

中图分类号: R95; R972⁺.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0117-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.025



他汀类药物相关肌肉症状反安慰剂效应系统评价*

刘雪莹^{1,2}, 刘碧晴³, 程红勤², 李晓丹², 董宪喆², 张 兰^{1,2,Δ}

(1. 遵义医科大学药学院, 贵州 遵义 563000; 2. 首都医科大学宣武医院, 北京 100053; 3. 首都儿科研究所附属儿童医院, 北京 100020)

摘要:目的 系统评价他汀类药物相关肌肉症状(SAMS)的反安慰剂效应,为临床用药决策提供循证参考。方法 采用计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据库中自建库起至2023年8月1日有关SAMS的文献,纳入比较了在盲法和非盲法阶段他汀类药物干预时肌肉相关不良事件的发生频率或强度差异、既往报告他汀类药物不耐受患者再激发试验基线期和盲法期的肌肉症状差异、在盲法阶段他汀类药物干预组和安慰剂对照组的肌肉症状不良事件发生频率或强度差异的随机对照试验(RCT)或单病例随机对照试验(N-of-1试验)。采用Cochrane偏倚风险评估工具RoB 2对纳入文献进行质量评价。根据各研究间的异质性选择对数据进行定量分析或定性描述,估算反安慰剂效应值。结果 共检索到1229篇相关文献,最终纳入8项研究,其方法设计、结局指标和结果报告均存在异质性,故仅对结果进行定性描述。在他汀类药物治疗期间,约有38.00%~77.78%报告的SAMS或药物不耐受情况受到了反安慰剂效应的影响;SAMSON试验中反安慰剂比率为90%。结论 正确识别和管理SAMS及其导致的药物不耐受现象,警惕反安慰剂效应对临床治疗决策的干扰,有利于提高患者降脂治疗的长期依从性,降低患者主要心血管不良事件的发生率及死亡率。

关键词:他汀类药物;不良事件;肌肉症状;反安慰剂效应;系统评价

Nocebo / Drucebo Effect of Statin - Associated Muscle Symptoms: A Systematic Review

LIU Xueying^{1,2}, LIU Biqing³, CHENG Hongqin², LI Xiaodan², DONG Xianzhe², ZHANG Lan^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, China 563000; 2. Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, China 100053; 3. Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To evaluate the nocebo / drucebo effect of statin - associated muscle symptoms (SAMS), and to provide evidence - based reference for clinical medication decision - making. **Methods** Literature related to SAMS in PubMed, Embase, CNKI, and WanFang databases was searched from the inception to August 1, 2023, and the randomized controlled trials (RCTs) or N - of - 1 trials of comparing the incidence or intensity differences of muscle - related adverse events (AEs) during the blinded and open - lable period of a statin intervention, comparing the difference of muscle symptoms during the baseline and the blinded phase of rechallenge trials in patients with previous statin intolerance, or comparing the incidence or intensity differences of muscle - related AEs between statin intervention and placebo during the blinded phase were included. The Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) tool was used to evaluate the quality of RCTs. The methods of data processing (quantitative analysis or qualitative description) were selected according to the heterogeneity among studies, and the nocebo / drucebo effect value was estimated. **Results** A total of 1 229 relevant studies were searched and ultimately eight studies were included. Due to heterogeneity in the methodology design, outcome indicators, and outcome reports of the eight studies, only qualitative descriptions of the results were provided. Approximately 38.00% to 77.78% of reported SAMS or drug intolerance during statin therapy were affected by nocebo / drucebo effect, and the nocebo / drucebo ratio in the SAMSON trial was 90%. **Conclusion** Proper identification and management of SAMS and drug intolerance during statin therapy, as well as vigilance against nocebo / drucebo effect on making clinical decisions, will help to improve patients' long - term compliance with lipid - lowering therapy and reduce the incidence of major adverse cardiovascular events and mortality.

Key words: statins; adverse events; muscle symptoms; nocebo / drucebo effect; systematic review

*基金项目:北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划[DFL20190803]。

第一作者:刘雪莹,女,硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)lxlyxy2050@163.com。

Δ通信作者:张兰,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学、临床药理学,(电子信箱)xwzhanglan@126.com。

after Failure of Standard Multimodal Therapy: An Open Label Phase II Clinical Trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(7): e542 - e550.
[29] ITALIANO A, MIR O, MATHOULIN - PELISSIER S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single - arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncology*, 2020, 21(3): 446 - 455.
[30] SLEIJFER S, RAY - COQUARD I, PAPA Z, et al. Pazo-

panib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer - soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(19): 3126 - 3132.

(收稿日期:2023-11-30;修回日期:2024-06-24)

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是导致全球高死亡率的主要原因之一^[1]。血脂异常特别是血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是导致ASCVD发生、发展的重要危险因素^[2]。血脂管理相关指南推荐将LDL-C作为首要干预靶点,积极有效地控制LDL-C水平可显著降低主要心血管不良事件(MACE)的发生率^[3-5]。他汀类药物是治疗血脂异常的基石,可通过抑制胆固醇生物合成的限速酶降低血清LDL-C水平,并可明显减少MACE的发生^[6-7]。但仅20%的高危患者在用药5年后仍坚持用药,50%的患者在用药6个月后停药,这将导致更高的心血管疾病风险^[8-10]。他汀类药物通常安全性良好,仅极少数患者会发生严重药品不良反应(ADR)^[11],治疗期间出现的他汀类药物相关肌肉症状(SAMS)最常见,部分患者因无法耐受而停药^[12]。基于登记报告和观察性研究的他汀类药物不耐受率(11%~29%)普遍高于随机对照试验(RCT)不耐受率(1%~5%),且RCT中他汀类药物组与安慰剂对照组的不耐受率通常相当^[13]。有研究发现,他汀类药物的不耐受可能与患者的负面预期相关,即反安慰剂效应^[14],通常表现为患者自我报告的主观不良事件(AE)如疼痛,其诱因可能与药物本身的药理作用无关^[15]。欧洲心脏病学会(ESC)心血管药物治疗工作组曾指出,肌肉疼痛(简称肌痛)和他汀类药物用药间的“真实”相关性(即因果)非常罕见(1%),这种不耐受可能是一种主观现象^[16]。本研究中检索了数据库中SAMS相关文献并进行系统评价,为临床识别和管理SAMS、制订血脂异常治疗策略提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

采用计算机检索PubMed、Embase、中国知网、万方数据库中SAMS相关文献,检索时限为自建库起至2023年8月1日。英文检索词为“atorvastatin”“rosuvastatin”“simvastatin”“pitavastatin”“statin”“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”“blinded”“masked”“placebo”“nocebo”“muscle”“myopathy”“myalgia”“statins-associated muscle symptoms”“SAMS”“statin-related/associated side/adverse effects”,中文检索词为“阿托伐他汀”“瑞舒伐他汀”“辛伐他汀”“匹伐他汀”“他汀类”“羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂”“盲法”“安慰剂”“反安慰剂”“肌肉”“肌痛”“肌病”“他汀类药物相关肌肉症状”“他汀类药物相关不良反应”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:比较了在盲法和非盲法(开放标签)阶段他汀类药物干预期间报告的肌肉相关AE的发生频率或强度差异;既往报告他汀类药物不耐受患者再激发试验基线期和盲法期的肌肉症状差异;在盲法阶段

他汀类药物干预组和安慰剂对照组的肌肉相关AE发生频率或强度差异的RCT或单病例随机对照试验(N-of-1试验)。

排除标准:病例报告;综述;重复发表;无法获得全文;非中、英文。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入和排除标准独立筛选文献,经交叉核对后共同决定是否纳入,如遇分歧则与第三名研究者讨论解决。提取纳入文献的第一作者和发表年份、研究名称和类型、样本量、观察时间、研究对象、干预和对照措施、结局指标。

1.4 文献质量评价与偏倚风险评估

采用Cochrane偏倚风险评估工具RoB 2(2019修订版)对纳入研究进行质量评价,包括随机化过程产生的偏倚,由偏离既定干预措施导致的偏倚,由缺失结局数据导致的偏倚,结局测量中的偏倚,由报告结果选择性导致的偏倚。每项评估标准均包括3种判定方式,即“低风险”“一些担忧”“高风险”。评估过程由2名研究者独立进行,交叉核对评估结果,如遇分歧则与第三名研究者讨论决定。

1.5 数据处理

根据最终纳入研究间是否存在异质性选择对数据进行定量分析或定性描述。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献1 229篇。剔除重复文献,并通过阅读文献标题和摘要初筛获得文献39篇,进一步筛选,最终获得文献8篇。文献筛选流程见图1。

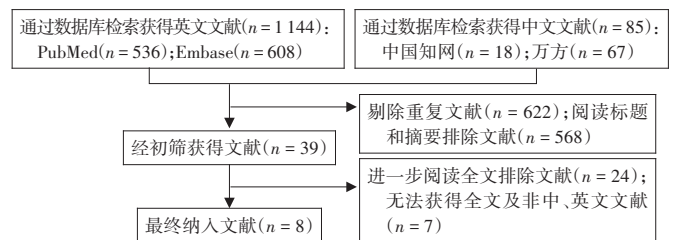


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flowchart of literature screening

2.2 纳入研究基本特征

详见表1。

2.3 文献质量评价结果

纳入的8项研究^[14,17-23]中,仅1项研究^[17]在随机化过程存在较高偏倚风险,其他4项评估标准的判定结果均为低风险,整体偏倚风险判定结果为“存在一些担忧”;其余7项研究^[14,18-23]在随机化过程、偏离既定干预措施、缺失结局数据、结局测量及报告结果选择性显示偏倚风险均较低,整体偏倚风险判定结果均为“低风险”。

表1 纳入研究基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	研究名称	研究类型	样本量(例)	观察时间	研究对象	干预措施	对照措施	结局指标
JOY 2014 ^[17]		单病例随机对照试验(N-of-1试验,随机、双盲、交叉试验)	8	33周,包含3个周期,每个周期有2个干预阶段(各3周),中间间隔3周洗脱期,相邻周期以3周洗脱期间隔;试验结束后中位随访时间为10个月	年龄≥18岁,既往有他汀类药物相关肌痛,伴或不伴肌酸激酶(CK)水平轻度升高的患者	他汀类药物	安慰剂	肌痛视觉模拟量表(VAS)评分;恢复他汀类药物治疗
TAYLOR 2015 ^[18]		随机、双盲、交叉试验(他汀类药物相关肌痛确认期)	120	24周,包含第1个8周干预+4周洗脱,再交叉干预(第2个8周干预+4周洗脱)	年龄≥18岁,既往有他汀类药物相关肌痛的患者	辛伐他汀20 mg/d	安慰剂	他汀类药物肌痛发生率
MORIARTY 2015 ^[19]	ODYSSEY ALTERNATIVE	随机、双盲、双模拟、活性药对照、平行组研究,包括安慰剂导入期(单盲)和他汀类药物再激发试验期	361	4周安慰剂导入+24周阿托伐他汀再激发	年龄≥18岁,中、心血管风险且因肌肉症状导致他汀类药物不耐受(无法耐受≥2种他汀类药物,包括1种最低批准起始剂量的他汀类药物)的患者	阿托伐他汀20 mg/d	安慰剂	骨骼肌相关不良事件(AE)的发生率和停药率
NISSEN 2016 ^[20]	GAUSS-3	两阶段随机临床试验,包括A期(双盲、安慰剂对照的交叉试验)和B期(双盲、随机试验)	491	A期:第1个10周干预+2周洗脱,再交叉干预(第2个10周干预) B期:24周	年龄18~80岁,LDL-C水平未控制且对≥2种他汀类药物不耐受的患者	A期:阿托伐他汀20 mg/d B期:依洛尤单抗420 mg/月或依折麦布10 mg/d	A期:安慰剂 B期:安慰剂	肌肉相关AE的发生率
GUPTA 2017 ^[14]	ASCOT-LLA	随机、双盲、安慰剂对照试验和非随机、非盲扩展试验	随机盲法期:10 180; 非随机非盲期:9 899	随机盲法期:中位随访时间3.3年[IQR(2.7,3.7)];非随机非盲期:中位随访时间2.3年[IQR(2.2~2.4)]	年龄40~79岁且有≥3个心血管疾病危险因素的患者	阿托伐他汀10 mg/d	随机盲法期:安慰剂 非随机非盲法期:未服药	肌肉相关AE的年发生率
HERRETT 2021 ^[21]	StatinWISE	系列N-of-1试验(随机、双盲、安慰剂对照试验)	151	1年,包含6个阶段,每个阶段2个月;并在最后1个阶段结束后随访3个月	过去3年内因肌肉症状停用或正考虑停用他汀类药物的患者	阿托伐他汀20 mg/d	安慰剂	肌痛VAS评分;重新开始或打算重新开始他汀类药物治疗
HOWARD 2021 ^[22]	SAMSON	系列N-of-1试验(多重交叉、三臂、双盲、安慰剂对照试验)	60	12个月,包含4个月的阿托伐他汀+4个月的安慰剂+4个月的空白治疗;并在试验结束后随访6个月	因无法耐受的副作用而放弃且无意重新使用他汀类药物的患者	阿托伐他汀20 mg/d	安慰剂;空白治疗	反安慰剂比率
KRISTIANSEN 2021 ^[23]	MUSE	系列N-of-1试验(多中心、随机、双盲、安慰剂对照、两阶段交叉试验)	77	15周,包含第1个7周干预+1周洗脱,再交叉干预(第2个7周干预)	具有自我感知的他汀类药物相关肌肉症状的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者	阿托伐他汀40 mg/d	安慰剂	肌痛VAS评分;肌肉症状发生率;确认SAMS的比例

注:IQR为四分位数间距;*指阿托伐他汀治疗期间个体平均肌痛VAS评分比安慰剂高25%,绝对差异≥1 cm。

Note:IQR refers to the interquartile range;* refers to confirmed SAMS, defined as a 25% higher individual mean VAS - score during the treatment period on atorvastatin vs. placebo, and ≥ 1 cm absolute difference.

2.4 纳入研究概况

纳入各项研究间在方法设计、结局指标、结果报告等方面均存在异质性,故采用定性描述的方法对纳入8项研究进行结果汇总和分析。

JOY等^[17]对既往有他汀类药物相关肌痛症状,即开放标签条件下在治疗3周内出现肌痛且肌酸激酶(CK)水平无显著升高的患者进行了小规模随机、双盲、安慰剂对照的多重交叉N-of-1试验,比较了他汀类

药物再激发和安慰剂对有他汀类药物相关肌痛史患者的影响,结局指标以患者记录的肌痛视觉模拟量表(VAS)评分表示。结果显示,在盲法条件下,每位参与者的他汀类药物干预和安慰剂干预间的肌痛VAS评分均无显著差异;试验结束后的随访期内,5例患者恢复了他汀类药物治疗。

TAYLOR等^[18]探讨了补充辅酶Q10对确定有他汀类药物相关肌痛患者在肌痛等方面的影响,并通过一

项随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验,对既往在他汀类药物治疗期间出现过肌痛的120例患者进行确认。在确认期的盲法条件下,35.8%的患者在服用辛伐他汀时出现肌痛,而服用安慰剂时未出现肌痛,故将此情况定义为真正的或确认的SAMS。17.5%的患者在服用辛伐他汀或安慰剂时均未出现任何症状;29.2%的患者在服用安慰剂时出现疼痛,而服用辛伐他汀时未出现疼痛;17.5%的患者在服用辛伐他汀和安慰剂时均出现了疼痛。

ODYSSEY ALTERNATIVE 试验^[19]是一项随机、双盲、双模拟、活性药对照、平行组研究,目的是在因肌肉症状导致他汀类药物不耐受的高胆固醇血症患者中比较2种非他汀类药物和阿托伐他汀的有效性和安全性。为确认不耐受,研究者设计了一个单盲安慰剂导入期,以排除在未使用他汀类药物的情况下出现肌肉症状的患者。在盲法阶段,有23例患者出现了至少1种骨骼肌相关AE;在非盲法阶段,当患者知晓其未使用他汀类药物时,骨骼肌相关AE的发生率显著低于双盲期(24.2%比32.5%),因其导致的停药率亦如此(2.1%比15.9%)。

GAUSS-3 试验^[20]是在经他汀类药物再激发试验证实确认有肌肉症状的患者中比较了2种非他汀类药物的调脂效果和安全性,该试验有2个阶段。其中,一阶段(A期)为随机、双盲、安慰剂对照、交叉比较的阿托伐他汀再激发试验,以识别仅在服用阿托伐他汀而非安慰剂时出现SAMS的患者。试验结果显示,有209例(42.6%)患者在服用阿托伐他汀时出现SAMS,而服用安慰剂时未出现;有130例(26.5%)患者在服用安慰剂时出现了无法耐受的肌肉症状,而服用阿托伐他汀时未出现。另有48例(9.8%)患者在这2个阶段均报告有肌肉症状,有85例(17.3%)患者在这2个阶段均未出现肌肉症状。

ASCOT-LLA 试验^[14]包含了随机、双盲、安慰剂对照期和非随机、非盲扩展期2个阶段,纳入了年龄40~79岁且具有3种及以上心血管疾病危险因素的患者。在盲法期,患者被随机分配接受阿托伐他汀10 mg/d或匹配的安慰剂治疗;在非盲扩展期,部分患者继续接受阿托伐他汀10 mg/d非盲治疗,同时记录在此期间发生的AE。在双盲阶段,阿托伐他汀组和安慰剂对照组报告的肌肉相关AE发生率无显著差异[HR = 1.03, 95%CI(0.88, 1.21), P = 0.72];但在非盲期,服用阿托伐他汀的患者报告了更多的肌肉相关AE[HR = 1.41, 95%CI(1.10, 1.79), P = 0.006]。

StatinWISE 试验^[21]是一项基于网络调查的一系列随机、双盲、安慰剂对照的N-of-1试验,包含了6个2个月的双盲治疗期,每个治疗期均包括随机分配的阿托伐

他汀20 mg/d和匹配的安慰剂干预阶段,目的是在既往服用他汀类药物期间出现过肌肉症状(因肌肉症状正考虑停用或在过去3年内已停用他汀类药物)的患者中确认他汀类药物对肌肉症状的影响,主要结局是患者自我报告的肌痛VAS评分,次要结局之一为最后1个治疗期结束3个月后患者恢复用药的情况。总体而言,他汀类药物和安慰剂治疗期间的平均肌痛VAS评分无显著差异[MD = -0.11, 95%CI(-0.36, 0.14), P = 0.40]。其中,有9%的患者在他汀类药物治疗期间因无法耐受肌肉症状而退出,有6.5%的患者在安慰剂期退出;有近三分之二的患者表示已经或打算重新开始接受他汀类药物治疗。

SAMSON 试验^[22]是一项系列N-of-1试验,采用多重交叉、三臂、双盲、安慰剂对照设计,目的是比较临床放弃他汀类药物治疗且无意恢复的患者对他汀类药物、安慰剂和空白治疗3种干预措施的每日肌痛VAS评分,主要终点为反安慰剂比率。结果显示,他汀类药物干预月份[16.3, 95%CI(13.0, 19.6), P < 0.001]和安慰剂干预月份[15.4, 95%CI(12.1, 18.7), P < 0.001]的平均肌痛VAS评分均显著高于空药瓶月份[8.0, 95%CI(4.7, 11.3)],且他汀类药物与安慰剂间无显著差异(P = 0.388)。安慰剂干预月份的症状比空白治疗月份更严重,症状强度与他汀类药物月份相似。最终得到反安慰剂比率为0.90。同时,他汀类药物使用月份中因无法耐受的提前停药频率并未显著高于安慰剂使用月份[21.6%比17.2%, OR = 1.48, 95%CI(0.85, 2.62), P = 0.173]。试验结束后,有30例(50%)患者重新开始使用他汀类药物。

MUSE 试验^[23]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、两阶段交叉的系列N-of-1试验,目的是评估阿托伐他汀对有自我感知SAMS的冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者肌肉症状强度的影响,主要结局为治疗期间个体肌肉症状强度差异,以每个治疗阶段最后3周的平均肌痛VAS评分进行比较。结果表明,高强度阿托伐他汀(40 mg/d)再激发不会影响既往有自我感知SAMS的冠心病患者的肌肉症状强度,平均肌痛VAS评分差(他汀类药物-安慰剂)为0.31[95%CI(-0.24, 0.86)]。有12例(17%)患者在安慰剂阶段报告的肌肉症状多于阿托伐他汀;有39例(55%)患者在阿托伐他汀阶段的肌肉症状强度与安慰剂阶段无差异,平均肌痛VAS评分差为0.07[95%CI(-0.14, 0.28)]。仅20例(28%)患者在阿托伐他汀阶段的肌肉症状多于安慰剂。

2.5 反安慰剂效应评估

根据国际脂质专家组(ILEP)关于反安慰剂效应的定义(在非盲法和盲法条件间相关症状的频率或强度的差异)^[24],确定了本研究中他汀类药物治疗的反安慰

剂效应定义,即在非盲法和盲法条件下报告出现SAMS/他汀类药物不耐受的频率或强度的差异,据此计算各研究的反安慰剂效应估计值。结果显示,在他汀类药物治疗期间,约有38.00%~77.78%报告的SAMS/药物不耐受情况受到了反安慰剂效应的影响。SAMSON试验^[22]中的反安慰剂比率(服用他汀类药物的症状强度与服用安慰剂的症状强度间的比率)为90%。上述研究的反安慰剂效应评估结果见表2。

表2 纳入研究反安慰剂效应评估结果

Tab. 2 Results of nocebo / drucebo effect assessment for included studies

纳入研究	SAMS / 他汀类药物不耐受		反安慰剂效应 估计值(%)
	非盲法条件	盲法条件	
JOY 2014 ^[17]	8(100.00%)	3(37.50%)	62.50
TAYLOR 2015 ^[18]	120(100.00%)	43(35.83%)	64.17
ODYSSEY ALTERNATIVE ^[19]	63(100.00%)	14(22.22%)	77.78
GAUSS-3 ^[20]	491(100.00%)	209(42.57%)	57.43
ASCOT-LLA ^[14]	HR=1.41, 95%CI(1.10, 1.79)	HR=1.03, 95%CI(0.88, 1.21)	38.00
StatinWISE ^[21]	151(100.00%)	34(22.52%)	77.48
SAMSON ^[22]			90.00*
MUSE ^[23]	77(100.00%)	20(25.97%)	74.03

注:*为SAMSON试验的结局指标(即反安慰剂比率)。

Note: * indicates outcome of the SAMSON trial (nocebo / drucebo ratio).

3 讨论

3.1 反安慰剂效应与他汀类药物不耐受

本研究中共纳入8项相关研究,对这些研究进行分析发现,在盲法条件下,SAMS的发生率和症状强度均与安慰剂无显著差异,还有部分患者在服用安慰剂时出现了肌肉症状,而在服用他汀类药物期间并未出现;非盲法条件下,SAMS的发生率较盲法条件下显著升高;在研究结束时/数月后的随访中发现,有一定数量的参与患者在研究结束后决定重新开始或已恢复他汀类药物治疗。提示他汀类药物在临床使用中(非盲法条件下)可能存在对SAMS过度报告的情况,此现象可用“反安慰剂效应”解释。具体来说,当患者已知其正在使用他汀类药物治疗时,就可能因既往不良用药体验或已知ADR而对治疗结局抱有负面、消极的预期,由此造成过度感知的ADR。依据本研究中反安慰剂效应定义估算得知,导致出现他汀类药物相关肌肉不适或停药的情况中,估计有38.00%~77.78%可归因于患者的负面预期,而非药物本身的药理学作用;其中,SAMSON试验中定义的反安慰剂比率更是高达90%。有研究显示,在每年接受他汀类药物治疗的患者中,实际由他汀类药物治疗引起的肌痛或其他肌肉相关症状并不常见^[25],本研究结果也佐证了这一观点。

由于常规诊疗固有的非盲属性,反安慰剂效应将无法避免,这就易造成对他汀类药物治疗期间的肌肉症状真正归因的误判,进而导致不必要的停药。已有研究表明,他汀类药物不耐受与心肌梗死复发和冠心病事件发生的风险增加相关^[26]。正确识别和判断由SAMS导致的他汀类药物不耐受对ASCVD(特别是高危)患者的治疗效果和心血管远期结局至关重要^[27],对临床医师也将是一项巨大挑战。近年来,ILEP、美国国家脂质协会(NLA)、欧洲动脉粥样硬化化学会(EAS)等权威学术团体和组织已对他汀类药物不耐受提出过定义,但均存在差异。2022年,ILEP提出了最新的统一定义^[28]: 1)无法耐受至少2种他汀类药物,其中1种为最低起始平均日剂量,另1种为任何剂量;2)与已证实的他汀类药物相关AE或生物标志物显著异常(CK水平升高)相关的不耐受;3)减少剂量或停药后症状或生物标志物改变、缓解或显著改善;4)排除了药物-药物相互作用、维生素D缺乏、甲状腺疾病、既往神经肌肉疾病等其他公认的诱发因素。一般认为,当满足上述4种定义时则最有可能是真正的他汀类药物不耐受。

3.2 他汀类药物不耐受的合理评估与临床实践

有研究发现,大多数既往出现过肌肉相关AE的患者仍能在一定程度上耐受他汀类药物治疗^[29]。临床发生此类误诊的情况并不罕见,对此,ILEP建议可在生物标志物未出现异常时采用他汀类药物相关肌肉症状临床指数(SAMS-CI)评估因使用他汀类药物而导致SAMS的可能性^[28]。SAMS-CI评分涉及如下4项因果关系判断标准^[30-31]: 1)肌肉症状的部位和类型。通常出现在大肌肉群(尤其是下肢近端)的对称性或广泛性疼痛相较出现在不对称性或较小独立区域的疼痛更可能与他汀类药物治疗存在因果关系,且临床症状一般表现为肌肉疼痛、压痛、痉挛或运动时肌肉无力,而关节或肌腱疼痛、肌肉刺痛、抽搐则提示与他汀类药物治疗无关。2)SAMS的出现时间。出现在开始治疗后4周内的症状更有可能归因于使用了他汀类药物,超过12周的大概率与其无关。3)停用他汀类药物后肌肉症状的改善时间。症状大多在停药后4周内有所改善,超过4周或无改善的则与其不相关。4)与开始他汀类药物再激发试验相关的类似肌肉症状复发的时间。在重新接受他汀类药物治疗后4周内再次出现的症状已被证实与其有关,超过12周或未复发的则与其不相关。当SAMS-CI评分为2~6分时,则提示肌肉症状不太可能由他汀类药物引起;7~8分时表示可能;9~11分时表示很可能。当肌肉症状的评分不超过6分且已排除其他诱因时,可用反安慰剂效应来解释。此外,美国心脏病学会(ACC)也开发了一款他汀类药物不耐受应用程序(<http://www.acc.org/StatinIntoleranceApp>),指导临床

医师在诊疗时对他汀类药物不耐受的可能性进行评估,帮助他们报告有肌肉症状的患者进行管理和治疗^[30]。上述2种工具操作简便,易于获取,结果较可靠,具有较高的参考价值,可帮助临床医师特别是临床经验相对不足的低年资医师在实践中快速、准确地做出合理的用药决策。

临床因患者感知的肌肉症状导致停药的现象较常见,有较大比例的不耐受和停药受到了反安慰剂效应影响。故建议临床医师在实践中应先确认肌肉症状是否由他汀类药物引起,并警惕、识别反安慰剂效应;在治疗开始前获取患者的CK基线参考值,以便后期综合评估;当发现患者的肌肉不适很大可能是因负面预期导致时,鼓励其接受现有治疗或尝试其他他汀类药物,对提高患者的长期治疗依从性十分必要^[32]。同时,向其说明坚持用药的潜在益处,这些症状虽令人不适,但很少发生危险,如患者不依从也可随时停药。

3.3 局限性

首先,纳入研究的方案设计不尽相同,存在异质性,最终报告结果无法采用定量的报告形式;其次,纳入文献类型多为N-of-1试验和RCT中不耐受人群的筛选阶段,故采用的Cochrane偏倚风险评估工具RoB 2仅能在一定程度上对研究质量进行评价。

参考文献

- [1] ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, et al. 2019 ACC / AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2019, 140(11): e596 - e646.
- [2] RUSCICA M, FERRI N, BANACH M, et al. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications[J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(17): 3288 - 3304.
- [3] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237 - 271.
- [4] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, et al. 2018 AHA / ACC / AACVPR / AAPA / ABC / ACPM / ADA / AGS / APhA / ASPC / NLA / PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2019, 139(25): e1082 - e1143.
- [5] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, et al. 2019 ESC / EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111 - 188.
- [6] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials[J]. Lancet, 2015, 385(9976): 1397 - 1405.
- [7] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. Lancet, 2019, 393(10170): 407 - 415.
- [8] TOTH PP, GRANOWITZ C, HULL M, et al. Long-term statin persistence is poor among high-risk patients with dyslipidemia: a real-world administrative claims analysis [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 175.
- [9] RODRIGUEZ F, MARON DJ, KNOWLES JW, et al. Association of Statin Adherence with Mortality in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(3): 206 - 213.
- [10] NIELSEN SF, NORDESTGAARD BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study[J]. Eur Heart J, 2016, 37(11): 908 - 916.
- [11] THOMPSON PD, PANZA G, ZALESKI A, et al. Statin-Associated Side Effects [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(20): 2395 - 2410.
- [12] WARD NC, WATTS GF, ECKEL RH. Statin Toxicity [J]. Circ Res, 2019, 124(2): 328 - 350.
- [13] SAXON DR, ECKEL RH. Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2016, 59(2): 153 - 164.
- [14] GUPTA A, THOMPSON D, WHITEHOUSE A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase [J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2473 - 2481.
- [15] 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.
- [16] DREXEL H, COATS AJS, SPOLETINI I, et al. An expert opinion paper on statin adherence and implementation of new lipid-lowering medications by the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy: Barriers to be overcome [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(2): 115 - 121.
- [17] JOY TR, MONJED A, ZOU GY, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(5): 301 - 310.
- [18] TAYLOR BA, LORSON L, WHITE CM, et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy [J]. Atherosclerosis, 2015, 238(2): 329 - 335.
- [19] MORIARTY PM, THOMPSON PD, CANNON CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial [J]. J Clin Lipidol, 2015,