

瑞舒伐他汀致不良反应文献回顾分析

陈崇泽, 陈代星, 陈孝伟

福建省长乐市医院, 福建 长乐 350200

摘要: **目的** 探讨瑞舒伐他汀致不良反应的一般情况和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 以“瑞舒伐他汀”为主要检索词, 对2000年1月—2014年9月中国期刊全文数据库进行检索, 收集瑞舒伐他汀致不良反应的12例病例报道, 探讨其特点, 并提出合理用药建议。**结果** 8例患者为男性, 4例女性, 平均年龄(70.08±1.78)岁, 瑞舒伐他汀的剂量为5~10 mg/d, 不良反应一般在使用瑞舒伐他汀5 d后发生, 主要表现为肝损害和横纹肌溶解。停药并进行相应治疗1周后不良反应明显好转, 出现死亡病例1例。**结论** 严格按照药品说明书用药、加强用药监测、对发生的不良反应及时处理是防控瑞舒伐他汀致不良反应有效措施。

关键词: 瑞舒伐他汀; 不良反应; 合理用药

中图分类号: R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2014)06-0572-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.024

Restrospective analysis on literature of adverse reactions induced by Rosuvastatin

CHEN Chong-ze, CHEN Dai-xin, CHEN Xiao-wei

Fujian Changle Hospital; Changle 350200, China

Abstract: Objective To investigate the general rules and characteristics of adverse effects induced by Rosuvastatin and, to provide the reference for clinical rational use of drug. **Methods** “Rosuvastatin” as the main key words to search in Chinese periodical full text database in January 2000—September 2014. Report on 12 cases with Rosuvastatin-induced adverse reactions were collected, the characteristics were discussed, and some reasonable recommendations were put forward. **Results** Eight patients were male and 4 were female, mean age was (70.08±1.78), Rosuvastatin dose was 5 — 10 mg/d, the adverse reactions generally occurred in the use of Rosuvastatin 5 d, mainly for liver damage and rhabdomyolysis. While the adverse reaction was improved by withdrawing drug then by corresponding treatment for 1 week. One death case appeared. **Conclusion** In strict accordance with the use of drug instruction, strengthening the drug monitoring, the treatment of reaction in time is the effective measures for the prevention and control of Rosuvastatin adverse reactions.

Key words: Rosuvastatin; adverse reactions; rational use of drug

瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)是一种新型强力三羟基三甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,因其具有的强效降脂效果及降脂同时产生的抗炎、抗氧化、稳定斑块、逆转动脉粥样硬化发展的众多获益而倍受关注^[1-2]。临床主要用于治疗高胆固醇血症患者,亦可用于冠心病、急性冠脉综合征、高血压患者。一般用法为5~10 mg, po 1次/d。已明确的不良反应(ADR)有肌肉骨骼系统、泌尿生殖系统、神经系统、肝脏、胃肠道及皮肤过敏症状,严重的可危及生命^[3-8]。本文通过检索有关数据库,对文献报道的12例ADR进行分类统计与分析,旨在探讨瑞舒伐他汀致ADR的一般规律和特点,为

临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索2000年1月—2014年9月中国期刊网全文数据库(CNKI)及万方数据库相关资料,通过输入“瑞舒伐他汀”主题词检索。文献纳入标准:患者性别、年龄、原患疾病、给药途径与剂量、ADR发生时间与临床表现、处理与转归等描述比较详细的病例报告。剔除标准:简述患者基本情况描述不全、重复的病例报告和综述性文献。最终共获得符合ADR判断标准的可供分析的文献12篇共12个病例报道^[9-20]。

收稿日期: 2014-08-20

作者简介: 陈崇泽,男,在职研究生,主管药师,研究方向为药品不良反应监测。E-mail: chongze@126.com

1.2 统计方法

利用 Excel 软件及手工统计病例报告中患者的性别、年龄、原患疾病、药物与食物过敏史，发生 ADR 的时间、临床表现及转归等，然后进行分析。

2 结果

2.1 一般情况

男性 8 例(占 66.67%)、女性 4 例(占 33.33%)，

年龄最小 58 岁，最大 81 岁，平均 (70.08±1.78) 岁。均为口服给药。1 例有药物过敏史、4 例无药物过敏史、7 例过敏史不详。ADR 详情见表 1。

2.2 原患疾病

12 例患者原患疾病多为心脑血管系统疾病，主要为脑梗死 4 例、高胆固醇血症 2 例、颈动脉硬化斑块形成 2 例；其中 2 例经冠状动脉支架置入术后。

表 1 12 例瑞舒伐他汀致不良反应的发生情况
Table 1 Occurrence of 12 cases with adverse reactions induced by Rosuvastatin

编号	性别	年龄/岁	原患疾病	用药量	ADR 发生时间	ADR 临床表现	ADR 预后	合并用药情况
1	男	68	多发性脑梗死	10 mg/qn	连续用药第 9 天	横纹肌溶解症	停药并进行相应治疗，7 d 后横纹肌溶解症状基本消退	阿司匹林、氯吡格雷、氨氯地平、依达拉奉、银杏叶提取物、奥拉西坦等
2	男	64	糖尿病、高胆固醇血症	5 mg/qd	连续用药第 65 天	药物性肝炎	停药并进行相应治疗，10 d 后上述症状消退	
3	女	75	高胆固醇血症	10 mg/qn	连续用药第 35 天	横纹肌溶解症	停药并进行相应治疗，21 d 后上述症状缓解	
4	男	68	心动过缓、高血压、双侧颈动脉斑块形成	10 mg/qd	连续用药第 3 天	阴茎包皮水肿	停药，2 d 后未作处理、症状消失	血栓通、辅酶 A、兰索拉唑、曲美他嗪、莫沙必利等
5	女	81	椎基动脉供血不足、脑梗塞、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压 III 级	10 mg/qn	连续用药第 14 天	横纹肌溶解症	停药并进行相应治疗，3 d 后上述症状缓解，8 d 后上述症状消失	舍曲林、曲唑酮等
6	男	70	高血压、糖尿病、经 PCI 支架置入术后	不详	连续用药第 9 天	发热	停药 5d 后体温降至正常	阿司匹林、氢氯吡格雷
7	男	58	冠状动脉粥样硬化性心脏病、不稳定型心绞痛、心功能 III 级、高血压、糖尿病	10 mg/qd	连续用药第 7 天	急性肝损害	停药并进行相应治疗，7 d 后上述症状缓解	阿司匹林、格列喹酮、阿卡波糖等
8	女	74	冠心病、甲亢、高脂血症	5 mg/qd	连续用药近 1 个月	严重肝损害	停药并进行相应治疗，20 d 后上述症状缓解	
9	男	74	脑梗死、高血压 III 级、2 型糖尿病、冠心病、心功能 II-III 级、肺部感染	10 mg/qd	连续用药第 13 天	横纹肌溶解、肝损害	停药 7 d，因肺部感染加重，出现呼吸衰竭抢救无效死亡	阿奇霉素、氯吡格雷、奥扎格雷、奥拉西坦、哌拉西林他唑巴坦、依达拉奉等
10	女	64	高血压 III 级，极高危、心律失常-房颤、冠心病?、双侧颈动脉硬化斑块形成	10 mg/qn	连续用药第 3 天	肌酸激酶升高	停药 5 d 后上述症状缓解	阿司匹林、美托洛尔、曲美他嗪、二丁酰环磷腺苷钙、伊托必利、雷尼替丁等
11	男	71	肺部感染、高血压 III 级(极高危)、糖尿病、冠心病(心功能 3 级)、陈旧性脑梗死、垂体泌乳素瘤	10 mg/qd	连续用药第 16 天	肝损害	停药 7 d 后上述症状缓解 停药 3 个月后上述症状缓解	溴隐亭、头孢匹罗、二甲双胍、阿卡波糖
12	男	74	冠状动脉粥样硬化性心脏病，冠状动脉支架置入术后	10 mg/qd	连续用药 4 个月	血糖升高		氯吡格雷、阿司匹林、通心络、辅酶 Q、维生素 E、维生素 C

2.3 不良反应的表现

所调查的12例患者中, ADR临床表现主要为肝损害5例(包括药物性肝炎)、横纹肌溶解4例, 其余为阴茎包皮水肿、发热、肌酸激酶升高、血糖升高。

2.4 药品联合使用和用药剂量

12例ADR病例中, 单一用药3例(25.00%),

合并用药9例(75.00%)。联用品种至少为两种。除1例用药剂量不详外, 其余的给药剂量符合药品说明书推荐的用法用量, 未发现超剂量使用。

2.5 不良反应发生时间及转归时间

文献中12例病例均记载有瑞舒伐他汀致不良反应发生时间, 其中连续用药后3d发生, 具体情况见表2。

表2 瑞舒伐他汀不良反应转归时间病例数统计

Table 2 Statistical results of number of cases with adverse reaction induced by Rosuvastatin in vesting time

指标	≤5 d	6~10 d	11~20 d	21~30 d	31~60 d	>60 d	不详/例	未好转/例	合计/例
发生时间	2	3	3	1	1	2	0	0	12
转归时间	2	5	1	2	0	1	0	1	12

12例ADR病例中, 发生在给药5d后, 共10例(83.33%); 最快为用药3d后, 最迟为4个月后。11例患者经过停药处理后出现症状改善, 死亡病例1例; 其中好转7例(58.33%)、消退4例(33.33%); 其中2d后症状改善为1例; 3d后症状改善为3例; 5天d症状改善为2例; 7d后症状改善为3例。

12例ADR病例中, 大部分为中、重度不良反应, 在减量、停止用药或对症治疗后好转或消退, 其中有1例为死亡病例。其中, 1例患者使用瑞舒伐他汀合并阿奇霉素、氯吡格雷、奥扎格雷等治疗脑梗死、高血压III级、2型糖尿病、冠心病、心功能II-III级、肺部感染出现横纹肌溶解及肝损害, 后怀疑瑞舒伐他汀所致, 就将其停药, 停药7d, 患者因肺部感染加重, 出现呼吸衰竭抢救无效死亡。因此, 对于瑞舒伐他汀的使用应谨慎, 尤其是本身已有肺部感染伴多种疾病的患者, 若必须使用则须严密监测患者各项临床指征。

3 讨论

瑞舒伐他汀是3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂, 可竞争性抑制肝细胞胆固醇的合成, 并能加速低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)的降解, 具有高选择性、较长的半衰期、不经细胞色素P450代谢的优点。瑞舒伐他汀可以使心血管疾病患者降低LDL-C, 减少斑块内脂质, 尤其是胆固醇; 降低炎症细胞的活性; 减少血小板源性炎症因子释放, 降低血栓发生率; 增加内皮细胞一氧化氮的释放, 促进血管扩张。可见, 瑞舒伐他汀具有多重抗动脉粥样硬化的作用。而瑞舒伐他汀临床主要用于治疗高脂血症、高胆固醇血症等疾病, 由于其起效快、效果明显得到了部分医师及患者的青睐。但是, 随

着其临床广泛的应用, 其ADR引起了人们的重视。

3.1 瑞舒伐他汀致不良反应的特点

在12例ADR患者中, 男性8例(66.67%), 女性4例(33.33%)。由此可知瑞舒伐他汀发生不良反应的男性高于女性, 且以老年患者(≥70岁)为主, 发生率为58.33%。因为这一阶段既是心脑血管系统疾病高发年龄, 同时也易引起ADR的发生。冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、高胆固醇血症、脑梗死是老年时期最常见的心脑血管系统疾病。因此, 笔者认为, 瑞舒伐他汀引起的ADR和患者本身的身体状况、疾病程度、长期用药、合并用药等因素密切相关。

患者口服瑞舒伐他汀后出现不良反应时间并无规律, 可能与该药在体内代谢过程存在较大的个体差异, 不同患者体内吸收、分布、代谢和排泄瑞舒伐他汀所需时间不同有关。不同患者出现的ADR临床表现不同, 个体化处理方案也不尽相同。12例患者中有9例涉及合并用药, 均属常规用药, 并无特殊需求。ADR发生后, 经过有效处理, 患者好转时间亦无规律可循。

瑞舒伐他汀引起的ADR以肝损害及横纹肌溶解为主(占69.23%), 其次为阴茎包皮水肿、发热、肌酸激酶升高。该药引起的ADR一般多发生在连续用药1周~1个月, 转归时间2d~1个月, 故要引起关注。肝损害及横纹肌溶解多在服药开始1周后出现升高, 因此在治疗前后应监测患者的肝功能、肌酸激酶, 并给予保肝、保护心肌治疗。

3.2 安全用药提示

通过以上总结, 暂时得出安全实用瑞舒伐他汀应该注意的4个问题:

(1) 用药治疗前应检查患者是否存在易患肌病或横纹肌溶解症的各种因素(如肾功能不全、甲状腺机能减退、遗传性肌病等),用药时应谨慎,并给予临床监测。

(2) 用药期间若血清氨基转移酶升高超过正常值上限3倍,应停药或降低剂量。

(3) 用药治疗过程中,如发现患者有原因不明的肌肉疼痛、无力或痉挛,特别是伴有不适或发热,应检测肌酸激酶水平。

(4) 瑞舒伐他汀过量时没有特殊的治疗方法,一旦过量应给予对症、支持治疗。同时应监测肝功能和肌酸激酶水平。血液透析可能无显著疗效。

4 结语

本次调查回顾性分析了国内文献报道的瑞舒伐他汀ADR构成比、特点及转归结果。在这12例ADR报告中以肝损害及横纹肌溶解最多,其次为阴茎包皮水肿、发热、肌酸激酶升高;临床上在给予患者使用瑞舒伐他汀时,应重视个体化给药方案,密切观察患者的最初ADR症状和监测肝功能、肌酸激酶,及时给予对症治疗,将其危害及其严重程度降至最低。

参考文献

- [1] Mahalwar R, Khanna D. Pleiotropic antioxidant potential of rosuvastatin in preventing cardiovascular disorders [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 711(1/3): 57-62.
- [2] Kaneko K, Saito H, Takahashi T. *et al.* Rosuvastatin improves plaque morphology in cerebral embolism patients with normal low-density lipoprotein and severe aortic arch plaque [J]. *J Stroke Cerebrovascular Dis*, 2014, 23(6): 1682-1689.
- [3] Gendy H A, Elsharnouby N M. Safety and vasopressor effect of rosuvastatin in septic patients [J]. *Egyptian J Anaesthesia*, 2014, 30(3): 311-317.
- [4] Braamskamp M, Langslet G, McCrindle B W. *et al.* Efficacy and safety of rosuvastatin in children aged 6—17 years with familial hypercholesterolemia: Findings from the charon study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): e34.
- [5] Bays H E, Averna M, Majul C. *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12): 1885-1895.
- [6] Stein E A, Vidt D G, Shepherd J. *et al.* Renal safety of

intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: A retrospective analysis of renal adverse events among 40 600 participants in the rosuvastatin clinical development program [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 471-477.

- [7] Hsia J, MacFadyen J G, Monyak J, *et al.* Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol < 50 mg/dl with rosuvastatin: The JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(16): 1666-1675.
- [8] Shepherd J, Hunninghake D B, Stein E A. *et al.* Safety of rosuvastatin [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(7): 882-888.
- [9] 岳慧杰, 宋小骏, 冷静, 等. 瑞舒伐他汀致横纹肌溶解症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(6): 389-390.
- [10] 章利芬. 瑞舒伐他汀钙片致药物性肝炎 1 例报告 [J]. *海峡药学*, 2012, 24(12): 289.
- [11] 徐虹. 瑞舒伐他汀致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(1): 71.
- [12] 曹剑波, 钱金娥. 瑞舒伐他汀致阴茎包皮水肿 1 例报告 [J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(2): 194.
- [13] 郑超群, 阮甦, 黄燕萍, 等. 瑞舒伐他汀致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 8(6): 803-805.
- [14] 庞广杰, 王金鹏, 李俊, 等. 瑞舒伐他汀致发热不良反应 1 例 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(5): 531.
- [15] 石文斌, 宁宇杉, 庞莉莉, 等. 瑞舒伐他汀致急性肝功能损害 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(6): 339-340.
- [16] 张淑萍. 瑞舒伐他汀钙致高龄患者严重肝损害一例 [J]. *中国疗养医学*, 2013, 22(8): 751-752.
- [17] 蔡小军, 赵敏, 宋惠珠. 瑞舒伐他汀合用阿奇霉素引起横纹肌溶解和肝损害 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(20): 1736-1737.
- [18] 邵兵, 刘高峰. 临床药师对 1 例疑似瑞舒伐他汀致肌酸激酶升高患者的病例分析 [J]. *药品评价*, 2013, 10(10): 40-42.
- [19] 朱孝芹, 陈瑞玲. 甲磺酸溴隐亭和瑞舒伐他汀钙引起肝损害 1 例的病例分析 [J]. *药品评价*, 2013, 10(16): 33-35.
- [20] 李玲, 宋校, 宋光耀. 瑞舒伐他汀钙致血糖升高 [J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(4): 252-253