

· 论著 ·

阿托伐他汀与瑞舒伐他汀药品不良反应/事件报告对比分析*

罗 烨¹ 何桂林² 左 丽^{3,*}

1.北京大学深圳医院心内科 (广东 深圳 518036)

2.北京大学深圳医院药学部 (广东 深圳 518036)

3.深圳市药物警戒和风险管理研究院 (广东 深圳 518024)

【摘要】目的 对比分析阿托伐他汀和瑞舒伐他汀致药品不良反应/事件(ADR/AE)的发生特征和规律,为临床安全、合理使用降脂药物提供参考。**方法** 从深圳市2014年1月1日至2017年12月31日上报的32068份药品不良反应/事件(ADR/AE)报告中筛选出怀疑药品为阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的病例报告进行统计分析。**结果** 共筛选出95例怀疑阿托伐他汀、43例怀疑瑞舒伐他汀所致的ADR/AE报告;阿托伐他汀发生ADR/AE以男性居多,瑞舒伐他汀女性发生ADR/AE的比例略高于男性,但两种药物发生ADR/AE最多的年龄段均为60~69岁;阿托伐他汀ADR/AE多发生在用药2~7d内(占比38.95%),瑞舒伐他汀ADR/AE多发生在用药1d内(占比37.21%);两种药品ADR/AE涉及系统-器官及不良反应表现多样化,其中阿托伐他汀ADR/AE以消化系统多见(46.63%),瑞舒伐他汀以皮肤及其附件系统多见(34.67%);对比于瑞舒伐他汀,阿托伐他汀严重的、新的严重的ADR/AE发生比例更高,分别为14.72%和4.91%;在ADR/AE发生类型中,阿托伐他汀和瑞舒伐他汀ADR/AE均多为一般(阿托伐他汀58.28%,瑞舒伐他汀64%),且治愈好转率高(阿托伐他汀92.63%,瑞舒伐他汀93.02%)。**结论** 临床医生和药师在开始使用阿托伐他汀或瑞舒伐他汀1周内应密切观察患者是否出现不良反应,特别是阿托伐他汀消化系统不良反应和瑞舒伐他汀可能出现的皮肤及其附件系统相关不良反应,及时鉴别和干预,避免严重ADR/AE的发生。

【关键词】 阿托伐他汀; 瑞舒伐他汀; 药品不良反应/事件

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市卫生计生系统科研项目(SZF2017050)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.040

Comparative Analysis of Report from Adverse Drug Reactions/Adverse Events between Atorvastatin and Rosuvastatin*

LUO Ye¹, HE Gui-lin², ZUO Li^{3,*}

1.Department of Cardiology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

2.Department of Pharmacy, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

3.Shenzhen Institute of Pharmacovigilance and Risk Management, Shenzhen 518024, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To compare the characteristics and laws of adverse drug reactions/adverse events (ADR/AE) caused by Atorvastatin and Rosuvastatin, in order to provide reference for clinical safe and rational use of the lipid-lowering drug. **Methods** ADR/AE cases caused by Atorvastatin and Rosuvastatin were screened and analyzed statistically from ADR/AE cases reported in Shenzhen city from January 1, 2014 to December 31, 2017. **Results** 95 ADR/AE cases caused by Atorvastatin and 43 caused by Rosuvastatin were screened out. The ADR/AE cases caused by Atorvastatin were mainly male, however, the ratio of females were higher caused by Rosuvastatin. The onset time of most ADR/AE by Atorvastatin was within 2 to 7 days after oral medication(38.95%), and that of Rosuvastatin was mostly within 1 day (37.21%). The ADR/AE of the two drugs involved various systems-organs and adverse reactions, of which Atorvastatin ADR/AE was more common in the digestive system(46.63%), and Rosuvastatin was more common in the skin and its accessory systems. Compared with Rosuvastatin, the incidence of severe and new severe ADR/AE was higher with Atorvastatin (14.72%) and 4.91% with Atorvastatin. In the occurrence types of ADR/AE, Atorvastatin and Rosuvastatin ADR/AE were all mostly general (Atorvastatin 58.28%, Rosuvastatin 64%), and the recovery rate was high (Atorvastatin 92.63%, Rosuvastatin 93.02%). **Conclusion** Clinical doctors and pharmacists should closely observe whether patients have adverse reactions within 1 week started with Atorvastatin or Rosuvastatin, especially the digestive system adverse reactions related with Atorvastatin and skin and its accessories system adverse reactions related with Rosuvastatin. We should timely identification and intervention, to avoid the occurrence of severe ADR/AE.

Keywords: Atorvastatin; Rosuvastatin; Adverse Drug Reactions/Adverse Events

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD),包括冠心病和脑卒中是全世界死亡的主要原因^[1],其病变基础是动脉硬化(atherosclerosis)。早期流行病学研究证实:胆固醇水平与冠心病相关^[2]。在他汀类药物问世之前的降胆固醇实验证实了降胆固醇诊疗的心血管获益^[3]。随着对胆固醇合成路径的了解,人们将抑制羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶作为寻找降胆固醇药物的靶点。1976年,Akira Endo博士从桔

青霉素中首次分离得到能显著抑制HMG-CoA还原酶的活性物质——美伐他汀,首个他汀被发现,开启了他汀类药物的研发历程^[4]。1987年洛伐他汀首次获批用于临床,之后他汀家族不断壮大,1997年阿托伐他汀上市,2003年瑞舒伐他汀上市。他汀的问世奠定了降胆固醇治疗的基础,他汀降低胆固醇带来的心血管获益已得到反复的证实和充分肯定,国内外指南均一致推荐他汀类药物作为治疗ASCVD和血脂管理的一线药物^[5-7]。随着指南推荐的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)靶标

【第一作者】罗 烨,女,主治医师,主要研究方向:血脂和动脉粥样硬化。E-mail: luoyemimi_0427@163.com

【通讯作者】左 丽,女,主管药师,主要研究方向:药品上市后再评价、药物警戒。E-mail: leftpretty.student@sina.com

不断下调,作为降脂机制相同、降低LDL-C幅度相似、同为强效降脂药物的阿托伐他汀和瑞舒伐他汀仍是临床上应用最多的两种他汀药物,且二者上市时间、价格相近,临床医生对于这两种药物的选择常有随意性并对用药过程中可能出现的不良反应警惕性不够。他汀类药物在临床上广泛应用,相关的药物不良反应也屡见报道,但对阿托伐他汀和瑞舒伐他汀不良反应的真实世界数据对比分析却少有报道,真实世界数据能更好体现临床使用的实际情况以及在不同身体背景人群中药物使用产生的不良反应的真实状况,分析真实世界数据对临床更具指导性。因此,本研究选取2014至2017年间深圳市药物警戒和风险管理研究院(深圳市药品不良反应监测机构,负责深圳市药品不良反应报告收集分析工作,以下简称市药物警戒院)收集到的阿托伐他汀和瑞舒伐他汀的ADR/AE报告各95例、43例进行对比分析,为临床合理、安全的使用他汀类药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从市药物警戒院2014年1月1日至2017年12月31日间收集到的32068份ADR/AE报告中筛选出阿托伐他汀和瑞舒伐他汀不良反应报告病例。纳入标准:将阿托伐他汀或瑞舒伐他汀列为怀疑药的ADR/AE报告;采用2012年版《药品不良反应报告和监测工作手册》^[8]中ADR/AE因果判定方法对ADR/AE进行关联性评价,纳入评价结果为肯定、很可能、可能的ADR/AE报告。剔除存在信息不全的报表。根据纳入及排除标准,筛选出阿托伐他汀ADR/AE报告95例和瑞舒伐他汀ADR/AE报告43例。

1.2 方法 采用回顾性研究方法,查阅纳入病例,统计分析两种药物ADR/AE病例人口学特征及出现ADR/AE潜伏期、所致ADR/AE涉及系统器官、类型分布、结局等情况,并对相关数据进行统计与描述性分析。

2 结果

2.1 性别与年龄分布 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀ADR/AE报表男女比例分别为1.26和0.87,女性服用瑞舒伐他汀出现ADR/AE的比例高于男性。两种药物均在60~69岁年龄段发生ADR/AE的比例最高(阿托伐他汀和瑞舒伐他汀此年龄段发生比例分别为27.37%和44.19%),发生比例第二高的年龄段阿托伐他汀为50~59岁(21.05%)、瑞舒伐他汀为40~49岁(20%)(表1)。

2.2 ADR/AE潜伏期分布 阿托伐他汀发生ADR/AE的时间多在2~7d内,其次为1d内(分别为38.95%、30.53%),瑞舒伐他汀发生ADR/AE的时间多在用药1d内(37.21%),其次为2~7d内(25.58%),15~30d内发生ADR/AE的比例为16.28%(表2)。

2.3 ADR/AE累及系统-器官及临床表现 95例阿托伐他汀所致ADR/AE中,不良反应表现163例次,主要累及消化系统(77例次,占47.25%),其中表现为肝功能异常者36例次(22.09%)。其次阿托伐他汀不良反应累及皮肤及附件系统(23%)、肌肉骨骼系统(22%)、全身性反应(13%)、神经系统(10%)较其他系统多见。瑞舒伐他汀所致ADR/AE为43例,不

良反应表现75例次,累及皮肤及附件系统最多,有26例次,占比34.67%,其次为消化系统10例次,占比13.33%,累计消化系统中表现为肝功能异常者8例次,占比10.67%。见表3。

表1 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致ADR/AE病例的性别年龄分布(例)

年龄(岁)	阿托伐他汀		瑞舒伐他汀	
	男	女	男	女
<30	2	0	0	0
30~39	5	2	0	0
40~49	13	6	5	4
50~59	11	9	2	5
60~69	10	16	9	10
70~79	8	4	1	3
≥80	4	5	3	1
合计	53	42	20	23

表2 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致ADR/AE的发生时间分布

时间(d)	阿托伐他汀		瑞舒伐他汀	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
≤1	29	30.53	16	37.21
2~7	37	38.95	11	25.58
8~14	13	13.68	4	9.30
15~30	5	5.26	7	16.28
31~120	7	7.37	4	9.30
>120	4	4.21	1	2.33
合计	95	100.00	43	100.00

注:发生多例次ADR/AE的病例中ADR/AE发生时间以首次发生ADR/AE时间为准。

2.4 ADR/AE类型分布 根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中分级标准,将ADR/AE分为一般的、严重的、新的一般、新的严重4种类型,阿托伐他汀和瑞舒伐他汀所致ADR/AE依据病例中临床表现进行分类,按不良反应例次数统计数据,两种药物大多数ADR/AE类型为一般(阿托伐他汀95例次,占比58.28%;瑞舒伐他汀48例次,占比64%)。阿托伐他汀新的ADR/AE比例大于瑞舒伐他汀,分别为27%和22.67%,且阿托伐他汀新的严重的ADR/AE有8例次(4.91%),瑞舒伐他汀没有监测到新的严重的ADR/AE。见表4。

表4 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致ADR/AE的类型

不良反应类型	阿托伐他汀		瑞舒伐他汀	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
一般	95	58.28	48	64.00
严重	24	14.72	10	13.33
新的一般	36	22.09	17	22.67
新的严重	8	4.91	0	0.00
合计	163	100.00	75	100.00

2.5 ADR/AE的结局转归情况 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀所致ADR/AE大多数都好转和治愈,好转和治愈率分别为92.63%和93.02%。除了失访病例,只有少量的未好转病例(阿托伐他

汀2例未好转，占比2.11%；瑞舒伐他汀1例未好转，占比2.33%)。两种药物都未出现死亡病例。见表5。

表3 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致ADR/AE涉及系统器官

涉及系统器官	阿托伐他汀		
	临床表现(例)	例数	构成比(%)
消化系统	肝功能异常(36)、腹胀(4)、食欲减退(4)、恶心(8)、呕吐(4)、腹痛(8)、 腹泻(5)、胆汁淤积(1)、便秘(4)、腹部不适(3)	77	47.25
肌肉骨骼	关节痛(1)、肌酸磷酸肌酶升高(2)、肌酸磷酸肌酶同工酶升高(1)、肌痛(12)、 肌病(1)、横纹肌溶解(2)、四肢不适(1)、四肢末端疼痛(1)、下肢疼痛(1)	22	13.5
皮肤及其附件	皮疹(12)、瘙痒(10)、脱发(1)	23	14.11
神经系统	头痛(4)、耳鸣(1)、头晕(4)、感觉异常(1)	10	6.13
精神与行为障碍	失眠(1)	1	0.61
呼吸系统	胸痛(1)、胸闷(3)	4	2.45
全身性反应	发热(1)、寒战(2)、多汗(2)、无力(7)、体重减少(1)	13	7.98
泌尿系统	血尿(1)、尿频(1)、尿急(1)	3	1.84
循环系统	潮红(2)	2	1.23
眼睛及其附属器官	视觉异常(1)	1	0.61
多个系统	下肢沉重(1)	1	0.61
内分泌及体液平衡异常	面部水肿(1)、末梢水肿(1)、血管神经性水肿(1)、月经紊乱(1)、甘油三酯升高(2)、	6	3.68
局部损害		0	0.00
合计		163	100.00

续表3

涉及系统器官	瑞舒伐他汀		
	临床表现(例)	例数	构成比(%)
消化系统	肝功能异常(8)、胃不适(1)、药物性肝炎(1)	10	13.33
肌肉骨骼	肌酸激酶升高(1)、横纹肌溶解(1)、关节痛(1)、肌痛(3)、	6	8.00
皮肤及其附件	皮疹(12)、瘙痒(14)	26	34.67
神经系统	头晕(4)、头痛(3)、耳鸣(1)、	8	10.67
精神与行为障碍	烦躁(1)、嗜睡(1)、失眠(1)	3	4.00
呼吸系统	胸痛(1)	1	1.33
全身性反应	无力(7)、畏寒(1)、多汗(1)	9	12.00
泌尿系统	肾功能异常(1)	1	1.33
循环系统	心悸(1)、胸闷(2)	3	4.00
眼睛及其附属器官		0	0.00
多个系统		0	0.00
内分泌及体液平衡异常	水肿(1)、血钾升高(1)、血糖升高(1)、脚背肿胀(1)、脚踝肿胀(1)、	5	6.67
局部损害	局部麻木(2)、口周不适(1)	3	4.00
合计		75	100.00

注：1例病例可能发生2例次或2例次以上ADR/AE，故例次大于例数。

表5 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀致ADR/AE的结局转归情况

结局情况	阿托伐他汀		瑞舒伐他汀	
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)
治愈	20	21.05	9	20.93
好转	68	71.58	31	72.09
死亡	0	0.00	0	0.00
未好转	2	2.11	1	2.33
不详	5	5.26	2	4.65
合计	95	100.00	43	100.00

3 讨论

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)被称为硬化胆固醇，是动脉粥样硬化的根源，硬化胆固醇驱动动脉壁发生了炎症病变，从而引发了动脉硬化^[9]，降低LDL-C水平，是改善动脉粥样硬化，减少ASCVD的发病率、致残率及致死率的有效措施，是防控ASCVD的首要干预靶点^[10-11]。他汀类药物能竞争性地抑制体内胆固醇合成限速酶(HMG-CoA还原酶)活性，减少胆固醇合成，同时上调细胞表面LDL受体，加速LDL分解代谢。他汀类药物得到国内外指南一致推荐，是最有效且循证证据最

足的减低致动脉粥样硬化胆固醇和ASCVD事件的方法,是血脂异常防治及ASCVD一级预防与二级预防的基石^[7,9]。他汀降脂疗效和心血管获益得到反复证实和充分肯定^[12],在临床上他汀类药物得到广泛应用,如何有效监测用药过程中的不良反应和潜在风险并及时处理,让患者得到他汀所带来丰厚获益的同时把风险降到最低成为广大患者和医生共同关注的问题。

本研究结果显示,在服用瑞舒伐他汀时,女性发生ADR/AE的比例高于男性,查阅国内外关于他汀类药物的安全性和相关不良反应的相关文献,并未将女性作为特殊群体单独列出,但在Link等^[13]有提到女性性别可能是出现肌病的可疑危险因素,因此临床上女性使用他汀类药物时应受到更密切的关注。40岁以下发生ADR/AE的例数相对较少,两类药品发生ADR/AE最多的年龄段均在60~69岁,整体年龄大的患者更容易出现药物不良反应。这一现象可能跟随着年龄增大,肾脏肾小球滤过率较低、肝脏代谢和结合酶的效率低,清除药物的速度较慢,血药浓度AUC(药时曲线下面积)和半衰期更长,并且年龄大的患者经常合并多种疾病,经常服用多种药物,这增加了药物相互作用的风险^[14],建议临床对年龄大于60岁的患者使用他汀类药物时提高ADR/AE随访监测频率。

考虑他汀类药物在使用过程中会出现不良反应,我国成人血脂异常防治指南中对于降脂过程的监测提到首次服用调脂药者,应在用药6周内复查血脂及转氨酶和肌酸激酶^[7]。基于对他汀类药物肌肉、肝功能异常、新发糖尿病等几类重要不良反应的警惕性,临床医生通常会嘱咐患者服用他汀类药物1月左右复查,但本研究结果显示,无论是阿托伐他汀还是瑞舒伐他汀,ADR/AE发生的时间大多在7d内,此时间段阿托伐他汀ADR/AE的占比达到69.48%,瑞舒伐他汀为62.79%,提示临床医生在给患者开具他汀类药物处方时应叮嘱患者密切观察服药后身体是否出现不适,若有出现不适应及时告知医生或药师,及时采取相应措施,以避免严重ADR/AE的发生。

分析阿托伐他汀和瑞舒伐他汀致ADR/AE涉及系统器官,阿托伐他汀累及消化系统例次数最多,为77例,构成比47.25%,远多于瑞舒伐他汀(10例次,构成比13.33%),除了主要表现为肝功能异常(36例次)、恶心(8例次)、腹痛(8例次)、腹泻(5例次)等也不少见,而瑞舒伐他汀引起的消化道不适症状非常少(1例次,为胃不适)。阿托伐他汀和瑞舒伐他汀药物药代动力学不同,约90%剂量的瑞舒伐他汀以原形随粪便排出(包括吸收的和未吸收的活性物质),其余部分通过尿液排出,很少一部分经过肝脏代谢,而阿托伐他汀主要经过肝脏代谢^[15],这可能导致阿托伐他汀引起肝功能异常比瑞舒伐他汀常见,这与JUPITER研究结果一致^[16]。故临床医生可根据患者肝肾功能情况为患者选择他汀药物种类,如若患者有肝脏基础疾病(如脂肪肝、乙肝等)可为患者选用瑞舒伐他汀。另本研究数据显示瑞舒伐他汀发生肌肉骨骼不良反应多于阿托伐他汀,可能的机制是阿托伐他汀通过细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢^[17],容易与CYP 3A4抑制剂产生相互作用,

从而增加血浆HMG-CoA还原酶活性,相当于服用更大剂量,从而增加肌病/横纹肌溶解的风险。而瑞舒伐他汀既非细胞色素P450同工酶的抑制剂,也不是酶诱导剂,这类的药物相互作用小,且水溶性的瑞舒伐他汀肝脏选择性更好,不易进入其他组织,所以可能引起的肌肉骨骼不良反应较阿托伐他汀低一些。两种药物的ADR/AE病例中都各出现1例横纹肌溶解病例,年龄都大于60岁、合并多系统疾病(如冠心病急性心肌梗死)及有较多的合并用药(如抗生素),阿托伐他汀所致的横纹肌溶解病人因合并阿尔茨海默病不能诉肌肉酸痛症状,故在用药19d之后常规复查才发现横纹肌溶解,造成了严重的药物不良事件。临床上患者使用他汀类药物后若出现肌肉触痛、压痛或疼痛,医生应该警惕并检测CK(肌酸激酶),若排除运动、体力劳动等常见原因,CK仍持续性升高,应慎重考虑减少他汀类药物剂量或停药,若患者出现横纹肌溶解,应立即停药并进行水化治疗,从而减少肾衰竭的发生。

本研究中发现他汀类药物引起的皮肤及其附件的ADR/AE较常见,阿托伐他汀表现为皮疹12例次、瘙痒10例次,脱发1例次;瑞舒伐他汀皮疹12例次、瘙痒14例次,且发生的时间多在首次服药后7d内。这些不良反应在他汀类药物相关文献和指南中很难看到单独分析,可能与这类不良反应一般程度较轻有关系,但在真实世界中这往往会导致患者拒绝继续服用他汀,临床医生和药师应该帮助患者从心血管获益方面出发,及时处理出现的不良反应并及时决定换药或是伺机重启他汀类药物继续治疗。

在瑞舒伐他汀所致ADR/AE中有1例报道为肾功能异常。而在一项综合了47个临床实验,有128601名参与者数据的meta分析中,与安慰剂组相比,他汀治疗轻微减缓了估计肾小球滤过率每年下降的速度($0.41\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{ m}^{-2}$),他汀类药物总体或单个他汀类药物(包括瑞舒伐他汀)对肾功能衰竭无不良影响^[18]。暂时没有证据表明他汀类药物会导致患者肾功能恶化^[19],除非出现了横纹肌溶解。本研究分析这例怀疑瑞舒伐他汀引起的肾功能异常的病例中,患者有同时服用ARB(血管紧张素受体拮抗剂),出现的肾功能衰竭不排除与此相关。

阿托伐他汀和瑞舒伐他汀所致ADR/AE类型大部分为一般的类型,相对轻微,且他汀类药物的不良反应几乎可以通过停止治疗而逆转,结局转归绝大部分为治愈和好转,未出现严重死亡病例。总体来说,他汀类药物的总体耐受性良好,只要临床医生、药师、患者一起密切监测用药过程中是否出现不良反应和及时处理,避免严重ADR/AE的发生才能使他汀类药物防控ASCVD,降低心肌梗死、脑卒中和冠心病等心血管风险的作用发挥到极致。

本文数据来自上市后被动监测,由于各上报单位对ADR/AE监测工作的认知和重视程度不一,数据存在较多缺陷,例如缺乏被研究人群的总体用药量数据,无法估算发生率;存在漏报等情况,可能导致结果偏移,可采用主动监测数据进一步分析纠正。

参考文献

- [1] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: A report from the American heart association [R]. *Circulation*, 2017, 135 (10): e146–e603.
- [2] LaRosa J C, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1990, 81 (5): 1721–1733.
- [3] Levine G N, Keaney J F, Vita J A. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332 (8): 512–521.
- [4] Steinberg Daniel. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47: 1339–1351.
- [5] Catapano A L, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999–3058.
- [6] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (25 Pt B): 2889–2934.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国循环杂志, 2016, 31 (10): 937–953.
- [8] 国家食品药品监督管理总局药品评价中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2013-04-26) [2019-10-08]. <http://www.cdr-adr.org/cal/was5/wed/search>.
- [9] Jacobson Terry A, Ito Matthew K, Maki Kevin C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9: 129–169.
- [10] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3: 243–252.
- [11] Baigent C, Keech A, Kearney P M, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366: 1267–1278.
- [12] Delahoy Philippa J, Magliano Dianna J, Webb Kate, et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2009, 31: 236–244.
- [13] Link E, Parish S, Armitage J, et al. for the SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 789–799.
- [14] Newman Connie B, Preiss David, Tobert Jonathan A et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American heart association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (2): e38–e81.
- [15] 可定中国说明书 (2017).
- [16] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, et al, for the JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195–2207.
- [17] Fischer V, Johanson L, Heitz F, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27: 410–416.
- [18] Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67: 881–892.
- [19] Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: is the duration of therapy important? [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (6): 5437–5447.

(收稿日期: 2021-05-01)