

# 《他汀不耐受的临床诊断与处理中国专家共识》解读： 一部有助于管好中国人群血脂的“导航仪”

李建军<sup>1</sup>

**[摘要]** 业已证实,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生的致病性危险因素,他汀类药物的临床应用开启了ASCVD病因学治疗的新时代。同时,他汀类药物也是国内外众多指南一致推荐的血脂管理及防治ASCVD的基石性药物。然而,他汀类药物不耐受现象(简称他汀不耐受)临床上并非少见,真实世界临床实践中的诊断与处理也存在困惑与误区。据此,国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会组织国内相关专家,起草发布了《他汀不耐受的临床诊断与处理中国专家共识》,旨在提高他汀不耐受的基本认知和ASCVD的防治水平。本文就此共识的核心要点作一解读,以飨读者。

**[关键词]** 他汀不耐受;动脉粥样硬化性心血管疾病;高脂血症;专家共识

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2024.09.001

**[中图分类号]** R54 **[文献标志码]** C

## Interpretation of Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Management Strategy of Patients with Statin Intolerance: A guiding file for lipid management in Chinese population

LI Jianjun

(Cardiometabolic Center, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Science, Fuwai Hospital, Beijing, 100037, China)

Corresponding author: LI Jianjun, E-mail: lijianjun938@126.com

**Abstract** It is well-known that elevated low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) is a causal risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD), Statins are cornerstone drugs for the cause-based treatment of ASCVD, which has created a new era for ASCVD therapy. However, statin intolerance is not clinically uncommon, which there are several issue with confusion and misunderstandings. Hence, a file named Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Management Strategy of Patients With Statin Intolerance, like a navigator, has recently been published written by a team of experts from the Cardiovascular Metabolic Medicine Professional Committee, Expert Committee of the National Center for Cardiovascular Diseases aiming to enhance the standardized clinical application of statins and improve the prevention and clinical outcome. In this article, author briefly summarized the key points of above consensus in order to helping to comprehending the content of the consensus suggestions.

**Key words** statin intolerance; atherosclerotic cardiovascular disease; hypercholesterolemia; expert consensus

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是人类健康与死亡的第1杀手。胆固醇代谢异常,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高是ASCVD发生的致病性危险因素<sup>[1]</sup>。因此,有别于其他治疗,降LDL-C治疗被称之为ASCVD的病因学治疗<sup>[2]</sup>。二十世纪八十年代末问世的他汀类药物的临床应用,开启了真正意义上的ASCVD病因学治疗的新时代。

他汀类药物相关的大量临床随机对照研究提示,他汀用于ASCVD一级预防和二级预防均具有降低ASCVD发病率与减少心血管事件发生的临床价值,是国内外众多指南一致推荐的血脂管理及防治ASCVD的有效药物<sup>[3-4]</sup>。即便在新的降胆固

醇药物不断问世的今天,夯实他汀类药物基石作用的大型临床随机对照研究仍在不断深入<sup>[5]</sup>。同时,他汀作为分子结构和作用靶点十分清晰的化学药物,也存在一定的不良反应,尤其是在当今新型降脂药物逐步进入临床的背景下,他汀类不耐受现象(简称他汀不耐受)也再度引发关注。真实世界的中国临床实践中,他汀不耐受的诊断与处理存在一定的精准性把控问题。基于此背景,国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会组织国内相关领域的专家制定了《他汀不耐受的临床诊断与处理中国专家共识》(以下简称他汀不耐受专家共识),并同步在国内外期刊发表<sup>[6-7]</sup>,旨在结合中国人群的数据,全面系统为他汀不耐受的临床诊断与处理提供真实世界临床实践的指导性文件。

首先,他汀不耐受专家共识全面回顾了中国人人群他汀类药物的安全性数据,尤其是中国人人群随机

<sup>1</sup>国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院心血管代谢中心(北京,100037)

通信作者:李建军,E-mail:lijianjun938@126.com

对照研究中的安全性数据。众所周知,他汀类药物的整体安全性是良好的,但其耐受性存在种族差异,更缺乏中国人群相关数据的详细分析,他汀不耐受专家共识弥补了此方面的不足。总体上,中国人人群中他汀类药物相关不良反应发生率为7.46%,肝脏和肌肉症状发生率均低于1.5%<sup>[3]</sup>。有研究显示,华裔与非华裔之间他汀类药物的不良反应发生率并无显著差异<sup>[6]</sup>。

其次,他汀不耐受专家共识对他汀不耐受的发现与定义进行了历史回顾,展示了全球多个学术团体对他汀不耐受的诊断标准与处理的专家建议、共识与指南,尤其对其定义的差异性进行了分析,起到了概括、总结与对比分析的作用,有助于宏观了解他汀不耐受的全球研究现状,是迄今为止全球范围内内容最全面、最系统的关于他汀不耐受的综合性专家共识。事实上,有关他汀不耐受的正式文件诞生于2014年的美国国家脂质协会他汀不耐受小组。该团队首次定义了他汀不耐受的基本概念,即有适当科学证据证明与他汀类药物治疗相关的临床或实验室不良经历,表现为疼痛、损伤或风险,并且停药或减量经证实是合理的<sup>[8]</sup>。随后,中国台湾、日本、加拿大等地区和国家分别发表了本地的他汀不耐受专家共识,这些共识之间的最大区别在于他汀不耐受的诊断标准存在较大的差异<sup>[9-11]</sup>。

业已证实,他汀不耐受分为部分不耐受与完全不耐受,前者是指不能耐受某些他汀类药物的某些剂量,后者是指不能耐受任何种类、任何剂量的他汀类药物。此种分类有助于临床正确处理他汀不耐受个体,尽可能保留患者服用他汀的可能性。他汀不耐受专家共识基于既往中国学者建议,明确了中国人人群他汀不耐受的定義、分类与诊断标准和处理建议<sup>[12]</sup>。其定义是指患者服用他汀类药物后出现1种或多种他汀类药物相关不良反应,减量或停用他汀类药物可改善,重启后再次出现的临床现象。诊断标准必需同时满足以下4大要素:①临床表现:主观症状(如肌痛、无力)和(或)客观实验室检查如肝脏和肌肉标准物水平异常;②使用他汀类药物的种类和剂量:患者不能耐受大于2种他汀类药物,其中一种为最低每日剂量;③时间和因果关系:在开始使用他汀类药物或增加剂量后出现不良反应,停药后缓解,再次用药后重新出现;④排除其他可能原因:与其他疾病和药物相互作用相关的可能性较低。据笔者经验,真实世界的中国临床实践中,切实应用此诊断标准管理他汀不耐受现象者甚少。

关于他汀不耐受的处理,他汀不耐受专家共识充分结合中国人群的基本特点和数据,提出了具有中国特色的处理流程<sup>[6]</sup>。首先排除一些可能的主观感受、认知和反安慰剂效应的影响,核心精神是严格掌握诊断标准,尽可能保留他汀类药物的应用,如改为小剂量、天然他汀等,强调处理的标准化与个体化,区别应用他汀部分不耐受和完全不耐受的管理流程。治疗决策应由医务人员和患者共同决定,充分考虑患者的ASCVD风险、潜在成本、拟订方

案的获益、患者偏好等。小剂量他汀与胆固醇吸收抑制剂联合应用为最实用、最简单的处理方式<sup>[13]</sup>。

总之,笔者深信,真实世界的临床实践中,尽管有关他汀不耐受存在较多困惑,本专家共识酷似中国人人群管理血脂管理的“导航仪”,可提高人们对他汀不耐受的认知水平,规范他汀类药物的临床使用,对提高我国人群血脂达标率和我国ASCVD的防治水平起到积极作用。

致谢:感谢《他汀不耐受的临床诊断与处理中国专家共识》所有制定专家的积极参与和宝贵建议。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Li JJ, Liu HH, Li S. Landscape of cardiometabolic risk factors in Chinese population: An narrative review [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):113.
- [2] 李建军, 杨进刚. “融合”学说:胆固醇、炎症与动脉粥样硬化的新视野[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4):265-266.
- [3] Yang C, Wu YJ, Qian J, et al. Landscape of statin as a cornerstone in atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(12):373.
- [4] Li JJ, Zhao SP, Zhao D, et al. 2023 Chinese guidelines for lipid management [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1190934.
- [5] Kim BK, Hong SJ, Lee YZ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10349):380-390.
- [6] 国家心血管病专家委员会心血管代谢医学专业委员会. 他汀不耐受的临床诊断与处理中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(2):105-115.
- [7] Li JJ, Duo KF, Zhou ZG, et al. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and management of statin intolerance [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(5):954-964.
- [8] Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A, et al. NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(4):361-375.
- [9] Chien SC, Chen PS, Huang YH, et al. 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(10):1385-1392.
- [10] Kajinami K, Tsukamoto K, Koba S, et al. Statin intolerance clinical guide 2018 [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(4):375-396.
- [11] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group update (2016) [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7 Suppl):S35-65.
- [12] Li JJ, Liu HH, Wu NQ, et al. Statin intolerance: an updated, narrative review mainly focusing on muscle adverse effects [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9):837-851.
- [13] Liu J, Luo SH, Qing P, et al. Comparative study of high-dose Xuezhikang and low-dose Xuezhikang plus Ezetimibe on pro-and anti-inflammatory markers [J]. *Clin Lipidol*, 2013, 8(1):151-157.

(收稿日期:2024-05-07)