

临床药师参与美沙拉秦引起心脏毒性的药物治疗1例

李星霞, 孙习鹏, 陈燕, 杨黎, 王婧, 陆瑶华, 郭澄*
上海交通大学附属第六人民医院 药剂科, 上海 200233

【摘要】 美沙拉秦是一种新型5-氨基水杨酸制剂, 是轻中度炎症性肠病的首选治疗用药, 临床应用广泛。国外文献报道美沙拉秦可能引起罕见且致命的心脏毒性, 多表现为心肌炎或心包炎, 国内尚无报道。本文报道1例克罗恩病患者应用美沙拉秦治疗后出现心脏扩大、左心功能不全及心包积液, 停药后明显好转的病例, 并结合文献报道, 对美沙拉秦所致心脏毒性的临床表现及治疗措施等进行分析 and 总结, 为临床提供参考。

【关键词】 美沙拉秦; 5-氨基水杨酸; 心脏毒性; 心肌炎; 心功能不全

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0078-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.015

A case of clinical pharmacists participated in the treatment of cardiac toxicity caused by mesalazine

LI Xing-xia, SUN Xi-peng, CHEN Yan, YANG Li, WANG Jing, LU Yao-hua, GUO Cheng*

Department of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

美沙拉秦是一种新型的5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)制剂, 主要用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的治疗。国外文献报道美沙拉秦可能引起罕见且致命的心脏毒性^[1-2], 而IBD肠外表现也可能累及心脏出现相似症状^[3], 因此, IBD患者应用美沙拉秦治疗期间出现心脏不适, 临床医师常难以鉴别病因, 更会影响后续的治疗措施及患者的临床转归。本文报道1例美沙拉秦引起心脏毒性的病例并结合文献进行分析、总结, 为临床医师能够及时识别美沙拉秦相关心脏毒性的症状、体征并采取适当的处置措施提供参考信息。

1 病例介绍

患者, 女, 21岁, 因“咳喘、胸闷1月余, 加重2周”于2016年7月8日入院。患者1个月前无明显诱因

下出现咳嗽, 少量白粘痰, 伴胸闷气急, 2周前患者出现发热, 未用药自行退热, 随后患者胸闷气急加重, 咳粉红色泡沫痰, 夜间不能平卧, 伴双下肢水肿, 外院就诊, 诊断为“扩张性心肌病, 急性左心衰, 多浆膜腔积液”。患者既往有克罗恩病史7年, 2010年起服用柳氮磺吡啶, 2014年8月病情加重, 改用美沙拉秦 1 g qid po治疗, 2015年1月出现心跳加快, 双下肢水肿, 未重视。近1年半克罗恩病情控制不佳, 体重较前明显下降近20 kg, 出现贫血、低蛋白血症。目前无明显腹痛, 仍有腹泻。患者否认药物过敏史, 有海鲜过敏史。个人史及家族史无特殊。

入院查体: 体温36.5℃, 脉搏126次, 呼吸24次, 血压97/63 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。气促, 贫血貌, 双肺听诊呼吸音清, 两肺底闻及散在湿罗音, 心率126次, 律齐, 心尖部可及奔马律, 双下肢轻度水肿。心电图示窦性心动过速, 房室交界性早搏, T波低平。肌钙蛋白I 0.001 μg/L、肌酸激酶同工酶0.8 μg/L, 肌红蛋白7.6 μg/L。氨基末端脑钠肽前体

基金项目: 上海交通大学医学院临床药学创新研究院青年基金项目(项目编号: CXJY2019QN003)

*通信作者: 郭澄, E-mail: gboss@126.com

(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 5789 ng/L。心脏彩超示左心室、左心房扩大,主肺动脉扩张,肺动脉压增高(中度),左室收缩功能减退,M型射血分数(ejection fractions, EF) 18%,右室壁收缩运动减弱,心包积液少量。诊断为扩张性心肌病、心功能不全、纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA) II级、心包积液及克罗恩病。

2 诊疗经过

入院后给予患者托拉塞米、螺内酯利尿,美托洛尔减轻心脏负荷,氯沙坦改善心脏重构,地高辛、左西孟旦强心等心衰标准治疗,给予白蛋白、琥珀酸亚铁、肠内营养混悬液(SP)等营养支持治疗,并继续给予美沙拉秦治疗克罗恩病。同时,积极寻找病因。检查示白细胞 $5.5 \times 10^9/L$,红细胞 $4.8 \times 10^{12}/L$,血红蛋白86 g/L,红细胞沉降率12 mm/h,血清高敏C-反应蛋白5.74 mg/L,丙氨酸氨基转移酶28 U/L,天冬氨酸氨基转移酶21 U/L,肌酐48 $\mu\text{mol/L}$ 。病毒血清学、自身免疫性疾病相关检查及抗心肌抗体均阴性。心脏磁共振(cardiac MR, CMR)示双室增大,左室舒张末期内径约70 mm,左室收缩功能重度下降,EF约13%。造影剂首过灌注正常,延迟可见左室基底段间隔壁内强化信号,心肌壁内纤维化可能,少量心包积液。排除病毒性心肌炎、自身免疫性疾病及家族性遗传疾病。详细回顾病史,患者自诉服用美沙拉秦后出现心跳加快等不适,结合文献报道,药师与医师讨论后考虑不排除为美沙拉秦罕见的心脏毒性。患者经上述治疗5 d后症状体征稍好转,但NT-proBNP(入院第4天4951 ng/L)下降不明显,考虑患者心脏病表现可能为美沙拉秦所致,因此,入院第6天停用美沙拉秦,第7天NT-proBNP 3654 ng/L。后患者病情逐渐好转平稳。入院第13天复查心超示M型EF 34%。第15天出院,继续抗心衰治疗,后续应用甲泼尼龙和硫唑嘌呤治疗克罗恩病,未再应用美沙拉秦。2017年2月21日随访,患者病情平稳,B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP) 34 ng/L。心脏彩超示左心室扩大(舒张末期内径54 mm),未见明显节段性室壁运动异常,M型EF 54%。心脏CMR示左心室扩大,左

室舒张末期内径约58 mm,室壁运动减弱,左室EF约36%。造影剂首过灌注正常,延迟未见明显异常。患者心脏明显缩小,心功能显著改善,EF值明显提高。1年半后再次随访,患者病情平稳,心脏彩超与CMR检查同前,药物治疗仅用美托洛尔控制心率。

3 讨论

5-ASA是轻、中度IBD的首选治疗用药^[4],临床应用广泛。常用药物制剂包括两种,一种是5-ASA与载体化合物偶氮键结合形成的前药制剂,如传统药物柳氮磺吡啶(salicylazosulfapyridine, SASP),为一分子5-ASA与一分子磺胺吡啶以偶氮键结合形成;另一种为高分子化合物包裹5-ASA形成的被膜制剂,如美沙拉秦,通过包膜可以延缓或控制5-ASA到达肠黏膜的病变部位发挥作用^[5]。文献报道SASP不良反应(adverse reaction, ADR)的发生率为10%~45%,绝大多数ADR与磺胺吡啶成分相关,而新型5-ASA制剂通过改变药物输送系统,ADR明显减少,与SASP相比,美沙拉秦ADR明显减少约48%,耐受性更好^[6]。美沙拉秦的ADR包括炎症反应、胰腺炎、心脏毒性、肝毒性、肌肉骨骼疾病、呼吸道症状、肾病和性功能障碍等^[7],其中,心脏毒性是罕见且可能致命^[8]。

3.1 美沙拉秦相关心脏毒性的临床特点

美沙拉秦相关心脏毒性的临床诊断较难确定,文献报道发生率为0%~0.3%^[7],实际上可能更高。目前未发现其特异性的组织病理学改变,也没有特征性的症状、体征、实验室检查及影像学变化,临床表现可能为心肌炎、心包炎、心肌心包炎、心包积液、多浆膜腔积液及心律失常等^[9-11]。另一方面,IBD肠外表现也可能累及心脏,表现为心肌炎、心包炎、心包积液、心脏填塞、传导性障碍、心律不齐和全身性血栓栓塞等^[12],因此,IBD患者应用美沙拉秦治疗期间出现心脏不适,临床医师较难鉴别病因。文献报道认为IBD患者发生与5-ASA无关的心脏病的比率较低^[13]。目前美沙拉秦相关心脏毒性的临床诊断主要基于发生心脏病变和美沙拉秦用药的时间相关性,停药后心脏病明显好转及再次用药后症状复发确定。

美沙拉秦相关心脏毒性的病理生理学机制尚未

阐明,目前认为可能与药物引起的超敏反应相关,而非产生直接的心脏毒性。机体可能产生抗5-ASA的抗体,与心脏组织发生交叉反应引起病变^[14]。临床表现多在美沙拉秦治疗后的1~2周内出现,也可能在用4周或更长时间后出现^[1,15]。患者可出现各种心血管症状,包括轻度胸痛、气急、呼吸困难以及继发于左心功能不全的心源性休克等表现,典型的临床表现还包括发热,可能伴有疲劳和乏力。查体通常有明显的心动过速,部分患者有心包摩擦音。心电图通常出现非特异性的ST段改变或T波异常。实验室检查可出现白细胞计数、C-反应蛋白、红细胞沉降率、肌钙蛋白水平的升高,部分病例可有NT-proBNP升高。心超或CMR检查可出现左心室收缩功能障碍、心包积液及相关的心包填塞。部分病例CMR还可能出现延迟增强。通常无缺血性改变^[2,11]。

3.2 美沙拉秦相关心脏毒性的治疗

美沙拉秦相关心脏疾病首要治疗措施是停药,通常单纯停药就会使症状快速缓解,一般仅需数天,不需要额外的治疗措施。糖皮质激素和非甾体类抗炎药的应用仍然存在争议。糖皮质激素经常被医师用来减轻炎症及相关症状,缩短疗程,但目前没有相关的临床研究,其临床获益仍然不明确。不推荐其他抗炎药的应用。停药后快速好转,既是美沙拉秦相关心脏毒性的治疗策略也是诊断的依据。如果停药后症状不能缓解或继续恶化,临床医师应继续寻找其他可能潜在的原因,如IBD疾病本身或并发缺血性心脏病等^[11]。鉴于美沙拉秦的心脏毒性可能产生严重的后果,因此,通常应避免患者再次应用该类药物,再次用药可能会导致心脏疾病再发。然而,也有再次用药可耐受并允许继续使用其他5-ASA制剂的病例报道^[16-17]。目前没有相关指南指导5-ASA相关心脏毒性时其他5-ASA替代药的应用。如果其他疗法存在禁忌证,考虑再次使用其他5-ASA制剂,应在密切监护和评估下用药。

3.3 美沙拉秦相关心脏毒性的关联性评价

本例患者年轻女性,既往无心脏基础疾病史,克罗恩病史7年,应用美沙拉秦治疗2年,出现心脏扩大、心功能不全,入院后排除了病毒性心肌炎、自身免疫性疾病、缺血性心脏病、家族遗传性疾病等可能,仔细回顾病史,患者自诉服用美沙拉秦约半年后出现心

跳加快、双下肢水肿,结合文献报道,药师与医师讨论后考虑可能为美沙拉秦罕见的心脏毒性。依据如下:①时间相关性。本例患者在应用美沙拉秦约半年后首次出现心脏不适,与部分文献报道的用药较长时间后发生心脏毒性相一致^[18-19];②临床表现相似。患者具有胸闷、气急、心动过速、双下肢水肿等临床表现,心超及CMR检查结果与文献报道一致^[19-20],出现左心室扩大、心脏收缩功能减退、心包积液等。与多数文献不一致的是,本例患者无急性心肌炎、心包炎典型的临床表现,心肌损伤标志物、炎症标志物及白细胞计数等检查指标无明显异常,但患者此次发病前有不明确原因的发热,自行退热。考虑可能为患者心肌炎症状较轻,未及时就医治疗,致使病程延长,转变为慢性心肌炎可能;③停药后心脏疾病好转。患者入院后给予标准抗心衰治疗效果欠佳,后尝试性给予美沙拉秦停药治疗,1周后患者症状体征好转,心超示EF值明显提高,半年后随访患者病情平稳,未再有心脏不适,且心超及CMR检查示心脏较前明显缩小,心功能显著改善,EF值接近正常,更加明确为美沙拉秦引起的心脏毒性。根据2012年国家药品不良反应监测中心发布的不良反应/事件分析的5项关联性评价标准,本例患者考虑为美沙拉秦引起的心脏毒性,因果判定为“很可能”。

4 小结

综上,IBD治疗药物美沙拉秦的ADR和IBD肠外表现均可能出现心脏病变,临床医师需保持敏感性,快速评估并仔细鉴别病因,对于美沙拉秦用药近期出现的的心脏病变,应高度怀疑为美沙拉秦引起的心脏毒性,治疗首要措施是停药,糖皮质激素和非甾体类抗炎药尚无明确临床获益的证据,一般不推荐使用。而对于发生美沙拉秦心脏毒性的患者应避免再次应用该类药物,除非其他疗法存在禁忌证,且再次用药需进行密切监护和评估。

【参考文献】

- [1] Ibrahim A, Khalil C, Megaly M, et al. Mesalamine-induced myocarditis in a young athlete: can he run again? [J]. Cureus, 2019, 11(1): 3978.
- [2] Taha M E, Abdalla A, Al-Khafaji J, et al. Mesalamine-induced

- myopericarditis: a case report and literature review[J]. *Cardiol Res*, 2019, 10(1): 59-62.
- [3] Kumar M, Tandon V, Mosebach C M, et al. Acute myopericarditis with Crohn's disease flare-up[J]. *Cureus*, 2019, 11(3): 4248.
- [4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- [5] 次仁央宗, 徐晓蓉, 刘占举. 氨基水杨酸制剂的药理学与临床应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2011, 9(2): 33-37.
- [6] Wang Y, Parker C E, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: 543.
- [7] Sehgal P, Colombel J F, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1597-1609.
- [8] Radhakrishnan S T, Mohanaruban A, Hoque S. Mesalazine-induced myocarditis: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1): 44.
- [9] Odofin A, Wanogho J, Elsadany M, et al. Mesalamine-associated sinus bradycardia[J]. *Am J Ther*, 2019, 26(6): 763-764.
- [10] Krzyzak M, Gupta A, Antonov E, et al. Mesalamine associated bradycardia[J]. *Cureus*, 2018, 10(4): 2425.
- [11] Brown G. 5-aminosalicylic acid-associated myocarditis and pericarditis: anarrative review[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2016, 69(6): 466-472.
- [12] Bunu D M, Timofte C E, Ciocoiu M, et al. Cardiovascular manifestations of inflammatory bowel disease: pathogenesis, diagnosis, and preventive strategies[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 3012509.
- [13] Fleming K, Ashcroft A, Alexakis C. Proposed case of mesalazine-induced cardiomyopathy in severe ulcerative colitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11): 3376-3379.
- [14] Bernardo S, Fernandes S R, Araújo-Correia L. Mesalamine-induced myopericarditis—a case report[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016, 108(11): 753-756.
- [15] Ferrusquía J, Pérez-Martínez I, Gómez de la Torre R, et al. Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(13): 4069-4077.
- [16] Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, et al. Sulfasalazine-induced pericarditis in a patient with ulcerative colitis without recurrence when switching to mesalazine[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(9): 1119-1121.
- [17] Freeman H J, Salh B. Recurrent myopericarditis with extensive ulcerative colitis[J]. *Can J Cardiol*, 2010, 26(10): 549-550.
- [18] Merceron O, Bailly C, Khalil A, et al. Mesalamine-induced myocarditis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2010, 9(8689): 930190.
- [19] Varnavas C V, Nico R, Mareike P, et al. Recurrent lymphocytic myocarditis in a young male with ulcerative colitis[J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19(1): 11.
- [20] William L B, Whitney J S, Kaitlyn E, et al. Cardiac MRI-confirmed mesalamine-induced myocarditis[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 10: 210689.

收稿日期: 2019-11-26 本文编辑: 郭美晨