

· 不良反应 ·

瑞舒伐他汀钙致肝功能损害不良反应分析

陈艳¹, 宋惠珠², 洪远^{2*} (1. 无锡卫生高等职业技术学校, 无锡 214000; 2. 南京医科大学附属无锡市人民医院, 无锡 214023)

摘要 目的: 分析瑞舒伐他汀钙致不良反应(ADR)的一般规律与特点, 为ADR监测及临床合理用药提供参考。方法: 对无锡市人民医院上报的瑞舒伐他汀钙所致肝损害ADR 9例进行分析。结果: 在瑞舒伐他汀钙引起的ADR中, 女性2例, 男性7例, 所发生的ADR均为肝酶升高、肝功能异常, 其中有1例同时发生横纹肌溶解。结论: 临床上应加强对瑞舒伐他汀钙应用的监测, 特别是用药期间肝、肾功能及肌酸激酶(CK)的监测, 正确进行用药安全评估, 以减少ADR的发生。

关键词: 瑞舒伐他汀钙; 不良反应; 横纹肌溶解; 肝功能异常; 肝酶升高

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)10-1224-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.10.023

Analysis of Adverse Reaction of Rosuvastatin Calcium-Induced Liver Dysfunction

Chen Yan¹, Song Huizhu², Hong Yuan^{2*} (1. Wuxi Higher Health Vocational Technology School, Wuxi 214000, China; 2. Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China)

Abstract Objective: To study the general pattern and characteristics of the liver damage induced by Rosuvastatin calcium in order to provide references for monitoring adverse drug reaction (ADR) and clinical rational drug use. **Methods:** Nine cases of ADR, i.e. liver damage induced by Rosuvastatin calcium reported by Wuxi People's Hospital were statistically analyzed. **Results:** Of the 9 cases of ADR induced by Rosuvastatin calcium, two occurred in females and seven in males. The clinical manifestations of ADR included elevated liver enzymes, abnormal liver function, as well as rhabdomyolysis in 1 case. **Conclusion:** Doctors and pharmacists should master the pattern and characteristics of ADRs, strengthen the monitoring of Rosuvastatin calcium, especially the monitoring of liver function, kidney function and creatine kinase (CK) level during medication so as to correctly assess the safety of medication and reduce the incidence of ADR.

Keywords: Rosuvastatin calcium; adverse drug reaction; rhabdomyolysis; abnormal liver function; elevated liver enzymes

瑞舒伐他汀钙为羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 抑制内源性胆固醇的合成, 属于他汀类药物^[1]。近年来, 因其高效的调脂、稳定斑块作用被广泛应用, 但同时其不良反应(ADR)的报道

亦日益增多。本文对无锡市人民医院上报的9例瑞舒伐他汀钙不良反应所致肝功能损害进行分析总结, 探讨其ADR特点及临床表现, 为临床合理使用提供参考。

作者简介: 陈艳, 硕士, 讲师; E-mail: chy1099@163.com

通信作者: 洪远, 硕士, 主管药师; E-mail: hongyh208@163.com

1 资料与方法

搜集无锡市人民医院发生的9例瑞舒伐他汀钙所致肝功能损害的ADR报告, 对患者的年龄、性别、基础疾病、用法用量、ADR发生时间、合并用药、治疗措施及预后等情况进行综合分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

9例ADR患者中男性7例, 女性2例; 年龄分布为39~80岁, 平均年龄为(67.33±12.44)岁; 涉及基础疾病: 9例患者均有心肌梗死、冠心病或心绞痛等心脏疾病, 其中4例有脑梗死病史, 2例合并肺部感染, 7例合并高血压, 4例合并糖尿病, 2例有心脏支架起搏器植入史。

涉及合并用药: 9例合并氯吡格雷, 5例美托洛尔, 5例质子泵抑制剂, 5例阿司匹林, 1例阿奇霉素。具体情况见表1。

2.2 ADR发生情况

9例ADR患者中, 7例口服用药, 2例胃管内注入给药; 剂量除2例为20 mg/日外, 其余7例均为10 mg/日。ADR发生时间最短为用药后4 d, 最长为用药后15 d, 其余大多发生在用药后7~10 d。涉及肝功能损害9例(其中1例合并横纹肌溶解), 肝功能损害主要表现为肝酶的升高, 主要为谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)不同程度的升高, 各患者详情见图1。

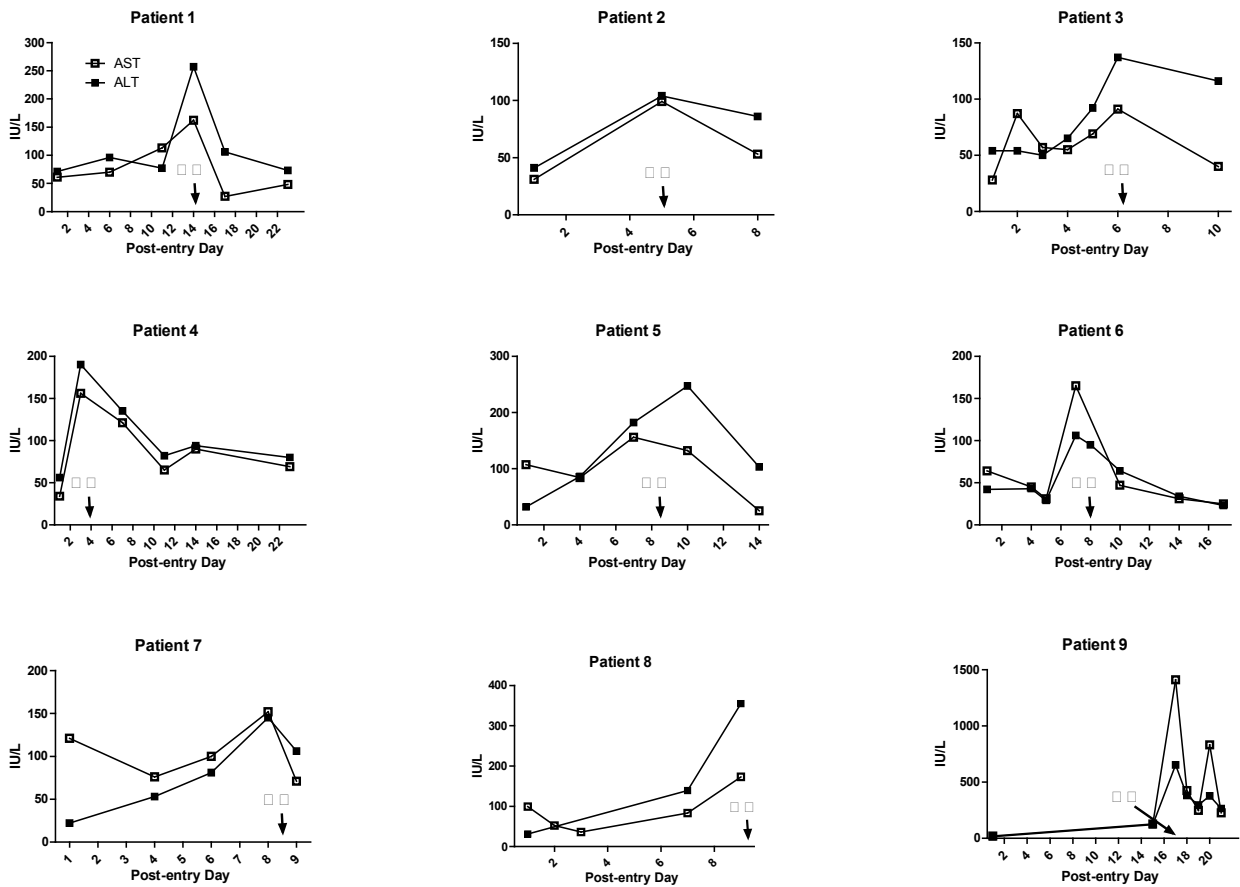


图1 9例患者肝功能变化情况

表 1 9 例瑞舒伐他汀致肝功能损害 ADR 患者基本情况

病人序号	性别	年龄	基础疾病	用法用量	发生时间	ADR 情况	主要合并用药	不良反应处理措施	预后
Patient 1	男	78	冠心病、心绞痛、心房颤动、脑梗死、心功能3级、高血压II级、II型糖尿病、陈旧性腔隙性脑梗死、脑萎缩、支架植入	10 mg, po, qd	用药后第15天	肝功能损害	氯吡格雷、美托洛尔、兰索拉唑/埃索美拉唑、阿司匹林、阿卡波糖、奥美沙坦、替罗非班、丹参多酚复合辅酶	停瑞舒伐他汀钙, 加用多烯磷脂酰胆碱保肝观察	肝酶逐渐下降, 肝功能逐渐好转。
Patient 2	男	69	冠心病、心肌梗死、心绞痛、高血压III级、脑梗死后、起搏器植入	10 mg, po, qn	用药后第6天	肝功能损害	氯吡格雷、美托洛尔、培哚普利、曲美他嗪、丹参多酚、阿司匹林、门冬氨酸钾、地高辛、氢氯噻嗪	停瑞舒伐他汀钙观察	肝酶逐渐下降, 肝功能逐渐好转。
Patient 3	男	60	冠心病、心肌梗死、高血压III级	10 mg, po, qn	用药后第7天	肝功能损害	氯吡格雷、美托洛尔、洋托拉唑、曲美他嗪、阿替普酶	停瑞舒伐他汀钙观察	肝酶逐渐下降, 肝功能逐渐好转。
Patient 4	女	63	冠心病、心绞痛、心功能II级、高血压III级、II型糖尿病	10 mg, po, qn	用药后第4天	肝功能损害	氯吡格雷、美托洛尔、雷贝拉唑钠、格列齐特、培哚普利、曲美他嗪、丹参酮、磷酸肌酸、门冬氨酸钾、阿卡波糖	停瑞舒伐他汀钙, 予还原型谷胱甘肽保肝治疗	肝酶逐渐下降, 肝功能逐渐好转。
Patient 5	男	71	冠心病、心肌梗死、高血压III级、高甘油血脂血症	20 mg, po, qd	用药后第9天	肝功能损害	氯吡格雷、替罗非班、阿司匹林、单硝酸异山梨酯	停瑞舒伐他汀钙, 加用还原型谷胱甘肽保肝治疗	肝酶逐渐下降, 肝功能逐渐好转。
Patient 6	女	80	心肌梗死后、肺部感染、呼吸衰竭、II型糖尿病、脑梗死后	10 mg, 胃管内注入, qn	用药后第8天	肝功能损害	氯吡格雷、呋塞米及螺内酯、头孢米诺、地高辛	停瑞舒伐他汀钙, 并加用护肝宁片、异甘草酸镁护肝治疗	患者肝功能恢复正常, 停用保肝药物。
Patient 7	男	71	心肌梗死、肺部感染、高血压病III级、左颅内动脉瘤夹闭术后	20 mg, 胃管内注入, qn	用药后第9天	横纹肌溶解、肝功能损害	氯吡格雷、埃索美拉唑、哌拉西林钠舒巴坦钠、阿奇霉素粉针、阿司匹林、乌司他丁	停瑞舒伐他汀钙, 予苦参碱、熊去氧胆酸降酶退黄保肝处理, 并给予补液、利尿水化治疗	家属要求自动出院。
Patient 8	男	39	冠心病、心肌梗死	20 mg, po, qn	用药后第11天	肝功能损害	氯吡格雷、美托洛尔、泮托拉唑、培哚普利、替罗非班	停瑞舒伐他汀钙, 并予多烯磷脂酰胆碱保肝治疗	家属要求自动出院。
Patient 9	男	75	冠心病、心肌梗死、高血压III级、II型糖尿病、脑梗死	10 mg, po, qn	用药后第14天	肝功能损害	氯吡格雷、阿司匹林、奥扎格雷钠、醒脑静、奥拉西坦、依达拉奉	停瑞舒伐他汀钙, 给予异甘草酸镁注射液、还原型谷胱甘肽改善肝功能	肝功能逐渐好转, 出院后继续口服保肝药。

2.3 治疗措施及预后情况

发生ADR后, 9例患者均及时停药, 其中7例加用保肝药物治疗, 2例停药观察。其中7例患者停药后7~15 d肝功能指标恢复正常或症状缓解, 预后良好; 另外2例患者的家属要求出院, 停药后未能获得患者的肝功能指标及肌酸激酶值。

3 讨论及建议

冠心病是心血管疾病导致死亡的最主要原因, 高脂血症与冠心病的关系愈来愈受到重视。他汀类药物能有效降低血中胆固醇水平, 稳定脂质斑块和减少血栓事件, 控制冠心病发病率, 对患者的健康极为重要^[2-3], 目前已被广泛用于冠心病等心、脑血管疾病的一级和二级预防^[4-6]。但近年来他汀类药物引起肝功能损害及肌病等严重ADR的发生率逐渐增加, 需引起足够的重视。

瑞舒伐他汀钙是3-羟-3-甲戊二酰辅酶A转变成胆固醇的前体甲羟戊酸过程中的限速酶HMG-CoA还原酶抑制剂, 被肝脏摄取率高, 降脂效果好, 并具选择性而在临床广泛应用^[7-10]。但它可引起无症状性肝脏转氨酶升高及肌病, 以及从轻度的肌病到明确的横纹肌溶解症, 且瑞舒伐他汀钙与氯吡格雷、美托洛尔、大环内酯类抗生素等合用可能使横纹肌溶解及肝损害发生的危险性增加^[11-12]。其原因可能为瑞舒伐他汀钙是细胞色素P450代谢的弱底物, 而氯吡格雷、美托洛尔、阿奇霉素等为细胞色素P450系统代谢药, 其中阿奇霉素可显著抑制CYP3A的活性, 氯吡格雷由CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2和CYP2B6介导, 因此经P450系统代谢药可能会在一定程度上抑制瑞舒伐他汀钙的代谢致其血药浓度增加、体内蓄积时间延长。此外, 对于活动性肝病或有原因不明的转氨酶升高的患者禁用瑞舒伐他汀钙。本文报告的9例患者心肌梗死、冠心病诊断基本明确, 具有应用他汀类药物的明确指征。入院时查肝转氨酶等肝功能指标基本正常, 在服用瑞舒伐他汀钙后多次复查ALT、AST均出现不同程度的异常升高, 肝损害诊断明确。其中, 病例7患者在服用瑞舒伐他汀钙9 d后即出现肌痛, 并有血清CK水平明显高于正常上限10倍以上, 伴有CK-MB及Scr的明显升高, 横纹肌溶解症诊断成立。笔者认为, 细胞内钙超载及瑞舒伐他汀钙使甲羟戊酸盐缺乏引起细胞合成辅酶出现障碍, 进一步导致线粒体功能紊乱可能是其诱发横纹

肌溶解的主要原因。

通过对上述9例ADR的分析, 提出以下建议: ①详细了解此类药物的禁忌证、ADR、注意事项、相互作用等信息, 详细询问患者的既往病史和联合用药情况, 定期测定患者肌酸激酶和转氨酶水平。与氯吡格雷、美托洛尔、大环内酯类抗生素等细胞色素P450系统代谢药合用时, 肝损害及肌病ADR增加, 应注意调整剂量, 并避免长期用药。②若患者肾功能严重不全, 则要适当减少他汀类药物的给药剂量, 并在用药过程中严密监测肌酸激酶。在使用他汀类药物治疗期间, 若有任何不能解释的肌肉疼痛、触痛或乏力时, 要及时分析原因, 若怀疑肌病, 应及时停用^[13]。③老年人由于肝、肾等脏器功能减退, 特别是患有多种慢性器质性疾病的患者是ADR的高发人群, 在用药过程中出现ADR其预后相对较差, 且降脂药物引发的肌病及肝功能异常的风险随着年龄的增长而增加, 同时与共同存在的内分泌代谢因素等有关。本文报道的ADR病例中有6例为年龄大于65岁的患者, 其中年龄最大者80岁, 并患有不同程度的基础疾病。因此, 应密切加强对高龄患者临床药学监护, 注意患者肌病症状及肝、肾功能, 定期监测血清CK水平及ALT、AST、血肌酐等指标, 正确进行效益风险评价, 以减少其ADR的发生。

参考文献:

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:419-421.
- [2] Toyama K, Sugiyama S, Oka H, et al. Combination Treatment of Rosuvastatin or Atorvastatin, with Regular Exercise Improves Arterial Wall Stiffness in Patients with Coronary Artery Disease[J]. PLoS One, 2012, 7(7): 41369-41370.
- [3] 崔维. 瑞舒伐他汀钙对脑梗死患者血脂超敏C反应蛋白动脉粥样硬化的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(9): 118-119.
- [4] Abdul-Mohsen MF. Medical Angioplasty—Hope and Expectations: An Optimistic Overview[J]. J Family Community Med, 2011, 18(3): 101-110.
- [5] Writing Group Members, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics —2016 Update: A Report From the American

- Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133 (4): 447-454.
- [6] NISSEN S E, TUZCU E M, SCHOENHAGEN P, et al. Statintherapy, LDL Cholesterol, C-Reactive protein, and Coronary Arterydisease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (1): 29-38.
- [7] Superko HR, Momary KM, Li Y. Statins Personalized[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96 (1): 123-139.
- [8] 钟幼玉. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病合并高脂血症的疗效及安全性对比分析[J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (14): 1593-1594.
- [9] 毕春晖. 不同剂量瑞舒伐他汀钙对腔隙性脑梗死患者血管内皮功能的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50 (49): 64-65.
- [10] 姚峰. 不同剂量瑞舒伐他汀钙对老年冠心病伴高脂血症患者血清超敏C反应蛋白及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (8): 1842-1843.
- [11] 蔡小军, 赵敏, 宋惠珠. 瑞舒伐他汀钙合用阿奇霉素引起横纹肌溶解和肝损害1例[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33 (20): 1736-1737.
- [12] 赵璇, 邹红, 彭毅. 他汀类药物临床不良反应分析及其应对措施[J]. *当代医学*, 2017, 23 (452): 69-71.
- [13] 李舍予, 侯清涛, 田浩明. 他汀类药物对非终末期慢性肾病人心血管保护作用的有效性及其安全性文献分析[J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (6): 633-638.

(收稿日期 2017年5月19日 编辑 郑丽娥)