

临床药师参与 1 例普伐他汀致肌炎的药学实践

李艺 张亚同*

卫生部北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室 (北京 100730)

【摘要】 目的: 通过本例案例报道, 提示临床规范和合理用药。方法: 通过药学查房, 对患者用药史的详细询问及后期循证取证, 判断药物相关性不良反应的可能性及停用可疑药物, 以减轻患者的不良反应症状及分析不良事件的原因。结果: 停用可疑药物 6d 后患者全身肌痛减轻, 实验室检查值逐步恢复正常。结论: 对于初次使用他汀类药物的患者, 初始剂量应从小剂量开始, 且密切关注患者的肝功能和血肌酸激酶水平。

【关键词】 肌病; 肌炎; 普伐他汀

【中图分类号】 R972.6

【文献标志码】 B

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.07.012

Clinical Pharmacists Practice for Pharmaceutical Care: A Case Report of Myositis Induced by Pravastatin

Li Yi, ZHANG Ya-tong*. Department of Pharmacy, Ministry of Health Beijing Hospital, Beijing key Laboratory of Drug clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing 100730, China.

【Abstract】 **Objective:** To improve the medication regimen by reporting this case. **Methods:** Clinical pharmacist participated in ward round, and considered myositis as drug-induced adverse reaction according to medical history and evidence-based literatures. Clinical pharmacist suggested discontinuing suspicious medicines to relieve the symptoms of adverse reaction and analyze the causes of adverse events. **Results:** Six days after discontinuation of related medicines, the pain ebbed and the laboratory index gradually returned to baseline levels. **Conclusion:** Statins should be given at low initial dose for the first time, and the patient's liver function and blood levels of creatine kinase should be monitored closely.

【Keywords】 myopathy; myositis; pravastatin

他汀类药物主要用于心血管病的二级预防, 近年来已成为治疗多种心脑血管病变、血脂异常的主要药物。该类药物上市 30 年的历程表明其总体上耐受性良好。既往研究显示他汀类最严重的不良反应是肝毒性和肌病, 而近年来所报道的由他汀类药物引发的肌毒性发生率可高达 0.5%~1.0%^[1]。目前常用的他汀类品种中, 普伐他汀因其水溶性高, 不良反应的发生率相对较低。本案例描述了一中年女性服用普伐他汀后出现肌肉毒性后临床药师对其分析、处理、建议等, 以期供临床参考。

患者女, 58 岁, 主因“间断胸闷 6 月, 加重 1 月”拟诊不稳定型心绞痛于 2013 年 7 月 1 日入院。医师拟完善检查后行冠脉造影术, 给予阿司匹林肠溶片 0.1g qd, 硫酸氢氯吡格雷片 75mg qd, 瑞舒伐他汀钙片 10mg qn, 单硝酸异山梨酯缓释胶囊 50mg qd。入院当天血生化显示: 肌酸激酶 $2\,275\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) $53\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $18\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、甘油三酯 $2.26\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、肌酐 $60\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 尿潜血 (+)。药师仔细询问患者病史及用药史, 患者诉 3 年前体检发现血脂 (TC) 略

* 通讯作者: 张亚同 E-mail: zyt2002888@foxmail.com

高于正常值（具体不详），未予治疗。2013 年 6 月 26 日门诊医生依据血生化结果建议患者口服普伐他汀钠片（美百乐镇）40mg qn。患者遵医嘱服用普伐他汀 5d 后即出现全身肌肉酸痛伴头晕乏力，疼痛部位以下肢为主，每日疼痛数次（次数不规律），每次疼痛持续 1~3min 后自行缓解，但其中髌骨部位疼痛不能耐受且疼痛持续不消失。患者诉肌肉疼痛程度日渐加重。药师询问患者近来是否有饮酒史，是否合并应用其他药物，有无剧烈运动，肌肉损伤以及按摩或拔罐的经历，患者均否认。药师分析，患者以心梗入院，入院当天的血生化显示：肌酸激酶（CK） $2275\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ，而肌钙蛋白 T $0.003\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，肌酸激酶同工酶 $4.28\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，首先排除心梗引起 CK 的升高；其次，由于以上检查结果来自入院当天的血样，药师分析与患者入院前的生理情况和用药关系较大，通过询问病史排除患者因素以及合并用药因素造成肌病的可能。药师怀疑是入院前的普伐他汀造成了患者的肌病，并建议医师暂停同类的药物瑞舒伐他汀钙片（入院初始医嘱，但患者尚未服用）以鉴别引起患者肌肉酸痛及 CK 增高的药物因素。医师采纳药师的建议，并予保护肝肾、加快代谢等治疗（注射用还原型谷胱甘肽 1.2g qd 静点、葡萄糖氯化钠注射液 500mL qd 静点、碳酸氢钠片 0.5g tid po）。2d 后患者诉肌痛症状几乎没有缓解，复查血生化：肌酸激酶 $1412\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALT $20\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST $52\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。停药第 6 天患者诉疼痛有所减轻，化验结果回报：CK $104\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、AST $19\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ALT $14\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。均在正常值范围内。患者于 2013 年 7 月 13 日出院，药

师建议停用他汀类药物 6~8 周或肌痛症状完全消失且复查血生化达标后再考虑加用降脂药物治疗，医师与药师观点一致，没有给患者带降脂药出院，嘱患者适量运动，低盐低脂饮食，心内科门诊随诊，定期复查血生化。

降低血清胆固醇（TC）及低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平可有效地减少心脑血管事件的发生率，不但冠心病病死率降低，总病死率和心肌梗死的风险都显著降低，这使得他汀类药物成为高胆固醇血症特别是伴有冠心病患者的一线用药，并有效的用于冠心病的一级、二级预防^[2]。肝脏和肌肉毒性是他汀类药物的主要不良反应。

临床上，接受他汀类药物治疗的患者中肌病（myopathy）的发生率为 5%~10%^[3-4]，多数表现为肌肉疼痛（通常是对称的），不伴有或仅伴有轻微的血清 CK 升高。一般地，肌病为各种肌肉相关疾病的总称，关于各种肌病的定义目前尚无统一的诊断标准^[5-6]（表 1）。本例患者 CK 明显升高（> 正常值上限的 10 倍），不伴肌酐的升高（ $60\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ），肌痛症状明显，符合“肌炎”的诊断。

本例患者日服普伐他汀钠片 40mg，5d 后开始出现全身肌肉酸痛，头晕乏力等症状，服药第 7 天查血 CK $2275\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ （>10 倍 ULN），肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶和血肌酐正常，临床除外心梗及手术、外伤、饮酒、剧烈运动史，考虑肌病（肌炎）诊断成立，后者是他汀类药物的重要不良反应之一，其机制目前尚不清楚，多数研究指出可能与他汀阻断胆固醇合成的早期代谢途径中某些重要代谢物（如异戊二烯化合物、泛醌或辅酶 Q10 等）

表 1 他汀类药物所致肌病的定义^[5-6]

疾病名称	ACC/AHA/NHLBI ¹⁾	NLA ²⁾	FDA ³⁾
肌病（Myopathy）	肌肉相关疾病的总称	具有肌痛的症状，伴有 CK>10 倍 ULN	CK ≥ 10 倍 ULN
肌痛（Myalgia）	具有肌痛的症状，伴有正常的 CK ⁴⁾ 水平	—	—
肌炎（Myositis）	具有肌痛的症状，伴有 CK 的升高	—	—
横纹肌溶解症（Rhabdomyolysis）（>10 倍 ULN ⁵⁾ ）以及肌酐的升高（通常出现棕色尿及尿肌红蛋白）	具有肌痛的症状，伴有 CK 的显著升高	CK>10000U/L 或 CK>10 倍 ULN，伴有血肌酐的升高或临床需要静脉水化治疗	CK>50 倍 ULN，有器官损伤的证据（如肾功能损伤）

注：¹⁾ ACC（American College of Cardiology）：美国心脏病学会；AHA（American Heart Association）：美国心脏协会；NHLBI（National Heart, Lung, and Blood Institute）：美国国家心脏、肺和血液研究所；²⁾ NLA（National Lipid Association）：美国国家脂质协会；³⁾ FDA（US Food and Drug Administration）：美国食品与药品监督管理局；⁴⁾ CK（creatinine kinase）：肌酸激酶；⁵⁾ ULN（upper limit of normal）：正常值的上限

的还原有关^[7]。统计数据表明,单品种他汀应用时的不良反应发生率极低,仅为十万分之一水平^[8,9]。水溶性的普伐他汀由于不通过 CYP450 酶系代谢,与其他脂溶性他汀相比,不易发生 P450 酶代谢相关的药物间相互作用,因而具有较高的安全性。来自美国 FDA 的数据显示,目前普遍应用的他汀类药物中普伐他汀的不良反应总发生率仅次于氟伐他汀^[10-11]。不过本例患者提示我们,尽管普伐他汀报道的不良反应相对较少,但在临床应用时仍需谨慎。此外, Holbrook 等^[12]研究证实他汀类所致的肌肉毒性不良反应是剂量相关的,本例患者属首次使用他汀,初始就给予临床推荐最大日剂量,这无疑增加了罹患相关不良反应的危险性。

药师对该患者出院后的建议^[5,13]: ①加强饮食及行为管理,争取通过非药物手段达到控制血脂的目标。②停药 6~8 周后复查血生化,并密切关注全身症状,待症状完全消失且血 CK、AST、ALT 等均在正常值范围内时,可再次试服他汀药物。此时有两种方案可选: 普伐他汀,小剂量开始; 氟伐他汀 80mg qn。同时加用或不加用依折麦布 10mg qd。③如果上述方案患者仍不耐受,则启用非他汀药物治疗,如依折麦布或胆汁酸螯合剂等。④无论采用何种药物治疗方案,都不能忽视调整饮食及生活方式的重要性。

此案例给我们以启示,对于初次服用他汀类药物或停用他汀药物很长时间后再次服用的患者,建议医师在开具他汀药物之前,最好能够检测患者的基础 CK 值,转氨酶水平, TSH 水平等。尤其对于他汀不良反应的易感人群(高龄(>80 岁),女性,糖尿病,甲状腺功能低下者,肝肾功能不全者,患有多种疾病服用多种药物者,酗酒者,免疫低下者,胆道损伤者等)应用他汀类药物更需谨慎。医师及药师应告知患者服用他汀药物后可能出现的不良反应及其症状,并叮嘱患者一旦出现不适请及时随诊,以及定期检测血 CK 和转氨酶水平。

专科临床药师应是合理治疗方案制订的重要决策者之一。此案例中,当临床出现疑似药物不良反应时药师需要利用循证医学原理,综合运用临床思辨和药理学思维查找现有的最佳证据为临床提供解决方案参考,同时确立药理学监护点,这对临床药师基

本技能提出更高要求,临床药师应加强临床知识学习和掌握循证医学的原理和方法,增强合理用药的意识和行为,才能更好的提供临床用药的安全性和有效性,为患者良好预后提供保障。

【参考文献】

- [1] 王友芳, 危晴岚. 他汀类药物的肌毒性不良反应及对策[J]. 海峡药学, 2008, 20(6): 131.
- [2] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [3] Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients[J]. Clin Ther, 2007, 29(8): 1761-1770.
- [4] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(6): 403-414.
- [5] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(5): 635-662.
- [6] Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(12): 858-868.
- [7] Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis[J]. Curr Opin Lipidol, 2007, 18(4): 401-408.
- [8] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs[J]. JAMA, 2004, 292(21): 2585-2590.
- [9] Black C, Jick H. Etiology and frequency of rhabdomyolysis[J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(12): 1524-1526.
- [10] Schindler C, Thorns M, Matschke K, et al. Asymptomatic statin-induced rhabdomyolysis after long-term therapy with the hydrophilic drug pravastatin[J]. Clin Ther, 2007, 29(1): 172-176.
- [11] Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28124.
- [12] Holbrook A, Wright M, Sung M, et al. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(2): 146-151.
- [13] Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy[J]. Int J Cardiol, 2012, 159(3): 169-176.