

美金刚联用达格列净致横纹肌溶解症 1 例

张俊卿¹, 孙振², 杨国建^{3a}, 任改艳⁴, 徐阳⁵, 吴丽丽^{3b}, 张碧华^{3b}, 杨莉萍^{3b*} [1.山西医科大学第一医院药学部, 太原 030001; 2.济宁市第一人民医院药学部, 山东 济宁 272002; 3.北京医院, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), a.心内科, b.药学部, 北京 100730; 4.延安大学附属医院药剂科, 陕西 延安 716000; 5.北京市鼓楼中医院药剂科, 北京 100009]

关键词: 美金刚; 达格列净; 横纹肌溶解症; 药物不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)17-2268-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.17.016

引用本文: 张俊卿, 孙振, 杨国建, 等. 美金刚联用达格列净致横纹肌溶解症 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(17): 2268-2270.

1 病例资料

患者, 男, 89 岁, 因“心肌酶升高 10 d”, 于 2021 年 6 月 7 日入院。患者 23 年前因急性心肌梗死, 行冠脉造影示左前降支根部狭窄 85%, 行经皮冠状动脉介入术植入 2 枚支架。4 年前再次因急性心肌梗死就诊, 行冠脉造影示左前降支近端狭窄 99%, 原支架内明显内膜增生, 血栓形成, 次全闭塞, 于左前降支近端植入 1 枚支架, 术后规律口服冠心病二级预防药物(阿司匹林肠溶片 100 mg qd、琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg qd)。3 年前开始出现活动耐量下降, 步行数百米即可诱发喘憋症状, 外院诊断慢性心功能不全。入院前 10 d(5 月 27 日)实验室检查, 肌钙蛋白 I(high sensitive troponin I, hsTNI)0.0847 ng·mL⁻¹, B 型钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)374.67 pg·mL⁻¹, 肌红蛋白(myoglobin, Myo)73.5 ng·mL⁻¹, 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes MB, CK-MB)4.5 ng·mL⁻¹。入院前 5 d(6 月 2 日)实验室检查, hsTNI 0.107 9 ng·mL⁻¹, BNP 570.05 pg·mL⁻¹, Myo 111.8 ng·mL⁻¹, CK-MB 5.9 ng·mL⁻¹; 心电图提示 V5-V6 导联 ST 段下斜型压低 0.2 mV, 患者无明显胸痛、胸闷、心悸、大汗等不适症状。患者既往有高血压、糖尿病史 30 年余, 长期口服替米沙坦片(80 mg qd po)、阿卡波糖片(100 mg tid po), 血压、血糖控制可; 房颤 20 年余, 目前规律口服利伐沙班片(10 mg qd po);

血脂异常 4 年, 近期规律口服阿托伐他汀钙片(20 mg qn po); 高尿酸血症 4 年余, 口服别嘌醇片(50 mg qd po); 前列腺增生史 5 年, 口服非那雄胺片(5 mg qd po)、盐酸坦索罗辛缓释胶囊(0.2 mg qd po); 阿尔茨海默病、帕金森病史 1 年余, 规律服用盐酸美金刚片(5 mg qd po, 丹麦灵北药厂, 批号: 034071)、卡巴拉汀胶囊(3 mg qd po)、多巴丝肼片(125 mg bid po)。

入院体检: 体温 36.3 ℃, 心率每分钟 61 次, 呼吸每分钟 18 次, 血压 115/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚, 表情淡漠, 言语欠清。心浊音界向两侧扩大, 双侧 Babinski 征阳性, 余未见异常。实验室检查: hsTNI 0.094 ng·mL⁻¹, BNP 147.7 pg·mL⁻¹, Myo 118.3 ng·mL⁻¹, CK-MB 4.7 ng·mL⁻¹, 肌酸激酶(creatine kinase, CK)92 U·L⁻¹, 肌酐(creatinine, Cre)161 μmol·L⁻¹; 心电图示窦性心律, 一度房室传导阻滞, 偶见室早。初步诊断: ①冠状动脉粥样硬化性心脏病, 急性非 ST 段抬高型心肌梗死; ②慢性心功能不全, 心功能 III 级(NYHA 分级); ③心律失常, 一度房室传导阻滞。入院后, 即在患者院外常规用药基础上加用口服药物达格列净片(5 mg qd, 阿斯利康制药, 批号: ML3043)及沙库巴曲缬沙坦片(50 mg bid)。6 月 11 日(入院第 5 天)实验室检查: CK 1549 U·L⁻¹, Cre 171 μmol·L⁻¹, CK-MB 17.6 ng·mL⁻¹, Myo 231.8 ng·mL⁻¹, hsTNI 0.2 ng·mL⁻¹, 患者未诉

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目(JJ-2020-32)

作者简介: 张俊卿, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: zhangjunqing14@163.com

*通信作者: 杨莉萍, 女, 博士, 主任药师 E-mail: anglp_2000@hotmail.com

肌痛等不适,医师予以停用阿托伐他汀钙片。6月15日(入院第9天)复查血生化:CK 2517 U·L⁻¹, Cre 145 μmol·L⁻¹,患者诉双腿肌肉微胀痛感,医师考虑为横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM),咨询临床药师,药师认为达格列净与美金刚联用引起CK升高,导致RM,建议停用上述2种药物。医师采纳药师建议,于6月17日停用上述2种药物并予碳酸氢钠碱化尿液,4d后复查CK降至110 U·L⁻¹。此后患者病情好转,于6月25日出院。患者相关实验室检查指标变化情况见表1。

表1 患者住院期间相关实验室指标变化情况

Tab. 1 Changes of relevant laboratory indicators during hospitalization of patients

日期	CK/ U·L ⁻¹	Cre/ μmol·L ⁻¹	Myo/ ng·mL ⁻¹	hsTNI/ ng·mL ⁻¹	CK-MB/ ng·mL ⁻¹	乳酸脱 氢酶/ U·L ⁻¹	K ⁺ / mmol·L ⁻¹
6.8	92	161	118.3	0.09	4.7	200	4.5
6.11	1 549	171	231.8	0.20	17.6	261	4.8
6.15	2 517	145	—	—	18.92	301	5.0
6.21	110	149	—	—	6.05	208	5.1

注:—表示未检测该指标。

Note: — indicated that the indicator had not been tested.

2 讨论

RM是由创伤(挤压、运动、高热、电击等)或非创伤性因素(药物、毒物、感染、自身免疫病、内分泌疾病等)诱发横纹肌细胞损伤,使CK、Myo、K⁺等细胞成分释放入血,引起内环境紊乱所导致的临床综合征。目前临床上综合发病危险因素、肌肉症状及实验室检查做出诊断:①存在发病诱因、肌痛无力等肌肉症状或(和)尿色改变;②血清CK升高超过正常上限10倍;③血液或尿液Myo升高;④心电图、肌肉活检检查。符合①②项并能除外心、脑损害导致的CK升高,即可基本诊断RM。本例患者入院第5天CK(1 549 U·L⁻¹)较正常上限升高约9倍,心肌酶指标亦有所升高:hsTNI 0.20 ng·mL⁻¹, Myo 231.8 ng·mL⁻¹, CK-MB 17.6 ng·mL⁻¹,但计算CK-MB/CK比值约为3%,这与完全由心梗因素导致CK升高时的CK-MB/CK比值并不相符,且患者入院后无肌肉外伤和大量运动,故考虑引起CK骤升的主要原因并非心脏疾病等因素,很可能是由药物因素导致,但停用阿托伐他汀钙片4d后复查CK仍继续升高至2 517 U·L⁻¹,约为正常上限15倍,并出现肌肉症状,RM诊断明确。仔细复习患者病史及用药史,阿托伐他汀为患者长期用药,近2年患者CK约波

动在90~280 U·L⁻¹,故临床药师考虑CK突升与他汀药物无关,对患者的其他在用药物进行CK相关不良反应的文献检索,仅检索到美金刚片药品说明书(日本第一三共制药)中存在CK升高的不良反应(发生频率约1.4%)。美金刚在体内绝大部分经肾脏排泄且消除半衰期较长,患者有慢性肾功能不全[估算肾小球滤过率40 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²],这可能在一定程度上影响了美金刚经肾的排泄,引起其在体内蓄积,故不排除美金刚是导致患者既往CK轻微升高的因素之一。而本次CK突增,药师推测很可能为入院后的新加药物(达格列净、沙库巴曲缬沙坦)与美金刚发生药物相互作用所致。复习患者用药史,患者曾于1年前间断服用沙库巴曲缬沙坦,期间CK未见明显变化,而达格列净为患者首次应用。达格列净的药理作用靶点及排泄部位均在肾脏,美金刚亦经肾脏排泄,推测两药有可能在肾脏发生抑制排泄的药物相互作用,从而引起美金刚在体内大量蓄积,而使CK大幅升高。停用两药后CK很快降至正常也佐证了这种推测。患者于6月22日恢复使用阿托伐他汀,随访患者出院1个月后复查CK 171 U·L⁻¹,此后患者恢复使用美金刚片,1月后复查CK 241 U·L⁻¹,这也进一步证实CK突升与他汀类药物无关,而很可能与美金刚和达格列净联用有关。

根据该患者的治疗过程,采用Naranjo's(诺氏)评估量表对美金刚联用达格列净与RM之间的因果关系进行评分,本病例的得分为7分,可判定RM与联用美金刚和达格列净很可能有关。

通过查阅文献,除美金刚(日本第一三共制药,未在中国上市)说明书中提及CK升高及RM相关不良反应外,尚未见美金刚、达格列净单药或两药合用后导致CK升高及RM的文献报道。笔者推测达格列净可能是通过某些尚不明确的作用机制影响美金刚的排泄。美金刚的排泄一部分依赖于肾小球滤过。达格列净可抑制近曲小管对葡萄糖和Na⁺的重吸收,重建Na⁺向致密斑的输送,激活管球反馈,导致入球小动脉收缩。有研究报道,达格列净的这种血流动力学效应,使肾小球滤过率在早期出现下降。肾小球滤过率的下降可影响肾的排泄能力,使美金刚的排泄速率下降。本病例中,CK首次升高时,Cre也出现了轻微升高,但CK继续升高时,Cre反出现下降,故本例CK升高与肾小球滤过功能似乎并不存在相关性。

此外,美金刚的排泄还有一部分是通过肾小管分泌完成的。美金刚是有机阳离子转运体 2(organic cation transporter 2, OCT2)的底物, OCT2 负责将血液中美金刚转运到肾小管细胞内,并由某些外排型转运体将细胞内药物排入肾小管腔,但具体是哪些外排转运体参与美金刚外排目前并不清楚。达格列净通过抑制钠-葡萄糖转运蛋白减少 Na^+ 重吸收,而肾小管一些外排转运体(如 OCTN2)以 Na^+ 相关性的方式介导药物转运,美金刚的转运是否有这种 Na^+ 相关性外排转运体的参与,达格列净是否通过影响 Na^+ 浓度,进而影响某些转运体的转运功能及美金刚的分泌外排,加重美金刚在体内的蓄积等问题仍有待后续进一步研究。

老年人往往多病共存,多重用药现象极为普遍,且常伴有肝肾功能下降,故不良反应发生率也较高。美金刚是改善中、重度阿尔茨海默病患者认知症状的重要推荐用药,临床应用广泛。美

金刚的一项健康受试者药动学研究表明,每天每次 5 mg 连续给药美金刚,第 11 天已达稳态且在体内呈中度蓄积,提示需长期给药或肾功能不全的患者更应密切关注不良反应的发生。2015 年 PMDA(日本药监局)批准美金刚药品说明书“重大副作用”项下新增“横纹肌溶解”,警戒以 CK 升高、肌肉疼痛、乏力为临床表现的横纹肌溶解风险。随着近年来 SGLT2 抑制剂的循证证据不断更新以及适应证范围进一步扩大,达格列净将在慢性肾脏病、心衰等疾病治疗中得到更广泛应用。临床上达格列净与美金刚联合使用的情况在未来或许会更为常见。本案例提示,达格列净与美金刚联合应用可能在多病共存的高龄老年人群中有潜在致 CK 大幅升高以及 RM 的风险,临床中两药联用时可注意监测 CK,警惕该类不良反应的发生。

收稿日期:2021-11-28

(本文责编:陈怡心)