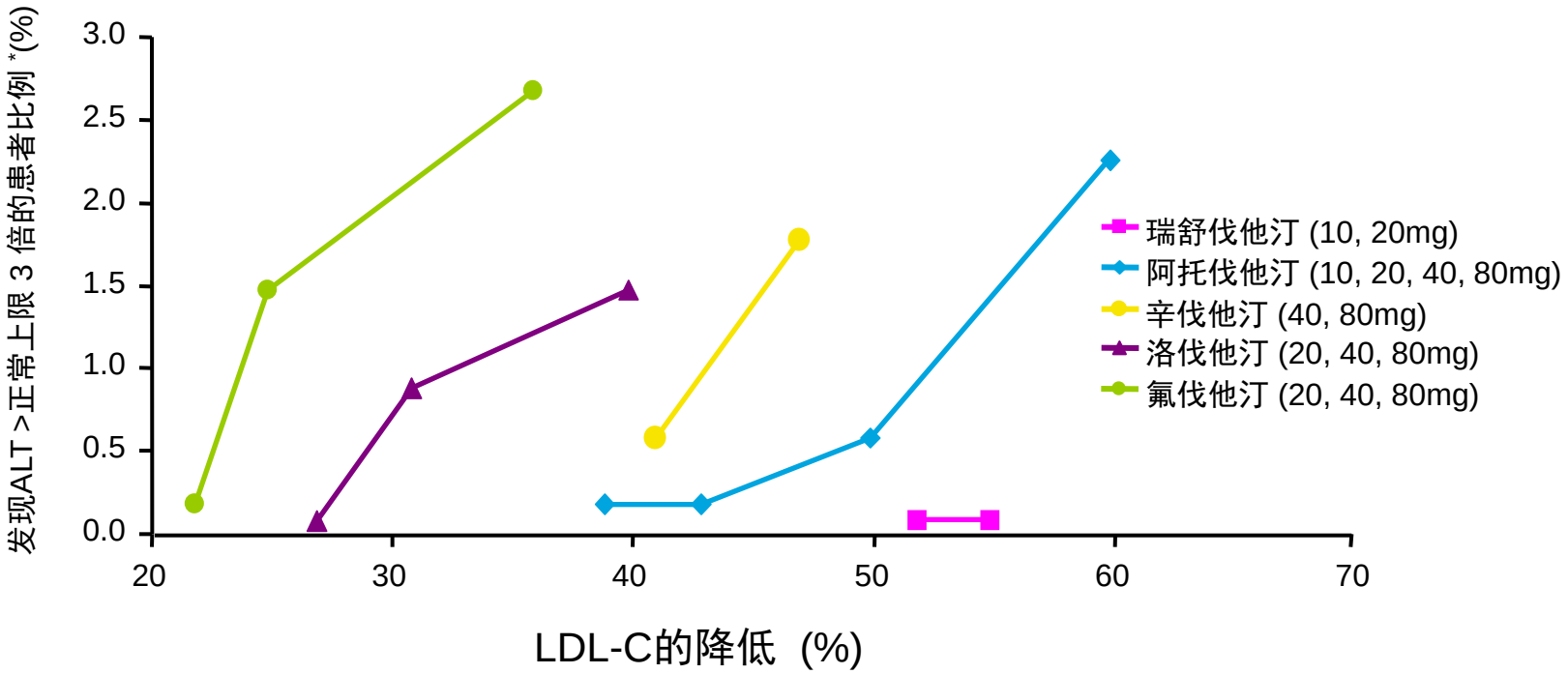
Rosenson RS. Am J Med. 2004;116(6):408-16

瑞舒伐他汀 90%原形排泄，无CYP450 3A4引起的药物相互作用

	无CYP450 3A4引起的药物相互作用
瑞舒伐他汀	
普伐他汀	
辛伐他汀	
阿托伐他汀	

Bellosta S, et al. Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):III50-7.

瑞舒伐他汀对ALT的影响



*连续检测2次升高>正常上限的3倍

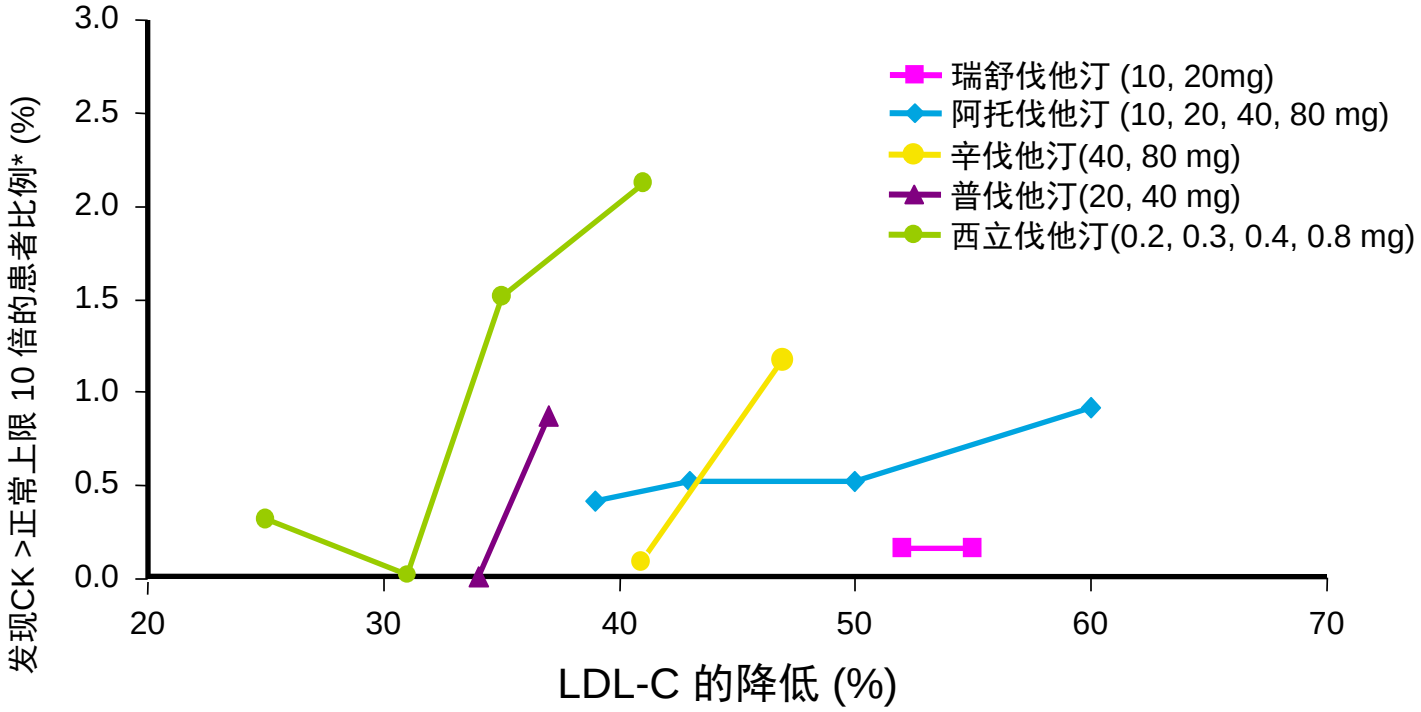
- 研究设计：回顾性分析了12569例患者中应用瑞舒伐他汀治疗的安全性，评估瑞舒伐他汀10-40mg/d治

疗的获益-风险特性。在对照研究中，瑞舒伐他汀10-40mg的不良事件发生率与其他他汀相似。

Brewer HB Jr. Am J Cardiol. 2003;92(4B):23K-29K.

注：瑞舒伐他汀40mg尚未在中国注册

瑞舒伐他汀与其他他汀对肌肉的影响



* CK上升达10倍正常上限并有肌肉症状出现

- 研究设计：回顾性分析了12569例患者中应用瑞舒伐他汀治疗的安全性，评估瑞舒伐他汀10-40mg/d治疗的获益-风险特性。在对照研究中，瑞舒伐他汀10-40mg的不良事件发生率与其他他汀相似。

Brewer HB Jr. Am J Cardiol. 2003;92(4B):23K-29K.

注：瑞舒伐他汀40mg尚未在中国注册

本次FDA新增他汀对认知功能影响的信息，是基于病例报道及观察性研究…

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

病例报道及观察性研究	涉及的他汀类						
	普伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	氟伐他汀	西立伐他汀
Orsi 2001[1]				√			
Wagstaff 2003[2]	√	√		√			
Evans 2009[3]	√	√	√	√	√	√	√
Parker 2010[4]		√					
Zamrini 2004[5]	√	√		√	√	√	√
Zandi 2005[6]	√	√		√	√	√	√
Zhou 2004[7-12]	√	√		√	√	√	√
Beydoun 2011[13]	√	√		√	√	√	√
Benito-Leon 2010[14]	√	√		√	√	√	

1. Orsi A, et al. Pharmacotherapy 2001; 21:767-769. 2. Wagstaff LR, et al. Pharmacotherapy 2003; 23:871-880.
3. Evans MA, et al. Pharmacotherapy 2009; 29:800-811. 4. Parker BA, et al. Pharmacotherapy 2010; 30(6):236e-240e.
5. Zamrini E, et al. Neuroepidemiology 2004; 23:94-98. 6. Zandi PP, et al. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:217-224.
7. Zhou B, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23:194-201. 8. Jick H, et al. Lancet 2000; 356(9242):1627-1631.
9. Rea TD, et al. Arch Neurol 2005; 62(7):1047-1051. 10. Li G, et al. Neurology 2004; 63(9):1624-1628.
11. Rodriguez EG, et al. J Am Geriatr Soc 2002; 50(11):1852-1856. 12. Rockwood K, et al. Arch Neurol 2002; 59(2):223-227.
13. Beydoun MA, et al. J Epidemiol Community Health 2011; 65:949-957.
14. Benito-Leon J, et al. J Alzheimers Dis 2010; 21:95-102.

本次更改FDA引用文献

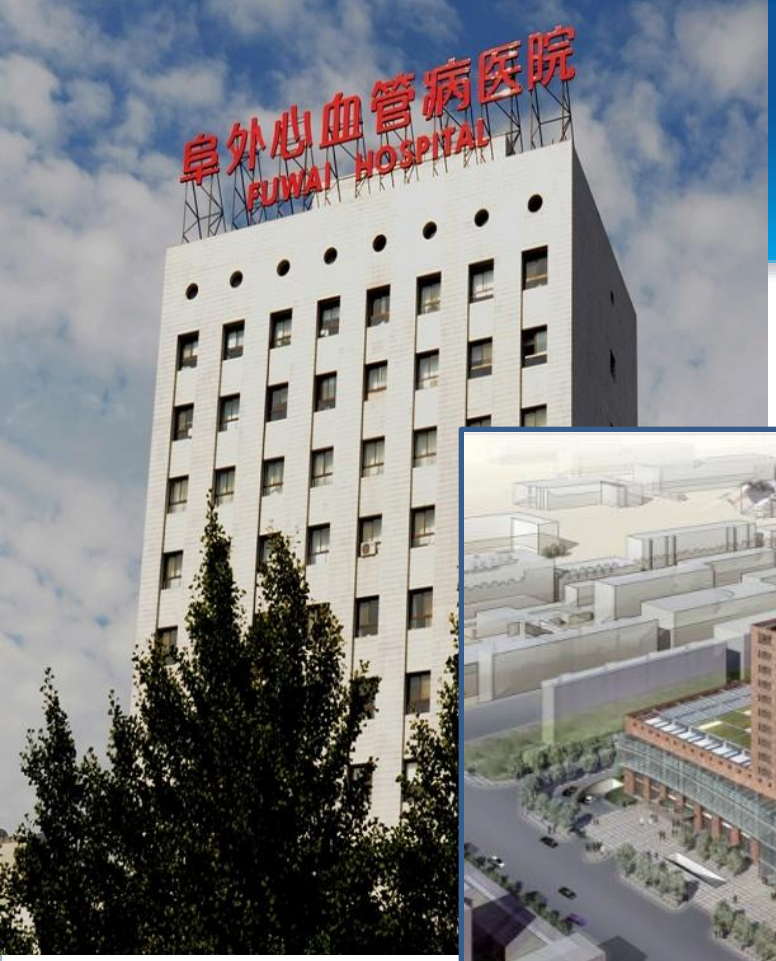
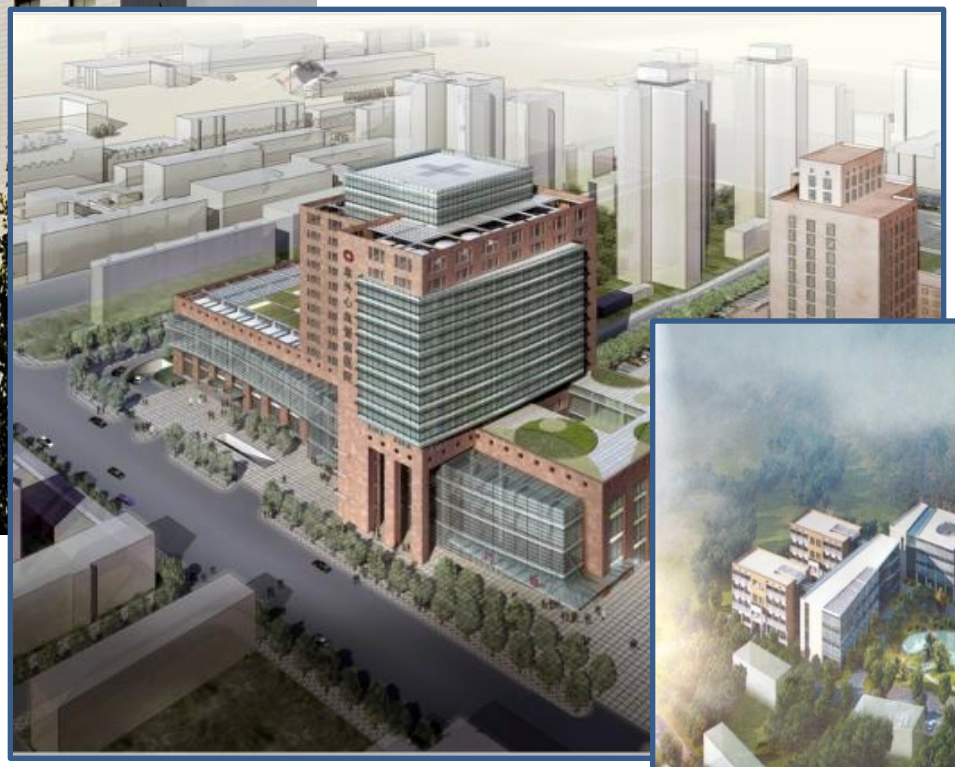
本次FDA新增糖化血红蛋白和空腹血糖的信息，是基于以下多篇文献数据

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

相关文献	涉及的他汀类						
	普伐他汀	阿托伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	氟伐他汀	西立伐他汀
增加新发糖尿病发生风险							
Sattar 2010[1]	√	√	√	√	√		
Rajpathak 2009[2]	√	√	√	√	√	√	√
Mills 2011[3]	√	√	√	√	√	√	
Culver 2012[4]	√	√		√	√	√	
Ridker 2008 (JUPITER)[5]			√				
增加空腹血糖水平							
Sukhija 2009[6]	√	√	√	√	√	√	√
增加糖化血红蛋白(HbA1c)水平							
Sabatine 2004 (PROVE-IT TIMI 22)[7]	√	√					
Koh 2010[8]		√					
Thongtang 2011 (↑糖化白蛋白水平)[9]		√					

1. Sattar N, et al. Lancet 2010; 375(9716):735-742. 2. Rajpathak SN, et al. Diabetes Care 2009; 32(10):1924-1929.
3. Mills EJ, et al. QJM 2011; 104:109-124. 4. Culver AL, et al. Arch Intern Med 2012; 172(2):144-152.
5. Ridker PM, et al. N Engl J Med 2008; 359(21):2195-2207. 6. Sukhija R, et al. J Investig Med. 2009;57:495-499.
7. Sabatine MS, et al. Circulation 2004; 110(Suppl I):S834. 8. Koh KK, et al. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1209-1216.
9. Thongtang N, et al. Am J Cardiol 2011; 107:387-392.

本次更改FDA引用文献



THANK YOU !