

高龄患者运动后可疑他汀类药物引起横纹肌溶解症1例

刘钰锋¹, 马力², 杨莉^{3*}

1. 北京市通州区永顺镇永顺社区卫生服务中心, 北京 101199; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 全科医疗科, 3. 药学部, 北京 100070

【摘要】他汀类药物相关肌肉症状是临床常见情况, 本文报告1例老年男性患者, 服用他汀类药物治疗过程中, 在运动后出现肌痛、乏力和深色尿典型症状, 辅助检查提示肌酸激酶远高于正常值上限, 临床诊断为横纹肌溶解症(RM), 经治疗后病情缓解。患者既往有冠心病、高血压、糖尿病病史, 坚持服用他汀类药物15年, 临床高度怀疑他汀类药物是导致患者发生RM的原因之一, 但不能排除年龄、运动、合并用药等因素。在后续的管理过程中, 可根据患者临床情况调整调脂治疗方案, 并严密监测药物不良反应。

【关键词】他汀类药物; 横纹肌溶解症; 高龄患者

【中图分类号】R595.3

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2020)12-0083-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.017

A case-sharing of suspicious statin-related rhabdomyolysis after exercise in an elderly patient

LIU Yu-feng¹, MA Li², YANG Li^{3*}

1. Yongshun Community Health Service Center of Yongshun Town, Tongzhou District, Beijing 101199, China; 2. Department of General Practice, 3. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

1 病例介绍

1.1 现病史

患者男性, 79岁, 主因“进行性双下肢乏力2周”于2020年1月6日首都医科大学附属北京天坛医院(以下简称该院)门诊就诊并收入院治疗。患者2周前搬运重物后出现双下肢无力症状, 伴双侧大腿前侧肌肉酸痛, 活动时明显, 进行性加重, 无言不清、口角歪斜、恶心呕吐、发热及关节肿痛, 于某三级医院门诊就诊。查生化(2019年12月24日)结果: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)182 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)270.9 U/L, 低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)1.45 mmol/L, 总胆固醇(total cholesterol, TCHO)2.96 mmol/L。提示肝功能异常, 遵医嘱停用阿托伐他汀、依折麦布, 予口服保

肝药治疗(具体不详), 上述症状无明显好转, 且进行性加重, 遂于外院急诊就诊, 查体双下肢肌力4级, 肌张力(++), 腱反射(++), 无明显客观感觉障碍, 双侧跖反射存在, 病理征阴性, 脑膜炎刺激征阴性, 为进一步诊治收入该院全科医疗科病房。患者自发病以来, 精神、食欲可, 睡眠一般, 大便正常, 小便色偏深呈茶色, 体重无明显改变。

1.2 既往史、个人史及家族史

冠心病、心肌梗死病史15年, 冠状动脉支架植入术后, 坚持应用阿司匹林100 mg qd、酒石酸美托洛尔25 mg bid、单硝酸异山梨酯20 mg bid及曲美他嗪30 mg tid。患者从2004年10月至2018年6月期间一直应用阿托伐他汀20 mg/d, 2018年6月体检出肝功能异常后停用阿托伐他汀(具体指标不详), 2018年12月复查显示肝酶正常、血脂偏高, 阿托伐他汀改为10 mg/d, 2019年10月体检发现血脂控制不佳,

*通信作者: 杨莉, E-mail: 0530yangli@163.com

TCHO 4.48 mmol/L, 甘油三酯(triglyceride, TG) 1.28 mmol/L, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 1.28 mmol/L, LDL-C 2.65 mmol/L, 加用依折麦布 10 mg qd。高血压病史 15 年, 血压最高达 150/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 规律口服苯磺酸氨氯地平 5 mg qd, 血压控制满意。糖尿病病史 15 年, 口服阿卡波糖 50 mg tid, 血糖控制满意。前列腺增生病史 3 年, 间断口服非那雄胺治疗。右眼白内障术后 3 年。否认过敏史。吸烟史 40 年, 平均 20 支/d, 已戒 15 年。饮酒史 15 年, 偶饮酒。否认家族性遗传病史。

1.3 检查结果

查体: 体温 36.3℃, 脉搏 72 次, 呼吸 20 次, 血压 137/78 mm Hg, 体质指数(body mass index, BMI) 24.98 kg/m², 神清、语利, 全身浅表淋巴结无肿大, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 心率 72 次, 心律齐, 心脏各瓣膜听诊区未闻及杂音, 腹软, 无压痛、反跳痛。定向力正常, 双瞳孔等大等圆, 直径 4 mm, 对光反射灵敏, 双侧额纹对称, 无上睑下垂, 双侧鼻唇沟对称, 伸舌居中, 双上肢肌力 5 级、下肢肌力 3 级, 四肢肌张力正常, 病理征阴性, 脑膜炎刺激征阴性。

辅助检查: ①血常规, 白细胞计数 $8.03 \times 10^9/L$, 淋巴细胞绝对值 $1.33 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $6.19 \times 10^9/L$, 血红蛋白 1.33 g/L, 血小板计数 $176 \times 10^9/L$ 。②尿常规, 尿隐血(+++), 尿蛋白(±), 尿酸碱度 5.5, 镜检未见红细胞。③生化, 钾 4.34 mmol/L, 钠 141.6 mmol/L, 葡萄糖 10.9 mmol/L, 尿素 8.3 mmol/L, 总二氧化碳 29.2 mmol/L, ALT 385 U/L, AST 415 U/L, 总蛋白 56 g/L, 肾小球滤过率 82.44 mL/min, 氯 104.2 mmol/L, 肌酐(酶法) 84.8 μmol/L, 肌酸激酶(creatine kinase, CK) 15 742 U/L(正常范围 24~194 U/L), 肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB) 141.6 U/L(正常范围 0~25 U/L), LDL-C 1.95 mmol/L, TCHO 3.65 mmol/L。④甲状腺功能均在正常范围内。⑤腰椎 X 线, 腰椎退行性改变, 腹主动脉壁钙化。⑥头部 CT, 右侧基底节腔隙灶, 老年性脑改变、颅内动脉管壁多发钙化, 右侧晶状体变薄。⑦双下肢动脉超声, 双侧下肢动脉多发斑块形成, 双侧胫前动脉近闭塞。⑧肌电图运动诱发电位, 双下肢大致正常。⑨肌电图体感诱发电位, 左下肢异常(外周至中枢深感

觉传导障碍)。

2 治疗经过

患者有服用他汀类药物史, 搬运重物后出现双下肢无力、股四头肌为主的疼痛、尿色呈茶色, 入院查 CK 值显著增高超过 1000 U/L, 考虑可疑横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)。予静脉补液(0.9%氯化钠 2000 mL/d)、多烯磷脂酰胆碱 465 mg qd 静点、还原型谷胱甘肽 0.6 g qd 静点、碳酸氢钠片 0.5 g tid 口服、辅酶 Q10 片 10 mg tid 口服治疗, 继续应用阿司匹林、苯磺酸氨氯地平、单硝酸异山梨酯片、酒石酸美托洛尔片、盐酸曲美他嗪及阿卡波糖治疗。复查转氨酶、CK、CK-MB 均逐渐明显下降, 其中 CK 值在入院第 2 天达峰值(15 742 U/L), 入院第 3 天即降至 6639.1 U/L, 入院第 8 天降至 677.5 U/L, 入院第 12 天出院时 CK 253.4 U/L。肌力逐渐恢复正常, 第 9 天肌力恢复至 5 级, 第 12 天出院。出院第 15 天电话随访, 患者无肌痛、无力症状。2020 年 2 月 5 日复查, AST 19 U/L, ALT 28 U/L, CK 203 U/L, CK-MB 14 U/L, TC 6.32 mmol/L, TG 1.76 mmol/L, HDL-C 1.41 mmol/L, LDL-C 3.69 mmol/L。尿常规: 潜血(±)。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb) 7.4%。

3 目前用药情况

目前用药包括阿司匹林 100 mg qd、酒石酸美托洛尔 25 mg bid、单硝酸异山梨酯 10 mg bid、盐酸曲美他嗪 30 mg tid、苯磺酸氨氯地平 5 mg qd 及阿卡波糖 50 mg tid。

4 用药管理问题

患者老年男性, 临床诊断为 RM, 补液、碱化尿液等治疗后症状缓解, 复查示 CK 值和肝酶下降明显。考虑其原因与搬重物、服用他汀类药物相关。既往冠心病、心肌梗死病史, 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后, 患高血压、糖尿病, 故应控制 LDL-C ≤ 1.8 mmol/L。未来调脂治疗应如何选择? 患者坚持应用他汀类药物 15 年, 曾因肝功异常短期停药, 发病前 2 月余加用依折麦布,

此次出现RM的原因是什么?如何避免再次RM复发?

5 医师点评

RM是多种因素导致的一种急性骨骼肌损伤综合征,临床主要表现为急性发病的骨骼肌疼痛、无力和短期内血清CK值显著升高,临床诊断RM主要依据病史及实验室检查^[1]。该病例出现肌痛、乏力和深色尿典型RM三联征表现,CK值远远高于正常值上限(upper limit of normal, ULN)10倍以上,尿常规隐血(+++),镜检未见红细胞,考虑RM诊断明确。该患者有服用他汀类药物史,搬运重物后出现症状,目前未发现其他与RM发病相关的原因如创伤、感染、代谢与电解质紊乱等,初步考虑与应用他汀类药物相关。

他汀类药物肌肉风险的观察性研究(Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions, PRIMO)^[2]发现,应用他汀类药物肌肉症状发生率为10.5%,平均出现于使用药物1个月左右。研究^[3-5]证明,他汀相关肌肉症状(statin associated muscle symptoms, SAMS)多见于应用大剂量他汀类药物、年龄>60岁、低BMI、亚洲人、慢性肾病基础、感染、运动及合并用药等。该患者除年龄、亚洲人以外不具备其他危险因素,根据Backes等^[6]提出的循序渐进(step-by-step)方法判断,该患者他汀肌痛临床指标评分6分(因缺乏再次用药后情况导致评分不完整,结果仅供参考),目前未发现引起肌肉症状的其他原因,但因缺乏肌肉活检等进一步检查结果,虽然临床高度怀疑RM与他汀类药物相关,但并不能完全确定他汀类药物是唯一原因。

6 药师点评

队列研究($n=2\,004\,692$)结果^[7]显示,不同他汀类药物诱发中重度肝功能障碍风险相似,氟伐他汀的风险相对高些,且他汀类药物出现转氨酶升高与剂量有明显相关性。该患者既往用药史示其能耐受阿托伐他汀10 mg qd。

他汀类药物诱导的肌肉毒性(statin-related myotoxicity, SRM)包括肌痛、肌病、横纹肌溶解,根据严重程度分为0~6级共7级,因该患者的CK>50倍ULN,

故评价为SRM 5级^[8]。高剂量他汀类药物、女性、嗜酒、慢性肾脏疾病、慢性肝脏疾病、糖尿病、高血压、甲状腺功能减退、维生素D缺乏、不适当运动、肌痛个人史或家族史、大量饮用葡萄柚汁、合用糖皮质激素等均为SRM的危险因素;此外,阿托伐他汀与某些特定药物如环孢霉素或CYP3A4强抑制剂(如克拉霉素、伊曲康唑和HIV蛋白酶抑制剂)联合应用时,SRM的风险增加,高血压病史、搬运重物与该患者SRM也可能相关。当应用他汀类药物后发生SRM时,可换用另一种他汀类药物、减少他汀类药物剂量、隔日服用他汀类药物或换用非他汀类调脂药^[9]。研究^[2,10-11]显示,不同他汀类药物致肌病的可能性不同,普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀引起肌病的风险较低。因此,对于在使用普伐他汀或氟伐他汀以外的他汀类药物时发生他汀类药物相关性肌病(除了RM)的患者,一种选择是在停药后症状消退后,改用普伐他汀或氟伐他汀继续治疗;有他汀类药物诱导的RM史的患者因存在一定的复发风险,故一般不应再尝试用另一种他汀类药物(包括普伐他汀和氟伐他汀)。

本例患者ASCVD风险评估为极高危,调脂治疗的设定目标值为LDL-C ≤ 1.8 mmol/L^[12]。既往服用阿托伐他汀20 mg qd后出现肝功能异常,后调整为阿托伐他汀10 mg qd长期应用,虽肝酶正常但血脂控制未达标(LDL-C 2.65 mmol/L),故从本次发病前8个月开始同时应用依折麦布治疗。依折麦布的常见不良反应包括肌痛,亦可见ALT与AST升高、肌酸磷酸激酶升高、乏力等。4项随机双盲安慰剂对照平行试验^[13]结果显示,依折麦布联合他汀类药物与单用他汀类药物治疗的安全性比较,差异无统计学意义($n=1861$);单用他汀类药物治疗,不良反应发生率男女患者分别为15.5%与17.9%,ALT ≥ 3 倍ULN者有4例(0.43%),AST ≥ 3 倍ULN者有3例(0.32%),CPK ≥ 10 倍ULN者有4例(0.43%);依折麦布联合他汀类药物治疗,不良反应发生率男女患者分别为19.2%与19.7%,ALT ≥ 3 倍ULN者有12例(1.30%),AST ≥ 3 倍ULN者有5例(0.54%),CK ≥ 10 倍ULN者有0例。Ballantyne等^[14]开展了一项前瞻性随机双盲临床试验($n=628$):单用阿托伐他汀的患者肌肉、骨骼方面的不良反应发生率为5.64%,ALT ≥ 3 倍ULN、AST ≥ 3 倍ULN者均<1%;单用依折麦布的患者肌肉、骨骼方面

的不良反应发生率为4.62%,未出现ALT \geq 3倍ULN、AST \geq 3倍ULN;依折麦布联合阿托伐他汀的患者肌肉、骨骼方面的不良反应发生率为7.84%,ALT \geq 3倍ULN者有1.57%,AST \geq 3倍ULN、CK \geq 10倍ULN者均 $<$ 1%。临床试验证实,依折麦布联合阿托伐他汀与单用他汀类药物治疗,在安全性方面差异无统计学意义,但从转氨酶升高、肌病等不良反应的发生率上仍可见明显增长。该患者同时应用阿托伐他汀与依折麦布,2个药物的作用均不能完全除外。

7 药物调整建议

因临床高度怀疑他汀类药物是导致该患者发生RM的原因之一,为尽量避免患者再次出现RM,待该患者转氨酶及CK值恢复正常后,可推荐中等强度的阿托伐他汀10 mg qd与其他作用机制不同的调脂药物联合使用,如普罗布考0.5 g,2次/d;依洛尤单抗注射液140 mg,每2周1次或者420 mg,每月1次。亦可将调脂药调整为其他致肌病风险低的他汀类药物如普伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀等,剂量滴定至患者能耐受且血脂达标,若耐受的最大剂量不能达标仍需联合其他作用机制的调脂药。再次服用调脂药后,应在用药6周内复查血脂、转氨酶和CK值。如血脂能达到目标值,且无药物不良反应,逐步改为每6~12个月复查1次。同时注意监测有无肌肉症状,避免与CYP3A4抑制剂联用和饮用葡萄柚汁,避免过劳、感染、酒精滥用等诱因。

【参考文献】

[1] Cervellin G, Comelli I, Benatti M, et al. Non-traumatic rhabdomyolysis: background, laboratory features, and acute clinical management[J]. Clin Biochem, 2017, 50(12):656-662.

- [2] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. 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.
- [3] 刘志艳, 赵荣生. 阿托伐他汀致横纹肌溶解症和急性肾损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6):477-478.
- [4] 朱明成. 他汀类药物引起相关性肌病不良反应的调查分析[J]. 中国当代医药, 2015, 22(26):180-182.
- [5] 姜玲海, 张军, 方忠宏, 等. 药源性横纹肌溶解症高危因素研究[J]. 中国药房, 2015, 26(29):4082-4086.
- [6] Backes J M, Ruisinger J F, Gibson C A, et al. Statin-associated muscle symptoms—managing the highly intolerant[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11:24-33.
- [7] Julia H C, Carol C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the Qresearch database [J]. BMJ, 2010, 340(7758):1232.
- [8] Turner R M, Pirmohamed M. Statin-related myotoxicity: a comprehensive review of pharmacokinetic, pharmacogenomic and muscle components[J]. J Clin Med, 2019, 9(1):22-59.
- [9] Taylor B A, Thompson P D. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(4):1006-1017.
- [10] Pfeffer M A, Keech A, Sacks F M, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective pravastatin pooling (PPP) project [J]. Circulation, 2002, 105(20):2341-2346.
- [11] Ridker P M, Danielson E, Fonseca F A, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2195-2207.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):833-853.
- [13] Bennett S, Sager P, Lipka L, et al. Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men[J]. J Womens Health, 2004, 13(10):1101-1107.
- [14] Ballantyne C M, Houri J, Alberto N, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial[J]. Circulation, 2003, 107(19):2409-2415.

收稿日期:2020-04-21

本文编辑:任洁