

## 2001—2013 年邯郸市他汀类药物不良反应分析

汪卫东<sup>1</sup>, 李 炜<sup>2</sup>, 刘新平<sup>2</sup>, 王朝宗<sup>1</sup>, 魏亚超<sup>1</sup>, 王 乐<sup>1\*</sup>

1. 邯郸市中心医院 药学部, 河北 邯郸 056001

2. 邯郸市中心医院 神经内科, 河北 邯郸 056001

**摘要:** **目的** 了解邯郸市各医院使用的他汀类药物不良反应(ADR)发生情况, 为临床合理用药提供依据。**方法** 对邯郸市药品不良反应监测机构上报的 2001—2013 年他汀类药物不良反应登记资料进行回顾性统计分析。**结果** ADR 累及多个系统-器官, 主要包括肝胆、胃肠、肌肉骨骼及神经系统, 其他系统相对少见。严重不良反应以肝损害最常见; 不同他汀类 ADR 有所差异, 辛伐他汀主要累及肌肉骨骼、胃肠系统和肝胆系统, 阿托伐他汀主要累及肝胆和神经系统, 氟伐他汀主要累及胃肠系统。**结论** 目前在临床上应用的他汀类药物在常规剂量范围内均有 ADR 发生, 应规范降脂用药剂量和时限, 减少不良反应发生。

**关键词:** 他汀类药物; 降脂药物; 药品不良反应; 统计分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)05-0536-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.021

## Analysis on adverse drug reaction induced by statins in Handan City from 2001 to 2013

WANG Wei-dong<sup>1</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, LIU Xin-ping<sup>2</sup>, WANG Chao-zong<sup>1</sup>, WEI Ya-chao<sup>1</sup>, WANG Le<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

2. Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan 056001, China

**Abstract: Objective** To analyze the adverse drug reaction (ADR) induced by statins in Handan City, and to provide the reference for clinical rational drug usage. **Methods** ADRs of statins reported by Handan ADR monitoring agencies from 2001 to 2013 were retrospectively analyzed. **Results** ADRs involved multiple system organs including hepatobiliary system, gastrointestinal system, muscles, bones, and nervous system, while the other systems were relatively uncommon. The serious ADRs frequently involved liver dysfunction. Different kinds of statins could induce different ADR. Simvastatin mainly involved musculoskeletal, gastrointestinal, and hepatobiliary systems, and at the same time, atorvastatin mainly involved the hepatobiliary and nervous systems. Fluorine mainly affected the gastrointestinal system. **Conclusion** At present, ADR can occur in all statins at regular dosage range in the clinical application, and lipid-lowering drugs should be strictly regulated by dosage and time-limit, so as to reduce the incidence of ADR.

**Key words:** statins; lipid-lowering drug; adverse drug reaction; statistical analysis

他汀类药物即羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 具有显著的调脂作用, 还具有抗炎、抗氧化、减少内皮素生成、稳定斑块和抗血栓等作用。他汀类药物主要通过抑制 HMG-CoA 还原酶, 降低胆固醇的合成; 同时能提高肝细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体的表达, 加快血液中 LDL 胆固醇

(LDL-C) 转移到肝脏并代谢清除, 从而达到降低血脂的作用。目前市面上他汀类药物主要有辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀和匹伐他汀等, 目前在脂质代谢异常和动脉粥样硬化疾病的治疗中被广泛推荐应用。但是随着他汀类药物的广泛应用和强化治疗的

收稿日期: 2013-12-09

作者简介: 汪卫东 (1968—), 男, 主管药师, 从事临床药学研究工作。Tel: (0310)2118004

\*通信作者 王 乐, 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学研究工作。Tel: (0310)2118004 E-mail: wanglemedical@126.com

推行,其安全性也越来越受到重视。他汀类药物常见的不良反应(ADR)有胃肠道反应、肝损伤、肌肉毒性、神经系统损害等<sup>[1]</sup>。现对 2001—2013 年邯郸市所有医疗机构上报的使用他汀类药物导致 ADR 的 119 例患者临床资料进行回顾性分析,为临床合理使用他汀类药物,减少其不良反应提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

在国家药品不良反应监测网络系统中,检索 2001—2013 年邯郸市内上报的他汀类药物的不良反应报告;用“他汀”作为药物检索的“包含”词条共 119 例。按系统功能设置导出 Excel 表,并综合运用 Excel 和手工统计方法进行回顾性分析。

### 1.2 判断标准

ADR 分类根据 WHO 国际药品监测合作中心的 ADR 分类法;ADR 因果关系评价和严重 ADR 根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应的规定<sup>[2]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

**2.1.1 性别和年龄** 119 例不良反应报告中,男性 65 例(54.62%),女性 54 例(45.38%),男女比例约为 1.2:1,男性略多于女性。年龄分布 26~91 岁,平均年龄(63.12±12.54)岁,其中 50 岁以上中老年占 89.08%,见表 1。

表 1 性别与年龄分布情况

Table 1 Distribution of gender and age

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
26	1	0	1	0.84
30~39	2	0	2	1.68
40~49	6	4	10	8.40
50~59	20	22	42	35.29
60~69	8	16	24	20.17
70~79	21	8	29	24.37
80~89	7	3	10	8.40
91	0	1	1	0.84
合计	65	54	119	100.00

**2.1.2 原患疾病** 单纯高脂血症 49 例,伴高血压 19 例,伴糖尿病 10 例,伴冠心病 18 例,脑梗死 13 例,脂肪肝 2 例,高脂血症性肝脾大 2 例,甲亢 1 例,慢性酒精中毒 1 例,肾病 2 例,痛风 2 例。

### 2.2 用药和气用量情况

引起 ADR 的药物有 5 种,其中辛伐他汀比例最高,阿托伐他汀次之,氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀比例相对较小,见表 2。

表 2 他汀类药物致 ADR 的药物品种

Table 2 Varieties of statins causing ADR

药品品种	进口/例	国产/例	合计/例	构成比/%
辛伐他汀	20	34	54	45.38
阿托伐他汀	35	6	41	34.45
氟伐他汀	11	0	11	9.24
普伐他汀	3	4	7	5.88
瑞舒伐他汀	6	0	6	5.04
合计	75	44	119	100.00

用药剂量为辛伐他汀 10~40 mg/次,阿托伐他汀 10~50 mg/次,氟伐他汀 40 mg/次,普伐他汀 10~40 mg/次,瑞舒伐他汀 5~10 mg/次,频率为 1 次/d,均在常规剂量范围内。

### 2.3 ADR 累及的系统 - 器官

ADR 最易累及肝胆系统,主要类型为无症状肝酶升高、肝酶升高伴乏力倦怠和肝细胞性黄疸,ADR 发生比例共 30.2%;其次为胃肠道系统,包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、胃肠胀气、肠炎等,发生比例为 20.2%,累及肌肉骨骼系统和神经系统的比例均在 10%以上,见表 3。

### 2.4 ADR 类型与药物品种的关系

皮肤系统损害主要见于辛伐他汀,共 6 例;肌肉骨骼系统损害主要见于辛伐他汀,共 15 例;神经系统损害主要见于阿托伐他汀,共 10 例,其次为辛伐他汀 5 例;胃肠系统损害主要见于辛伐他汀 13 例,其次为氟伐他汀 6 例;肝胆系统损害主要见于阿托伐他汀,共 23 例,其次为辛伐他汀 11 例。

各类药品引起的 ADR 累及的系统 - 器官,辛伐他汀主要累及肌肉骨骼系统 15 例,胃肠系统 13 例和肝胆系统 11 例;阿托伐他汀主要累及肝胆系统 23 例,神经系统 10 例,胃肠系统及肌肉骨骼系统少见;氟伐他汀主要累及胃肠系统 6 例,见表 4。

### 2.5 ADR 严重程度和对原患疾病的影响

119 例患者中 30 例被评估为严重 ADR,其中 21 例为肝胆系统损害,转氨酶均大于正常上限的 3 倍;9 例为肌病(横纹肌溶解 4 例,肌炎 3 例,肌痛 1 例),其中 1 例横纹肌溶解患者导致死亡;30

表 3 ADR 的类型和构成比

Table 3 Types and constituent ratios of ADR

累及系统 - 器官	类型	例数/例	构成比/%	累及系统 - 器官	类型	例数/例	构成比/%
皮肤	皮疹	5	3.88	肝胆系统	无症状肝酶升高	36	27.90
	瘙痒	2	1.55		肝酶升高伴乏力、倦怠	2	1.55
	荨麻疹	1	0.78		肝细胞性黄疸	1	0.78
肌肉骨骼系统	肌痛	13	10.08	心血管系统	心悸	1	0.78
	肌炎	4	3.10	血液系统	鼻衄	1	0.78
	横纹肌溶解	4	3.10	结膜出血	1	0.78	
	关节痛	2	1.55	牙龈出血	1	0.78	
神经系统	头痛、头晕	14	10.85	过敏性紫癜	1	0.78	
	眩晕	2	1.55	泌尿系统	血尿	1	0.78
	感觉过敏	1	0.78	全身性	腰背痛	2	1.55
胃肠系统	恶心	2	1.55	面部水肿、憋气	2	1.55	
	呕吐	6	4.65	不适	1	0.78	
	腹痛	5	3.88	无力	1	0.78	
	腹泻	4	3.10	潮红	1	0.78	
	便秘	4	3.10	大汗淋漓	1	0.78	
	胃肠胀气	4	3.10	感觉系统	眼异常	1	0.78
	胃炎	1	0.78	耳鸣	1	0.78	

表 4 ADR 类型与药物品种的关系

Table 4 Relationship between ADR type and drug varieties

ADR 类型	药物品种					合计
	辛伐他汀	阿托伐他汀	普伐他汀	瑞舒伐他汀	氟伐他汀	
皮肤系统	6	1	1	0	0	8
肌肉骨骼系统	15	4	2	1	1	23
神经系统	5	10	0	1	1	17
胃肠系统	13	4	2	1	6	26
肝胆系统	11	23	0	3	2	39
心血管系统	1	0	0	0	0	1
血液系统	3	1	0	0	0	4
泌尿系统	0	0	1	0	0	1
全身系统	3	0	1	0	2	6
其他	2	1	0	1	0	4
合计	59	44	7	7	12	129

例严重 ADR 患者中, 11 例服用辛伐他汀、15 例阿托伐他汀、3 例瑞舒伐他汀、1 例氟伐他汀。对原患疾病影响不明显的 89 例; 其中肝损伤 4 例、横纹肌溶解 1 例、肌痛 1 例, 服用辛伐他汀者 5 例、瑞舒伐他汀者 2 例; 病情加重 1 例, 其为服用阿托伐他汀后发生横纹肌溶解导致肾功能衰竭。

2.6 转归方式、结果和时间

119 例患者中, 70 例停药, 43 例停药并进行对

症治疗, 5 例换用其他他汀类药物, 1 例继续用药观察。30 例治愈, 88 例好转, 1 例死亡, 治愈好转率为 99.16%。

胃肠、神经系统损害和过敏反应恢复时间短, 停药后症状迅速缓解; 肝损伤多在 2 周内恢复; 肌痛恢复时间均在 7 d 内, 最短 1 d; 4 例肌炎最短 2 d 恢复, 最长 30 d; 横纹肌溶解恢复时间较长, 2 例不详, 2 例分别为 14、41 d。

### 3 讨论

#### 3.1 患者基本情况

他汀类所致 ADR 总体上男性高于女性；可发生于各个年龄组，但以 50 岁以上的中老年发生率较高，占 89.08%，一方面因为该年龄群为他汀类药物的主要用药人群；另一方面老年人常患多种疾病，接受多种药物治疗，受药物相互作用影响，ADR 发生率增高；再一方面，随着年龄增加，机体药动学发生改变，内环境稳定功能减退，各种器官功能衰退，对药物敏感性增高，导致 ADR 也随之增加。

#### 3.2 原患疾病与多种慢性病并发情况

他汀类药物适应症最多的是高血脂症、高血压、糖尿病、冠心病，共 99 例，占 83.19%，其中高血脂症、高胆固醇血症是他汀类药物目前所知的高度适应证。他汀类药品的抗动脉粥样硬化和高血压的效应不仅通过调脂的单一作用起效，而是通过抑制炎症反应、改善血管内皮功能等多向效应来实现的<sup>[3]</sup>。这几类疾病患者的 ADR 报告最多，与用药人数基数大、用药时间长有关，但此类患者（尤其是冠心病、动脉粥样硬化、高血压）使用他汀类药物是否更易发生 ADR，还需要更大人群范围的对比性研究。

#### 3.3 药物品种

辛伐他汀引起的 ADR 所占比例最高，这与相关报道一致<sup>[4]</sup>，其次为阿托伐他汀，其他他汀类药物报道相对较少，依次为氟伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀。一方面，可能与用药频率有关，另一方面，可能与他汀类药物的药理学特性有关。各种他汀类药物的代谢途径不尽相同，辛伐他汀、阿托伐他汀通过肝脏细胞色素 P450 CYP3A4 途径进行代谢；氟伐他汀主要通过 CYP2C9 途径进行代谢；瑞舒伐他汀少量（约 10%）经肝细胞色素 CYP 2C9、2C19 代谢，几乎不经 CYP3A4 代谢；普伐他汀则主要通过肾脏以原型药形式排泄。而他汀类药物与作为酶竞争性底物或抑制 P450 CYP3A4 同工酶的药物同时服用时，其血浆药物浓度可能升高，这就提示辛伐他汀、阿托伐他汀发生代谢性相互作用的可能性较其他他汀类药物大。

使用辛伐他汀导致的 ADR 以肌肉骨骼损害最多，胃肠道损害和肝胆系统损害也较多<sup>[5]</sup>；使用阿托伐他汀导致的 ADR 以肝胆系统损害为主；使用氟伐他汀导致的 ADR 主要累及胃肠系统。

#### 3.4 ADR 的临床表现

他汀类药物导致的 ADR 可累及各个系统器官，其中肝胆系统损害比例最大，其次为胃肠道系统、肌肉骨骼系统、神经系统。与本文不同的是，在以往的相关文献分析中肌肉损害最多<sup>[4]</sup>，这与文献多报道较为罕见、严重的 ADR 有关。

肌病是他汀类药物的严重、罕见 ADR，有 3 种临床亚型：（1）肌痛：肌肉疼痛或无力，无肌酸激酶（CK）升高；肌炎：有肌痛症状，伴 CK 升高；横纹肌溶解：有肌痛症状，伴 CK > 10 ULN，血清肌酐升高，通常表现为尿液褐色和肌红蛋白尿。本研究中肌病 21 例，其中肌痛 13 例，肌炎 4 例，横纹肌溶解 4 例。年龄 36~84 岁，其中老年患者（≥60 岁）13 例，男女比例为 12:9，无明显性别年龄差异。辛伐他汀 15 例，占比例最大，阿托伐他汀 4 例，普伐他汀 2 例，提示不同他汀类药物诱发肌肉症状的发生率可能存在差别。法国一项 7 924 例大剂量他汀类药物治疗后出现肌肉症状及肌病危险因素的观察研究（PRIMO 研究）显示辛伐他汀发生率最高（18.2%），氟伐他汀最低（5.1%）。FDA 的另一项研究提示，单用辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀横纹肌溶解的发生率约为单用氟伐他汀的 4 倍<sup>[6]</sup>。使用他汀 3 个月内是肌病的高发期，经积极处理大部分预后良好，但严重者可致死。死亡患者 1 例，服用辛伐他汀 11 天后出现横纹肌溶解症状，停药对症治疗后 CK 下降，肌无力症状无改善，30 d 后死于“呼吸衰竭”。该患者出现了横纹肌溶解，但肾功能基本正常，其死亡原因可能是由于原患疾病所致，而辛伐他汀只是导致原患疾病加重或突然变化的一个诱因，其因果关系评价为“可能”。

他汀类药物对肝脏的影响最常见的表现是转氨酶升高，其发生率 0.5%~2.0%，呈剂量相关性<sup>[7]</sup>。目前发生机制仍不清楚，有研究认为是血胆固醇降低的药效动力学反应，也有学者认为是药物导致肝细胞膜结构改变引起肝酶的渗漏。他汀类药物引起的严重肝损伤少见，据报道，急性胆汁淤积发生率 < 0.1%，肝衰竭发病风险大约为百万分之一<sup>[8]</sup>。本研究中肝胆系统损害 39 例，多发生在服药 3 个月内，与相关文献报道一致<sup>[3]</sup>。男性 32 例，男女比 8:1，提示男性可能是他汀类药物导致肝损伤的易患因素。

本研究中 1 例血尿患者，因果关系评价为“很可能”。美国脂质学会他汀安全评估组通过复习所有

可用资料, 结果发现除横纹肌溶解导致的急性肾衰外, 在目前推荐剂量内他汀类药物不会引起肾损害, 包括急性肾功能衰竭、肾功能不全、蛋白尿、血尿、肾小球损害或功能不全、慢性肾功能不全等疾病。对于泌尿系统损害, 王皞等<sup>[9]</sup>报道了 2 例服用辛伐他汀后引起多尿的病例, 国内尚无关于血尿的病例报道。血尿与服用他汀的因果关系尚需大规模临床试验证实。

### 3.5 可能导致发生不良反应的因素

(1) 他汀类药物能够作用于线粒体的某些环节, 减少甲羟戊酸盐合成, 导致细胞合成辅酶 Q10 发生障碍, 减少能量, 致使能量耗尽, 导致细胞死亡。(2) 法呢醇和异戊二烯是合成某些蛋白质的必需物质。而他汀类药物抑制法呢醇及异戊二烯合成, 导致某些蛋白质合成受阻。(3) 他汀类药物能促使细胞内钙离子浓度增加, 使得细胞内钙离子超载而死亡。(4) 他汀类药物的主要作用是导致胆固醇的合成减少, 这样增加了细胞膜的通透性及不稳定性。(5) 他汀类药物通过细胞色素 P450 CYP3A4 所代谢。一些药物能提高他汀类药物的血药水平, 增加肌病的发生率。

## 4 建议

### 4.1 用药剂量要适当

按推荐剂量或小剂量服用。服用一段时间后保证无任何不良反应后, 根据医嘱适当地增加剂量, 医生开方时不仅要达到治疗效果, 还要充分考虑患者的用药风险。

### 4.2 用药期间定期检查肝功能

服用他汀类药物的患者一般在用药 2 个月后复查肝功能, 密切观察其转氨酶水平。若转氨酶升高到正常范围以上或者是用药前的 2 倍以上, 应立即停药。服药期间要密切关注患者的身体状态, 观察有无右上腹不适、黄疸、乏力等症状。当患者有肌痛症状时, 要及时检测 CK 值。患者出现急性肾衰

竭症状时, 要立即停止用药, 及时进行救治, 并给予辅酶 Q10 对症治疗。

本研究中, 神经系统损害 17 例, 潜伏期在 1 周内, 停药后好转。胃肠道系统损害患者 26 例, 无 1 例出现严重胃肠道损害。一般的胃肠道反应、过敏反应及不适、无力是 ADR 的常见形式, 停药后可迅速痊愈或好转<sup>[10]</sup>。

他汀类药物 ADR 涉及多个系统器官, 临床表现多样, 但发病率较低, 且停药后大多可以好转, 因此临床应用应严格掌握用药指征、规范用药剂量和联合用药, 密切观察患者临床表现及生化指标监测结果, 确保其用药安全, 减少不良反应的发生。

## 参考文献

- [1] 刘德娥, 张庆莉. 关于他汀类药物的不良反应与合理应用 [J]. 中国医学杂志, 2004, 2(3): 128.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司. 国家药品不良反应中心编 1 药品不良反应报告和监测工作手册 [S]. 2005: 461.
- [3] 那开宪, 张桂云, 徐文拓, 等. 他汀类药物在心脑血管疾病治疗中的误区 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(1): 3-7.
- [4] 蔡 慎, 郑丽英, 方 丽. 他汀类药物不良反应及相关因素分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(6): 423-426.
- [5] 胡新安, 路清华. 辛伐他汀的不良反应及药物相互作用 [J]. 中国全科医学, 2005, 8(8): 645-646.
- [6] Pasternak R C, Smith S C, Bairey-Merz C N, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins [J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 1024-1028.
- [7] Chalasani N. Statin and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver [J]. *Hepatology*, 2005, 41: 690-695.
- [8] Law M, Rudnicka A R. Statin safety: a systematic review [J]. *Am J Cardio*, 2006, 97(8A): 52C-60C.
- [9] 王 皞, 韩文霞. 辛伐他汀致多尿 2 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(4): 56.
- [10] 邓万俊. 他汀类药物与其他药物的相互作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(2): 131-136.