

# 老年人他汀类药物治疗的安全性

黄樱硕 综述, 王翠英 审校

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心内科, 北京市 100050)

[关键词] 他汀类药物; 血脂异常; 心血管疾病

[摘要] 血脂异常是心血管疾病明确的危险因素, 尽管血脂异常在老年人群中的发生率很高, 但对老年人调脂治疗的副作用及安全性的顾虑一直存在。本文讨论了老年人血脂异常的特点、药代动力学和药效动力学的改变, 通过一系列的临床研究证据评价他汀类药物在老年人群肝脏、肌肉、肾脏、神经系统和肿瘤发生等方面的安全性。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

**Safety of Statin Therapy in the Elderly**

HUANG Ying-Shuo, and WANG Cui-Ying

(Department of Medicine, Health Care Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Statins; Dyslipidemia; Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] Dyslipidemia is a definite risk factor of cardiovascular disease (CVD). Despite the increased prevalence of dyslipidemia in the elderly, consideration about side effect and safety of lipid therapy persists in this group. We discuss characteristics of dyslipidemia, change of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly, and evaluate safety of statins on liver, muscle, kidney, nerve system and tumor in the elderly by the evidence of a series of clinical trials.

大量证据表明, 血脂异常是心肌梗死、脑卒中等致残、致死性动脉粥样硬化性疾病的危险因素<sup>[1]</sup>。有效控制血脂能带来巨大获益, 但很多关于调脂药物的大型随机双盲安慰剂对照的临床试验中, 老年人往往被排除在外。临床试验的证据不足、对调脂治疗获益的怀疑, 对副作用的担忧等因素, 都导致了调脂药物在老年人中应用不充分。

## 1 老年人血脂异常的特点

流行病学研究表明, 20 岁以后, 总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 水平随年龄增加而升高, 欧美国家报道女性于 60 岁左右达峰, 男性于 50 岁左右达峰, 国人达峰年龄较欧美国家推迟 10 年左右, 以后 TC 和 LDLC 随年龄增加逐渐降低; 在增龄过程中, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 水平相对稳定; 男性 LDLC 增加速度比女性快, 在 50 ~ 60 岁之后, 由于绝经后激素水平改变, 女性 LDLC 水平

明显上升并高于男性。与欧美国家相比, 我国老年人 TC、LDLC 和甘油三酯 (TG) 水平低于西方人群, 以轻中度增高为主<sup>[2]</sup>。

## 2 老年人药代动力学及药效动力学变化

增龄会引起药代动力学和药效动力学的改变, 但由于在药物疗效放大的同时存在吸收速度减慢<sup>[3]</sup>、吸收时间延长, 生物利用度几乎没有变化; 药代动力学依赖于机体构成、白蛋白浓度、肝脏代谢和药物消除, 这些因素都可能随着年龄而改变。老年人这些因素的变化可能引起血药浓度增加, 从而增加副作用风险。老年人由于增龄或合并其他疾病导致肾功能减退时更易出现副作用。因此推荐在老年人中尽量应用小剂量调脂药物使血脂达标。

此外, 老年人另一个重要问题是同时应用多种药物。据估计, 两种药物合用的患者中有 5.6% 会出现相互作用, 5 种药物合用时有 50% 出现相互作用。

用,而8种药物合用则100%出现相互作用<sup>[4]</sup>。在实践中避免药物相互作用是不可能的,但是应该通过考虑药代动力学和药效动力学尽量减少相互作用带来的不良影响。

### 3 调脂药物对不同器官系统的影响

#### 3.1 肝脏

肝功能异常是他汀类调脂药物使用中最常见的不良反应,很多药物及大部分脂溶性他汀(洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀)均经肝脏细胞色素P450(CYP450)的同工酶CYP3A4代谢,因此最常见的药物相互作用及他汀的肝毒性可能与共同代谢途径有关。而水溶性他汀(普伐他汀或瑞舒伐他汀)不经过细胞色素P450酶系统代谢,因此肝脏副作用相对较少。普伐他汀独立于P450酶系统代谢,洛伐他汀通过P450酶系统的另一种同工酶CYP2D9代谢,因此药物相互作用风险较低<sup>[1,5]</sup>。

在他汀类药物应用过程中,谷丙转氨酶(ALT)升高大于3倍正常上限的发生率约0.5%~2.0%,多发生在开始用药后的3个月内,呈剂量依赖性<sup>[6]</sup>。老年人使用常规剂量的他汀类药物治疗时,较少发生肝功能异常;在使用大剂量他汀类药物时,肝功能异常的发生率明显增高。

在默克全球不良事件数据库(WAES)<sup>[7]</sup>中,至1999年3月,已有17例急性肝衰竭和232例急性肝损伤,可能与使用洛伐他汀有关,据估计洛伐他汀发生肝衰竭的概率为百万分之二。另有研究推测,他汀相关肝衰竭的发生率约为每百万人年分之一<sup>[8]</sup>。他汀类药物导致急性肝功能衰竭的机制至今不明。有报道,他汀类药物能引起遗传易感个体发生自身免疫性肝损伤,但这种病例非常罕见。至今仅有需要肝移植患者应用他汀类药物导致肝衰竭的报道,但无因他汀类药物相关肝衰竭直接导致死亡的病例。现有的各种他汀类药物不良反应的数据库表明,任何他汀类药物都有导致肝衰竭的危险性,但这种概率均很低。

#### 3.2 肌肉

他汀类药物引起肌病的常见临床表现为肌痛、肌无力、跛行,严重者可导致横纹肌溶解<sup>[9]</sup>。临床研究中,接受他汀类药物治疗患者肌肉症状的发生率是1.5%~3.0%,老年人使用他汀类药物治疗后出现肌肉症状的发生率是0.8%~13.2%<sup>[10]</sup>。

据报道,在服用他汀类药物的人群中,血清肌酸

激酶(CK)>3倍正常值上限的发生率为3%~5%<sup>[11]</sup>。肌痛是指肌肉疼痛或无力,不伴CK升高,Hamilton-craig等<sup>[12]</sup>报告其发生率为0.1%~0.2%,通常发生在用药后8~52周。Newman等<sup>[13]</sup>报告在不同的他汀类药物治疗中,肌痛的发生率为1.9%~2.0%,与药物剂量无关。肌炎是指有肌痛等症状伴CK升高,常超过正常上限10倍以上,发生率为0.1%~0.5%。若出现肌炎后继续用药,则可能进展为肌溶解。肌溶解是指有肌肉症状伴CK明显升高(高于正常上限10倍以上)和肌酐升高,甚至急性肾衰竭,是他汀类药物的最严重并发症。据统计,每百万处方中引起致死性肌溶解症为0.15,多发生在病情复杂或服多种药物的患者<sup>[14]</sup>。约1/3的RML患者发生ARF,其中有5%~30%患者死亡<sup>[15]</sup>。

FDA对他汀类药物相关肌溶解(SARML)的报告<sup>[16]</sup>表明,1997年11月至2000年3月全球共报告SARML 871次,涉及601例,其中辛伐他汀215例(35.08%),西立伐他汀192例(31.9%),阿托伐他汀73例(12.2%),普伐他汀71例(11.8%),洛伐他汀40例(6.7%),氟伐他汀10例(1.7%)。但以上统计只是所报道病例的相对百分数,并未计入每种药物的处方量,故不能得出SARML的发生率。Staffa等<sup>[17]</sup>研究指出,不同他汀SARML的发生率,每100万张处方的死亡均<1例,临床试验表明上市的他汀类药物(辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)中单药治疗时严重肌病或致命性肌溶解的发生率无明显差异,如辛伐他汀和洛伐他汀严重肌病的发生率为0.08%,普伐他汀为0.09%。

单用他汀类、贝特类和烟酸类药物时肌病发生率一般均低于0.2%,联用时发生率明显升高<sup>[18-20]</sup>。洛伐他汀与吉非罗齐联用,肌病发生率达3%~5%<sup>[21]</sup>,与烟酸联用时达2%<sup>[22]</sup>。在洛伐他汀与吉非贝齐联用对照临床试验近600例中,CK升高超过正常值上限3倍以上而无肌肉症状的比例为1%,因肌肉不适退出治疗者占1%,且均不严重,未发现肌溶解或肌红蛋白尿<sup>[23]</sup>。

老年人,尤其是瘦小的女性患者,肝肾功能异常、多系统疾病并存、多种药物合用、围手术期患者容易发生他汀类药物相关的肌病。在老年人中他汀和吉非罗齐联合治疗会增加肌病副作用,如果需要与贝特类联合使用,可首选非诺贝特,因为非诺贝特与他汀类药物的分解代谢无相互作用,因此后者与他汀类药物联合调脂在老年人更为安全。而依折麦布和其他胆酸螯合剂与他汀类药物联合时均不增加

肌病的风险<sup>[24]</sup>。

在包含上万人的一系列药物临床试验,如 4S、LIPID、CARE、WOSCOPS 和 AFSCAP/TeXSCAP 试验都分析了他汀类药物治疗的安全性,证明他汀类药物在包括老年人的患者群中耐受性良好。在 HPS 研究<sup>[25]</sup>中,辛伐他汀治疗一年时发生肌病的风险为 0.01%。TNT 研究<sup>[26]</sup>分析了老年人应用他汀类药物的安全性。高剂量阿托伐他汀与低剂量相比副作用的发生率为 8.3% 比 5.2%。高剂量和低剂量阿托伐他汀组由于副作用退出者分别为 4.4% 和 2.2%,80 mg/d 组有 24 例(1.3%)出现转氨酶持续升高 3 倍以上,而 10 mg/d 组仅有 1 例(0.1%),所有患者均未出现肌酶升高 10 倍。在 PROSPER 研究<sup>[27]</sup>中普伐他汀耐受良好,仅有 1 例出现 CK 增加 3 倍,没有横纹肌溶解或肌酶升高 10 倍以上者。

### 3.3 肾脏

瑞舒伐他汀与蛋白尿(多为肾小管源性)风险增加有关,尤其是在使用较大剂量的情况下<sup>[28]</sup>。这种情况通常是暂时的,且与肾功能恶化无关。但美国药品食品医药管理局(FDA)批准该药最高剂量 40 mg/d 内是安全的。美国脂质学会他汀类药安全评估工作组于 2006 年 4 月发表关于他汀类药安全性报告中指出,在目前美国 FDA 批准使用的剂量范围内他汀类药不会引起肾损害,包括急性肾功能衰竭、肾功能不全、蛋白尿、血尿、肾小球损害或功能不全、慢性肾功能不全疾病。慢性肾脏病(CKD)不是他汀类药物的禁忌证,如果无横纹肌溶解的证据,不必中止他汀类药物治疗。他汀类药物治疗期间肾功能变化时,不必更换他汀种类。

近期,Vidt 等<sup>[29]</sup>报道从大量的临床数据中回顾性分析显示应用瑞舒伐他汀治疗 6~8 周后可以使基线 GFR 水平明显升高,即使在肾小球滤过率(GFR)<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、有蛋白尿、高血压和糖尿病的患者,也能观察到这一效果,并且升高 GFR 的作用独立于血脂水平下降。Tonolo 等<sup>[30]</sup>发现辛伐他汀减少尿白蛋白独立于 LDLC 水平的下降。13 项小的前瞻对照临床试验的荟萃分析显示他汀类药物可以明显减慢 GFR 的下降<sup>[31]</sup>,减少蛋白尿和减慢实验组进展至终末期肾病(ESRD)。一项 56 名 CKD 患者的前瞻、对照研究发现阿托伐他汀 10~40 mg/d 可以降低蛋白尿、保护肾功能<sup>[32]</sup>。近 700 人参与的大规模临床试验的事后分析提示,普伐他汀可以延缓严重肾功能不全患者的肾功能恶化<sup>[33]</sup>。在 Greek 阿托伐他汀和 GREACE 试验的亚组分析中发现他汀治疗可以阻止肾功能的下降并显

著改善肾功能<sup>[34]</sup>。瑞舒伐他汀大规模临床试验<sup>[35]</sup>的荟萃分析显示治疗组对比基线可以明显降低血清肌酐同时升高 GFR,提示瑞舒伐他汀可以阻止 CKD 患者的肾功能进展。

### 3.4 神经系统

3.4.1 周围神经病变 曾有研究认为他汀类药物可能引起周围神经病变<sup>[36]</sup>,RR 值为 3.7(95% CI 为 1.8~7.6)。但 HPS 研究报道周围神经病变的绝对风险很低[辛伐他汀为 11 例(0.1%),安慰剂为 8 例(0.1%)] ,在使用 40 mg/d 辛伐他汀 5 年的患者中,周围神经病变风险无显著增加<sup>[37]</sup>。美国脂质协会他汀安全工作组指出他汀类药物治疗患者发生外周神经病非常罕见。他汀并不会引起外周神经病,也不损害记忆或认知功能。

3.4.2 卒中 他汀类药物降脂是否增加卒中的发生也一度出现争论。SPARCL 研究<sup>[38]</sup>针对有卒中/一过性脑缺血(TIA)史但无冠心病史的患者群,随机接受阿托伐他汀 80 mg/d 或安慰剂治疗,以卒中为主要终点进行分析。结果显示,与安慰剂组相比,阿托伐他汀组主要终点即致死或非致死性卒中风险降低 16%,对于近期发生过缺血性卒中/TIA 而无冠心病史患者,阿托伐他汀 80 mg/d 强化降脂可显著降低其卒中再发风险,且不增加脑出血风险,获益远大于风险。这是一项具有里程碑意义的研究,为他汀类药物预防卒中复发提供了强有力证据,巩固了他汀类药物在缺血性卒中二级预防中的地位。

3.4.3 痴呆与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(AD)是老年痴呆中最常见的一种类型,目前关于他汀类药物对认知功能改善和治疗阿尔茨海默病的效果一直存在争议。英国一项 300 万名服用他汀类药物的人群的回顾性调查显示,服用他汀类药物的人群 AD 发病率比对照组降低 70%<sup>[39]</sup>。MIRAGE 研究<sup>[40]</sup>是一项大规模多中心随访长达 6 年的研究,在调整年龄、性别、种族、教育背景和心脏病、卒中、糖尿病、吸烟及 ApoE 基因型等影响因素后,发现他汀类药物治疗与 AD 发生率下降有关;而非他汀类药物的降胆固醇治疗没有显著降低 AD 发生率,据此研究者认为,他汀类药物能够降低 AD 发生风险。但最近的研究却得出不同结论。LEADe 研究<sup>[41]</sup>是一项随机双盲多中心的对照研究,评价了阿托伐他汀在 640 例轻中度 AD 患者(50~90 岁)中的作用,以阿尔茨海默评估量表的认知子量表和临床总体印象量表分别评价,随访 72 周时,同安慰剂相比,强化调脂(阿托伐他汀 80 mg/d)对改善认知功能并无明



显获益。Benito-León 等<sup>[42]</sup>专门针对社区老年人他汀类药物治疗对痴呆的影响进行评价。入选者均在 65 岁以上(平均 72 岁),治疗组 and 对照组分别为 137 例和 411 例,平均治疗 2 年,尽管单因素分析表示一些变量对痴呆有影响,但调整了年龄、性别、教育程度、抑郁、智力和药物等可能的影响因素后,治疗组与对照组在各项神经精神评估检测的结果无明显差异,提示他汀类药物对老年人的认知功能并无获益。

阿尔茨海默病协会血管性痴呆系统评价组对他汀类药物预防血管性及非血管性痴呆进行了系统回顾性的评价<sup>[43]</sup>。共入选了 6 项关于痴呆的研究,2 项关于血管性痴呆(其中一项同时研究了痴呆及血管性痴呆)的研究和 2 项荟萃分析。涵盖了美国和英国从 14430 例痴呆者筛选的 1372 例患者和从 4924 例血管性痴呆者筛选的 116 例患者。结果表明他汀类药物治疗与血管性痴呆并无相关性,在大部分队列研究和高质量研究中,他汀并未显示出获益。

目前,调脂治疗或他汀类药物不作为预防或治疗痴呆的推荐策略。

3.4.4 肿瘤 辛伐他汀与依折麦布治疗主动脉狭窄研究(SEAS)<sup>[44]</sup>结果显示,对于无症状的主动脉狭窄患者,辛伐他汀联合依折麦布不仅未能减少严重心血管事件的发生,反而导致癌症死亡风险增加。联合治疗组的癌症发生率和死亡率均高于对照组。2006 年发表的一项荟萃分析<sup>[45]</sup>汇总了 6 项氟伐他汀前瞻性对照研究,氟伐他汀与安慰剂相比可以减少肿瘤的发生。2007 年发表的一项荟萃分析<sup>[46]</sup>显示,肿瘤的发生与 LDLC 的降低显著相关,提示 LDLC 明显降低后,肿瘤的高发会部分抵消心血管事件减少的益处。同年发表的另一项荟萃分析<sup>[47]</sup>分别入选了包括 103573 人的 26 项随机试验和 826854 人的 12 项观察研究。结果表明他汀类药物与肿瘤发生无相关性,随访时间和他汀类药物类型(脂溶性及水溶性)与肿瘤发生之间无明显差异。2008 年 Alsheikh-Ali 等<sup>[48]</sup>对他汀类药物与肿瘤发生的荟萃分析显示,肿瘤发生与 LDLC 降低有关,尽管他汀类药物显著降低了 LDLC,但通过回归分析,他汀类药物并非肿瘤风险的影响因素。

总体来说,目前并没有足够的证据证实他汀类药物与增加肿瘤的发生有关。

4 总 结

血脂代谢异常的老年人是心血管事件发病和死

亡的高危人群,对其进行调脂治疗能够明显降低心血管和死亡风险,改善预后,具有重要意义。根据现有多个大型临床的研究数据和结果,他汀类药物在老年人中应用并无明确对肝脏、肾脏、周围神经病变、卒中等不良作用的证据;当与其他调脂药物合用时,可能增加肌病风险;他汀类药物对改善痴呆和认知功能无明确证据,并且无充分证据表明他汀类药物会增加老年人的肿瘤发生。总体而言,随着老年人调脂治疗研究地深入,已经证明老年人使用他汀类调脂药物是安全有效的;但是无论是血脂异常还是药代药效动力学,老年人均有其独特的特点,老年人的调脂治疗应在遵循一般原则的前提下,进行个体化治疗,建议对于有他汀类药物应用指征的老年人,应从小剂量开始,并充分考虑到药物相关的副作用,尽可能单药调脂,以避免药物相关肌病的发生,同时密切监测相关症状和生化指标,从而使调脂治疗的获益最大化。

[参考文献]

[1] Kowalski J, Barylski M, Banach M, et al. Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 48: 143-147.

[2] He J, Gu D, Reynolds K, et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China[J]. Circulation, 2004, 110: 405-411.

[3] Filippatos TD, Mikhailidis DP. Lipid-lowering drugs acting at the level of the gastrointestinal tract[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15 (5): 490-516.

[4] Pirmohamed M. Pharmacogenetics of idiosyncratic adverse drug reactions[J]. Handb Exp Pharmacol, 2010, (196): 477- 491.

[5] Sica DA, Gehr TW. Rhabdomyolysis and statin therapy: relevance to the elderly[J]. Am J Geriatr Cardiol, 2002, 11: 48-55.

[6] Argo CK, Loria P, Caldwell SH, et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither[J]? Hepatology, 2008, 48 (2): 662-669.

[7] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, et al. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. Am J Cardiol, 2006, 97 (8A): 77C-81C.

[8] Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins[J]. Semin Liver Dis, 2009, 29 (4): 412-422.

[9] Radcliffe KA, Campbell WW. Statin myopathy[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8 (1): 66-72.

[10] Tiwari A, Bansal V, Chugh A, et al. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation[J]. Expert Opin Drug Saf, 2006, 5 (5): 651-666.

[11] Omar MA, Wilson JP. Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Ann Pharmacother, 2001, 35 (9): 1 096-105.

[12] Hamilton-craig I. Statin-associated myopathy[J]. Med J Aust, 2001, 175 (9): 486-489.

- [13] Newman CB, Palmer G, Silbershatz H. et al. Safety of atorvastatin deried from analysis of 44 comp leted trial in 9, 416 patients[J]. Am J Carol, 2003, 92 (6) : 670-676.
- [14] Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 1996, 77: 864-866.
- [15] Singh D, Chander V, Chopra K. Rhabdomyolysis[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2005, 27 (1) : 39-48.
- [16] Omar MA, Wlson JP. FDA adverse event reports on Statin-associated rhabdomyolysis[J]. Ann Phamacother, 2002, 36 (2) : 288-295.
- [17] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis[J]. N Engl J Med, 2002, 346 (7) : 539- 540.
- [18] Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5 (9) : 507-518.
- [19] Franssen R, Vergeer M, Stroes ES. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11 (2) : 89-94.
- [20] Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials[J]. Am J Cardiol, 2008, 101 (11) : 1 606-613.
- [21] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80 (6) : 565-581.
- [22] Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy [J]. Am J Cardiol, 2007, 99 (6A) : 22C-31C.
- [23] Pasternack RC, Smith SC, Baireymerz CN, et al. ACC/AHA/ NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins[J]. Circulation, 2002, 106 (8) : 1 024-028.
- [24] Sica DA, Gehr TW. Rhabdomyolysis and statin therapy: relevance to the elderly[J]. Am J Geriatr Cardiol, 2002, 11 (1) : 48-55.
- [25] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo controlled study[J]. Lancet, 2002, 360: 7-22.
- [26] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352: 1 425-435.
- [27] Shepherd J, Blauw GL, Murphy MB, et al. PROSPER study group: Prospective study of pravastatin in elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2002, 360: 1 623-630.
- [28] Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease[J]. Cardiology, 2004, 102: 52-60.
- [29] Vidt DG, Harris S, McTaggart F, et al. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 1 602-606.
- [30] Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients[J]. Eur J Cli Invest, 2002, 30: 980-987.
- [31] Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. For the Lipids and Renal Disease Progression Meta-Analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis[J]. Kidney Int, 2001, 59: 260-269.
- [32] Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41: 565-570.
- [33] Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. The Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Trial Investigators. Effects of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 1 605-613.
- [34] Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidemia on renal function in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GRACE) study[J]. J Clin Pathol, 2004, 57: 728-734.
- [35] Alsheikh AA, Ambrose MS, Kuvin JT, et al. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice [J]. Circulation, 2005, 111: 3 051-057.
- [36] Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study [J]. Neurology, 2002, 58: 1 333-337.
- [37] Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions[J]. Lancet, 2004, 363: 757-767.
- [38] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2006, 355 (6) : 549-559.
- [39] Marx J. Alzheimer's disease, bad for the heart, bad for the mind [J]? Science, 2001, 294 (5542) : 508-509.
- [40] Green RC, McNagny SE, Jayakumar P, et al. MIRAGE Study Group. Statin use and the risk of Alzheimer's disease: the MIRAGE study[J]. Alzheimers Dement, 2006, 2 (2) : 96-103.
- [41] Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe[J]. Neurology, 2010, 74 (12) : 956-964.
- [42] Benito-León J, Louis ED, Vega S, et al. Statins and cognitive functioning in the elderly: A population-based study[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21 (1) : 95-102.
- [43] Muangpaisan W, Brayne C, Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia[J]. Geriatr Gerontol Int, 2010, 10 (2) : 199-208.
- [44] Loomba RS, Arora R. Statin therapy and aortic stenosis: A systematic review of the effects of statin therapy on aortic stenosis[J]. Am J Ther, 2010, 17 (4) : e110-114.
- [45] Stein EA, Corsini A, Gimpelewicz CR, et al. Fluvastatin treatment is not associated with an increased incidence of cancer[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60 (9) : 1 028-034.
- [46] Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50 (5) : 409-418.
- [47] Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cancer, 2007, 120 (4) : 833-843.
- [48] Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, et al. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52 (14) : 1 141-147.