2010—2019 年湖南中医药高等专科学校附属第一医院阿托伐他汀钙致 64 例不良反应分析

丁楠

湖南中医药高等专科学校附属第一医院, 湖南 株洲 412000

摘要:目的 探讨湖南中医药高等专科学校附属第一医院阿托伐他汀钙引起药品不良反应的一般规律和特点, 为临床合理用药提供参考。方法 回顾性分析本院 2010—2019 年收集的 64 例阿托伐他汀钙引起的药品不良反应报告中患者基本信息 and 服药情况, 进行统计分析。结果 阿托伐他汀钙导致药品不良反应主要表现为肝功能损害, 其次为消化系统反应。结论 掌握阿托伐他汀致不良反应的特点及规律, 加强对患者用药指导, 确保用药安全。

关键词: 阿托伐他汀钙; 药品不良反应; 肝功能损害; 消化系统

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2020)10 - 2091 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.033

Analysis of 64 cases of ADR induced by atorvastatin calcium from 2010 to 2019 in The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College

DING Nan

The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, Zhuzhou 412000, China

Abstract: **Objective** To investigate the general rules and characteristics of adverse drug reactions induced by atorvastatin calcium from 2010 to 2019 in The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, to provide reference for clinical rational use of drugs. **Methods** A retrospective analysis was made on the 64 cases of ADR caused by atorvastatin calcium from 2010 to 2019 in The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College, the basic information and medication situation of patients were statistically analyzed. **Results** The main adverse drug reactions induced by atorvastatin calcium were liver function damage, followed by digestive system reaction. **Conclusion** Mastering the characteristics and rules of adverse reactions induced by atorvastatin calcium, could strengthen the guidance of medication for patients and ensure the safety of medications.

Key words: atorvastatin calcium; adverse drug reactions; liver function damage; digestive system

阿托伐他汀钙为目前临床上应用较为普遍的调血脂药物,是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, HMG-CoA 还原酶为胆固醇生物合成的限速酶,通过竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,从而减少内源性胆固醇合成,降低血浆总胆固醇(TC)水平^[1]。阿托伐他汀是他汀类药物,具有较强的降低 TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用,药物使用量很少,同时又具有升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的作用。目前,随着该药在临床的广泛应用,其安全性受到广泛关注^[2-4]。本研究对湖南中医药高等专科学校附属第一医院阿托伐

他汀钙引起的药品不良反应(ADR)进行统计和分析,以期为本院临床合理用药提供参考。同时通过分析医院所在地区部分患者的用药情况,来部分反映湖南省株洲地区患者对阿托伐他汀钙的耐受情况。

1 资料与方法

回顾 2010 年 1 月—2019 年 12 月湖南中医药高等专科学校附属第一医院上报国家药品不良反应监测系统中,口服阿托伐他汀钙片引起的药品不良反应,对患者信息进行统计分析,包括患者的性别、年龄、药物用量、累及器官等信息进行提取分析。

收稿日期: 2020-05-01

作者简介: 丁楠,女,主管药师,研究方向为临床药学和医院药学。E-mail: 369676518@qq.com

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

上报的阿托伐他汀钙片引起药品不良反应共有 64 例，其中男性 32 例（占 50.0%），女性 32 例（占 50.0%），年龄最小的 17 岁，最大的 85 岁，其中 60 岁以上的 47 例，占比 73.40%。性别和年龄分布见表 1。

2.2 用药剂量

64 例阿托伐他汀钙引起的药品不良反应中，患者均为口服用药，用量 10、20 mg 发生药品不良反应的概率高，分别为 50.00%、46.88%，所用日剂量发生情况见表 2。

2.3 ADR 发生时间

64 例阿托伐他汀钙引起的 ADR 中，服药时间 2~7 d 发生率最高（59.38%），发生的时间概率情况见表 3。

2.4 ADR 报告类型

上报的 64 例 ADR 中，药品不良反应类型见表 4。根据国家药品不良反应监测中心《关于发布〈常

表 1 性别与年龄分布

Table 1 Distribution of sexes and age in patients

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤50	6	0	6	9.40
50~59	3	8	11	17.20
≥60	23	24	47	73.40
合计	32	32	64	100.00

表 2 阿托伐他汀钙日剂量

Table 2 The daily dose of atorvastatin calcium

日用剂量/mg	n/例	构成比/%
5	1	1.56
10	32	50.00
20	30	46.88
40	1	1.56

表 3 ADR 的发生时间分布

Table 3 Distribution of occurring time of ADR

服药时间/d	n/例	构成比/%
≤1	7	10.94
2~7	38	59.38
8~15	13	20.31
>15	6	9.37

表 4 ADR 类型

Table 4 Type of ADR in patients

ADR 类型	n/例	构成比/%
严重	20	31.25
新的一般的	2	3.12
一般的	42	65.63

见严重药品不良反应技术规范及评价标准〉的通知》（监测与评价综[2010]26 号）。肝损害严重不良反应的判定标准，肝损害严重程度分级以转氨酶和总胆红素（TB）为主要指标，可以加上凝血酶原时间活动度、白蛋白等其他指标。（1）轻度肝损害：丙氨酸氨基转移酶（ALT）异常伴 $1 \times ULN$ （正常值上限） $< TB \leq 5 \times ULN$ ；患者无症状或仅有轻微症状。（2）重度肝损害： $ALT \geq 10 \times ULN$ ，伴 $5 \times ULN < TB \leq 10 \times ULN$ ，患者出现明显肝损害症状和体征。（3）肝衰竭：①胆红素平均每天上升 $17 \mu mol/L$ 或总数大于 $10 \times ULN$ ；②凝血酶原活动度 $< 40\%$ ；③症状进行性加重，极度乏力、厌食、呕吐；④出现各种严重并发症，包括腹水、上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征等。①②为必须条件。根据以上标准，判断出本院发生 ADR 的类型。

2.5 ADR 累及器官及临床表现

64 例 ADR 的临床表现主要涉及肝脏系统、消化系统、神经系统等多个器官，其中涉及肝脏功能损害的 39 例（59.09%），占比最高。见表 5。

2.6 患者转归及预后情况

发生由阿托伐他汀钙引起的 ADR 的患者中，嘱其减少剂量或改药、停药，同时入院给予相应治

表 5 ADR 的累及器官及主要临床表现

Table 5 Organs or systems involved in ADR and main clinical manifestations

累及器官或系统	主要临床表现	n/例	构成比/%
肝脏系统	肝功能损害	39	59.09
消化系统	便秘、恶心、呕吐、腹胀	8	12.12
肌肉骨骼系统	肌痛、关节痛	2	3.03
血液系统	白细胞和血小板减少	1	1.52
神经系统	头痛、失眠	5	7.57
呼吸系统	咳嗽加重	1	1.52
全身性损害	水肿、乏力	5	7.57
皮肤过敏	皮疹、瘙痒	5	7.57
合计		66	100.00

疗后, 各项指标及临床表现逐渐好转。建议患者可行相关药物基因检测, 来选择调血脂药物。

3 讨论

3.1 ADR 与年龄、性别的关系

从年龄及性别分布上来看, 本院患者口服阿托伐他汀钙导致的 ADR 主要集中在年龄 60 岁以上患者, 性别男女发生比例基本持平, 可见其 ADR 的发生无性别发生规律, 男女均易出现。一方面可能因为老年患者各脏器功能减退, 特别是肝肾功能下降, 药物易蓄积, 增加了发生 ADR 的风险; 另一方面, 老年患者基础疾病较多, 合并用药数目较多, 药物之间相互作用发生概率较大。

3.2 ADR 与给药剂量和发生时间的关系

本院阿托伐他汀钙引起的 ADR 大多发生在服药 7 d 以内, 日剂量在 10、20 mg 发生 ADR 的概率高, 一方面说明服用常规剂量的人较多, 另一方面也说明任何剂量均有可能发生 ADR。故服用阿托伐他汀钙的患者, 不论住院还是出院后, 均嘱其服药 3~5 d 后, 复查肝功能, 加强用药监测。

3.3 ADR 类型

本院上报的 64 例阿托伐他汀钙引起的 ADR 中, 有 2 例发生新的一般的 ADR, 分别为咳嗽加重和白细胞及血小板减少的临床表现, 较少见, 不排除其本身疾病相关因素。严重的不良反应 20 例, 主要表现均为患者肝功能异常, 指标均为正常值 5 倍以上。由此可见, 部分患者服用阿托伐他汀钙后可引起严重的肝功能异常, 一定要加强用药交代, 引起患者重视, 定期监测肝功能。

3.4 阿托伐他汀钙与发生 ADR 表现的关系

收集的 64 例 ADR 中, 肝功能异常比例最高, 其次为胃肠道反应, 与文献报道的主要不良反应基本一致。阿托伐他汀钙的主要代谢部位是肝脏, 主要通过 CYP450 介导在肝脏代谢后经胆汁清除, 其本身就存在肝毒性, 会造成肝脏功能的损害^[5]。本

院收集的 ADR 中, 他汀类引起的横纹肌溶解表现的比例不多, 可能与该地区人群的基因类型相关联, 也不排除患者出现肌酸、肌痛等症状后未引起重视, 未及时到医院进行相关检查的可能。本院 10 年仅收集到 64 例阿托伐他汀钙引起的 ADR, 不排除患者出现 ADR 后, 未及时到医院复查, 医务人员不知晓的案例; 也不排除患者到医院复查后, 医护人员漏报 ADR 的现象。

综上所述, 希望通过本研究, 引起医护人员对阿托伐他汀钙引起的 ADR 的重视, 从而在患者初次和持续服用阿托伐他汀钙时, 医生、护士和临床药师加强用药宣教和用药交代, 尤其是嘱其出院后定期复查肝功能, 一旦出现肌酸、肌痛等症状, 及时就诊, 高风险人群也可进行基因检测, 合理选择调血脂药物, 从而减少 ADR 的发生, 以期达到合理用药的目的。

参考文献

- [1] 卫生部合理用药委员会. 中国医师药师临床用药指南 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 615-617.
- [2] Priscilla Y H, Vera A B, John B, *et al.* Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes, and adverse effects in atorvastatin trials [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 447-453.
- [3] Tamio T, Masakazu T, Yoji M, *et al.* Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with atorvastatin in Japanese patients with dyslipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(12): 2021-2029.
- [4] Zhang F, Huang R, Ren J Y, *et al.* GW25-e0567 The relationship between lipid-lowering efficacy, plasma concentrations and safety of short-term simvastatin and atorvastatin therapy with different dosages in Chinese population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(16): C107.
- [5] 蒋丽华, 薛爱英. 阿托伐他汀钙致 29 例不良反应文献分析 [J]. 包头医学院学报, 2015, 31(4): 80-81.