

北京地区辛伐他汀不良反应报表分析

【作者】 周冰 孙文竹
北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)
【中图分类号】 R972.6; R969.3

【文献标识码】 B

辛伐他汀为新型血脂调节药,是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂的代表药物,它进入体内的水解物具有降胆固醇作用,临床应用十分广泛。本文通过分析北京市药品不良反应监测中心 2004 年~2007 年间收到的所有辛伐他汀不良反应报表,了解辛伐他汀不良反应的特点及机制,为临床合理用药,减少不良反应提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

全国药品不良反应监测网络 2004 年 1 月 1 日至 2007 年 10 月 31 日北京地区所有的辛伐他汀不良反应报表。

1.2 研究方法

查阅上述所有报表,分别对患者一般情况,用药情况,不良反应发生情况及转归等进行统计分析。

2 结果

在全国药品不良反应监测网络北京地区数据库中,共检索到 267 份与辛伐他汀有关的不良反应报表,根据所有报表中包含的信息,进行了以下统计分析。

2.1 患者一般情况

2.1.1 性别及年龄分布 267 例不良反应病例中,男性占 134 例,女性占 133 例,男女比例接近 1:1。除有 9 例患者年龄不详外,有效年龄的报表中,年龄最小的 4 岁,最大的 107 岁,平均年龄 (64±15) 岁,具体的年龄分布情况见表 1。

表 1 辛伐他汀发生不良反应患者的年龄分布情况

年龄段 (岁)	例数	构成比 (%)
1—10	1	0.37
11—20	1	0.37
21—30	1	0.37
31—40	8	3.00
41—50	31	11.61
51—60	61	22.85
61—70	62	23.22
71—80	72	26.97
81 以上	21	7.87
不详	92	3.37
合计	267	100

2.1.2 原患疾病情况在 267 例患者中,有 138 例原患疾病是高脂血症,其中单纯高脂血症为 85 例;高脂血症合并其他疾病者有 53 例,合并症主要集中在高血压、糖尿病、脑梗塞、冠心病及心肌梗死等。

其余的原患疾病按数量由多至少分别为冠心病、高血压、糖尿病、心肌梗死、脑梗塞,偶见慢性阻塞性肺气肿及肾病综合征等。

2.2 用药情况

在 267 例患者中,平均每日用量为 40mg 的病例有 68 例,日用量 20mg 的病例有 166 例,日用量 10mg 的病例有 31 例,日用量 5mg 的病例有 2 例。由于患者大都合并多种疾病,因此,大部分患者都同时服用两种或两种以上的药物。

2.3 不良反应发生情况

2.3.1 不良反应发生时间 不良反应发生最短的时间是在用药后 3h,最长的时间发生在用药后 9 个月,平均发生不良反应的时间在用药后 22d;大多数病例在用药的当天即发生不良反应。

2.3.2 不良反应分类及表现 不良反应累及多个器官系统，具体表现及分类见表 2。从表 2 中可见，不良反应主要集中在神经肌肉系统、肝胆系统和皮肤及其附件系统，3 者的构成比之和占总不良反应的 81%。在所有的不良反应中，严重不良反应（横纹肌溶解、肌酸磷酸激酶升高、肌腱损害、肝功能异常、脱发、过敏性休克）比例占 42%。

表 2 辛伐他汀不良反应类型，临床表现及构成比

分类	类型 (n)	构成比 (%)
神经肌肉系统	横纹肌溶解 (24)	33
	肌痛 (24)	
	肌酸磷酸激酶升高 (12)	
	肌炎 (3)	
	肌腱损害 (1)	
	肌肉痉挛 (1)	
	头晕头痛失眠 (11)	
肝胆系统	疼痛 (12)	27
	转氨酶升高 (69)	
	药物性肝炎 (2)	
	黄疸 (2)	
皮肤及其附件	皮疹 (42)	21
	脱发 (4)	
	过敏 (6)	
	皮炎 (3)	
胃肠道系统	恶心呕吐 (16)	8.6
	腹痛腹泻 (6)	
	便秘 (1)	
心血管系统	心悸 (4)	2.6
	高血脂 (2)	
	心绞痛 (1)	
呼吸系统	呼吸困难 (4)	2.2
	咳嗽 (2)	
血液系统	白细胞下降 (3)	1.5
	紫绀 (1)	
其他	水肿 (4)	4.1
	乏力 (3)	
	虚汗 (1)	
	牙乳头坏死 (1)	
	面色潮红 (1)	
	过敏性休克 (1)	
总计	(267)	100

2.3.3 对原患疾病的影响 所有的不良反应结局中，导致原患疾病病程延长的占 8 例，病程加重的有 3 例，停药后有脱发等后遗症的 2 例，死亡 2 例，其中死亡原因不明的 1 例，由于慢性肾功能不全发作而死亡的 1 例，其余的病例不良反应对原患疾病的影响不明显，占有病例的 94%。

3 讨论

汀类药物是目前临床上应用最为广泛的血脂调节药物，尤其以辛伐他汀在我国使用的频率较高。本研究的结果表明，辛伐他汀的不良反以神经肌肉系统的反应最为常见，其次为肝胆系统的反应，与相关报道的结果相一致^[1]。

3.1 不良反应与年龄、性别、原患疾病的关系

本研究不良反应发生的比例男女比接近 1 : 1，说明性别对辛伐他汀发生不良反应的影响不大。不良反应可发生于各年龄组，但从年龄分布看，40 岁以上的患者不良反应的发生率较高，约占 96%，说明使用辛伐他汀后出现不良反应的人群以中老年患者为主，其原因一方面是由于服用该药的主要人群是中老年患者，随着年龄的增长，各系统功能活动减退，对药物的代谢，排泄功能也随之降低，从而发生不良反应的几率也相应增加；另一方面，中老年患者一般都合并有糖尿病、高血压、冠心病等多种慢性疾病，多种药物同时应用也会导致不良反应发生率相应提高^[2]。辛伐他汀与贝特类及烟酸类药物合用时增加其发生毒性作用的机会，但低剂量的辛伐他汀与贝特类或与烟酸类合用是安全有效的^[3]；此外，辛伐他汀尤其应避免与大环内酯类抗菌药、硝苯地平、抗真菌药物等联合使用^[4]。临床医生在应用该药时，要注意询问患者是否有同时服用其他药物的情况，并尽量避免多种药物合并使用。但是，本研究的数据来源仅限于北京地区，因此，辛伐他汀不良反应的发生与性别、年龄的关系还需作进一步的流行病学调查。

3.2 药物剂量与不良反应的关系

据报道，辛伐他汀所致的不良反应，尤其是严重的不良反应与剂量呈正相关^[5]。从本研究的结果看，虽然所有患者的用药剂量均在说明书要求的正常范围，同样发生了较多例严重不良反应。因此，临床医生不宜使用大剂量辛伐他汀，即使使用正常剂量的辛伐他汀，也应密切观察患者情况，一旦出现不良反应，应立即采取措施，将不良反应的后果降到最低。

3.3 不良反应的机制分析

辛伐他汀通过肝脏细胞色素 P450 酶系中的 CYP3A4 进行生物转化,大环内酯类抗生素,钙通道阻滞剂等属于 CYP3A4 的酶抑制剂,与该药合用时,会竞争 CYP3A4,使其转化减慢,致使辛伐他汀的血药浓度升高,易发生不良反应;而葡萄糖醛酸化是他汀类清除的另一重要途径,贝特类通过抑制他汀类药物的葡萄糖醛酸化作用而使其血药浓度升高^[6,7]。

横纹肌溶解是辛伐他汀治疗过程中产生的最为严重的不良反应,尽管 2 者间没有线性关系,但是总体印象是随着他汀浓度的增加,横纹肌溶解的可能性增大。其可能的机制是不同剂量的辛伐他汀对肌肉细胞的生长与分化都有影响,较大剂量的辛伐他汀直接对细胞的生长,分化有毒性作用而影响肌再生^[8]。

4 小结

随着心血管疾病成为人类病死的主要原因,其治疗也受到广泛关注。在辛伐他汀所致的不良反应中,涉及全身许多器官系统。机体功能紊乱,重要脏器受损,除了给患者带来身体和精神的极大痛苦外,有时还会危及生命。因此,合理应用辛伐他汀至关重要,医生在诊断,治疗和用药过程中应注意如下问题:①用药剂量要适量,尤其是起始剂量不

宜过大;②避免或慎与可导致横纹肌溶解,抑制细胞色素 P450 代谢的药物联合应用;③用药前和用药过程中,无论有无肌痛、乏力等症狀,均应检测肌酸磷酸激酶水平和肝功能,预防骨骼肌受损和肝损害的发生;④一旦发生不良反应,应立即停药并及时处理,保证患者的用药安全。

【参考文献】

- [1] 梁素娥,苏丽华.他汀类药物的不良反应及临床合理应用.临床医学,2005,18(11):1590-1592
- [2] 蔡慎,郑英丽,方丽.他汀类药物不良反应的文献分析.“以岭医药杯”第八届全国青年药学工作者最新科研成果交流会议论文集,2006:392-396
- [3] 李聪,彭晶玮,贺敏,等.辛伐他汀的其他药理作用与配伍禁忌.中国医师杂志,2002(Suppl.):327-328
- [4] 李爱华,张云明.他汀类药物的不良反应及其防治.实用医技杂志,2005,12(5):638-639
- [5] 李一石.他汀类药物的不良反应及临床前景.首都医药,2002,9(3):45-47
- [6] 黄震华.西立伐他汀与横纹肌溶解及其它.中国新药与临床杂志,2002,21(2):116-118
- [7] Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies and metabolic interaction between gemfibrozil and statin. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 301(3): 1042-1046
- [8] 周晖,寇文谔.他汀类药物引起横纹肌溶解.中华内科杂志,1999,38(8):567-569

(上接第 60 页)

许多病人不能很好的使用他们的计量吸入器(MDI),因此采用示范的方式对病人进行指导是改善其使用吸入器装置的最有效途径^{2,24,26}。即使有指导,仍有 30%的病人特别是幼儿和老年患者不能正确掌握计量吸入器的使用方法。对于这些病人,使用连接有储雾罐装置的计量吸入器或使用呼吸启动的计量吸入器则可明显改善治疗效果^{2,24}。使用计量吸入器和干粉吸入器吸入糖皮质激素治疗后漱口是非常重要的,这样可以使糖皮质激素的局部效应以及经口吸收降至最小²⁶。

高阻力的干粉吸入器要比低阻力的干粉吸入器给药更依赖气流速度。使用这一装置比使用 Aerolizer 和粉碟装置对气流速度的依赖性^{24,26}更高。6 岁到 12 岁的儿童采用都保装置吸入放射性标记的布地奈德与年龄超过 12 岁的儿童比较,6 岁-12 岁的儿童接受到的药物剂量大约只有 12 岁以上儿童剂量的一半,而小于 6 岁的儿童接受到的药物剂量则只有 12 岁以上儿童剂量的 1/4。Aerolizer 和粉碟的给药装置在给药时大约有 15%的药物剂量分布在气道,在吸气流速为 30L/min 和 60L/min 时差别不大,在年龄为 5 岁和 4 岁的儿童中上述结果得到了证实^{7,26}。