

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0049-03

孟鲁司特的罕见不良反应

【作者】 裴振娥

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【中图分类号】 R976

【文献标识码】 B

孟鲁司特 (montelukast) 于 1998 年 2 月在芬兰和墨西哥首次上市, 同年 4 月和 10 月分别在英国和美国上市, 2002 年在中国上市。作为高选择性半胱氨酸白三烯 D4 (LTD4) 受体拮抗剂, 孟鲁司特可缓解白三烯介导的支气管炎症和痉挛状态, 减轻白三烯 D4 的激惹状态, 改善肺功能^[1], 用于成人和儿童哮喘的预防和长期治疗。

1 药理作用

孟鲁司特是一种选择性白三烯 D4 受体拮抗剂, 能显著改善气道炎症指标的强效口服制剂, 与气道中白三烯选择性地结合, 阻断过敏介质的作用, 改善呼吸道炎症, 使气道畅通。其可能的作用机制包括^[2]: ①预防白三烯诱发的支气管痉挛; ②预防和减轻黏膜炎症细胞浸润; ③预防非甾体抗炎药或运动诱发的支气管哮喘; ④预防大剂量吸入糖皮质激素减量时哮喘的恶化。

临床作为吸入激素治疗效果不好或激素抵抗病人的联合用药, 激素疗效不好表明病人有相应原因, 不应再加大吸入量或增加口服激素, 可加用孟鲁司特; 哮喘合并过敏性鼻炎甚至有皮炎的病人, 也有很好疗效; 特殊类型哮喘, 如运动性哮喘、阿司匹林哮喘, 大量研究证实, 孟鲁司特治疗这类哮喘有效; 合并鼻炎、合胞病毒感染、过敏原刺激和其他明显有白三烯参与作用的哮喘, 也可以考虑加用孟鲁司特。

2 罕见不良反应

患者对孟鲁司特一般耐受性良好, 不良反应轻微, 主要副作用为头痛、腹泻、面部潮红及腹部痉挛, 有全身性荨麻疹和肝毒性的报道^[3,4], 但近年来

报道孟鲁司特与罕见的 Churg - Strauss 综合征^[5,6] (CSS) 相关, 虽然发生率低, 但应引起注意。

病例 1: 患者, 男, 56 岁, 1998 年 4 月出现咳嗽和喘鸣, 7 月后确诊为哮喘。胸片正常, 血嗜酸性粒细胞计数: $4.1 \times 10^9/L$, 给予泼尼松龙 $30mg \cdot d^{-1}$, 治疗 2 周, 肺部症状改善, 呼气峰速由 $300 L \cdot min^{-1}$ 升至 $450 L \cdot min^{-1}$ 。根据病情给予吸入布地奈德 $400 \mu g \cdot d^{-1}$ 和特布他林 $400 \mu g \cdot d^{-1}$ 。9 月后给予泼尼松龙 $30mg \cdot d^{-1}$, 治疗 2 周。11 月, 咳嗽复发, 开使用泼尼松龙 $5mg \cdot d^{-1}$ 继续治疗。1999 年 2 月 1 日, 开始服用孟鲁司特 $10mg$, 同时泼尼松龙增加至 $10mg \cdot d^{-1}$ 。1999 年 4 月 8 日, 呼吸科就诊, 胸片仍正常, 血嗜酸性粒细胞计数下降为 $0.7 \times 10^9/L$, 血清免疫球蛋白 E 浓度大幅度上升 ($1279 ku \cdot L^{-1}$), 皮肤针刺试验阴性。随后 1 月内, 泼尼松龙减量至 $5mg \cdot d^{-1}$, 同时吸入氟替卡松 $1000 \mu g \cdot d^{-1}$ 和沙美特罗 $100 \mu g \cdot d^{-1}$, 临床症状消失。1999 年 6 月 2 日, 停用泼尼松龙。1 月后出现腹泻、呕吐和腹痛, 并伴有干咳和憋气。1999 年 7 月 9 日, 血嗜酸性粒细胞计数: $18.9 \times 10^9/L$ 。13d 后, 双肺爆裂音, 双腿出现非瘙痒性皮疹。胸片显示有渗出, 血嗜酸性粒细胞计数: $36.8 \times 10^9/L$, 次日晨升到 $40.9 \times 10^9/L$, 血清免疫球蛋白 E 值为 $4365 ku/L$, 血沉 $71 mm/h$, C 反应蛋白 $154 mg/L$; 未查出抗核抗体和抗胞质抗体, 血清白蛋白 $3g/L$ 。皮肤活检显示为: 血管周围白细胞增多性血管炎伴大量嗜酸性粒细胞炎性渗出。诊断为 CSS, 可能由孟鲁司特引起, 立即停药。第 3 天, 患者症状好转, 血嗜酸性粒细胞计数降至 $7.8 \times 10^9/L$ 。服用泼尼松龙

60mg·d⁻¹。第 5 天, 血嗜酸性粒细胞计数正常。1 周后复查, 双肺听诊无症状, 胸片正常, 皮损逐渐消失。12 个月随访, 状态良好。

病例 2: 患者, 女, 46 岁, 因怀疑心肌梗死住院, 未检查出主要的心血管危险因素。既往史过敏性鼻炎、鼻窦炎, 支气管哮喘, 近期对阿司匹林过敏。哮喘使用低剂量吸入性类固醇间断配合沙丁胺醇气雾剂(舒喘灵)已成功控制 15 年, 住院前 15 个月行鼻息肉切除术。鼻息肉切除术前 2 个月, 患者服用孟鲁司特 1mg·d⁻¹近 2 个月, 口服强的松初始 10mg·d⁻¹逐渐减量至停用治疗方案 2 周左右, 鼻综合征无好转。随后实施了手术, 而哮喘进一步恶化, 重新给予初始 5mg·d⁻¹强的松治疗, 为控制哮喘综合征, 强的松加量至 15mg·d⁻¹, 持续至本次住院 2 个月前。住院前 40d 左右, 再次服用孟鲁司特, 出现进行性呼吸困难、胸部不适、干咳和间断性胸痛。住院前 3 周, 因一过性皮疹停用孟鲁司特 1 周。患者住院期间, 心率每分钟 105 次, 血压 110/70 mmHg, 血氧饱和度 95%, 体温 37°C, 白细胞计数: 22.44×10⁹/L, 血嗜酸性粒细胞 26%, 血沉 82mm/h, C 反应蛋白 108mg/L (<10mg/L), 白蛋白 29g/L, 磷酸激酶清除率 281U/L, 肌钙蛋白 29.9μg/L, 乳酸脱氢酶 404U/L, 未查出抗核抗体和抗胞质抗体。ECG 示 Q 波和 ST 段升高; 胸片示心脏扩张和双侧空肠炎性渗出; 心脏超声示严重左心室功能不全; CT 扫描示双侧肺融合性渗出; 冠脉造影正常; 肺组织活检示广泛嗜酸性粒细胞浸润, 肺变应性血管炎与肉芽肿。诊断: 受累心、肺、肠道的 CSS。迅速给予 3 联免疫支持疗法, 口服 1mg·Kg⁻¹强的松, 500mg·d⁻¹甲泼尼龙, 以及环磷酰胺从初始每平方米体表面积 600mg 逐渐增加至 750mg (第 0、15、30 天随后每 3~4 周 1 次共 12 次), 病情迅速好转, 嗜酸性粒细胞和心酶恢复正常, 8 周后肺部炎症消失, 左心室功能正常, 15 个月随访, 15mg·d⁻¹强的松维持治疗状态良好。

3 讨论

Churg - Strauss 综合征 1951 年首先由 Churg 和 Strauss 描述, 故而得名。又称变应性肉芽肿性血管炎 (AGA), 是一种病因不明, 以哮喘, 血液和组织中嗜酸细胞增多, 嗜酸细胞性坏死性血管炎伴有坏死性肉芽肿为特征的系统性小血管炎。主要受累器官为肺、心、肾、皮肤和外周神经^[7]。

3.1 白三烯受体拮抗剂都有 CSS 的报道

Guillevin L 等^[8]观察的一组 18~96 岁的病人中, 认为 CSS 与脱敏剂和疫苗相关, 但近年来, 多有白三烯受体拮抗剂扎鲁司特致 CSS 的病例报道, 1998 年报道首例孟鲁司特致 CSS 病例。Wechsler 和 Drazen^[9]在 1999 年的报道中, 至少有 52 例可疑 CSS 病例与扎鲁司特相关, 其中 42 例为英国捷利康公司生产的扎鲁司特; 至少 52 例可疑 CSS 病例与孟鲁司特相关, 其中 36 例为美国的默克公司的孟鲁司特; 近期 FDA 报道 150 例以上 CSS 病例与白三烯受体拮抗剂相关。似乎 CSS 是白三烯受体拮抗剂的类反应。

3.2 典型临床表现

孟鲁司特致 CSS 典型的临床表现为多数病人在发病前 3 天至 9 个月期间有多次哮喘发作, 血嗜酸粒细胞升高。从病例 2 来看, 在首次使用孟鲁司特前没有系统的激素治疗, 哮喘控制良好, 在试图改善鼻息肉症状使用孟鲁司特后呼吸系统症状反而恶化, 不得不使用激素治疗; 首次使用孟鲁司特血嗜酸粒细胞从正常值升高到 1280/uL, 1 年后再次使用孟鲁司特, 同时使用维持剂量类固醇时, 血嗜酸粒细胞从 560/uL 升高到 5600/uL。

3.3 可能发生机制

与孟鲁司特相关 CSS 发生机制可能有多种, 对于激素撤药后使用孟鲁司特出现的病例可能是因为孟鲁司特叠加激素撤药的作用, 这促使潜在的 CSS 暴露。对于没有使用激素维持而发生的 CSS 病例可能有其他机制存在。似乎也不是一种过敏反应, 因为孟鲁司特致过敏性血管炎白细胞增多要多于肉芽肿。同时 5-脱氧酶抑制剂齐流通

(zileuton) 也有与 CCS 相关报道^[10], 这似乎也不支持孟鲁司特的化学诱导机制。

3.3 转归和治疗

呼吸综合征可发生在所有病人中, 通常在激素减量时发生。孟鲁司特导致的血管炎, 转归不同于其他原因的 CCS, 通常可恢复、不复发。怀疑孟鲁司特与 CSS 相关时停药, 必要时给予激素控制病情。

CSS 的发生与孟鲁司特的关系当前存在争议, David PO 等^[11]认为这些哮喘的患者本身就处于 CSS 前驱期, 在症状控制后, 激素的减量或撤除, 加速被掩盖的 CSS 向威胁生命的系统性血管炎期发展。FDA 在 2001 年的一项 165 例使用抗哮喘药物后发生 CSS 的哮喘患者调查认为这些抗哮喘药物是安全的^[12]。目前只是少有病例报道与 CSS 相关, 虽国内尚无有关病例的报告, 但是临床应高度重视与孟鲁司特相关联的这种罕见而致命的 CSS 的发生。

【参考文献】

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 419
- [2] 武玉清. 白三烯受体拮抗剂的抗炎作用机制. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24 (1): 40-43
- [3] Minciullo PL, Saija A. Montelukast induced generalized urticaria. *Ann Pharmacother*, 2004, 38 (6): 999
- [4] Sass DA, Chopra KB, Wu T. A case of montelukast induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (3): 704
- [5] Monkhopadhyay A, Stanley N N. Churg - Strauss syndrome associated with montelukast. *Postgrad Med J*, 2001, 77 (6): 390
- [6] David Conen. Montelukast and Churg - Strauss syndrome. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134: 377-380
- [7] Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg - Strauss syndrome. *Lancet*, 2003, 361: 587-594
- [8] Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg - Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78: 26-37
- [9] Wechsler ME, Drazen JM. Leukotriene modifiers and churg - strauss syndrome and update. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161: A195
- [10] Wechsler ME, Finn D. Churg - Strauss syndrome in patients receiving Montelukast as treatment for asthma. *Chest*, 2000, 117: 708-713
- [11] David PO, Neil CB, Martin L. Difficult asthma or Churg - Strauss Syndrome? *BMJ*, 1999, 318: 476-477
- [12] Weller PF, Plaut M, Taggart V, et al. The relationship of asthma therapy and Churg - Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108 (2): 175-183
- [5] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504
- [6] 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-419
- [7] The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1987, 316: 1429-1435
- [8] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 1991, 325: 293-302
- [9] Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet*, 1993, 342: 821-828
- [10] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI - 3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 343: 1115-1122
- [11] Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation*, 2003, 107: 1284-1290
- [12] The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362: 782-788

(上接第 29 页)