

阿托伐他汀致相关性肌病的回顾性分析

郝玉玲^a, 王涛^b, 邓智建^{a*} (新乡医学院第一附属医院, a.临床药理学, b.内分泌科, 河南 卫辉 453100)

摘要: 目的 探讨阿托伐他汀致相关性肌病的特点、影响因素、临床转归情况, 促进临床合理用药。方法 检索中国知网全文数据库和万方数据库, 统计分析他汀相关性肌病的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR), 并统计患者的年龄、性别、服用日剂量、发生 ADR 时服药时间、合并用药、基础疾病以及 ADR 临床表现、肌酸激酶(creatinase, CK)的变化、转归情况。结果 检索到 38 篇阿托伐他汀导致肌病发生的相关病例报告, 共计 41 例。男性的发生率(60.98%)明显高于女性; >70 岁老人(68.29%)是肌病发生的高危人群; 初次服药或既往服用阿托伐他汀正常患者在服用阿托伐他汀过程中新增合并用药的前 2 个月内是肌病发生的危险期; 肌病始发症状多见乏力、肌痛, 偶见血尿/褐色尿/棕红色尿, 恶心/食欲不振、抽搐、皮肤黄染, 少见发热、心慌、局部肿胀。结论 阿托伐他汀致相关性肌病发生严重时可导致致死性事件; 加强用药教育, 避免自行添加药物, 注意肌病发生的症状, 用药后 1~2 个月密切监护肝肾功能及 CK 的变化, 一旦出现肌病症状或 CK 升高, 及时就医, 避免致死性事件的发生。

关键词: 阿托伐他汀; 肌病; 合理用药; 回顾性

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)14-1802-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.14.015

引用本文: 郝玉玲, 王涛, 邓智建. 阿托伐他汀致相关性肌病的回顾性分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(14): 1802-1806.

Retrospective Analysis of the Related Myopathy Induced by Atorvastatin

XI Yuling^a, WANG Tao^b, DENG Zhijian^{a*} (*The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, a. Department of Clinical Pharmacy, b. Department of Endocrinology, Weihui 453100, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the characteristics, related factors and clinical outcomes of atorvastatin-related myopathy so as to provide a basis of clinical rational drug use. **METHODS** The age, sex, daily dose, medication time of adverse drug reaction, combined medication, underlying disease, clinical manifestations, alteration of creatine kinase(CK), clinical manifestations as well as prognosis were analyzed by searching CNKI and Wanfang databases. **RESULTS** A total of 38 case reports included 41 case patients of atorvastatin-related myopathy were reported. The incidence of men(60.98%) was significantly higher than that of women. People older than 70 years(68.29%) were at high risk of developing myopathy. The first two months of initial medication or combined with other drugs was the high-risk period of myopathy. The initial symptoms of myopathy focus on fatigue, myalgia; hematuria/brown urine/brown red urine, nausea/appetite were occasional; convulsions, yellow skin stains, rare fever, palpitation, local swelling were rare. **CONCLUSION** The occurrence of atorvastatin associated myopathy in severe cases can lead to fatal events. Strengthen the use of education to avoid the self-addition of drugs, and pay attention to the symptoms of myopathy. Closely monitor the changes of liver and kidney function and CK within 1 to 2 months after the use of drugs. Once suspected related myopathy symptoms or elevation of CK, the patients should be given timely medical treatment to avoid the occurrence of fatal events.

KEYWORDS: atorvastatin; the related myopathy; rational drug use; retrospective

他汀类药物是目前临床上常用的降脂药物, 具有较强的降低胆固醇的作用, 尤其是能明显降低低密度脂蛋白胆固醇, 降低心血管疾病的发病率和死亡率^[1-2]。研究发现, 与西方人相比, 亚洲人即使使用中等强度的他汀也能达到较强的降脂效果, 同时不良反应的发生也明显升高, 因此《中国成人血脂异常防治指南》推荐将中等强度的他

汀作为中国血脂异常人群的常用降脂药^[3-5]。阿托伐他汀作为一种脂溶性他汀, 2001 年在中国上市, 目前已成为中国销量最大的他汀, 但不良反应报道也逐年增多, 尤其是相关性肌病已成为最严重的不良反应之一, 基于此笔者现将国内期刊中关于阿托伐他汀导致的相关性肌病病例报道进行总结分析, 为临床合理用药提供参考。

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(201702129)

作者简介: 郝玉玲, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0373)4404491
药师 Tel: (0373)4402023 E-mail: deng710402@sina.com

E-mail: xyling0906@163.com *通信作者: 邓智建, 男, 硕士, 主任

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索方法

检索中国知网全文数据库和万方数据库,检索日期1979年1月1日—2018年6月30日。关键词“阿托伐他汀”“立普妥”分别搭配“肌酸激酶”“肌病”“肌痛”“横纹肌溶解”组合进行检索,下载病例报道原文。纳入标准:阿托伐他汀导致相关性肌病的病例报道,相关性肌病符合诺氏评估量表评判标准^[6]。剔除标准:文献综述引用的病例和重复报道的病例报告。

1.2 文献整理与数据分析

应用Excel软件建立病例资料数据库,应用文献计量学方法,统计病例报道中患者的年龄、性别、服用日剂量、发生药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)时服药时间、合并用药、基础疾病、ADR临床表现、肌酸激酶(creatine kinase, CK)的变化、转归情况。数据资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

通过检索、阅读文献全文,共筛选出38篇文章,抽取病例数41例。患者的性别、年龄、肌病发生时服用时间、肌病首发症状、CK的变化、临床转归等统计结果见表1~2。

2.1 发生肌病的患者年龄、性别

41例发生肌病的患者中,年龄32~90岁不等,平均年龄(71.20±12.56)岁,男性患者的平均年龄(71.13±10.28)岁,女性患者的平均年龄(71.25±13.63)岁,男性患者和女性患者肌病发生的年龄无统计学意义;≤70岁13例(占31.71%),>70岁28例(占68.29%),>70岁老人是肌病的高发人群;男性患者25例(占60.98%),女性患者16例(39.02%),男女发生比例有统计学差异($P < 0.05$)。>70岁老人是肌病发生的高危人群,男性高于女性。结果见表1。

2.2 肌病发生的时间

41例肌病患者中有33例为初次使用阿托伐他汀,8例为既往使用阿托伐他汀正常,新增合并药物后出现肌病,肌病发生的时间为用药后1h~1年,其中,初次服药或服用阿托伐他汀过程中新增合并用药后2个月内发生肌病31例(75.61%),2个月以后发生肌病10例(24.39%),两者相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),因此初次服

药或服用阿托伐他汀过程中新增合并用药的前2个月内是肌病发生的危险期。结果见表2。

表1 阿托伐他汀致相关性肌病患者年龄与性别分布情况
Tab. 1 Age and sex distribution of patients with atorvastatin-related myopathy

年龄/岁	肌病患者(n=41)/例		百分率/%
	男	女	
≤40	2	—	4.87
41~50	—	1	2.44
51~60	3	2	12.20
61~70	2	3	12.20
71~80	13	7	48.78
>80	5	3	19.51
合计	25(60.98)	16(39.02)	100.00

表2 阿托伐他汀致肌病患者发病时间分布情况

Tab. 2 Time of onset distribution of patients with atorvastatin-related myopathy

用药情况	肌病发病时间	例数
初次使用阿托伐他汀	<10 d	14
	10 d~2个月	9
	>2个月	10
既往服用阿托伐他汀正常,新增联合用药后	苯扎贝特 8 d	1
	非诺贝特 1月余	1
	螺旋霉素 3 d	1
	莫西沙星 1 d	1
	帕珠沙星 25 d	1
	克拉霉素 3 d	1
	秋水仙碱 8 d	1
	葡萄酒 9 d	1

2.3 发生肌病患者的日剂量

41例肌病患者中阿托伐他汀日剂量10 mg为10例(24.39%),20 mg为29例(70.73%),40 mg为1例(2.44%),80 mg为1例(2.44%)。根据阿托伐他汀说明书推荐的最高日剂量为80 mg,所有患者的日剂量均符合说明书推荐的日剂量。阿托伐他汀日剂量10~20 mg具有中等强度的降脂作用,日剂量40~80 mg为高强度的降脂作用。本结果统计显示阿托伐他汀致相关性肌病多发生在中等强度的日剂量下,且发生率与日剂量成正相关。

2.4 肌病发生与基础疾病、合并用药

由于患者年龄较大,基础疾病较多,合并用药情况也较为普遍。在41例肌病发生的患者中,无合并症的3例,其中高脂血症2例,房颤1例(自

行服用阿托伐他汀); 其他 38 例(92.68%)均有合并症, 其中合并高血压 18 例, 冠心病 17 例, 2 型糖尿病 8 例, 脑梗 4 例, 肾功能异常 4 例, 心衰 2 例, 感染 2 例, 甲状腺功能减退 1 例, 痛风 1 例, 十二指肠溃疡 1 例。基础疾病多、合并用药复杂是发生肌病的高危因素。

2.5 肌病累及器官及系统和始发临床表现

阿托伐他汀所致的肌病主要累及肌肉、肾脏损害, 其中 41 例患者全部都有肌肉损害, 肾脏损害 8 例, 胃肠道损害 4 例, 肝胆系统损害 2 例, 全身系统损害 2 例, 其他损害 1 例。始发表现无症状 1 例, 40 例均有临床症状, 其中始发表现为乏力 23 例, 肌痛 28 例, 抽搐 3 例, 血尿/褐色尿/棕红色 8 例, 皮肤黄染 2 例, 恶心/食欲不振 4 例, 发热 1 例, 心慌 1 例, 局部肿胀 1 例。结果见表 3。

表 3 阿托伐他汀致肌病的相关临床情况

Tab. 3 Clinical status of atorvastatin-induced myopathy

累及器官	始发表现	例数	临床转归	CK 变化
损害	无症状	1	4 例症状消失, CK 恢复正常; 33 例症状明显好转, CK 明显降低; 4 例抢救无效死亡。	未升高 5 例; <3 ULN 4 例; ≥3~10 ULN 12 例; ≥10~50 ULN 13 例; ≥50~100 ULN 5 例; ≥100 ULN 2 例
	乏力	23		
	肌痛	28		
	抽搐	3		
肾脏损害	血尿/褐色尿/棕红色尿	8		
肝胆损害	皮肤黄染	2		
胃肠道损害	恶心/食欲不振	4		
全身系统损害	发热	1		
	心慌	1		
其他损害	局部肿胀	1		

2.6 临床转归与 CK 的关系

41 例发生肌病的患者中, 轻症者通过停药、口服辅酶 Q10, 严重者给予保护肝肾功能、补液、碱化尿液、预防感染、血液净化等处理明显好转。4 例症状消失, CK 恢复正常; 33 例症状明显好转, CK 明显降低(治愈率为 90.24%); 4 例抢救无效死亡(失败率 9.76%)。始发表现为 CK 正常 5 例(12.20%), CK 升高 36 例(87.80%), 其中 37 例治愈患者初始 CK 变化情况: <3 ULN 3 例, ≥3~10 ULN 12 例, ≥10~50 ULN 12 例, ≥50~100 ULN 4 例, ≥100 ULN 1 例; 4 例死亡: <3 ULN 1 例, ≥10~50 ULN 1 例, ≥50~100 ULN 1 例, ≥100 ULN 1 例, 见表 3。肌病的转归与肌病初始 CK 的高低无必然的联系。

2.7 临床转归与基础疾病、合并用药、用药疗程的关系

在 41 例发生肌病的患者中, 38 例有基础疾病, 均存在合并用药情况, 34 例经停药、保肝保肾、碱化尿液、血液净化等处理后明显好转。4 例死亡病例中均合并冠心病, 为冠状动脉支架术后, 其中肾功能不全 1 例, 心衰 1 例, 高血压 1 例, 且肌病发现时间均为初次使用阿托伐他汀后 2 个月。基础疾病、多合并用药复杂、发生肌病时服药时间长不利于肌病的救治。

3 讨论

3.1 阿托伐他汀致肌病的特点与相关因素分析

3.1.1 性别、年龄 从 41 例肌病患者的结果可以看出, 男性患者服用阿托伐他汀致肌病的发生率高于女性, >70 岁人群为肌病发生的高危人群, 这可能与男性、高龄是心脑血管疾病的高发人群有关。有研究发现^[7], 阿托伐他汀的代谢酶 CYP3A4 对底物的代谢有性别差异, 女性明显快于男性。推测这可能是男性肌病发生率高的另一诱因。

3.1.2 用药日剂量 指南明确指出阿托伐他汀日剂量 10~20 mg 具有中等强度降脂作用^[5], 日剂量 40~80 mg 高强度阿托伐他汀因不良反应明显增加且降脂效果仅增加 6%, 故很少应用于临床。中等强度的他汀是临床的常用剂量, 这也是中等强度剂量发生相关性肌病多的原因之一。因此对于高龄患者即使服用剂量较低也应加强用药监测。

3.1.3 发病时间 初次使用阿托伐他汀或者在使用他汀过程中联合应用其他药物, 肌病发生的时间为用药后 1 h~1 年, 其中, <2 个月为 31 例(75.61%), 可能与患者对阿托伐他汀敏感性不同有关。因此, 初次使用阿托伐他汀或在使用阿托伐他汀过程中添加其他药物的前 2 个月, 应密切监护患者的症状及 CK 的变化。

3.1.4 基础疾病和合并用药 老年患者基础疾病较多, 多存在合并用药情况, 38 例肌病患者除 1 例因长期饮用红葡萄酒导致肌病发生, 其余均存在多种基础疾病和合并用药情况, 合并的药物多为降压药(硝苯地平、缬沙坦等)、抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷)、扩张冠状动脉药物(单硝酸异山梨酯)、降脂药物(苯扎贝特、非诺贝特)、抗感染药物(莫西沙星、克拉霉素、螺旋霉素、帕珠沙星)。药物之间相互作用是肌病发生的一个重要原因^[8-9]。抗高血压药如 CCB 类几乎全部经过肝脏代

谢, 代谢的关键酶是 CYP3A4 酶, 与阿托伐他汀合用竞争代谢酶, 导致阿托伐他汀血药浓度增加, 肌病风险增加; 另外阿托伐他汀与 CYP3A4 酶抑制剂(如大环内酯类阿奇霉素、克拉霉素)合用可增加肌病的发生; 与有肌病风险的药物联用时, 肌病发生风险叠加, 考虑两药不良反应的协同所致, 如贝特类降脂药、喹诺酮类药物, 因此阿托伐他汀与其他药物联合使用时, 应密切监护肌病的发生, 避免与有肌病风险的其他药物联合使用。肝肾功能不全的患者肌病发生的风险增加, 考虑与药物代谢减慢, 药物蓄积有关。甲状腺功能减退患者肌病风险增加, 考虑甲状腺功能减退本身可引起骨骼肌代谢障碍, 引起肌病的发生, 服用他汀可造成肌病风险的叠加^[10]。

3.1.5 累及器官及系统和始发临床表现 阿托伐他汀所致的肌病主要累及肌肉、肾脏损害, 始发表现多为全身乏力、肌痛, 严重者合并褐色尿, 皮肤黄染, 偶见恶心、呕吐, 心悸、抽搐。

3.1.6 临床转归与 CK 升高、基础疾病、合并用药、用药疗程的关系 4 例发生死亡的肌病患者 CK 值升高 <3 ULN 1 例, ≥50~100 ULN 2 例, ≥100 ULN 1 例, 多器官衰竭和感染性疾病可能是患者死亡的主要原因。肌病患者肾衰竭主要原因考虑与肌病患者体内肌红蛋白的升高有关, 由于肌红蛋白降解产物亚铁血红素在脂质过氧化物酶作用下发生氧化应激反应, 对肾脏造成很强的氧化损伤, 另外肌红蛋白本身对肾小管也有直接损伤作用^[11], 但肾衰竭的发生与 CK 值无必然联系, 有研究发现^[12], 当患者存在脓毒症时, 即使 CK 水平较低, 也易发生肾损伤。对于横纹肌溶解导致急性肝损害报道极少, 其机制尚不明确, 考虑可能与他汀类药物对肝脏的直接毒性有关^[13]。但感染会诱发和加重肌病的发生^[14], 不利于肌病的救治。基础疾病多, 合并用药复杂, 且大多数药物是经过肝脏代谢的, 与他汀类药物合用增加肌病发生风险, 还可能进一步加重肝脏负担。发生肌病时服药时间越长, 不能及早识别肌病的发生, 治疗效果就越差, 因此, 他汀导致的肌病临床转归与肌病发生时 CK 值无相关性, 可能与基础疾病、合并用药以及肌病发生时用药疗程有关。对于基础疾病较多, 尤其是慢性肝、肾功能不全的患者, 以及服用他汀的患者在感染期间, 尤其要预防肌病导致急性肾功能衰竭及多脏器功能障碍综合征, 及早发现、

早期治疗, 避免致死性事件的发生。

3.2 阿托伐他汀致肌病的机制分析

目前阿托伐他汀导致肌病发生的机制主要与以下几点有关^[15-17]: ①降低胆固醇, 导致细胞膜的流动性减少, 导致骨骼肌的内在毒性增加; ②引起肌细胞内甲羟戊酸盐缺乏, 影响离子通道信号, 造成肌细胞线粒体膜电位的改变, 引起肌细胞 Ca^{2+} 浓度过高, 从而影响肌细胞的生长和分化, 导致肌细胞的凋亡; ③影响肌细胞内合成辅酶 Q₁₀ 出现障碍, 导致线粒体功能紊乱, 肌细胞的凋亡增加; ④影响肌细胞内蛋白的修饰, 影响肌细胞的生长; ⑤基因突变可能是导致肌病发生的另一因素。

3.3 用药建议

结合以上分析, 初次服用阿托伐他汀或服用阿托伐他汀过程中联合其他药物的前 2 个月密切监护肌病的发生, 患者一旦出现无力、肌痛症状, 急查 CK 水平, 若 CK 水平持续上升, 则考虑他汀引起的肌病, 可考虑减量或停药, 同时监护 CK 的变化; 若 CK 高于正常上限 10 倍应立即停药。对于 CK 值升高小于正常上限 10 倍且不伴有肌红蛋白尿或急性肾损伤患者, 经过治疗 CK 降到基线以下, 肌无力、肌痛症状完全消失, 综合评估必须使用他汀类药物时, 建议停用阿托伐他汀, 换用水溶性的瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀; 或者减少他汀给药剂量或给药频次^[18]。对于发生 CK 值升高超过正常上限 10 倍的患者不再尝试其他他汀类药物^[19]。尽管阿托伐他汀肌病发生率很低, 但仍应加强预防措施, 治疗前监测 1 次肝肾功能及 CK 水平, 用药后 1~2 个月再复查 1 次, 及早识别阿托伐他汀肌病的发生, 及时停药, 采取治疗措施, 避免发生致死性事件, 有多种基础疾病合并用药较多时, 使用阿托伐他汀更应密切关注药物的相互作用导致肌病的风险。

4 结论

阿托伐他汀致肌病的发生严重时可导致致死性事件, 因此, 尤其是老年患者, 在基础疾病较多、合并用药较多时, 避免联用经 CYP3A4 代谢、CYP3A4 抑制酶类和有机病风险的药物, 注意肌病发生的症状, 用药前及用药后 1~2 个月密切监护肝肾功能及 CK 的变化, 加强用药教育, 避免自行添加药物, 一旦出现肌病症状或 CK 的升高, 及时就医, 避免致死性事件的发生。

REFERENCES

- [1] TAYLOR F C, HUFFMAN M, EBRAHIM S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2013, 310(22): 2451-2452.
- [2] SIRTORI C R. The pharmacology of statins [J]. *Pharmacol Res*, 2014(88): 3-11.
- [3] KIM K, JOHNSON J A, DERENDORF H. Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(10): 1083-1105.
- [4] LIAO J K. Safety and efficacy of statins in Asians [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(3): 410-414.
- [5] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [6] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(8): 650-652.
- [7] GU Y, SI D Y, LIU C X. Gender-related differences of cytochrome P450 3A4 activity [J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2009, 25(9): 1121-1124.
- [8] PATEL A M, SHARIFF S, BAILEY D G, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(12): 869-876.
- [9] LIU J J, LIU S P. Clinical characteristics and prevention strategies of statin-induced myopathy [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2014, 25(14): 1298-1300.
- [10] GAO Q Q, ZHANG H J. Literature analysis of 302 cases of muscular system disorders induced by statins [J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2018, 15(8): 476-480, 488.
- [11] ZHANG X M, TANG Y, YANG Y Y, et al. Preliminary study on the pathogenic mechanism of myoglobin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in crush syndrome [J]. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2015, 46(1): 22-26.
- [12] LEAF D E, WOLF M, STERN L. Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1335-1337. Doi: 10.1093/ndt.
- [13] 马玉琴, 张瑞琴, 郝正华, 等. 阿托伐他汀引起老年患者多种脏器损害严重不良反应一例[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(3): 429-430.
- [14] 朱子豪, 翟文豪, 王明秋, 等. 横纹肌溶解引起急性肝肾损害1例[J]. *广东医学*, 2018, 39(S2): 143.
- [15] 吴陈璐, 赵水平. 他汀类药物引起的相关性肌病不良反应研究现状[J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(11): 872-874.
- [16] JIANG L H, ZHANG J, FANG Z H, et al. Causative study of drug-induced rhabdomyolysis [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2015, 26(29): 4082-4086.
- [17] HANAI J, CAO P R, TANKSALE P, et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3940-3951.
- [18] XU D H, WANG F, YAN W. Comparison of commonly used statins [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(7): 1112-1117.
- [19] ROBERT S R, STEVEN K B. Statin muscle-related adverse events [DB/OL]. [2018-02-07]. <https://www.uptodate.com/contents/statin-muscle-related-adverse-event>.

收稿日期: 2018-09-25

(本文责编: 沈倩)