

· 病例报告 ·

阿托伐他汀致横纹肌溶解症 1 例引发的思考

张明明¹, 任文林²(¹河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017; ²北京市垂杨柳医院心脏中心, 北京 100022)

【关键词】阿托伐他汀, 横纹肌溶解症, 安全性

【中图分类号】R 589.2

【文献标识码】B

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2012.00161

众多临床试验已经证实, 他汀类药物具有调脂、抗炎、抗氧化、稳定斑块、改善内皮功能的作用, 能有效预防心血管疾病的发生, 其临床应用也日益广泛。但伴随其获益的药物不良反应的报道也随之增加, 肌损害为常见的不良反应之一。他汀类药物引起的肌损害可表现为肌痛、肌炎和肌病, 也可进展为少见但致命的横纹肌溶解症 (rhabdomyolysis, RML)。既往RML的文献报道虽有但仍属少见。现将北京市垂杨柳医院心脏中心收治的1例服用阿托伐他汀致RML的病例报告如下, 以提醒广大临床医师重视他汀类药物的安全性。

1 临床资料

患者, 女性, 76岁, 3个月前因间断胸闷伴头晕17年, 加重1周于北京市垂杨柳医院心脏中心住院治疗, 入院时生化检查结果如下: 肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTNI) < 0.05 ng/ml, 肌红蛋白 (myoglobin, MYO) 51.0 ng/ml, 肌酸激酶 (creatinase, CK) 65 U/L, CK-MB < 1.0 ng/ml, 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 10.0 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 12.0 U/L, 肌酐 (creatinine, Cr) 85 μmol/L, 择期行冠状动脉造影检查示左主干加三支病变, 于右冠状动脉及回旋支各置入1枚支架, 后症状缓解出院, 出院后规律服用阿司匹林 100 mg 每日1次、氯吡格雷 75 mg 每日1次、富马酸比索洛尔 5 mg 每日1次、阿托伐他汀 20 mg 每晚1次等药物。出院后未监测CK、肝、肾功能等指标。此次入院前1周无明显诱因出现心悸, 6日前开始出现腰痛, 1日前发现小便颜色发红, 无胸闷、

胸痛、发热等, 为进一步诊治入院。既往脑梗死病史17余年, 糖尿病史1年, 规律口服阿卡波糖及那格列奈, 未监测血糖。否认近期过度劳累及外伤史, 否认烟酒嗜好, 个人史及家族史无异常。入院后查体: 体温 36.1℃, 脉搏 69次/min, 呼吸 18次/min, 血压 140/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 体型消瘦, 神清, 全身皮肤粘膜无黄染, 心界向左扩大, 心率 69次/min, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 肝肋下未触及, 肝区无压痛, 双肾区无叩击痛, 腰部肌肉轻压痛, 余查体阴性。辅助检查: 心电图 (入院时): 窦性心律, 完全性左束支传导阻滞。入院生化检查指标 (表1): CK-MB > 80 ng/ml、肌红蛋白 (myoglobin, MYO) > 500 ng/ml、cTNI < 0.05 ng/ml、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 63.1 pg/ml、ALT 328 U/L、Cr 125 μmol/L、CK 7143 U/L、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 12.9 mmol/L、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 1235 U/L、AST 310 U/L、α-羟丁酸脱氢酶 (α-hydroxybutyrate dehydrogenase, α-HBDH) 1231 U/L。尿常规: 潜血 + + +。多次行心电图检查未见明显动态改变。

诊疗经过: 本例患者在服用阿托伐他汀3个月后出现肌痛、CK升高10倍以上, 伴CK-MB、MYO明显升高, 同时出现血尿, 而心电图不支持心肌梗死, 考虑为阿托伐他汀引起的横纹肌溶解症、肝损害。立即停用阿托伐他汀, 予多烯磷脂酰胆碱及阿托莫兰保肝, 同时给予补液、利尿、碳酸氢钠碱化尿液等对症治疗。入院后第2d复查CK、LDH、ALT、BUN等指标较前下降, 腰痛较前缓解, 入院后第17d各项生化指标均恢复正常 (表1)。住院22d好转出院, 出院后多次复查生化指标均正常。

表1 患者入院后生化检查指标
Table 1 Biochemical indices after admission

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	CK (U/L)	LDH (U/L)	α-HBDH (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (μmol/L)	CK-MB (ng/ml)	MYO (ng/ml)	cTNI (ng/ml)
入院时	328	310	7143	1235	1231	12.9	125	> 80	> 500	< 0.05
入院第2 d	299	256	5967	1108	1032	11.5	113	-	-	-
入院第7 d	178	93	567	650	593	4.8	81	14	-	-
入院第10 d	80	27	147	425	427	-	-	< 1.0	210	< 0.05
入院第17 d	16	12	75	253	213	5.1	83	7	-	-
入院第21 d	11	12	83	222	184	-	-	13	-	-

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶; LDH: 乳酸脱氢酶; α-HBDH: α-羟丁酸脱氢酶; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; MYO: 肌红蛋白; cTNI: 肌钙蛋白

收稿日期: 2011-12-08; 修回日期: 2012-05-07

通讯作者: 任文林, Tel: 010-67718822-2146, E-mail: rwl613@sina.com

2 讨论

他汀类药物引起的肌病包括3类: (1) 较轻的肌痛: 表现为肌肉组织疼痛或无力, 不伴随CK增高; (2) 肌炎: 表现为肌肉症状, 同时伴随CK增高; (3) RML: 为肌病最严重的类型, 有肌肉症状并伴随CK显著增高(超过正常上限10倍), 常出现尿色变深及肌红蛋白尿, 并可能引起急性肾衰竭^[1]。RML是指任何原因引起的广泛横纹肌细胞坏死, 其直接后果是肌细胞内容物外漏至细胞外液及血液循环中, 并可导致急性肾衰竭、电解质紊乱等一系列并发症, 有时病情凶险, 预后差^[2]。RML的诊断依据有: (1) 肌痛、肌无力、跛行的临床症状; (2) 血清CK升高超过正常参考值10倍以上; (3) 心电图显示肌源性损害; (4) 肌肉活检示非特异性炎症性改变; (5) 出现肌红蛋白尿。其中最主要的诊断依据为(1)和(2)^[3]。本例患者服用阿托伐他汀3个月后出现肌痛、CK升高10倍以上, 并有CK-MB、MYO的明显升高, 同时伴有肌红蛋白尿, 符合RML的诊断。

通过对本例患者的诊断及治疗, 笔者得出一些心得体会。查阅以往文献, 我们发现一些易感人群服用他汀类药物后易发生RML的不良反应, 这些人群包括老年人, 尤其是体型瘦小、虚弱的老年女性; 多系统疾病的老年患者; 慢性肾功能不全者; 糖尿病患者; 多种药物治疗患者; 服用他汀类调脂药的患者行大手术时; 饮用大量葡萄柚汁(>1.14L/d)、酗酒者等^[4]。本例患者, 老年女性, 体型瘦弱, 同时存在冠心病、糖尿病及脑梗死等多系统疾病, 长期服用多种药物, 属他汀不良反应的易感人群。该患者虽化验BUN、Cr只是轻微升高, 但有长期冠心病、糖尿病病史, 故肾功能损害可能会影响他汀类药物代谢。因此针对此类易感人群, 在服用他汀类药物时应注意是否有肌痛、肌无力、肉眼血尿等现象, 定期监测肌酶及肝肾功能。

他汀类药物通过细胞色素P450的同工酶3A4(CYP3A4)代谢, CYP3A4抑制剂与他汀类药物合用会抑制CYP3A4代谢, 增加他汀类药物的血药浓度, 使不良反应发生率增加, CYP3A4抑制剂包括环孢素、红霉素、克拉霉素、酮康唑、地西泮、维拉帕米、胺碘酮及地尔硫卓等^[5,6]。有报道指出, 他汀类药物单用引起RML的发生率为0.1%~0.5%, 联合用药发生率升高至0.5%~2.5%^[7]。此患者入院后经详细询问病史, 入院前曾有过上呼吸道感染病史, 自行服用过一些抗生素, 不排除其联合用药导致RML的可能。所以临床医师询问病史需详细, 不能遗漏任何小的细节。

阿托伐他汀引起的肝损伤较常见, 临床医师对此认

识较多, 所以临床警惕性也较高。但阿托伐他汀引起的RML较少见, 临床医师对此不够重视, 随之对患者的宣教及随访也不够, 容易造成漏诊及延误治疗。他汀类药物出现RML多集中于用药后1~2个月内^[8], 本例患者常年独居, 因行走不便而直接导致出院后3个月未复查过生化指标, 造成不能及早发现RML的发生。建议临床应用他汀类药物的过程中, 在开始用药2个月内应密切观察患者的症状, 一旦出现肌肉不适等症状, 及时化验CK等相关指标, 以便及早停药处理, 防止病情进一步发展。

他汀类药物的益处毋庸置疑, 但其不良反应也不容忽视。如何防患于未然, 首先要牢记其相关危险因素, 在指导患者合理用药的同时, 更应告知患者药物的不良反应, 尤其多系统疾病患者, 应定期监测肝、肾功能与CK, 及时发现肌痛、肌无力或褐色尿等症状, 同时也不能忽视症状不典型的单纯CK增高, 一旦出现肌痛、肌无力等症状或CK增高应及时停药, 立即到医院就诊, 多数患者停药后CK及肝肾功能可以恢复正常。在此提醒广大医师首先要提高自身对他汀类药物安全性的深刻认识, 其次对患者及家属做好宣教及随访, 提高患者对他汀类药物的认识及定期监测的意识, 减少不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] 黄蔚, 张萍. 他汀类药的相关肌病[J]. 岭南心血管病杂志, 2007, 13(5): 373-375.
- [2] Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Kelley's textbook of rheumatology[M]. 6th ed. Beijing: Health Science Asia, Elsevier science, 2001: 1287-1288.
- [3] 胡大一, 马长生, 赵水平, 等. 心脏病学实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 72-74.
- [4] 赵水平. 积极、有效、安全的降脂治疗[J]. 中国医学论坛报, 2002, 12(19): 14-15.
- [5] 李东宝, 华琦. 他汀类药物的安全性[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(5): 350-352.
- [6] Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 565-581.
- [7] 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.
- [8] 张洁, 柴健. 他汀类药物致横纹肌溶解症文献分析[J]. 天津药学, 2008, 20(1): 27-29.

(编辑: 任开环)