

52例阿托伐他汀不良反应相关因素分析

陈崇泽

福建省长乐市医院药剂科, 福建 长乐 350200

摘要: 目的 探讨阿托伐他汀致不良反应的一般规律与特点, 为临床合理用药提供参考。方法 回顾性对福建省长乐市医院 2008 年 1 月—2016 年 5 月收集阿托伐他汀所致的 ADR 报告表进行统计、分析。结果 阿托伐他汀引起的不良反应共计 52 例。所致不良反应发生次数最多为肝胆系统损害 22 次(37.29%), 胃肠系统损害 11 次(18.64%), 全身性损害 5 次(8.47%), 肌肉骨骼系统损害 5 次(8.47%), 心肌、心内膜、心包及瓣膜损害 4 次(6.78%), 听觉和前庭功能损害 4 次(6.78%)。结论 临床上应加强阿托伐他汀应用的监测, 以减少不良反应的发生。

关键词: 阿托伐他汀; 不良反应; 分析

中图分类号: R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)03-0406-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.024

Analysis on adverse reactions and their related factors in 52 cases of atorvastatin

CHEN Chong-Ze

Department of pharmacy, Fujian Changle Hospital, Changle 350200, China

Abstract: Objective To explore the general rules and characteristics of adverse reactions induced by atorvastatin, and to provide reference for clinical rational use of drugs. **Method** A retrospective analysis was made on the statistics and analysis of the ADR report forms collected in Fujian Changle Hospital from January 2008 to May 2016. **Results** The adverse reactions induced by atorvastatin were 52 cases. The number of adverse reactions was up to a maximum of hepatobiliary system damage 22 times (37.29%), gastrointestinal system damage 11 times (18.64%), systemic damage 5 times (8.47%), musculoskeletal system damage 5 times (8.47%), myocardium, endocardium, pericardial and valvular damage 4 times (6.78%), auditory and vestibular function damage 4 times (6.78%). **Conclusion** The clinical application of atorvastatin should be strengthened in order to reduce the occurrence of adverse reactions.

Keywords: atorvastatin; adverse reactions; analysis

他汀类药物是肝脏 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 在胆固醇合成途径中, 通过抑制类异戊二烯合成而抑制甲羟戊酸及其下游产物如焦磷酸牻牛儿基牻牛儿基酯(geranylgeranylpyrophosphate, GG-PP)、焦磷酸法尼酯(farnesylpyrophosphate, FPP)等物质合成发挥调脂作用^[1-2]。阿托伐他汀(atorvastatin)是新一代他汀类药物, 具有较强的降低总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, 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

(high-density lipoprotein cholesterol, 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^[3-5]。本文通过回顾性分析福建省长乐市医院 2008 年 1 月—2016 年 5 月口服阿托伐他汀在临床治疗中收集到的 52 例不良反应报告表进行分析, 统计相关因素, 以期探讨发生不良反应的危险因素, 从而降低不良反应发生, 为临床合理应用药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 来源资料

在 2008 年 1 月—2016 年 5 月, 由网络上报给国家药品不良反应监测中心的阿托伐他汀 ADR 报

收稿日期: 2016-08-08

作者简介: 陈崇泽, 男, 本科, 主管药师, 研究方向为药品不良反应监测。Email: chongze@126.com

告共计 52 例, 对患者的年龄、性别、基础疾病史、用药情况、出现不良反应的时间、不良反应症状等进行分析。

1.2 肝损害药品不良反应判定评价标准

根据国家药品不良反应监测中心《关于发布〈常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: (1) 一般病例为严重程度分级属轻度肝损害; (2) 严重病例为严重程度分级属重度肝损害和肝衰竭。

肝损害严重程度分级以转氨酶和总胆红素为主要指标, 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 $1 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 5 \times \text{ULN}$ (正常值上限); 患者无症状或仅有轻微症状。(2) 重度肝损害: $\text{ALT} \geq 10 \times \text{ULN}$, 伴 $5 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 10 \times \text{ULN}$, 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 $17 \mu\text{mol/L}$ 或总数大于 10 倍正常值上限; 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。

1.3 统计学方法

采用 Stata 12.0 统计软件进行数据录入及统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 当 $n < 40$ 时, 使用 Fisher 精确检验。

2 结果与分析

2.1 ADR 与性别、年龄的关系

52 例 ADR 患者中, 男性占 26 例 (占 50.00%), 女性占 26 例 (占 50.00%), 年龄最小 45 岁, 最大 88 岁, 平均 (67.24 ± 13.56) 岁。体质量 38~76 kg, 平均 (60.10 ± 20.23) kg。其中大于 60 岁的患者 41 例 (78.85%), 该年龄段患者所占比例最高, 见表 1。

2.2 原患疾病及使用剂量与 ADR 的关系

52 例 ADR 患者中, 原发疾病涉及最多的为合并心脑血管系统疾病 24 例, 占 46.15%; 其次是合并心脑血管疾病及内分泌疾病 12 例, 占 23.08%; 最少是合并呼吸系统疾病 3 例, 占 5.77%。使用剂量最多的是 20 mg/d, 41 例, 占 78.85%, 其次是 10 mg/d, 占 13.46%; 发生 ADR 患者原患疾病及使用剂量/严重 ADR 例数分布见表 2。

表 1 ADR 与性别、年龄的关系

Table 1 Relationship between ADR and gender and age

性别	ADR/例					合计/例	构成比/%
	40~49 岁	50~59 岁	60~69 岁	70~79 岁	≥ 80 岁		
男性	1	4	8	7	6	26	50
女性	1	5	10	7	3	26	50
合计	2	9	18	14	9	52	100
构成比	3.85%	17.31%	34.62%	26.92%	17.31%		

表 2 发生 ADR 患者原患疾病及使用剂量分布

Table 2 Distribution of primary diseases and use dosage of ADR

原患疾病	ADR 例数/例				构成比/%
	10 mg·d ⁻¹	20 mg·d ⁻¹	40 mg·d ⁻¹	80 mg·d ⁻¹	
高胆固醇/高脂血症	1	3	0	0	7.69
合并心脑血管疾病	4	17	2	1	46.15
合并内分泌系统疾病	2	3	0	0	9.62
合并心脑血管疾病及内分泌系统疾病	0	11	1	0	23.08
合并呼吸系统疾病	0	3	0	0	5.77
合并消化系统疾病	0	4	0	0	7.69
合计	7	41	3	1	100

2.3 ADR 累及系统-器官的临床表现及转归情况

ADR 的临床表现主要涉及肝胆系统、胃肠系统、肌肉骨骼系统等多个器官。其中涉及肝胆系统损害的患者 22 例 (37.29%), 所占的比例最高。59 例次 ADR 经过积极的治疗, 11 例次治愈 (18.64%),

43 例次好转 (72.88%), 3 例次未好转 (5.08%), 2 例次不详 (3.39%)。见表 3。

2.4 不良反应发生时间及转归时间

不良反应发生在用药后 10 min~2 个月, 转归时间 1 h~56 d (表 4)。

表 3 ADR 累及系统-器官的临床表现及转归情况

Table 3 Clinical manifestation and prognosis of ADR involving system organs

累及器官或系统	主要临床表现	不良反应				转归/例次			
		一般/例	严重/例	合计/例	占比/%	治愈	好转	未好转	不详
肝胆系统损害	黄疸、肝功能异常、肝酶升高、胆汁淤积型肝损伤	8	14	22	37.29	1	18	2	1
胃肠系统损害	呃逆、腹泻、大便次数增多、胃肠胀气、上消化道出血、胃不适、腹胀、口干	10	1	11	18.64	7	4	0	0
全身性损害	周身盗汗、乏力、抽搐、痛风发作	4	1	5	8.47	1	4	0	0
肌肉骨骼系统损害	肌痛、腰痛、关节痛	5	0	5	8.47	0	4	1	0
心肌、心内膜, 心包及瓣膜损害	心酶增加、心悸	2	2	4	6.78	1	3	0	0
听觉和前庭功能损害	耳鸣	4	0	4	6.78	1	3	0	0
泌尿系统损害	血尿、肾功能异常	1	1	2	3.39	0	1	0	1
皮肤及其附件损害	皮疹、瘙痒、脱发	2	0	2	3.39	0	3	0	0
内分泌系统损害	血糖波动	0	1	1	1.69	0	1	0	0
神经紊乱	失眠	1	0	1	1.69	0	1	0	0
呼吸系统损害	喘鸣	1	0	1	1.69	1	0	0	0
心率及心律紊乱	室性心律失常	1	0	1	1.69	0	1	0	0
合计		39	20	59	100	11	43	3	2

表 4 ADR 发生时间及转归时间

Table 4 Occurrence time and turnover time of ADR

指标	≤1 h	~1 d	~7 d	~14 d	~30 d	>30 d	未好转	不详	合计
发生时间	8	6	17	13	4	4	0	0	52
转归时间	1	10	26	8	1	0	3	3	52

3 讨论

大量研究表明^[6]血脂异常是心脑血管病的一项危险因素, 血浆胆固醇尤其是 LDL-C 的升高是动脉粥样硬化发生、发展的必备条件, 阿托伐他汀钙作为一新型降脂药, 为 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂, 通过抑制 HMG-CoA 还原酶, 从而降低胆固醇和脂蛋白水平, 临床上主要用于各种高胆固醇症^[7-9], 逐渐被广泛用于冠心病的一级和二级预防^[10-11]。阿托伐他汀钙一般耐受性良好, 不良反应常见的是骨骼肌肉系统、心血管系统、皮肤及附件损害、消化系统胃肠胀气、消化不良、血液系统异常

的血小板减少性紫癜、腹痛和便秘, 偶见免疫系统异常, 一般不需停药。

3.1 ADR 与患者性别、年龄的关系

表 1 显示, 26 例为男性患者, 26 例为女性患者, 男、女性别比例为 1:1。由于所收集到的不良反应病例报告数量有限, 仅根据现有资料尚不能明确患者性别、年龄与 ADR 关系。卢奕等^[12]通过对 2000 年—2012 年国内正式出版的专业期刊文献中所报道的阿托伐他汀不良反应进行调查和分析, 男性比例为女性的 2.8 倍, 且与国外大样本数据分析结果不同, 国外有关白种人的统计发现, 女性是他汀相

关不良反应发生的一个风险因素^[13]。阿托伐他汀不良反应大部分发生在大于60岁患者(78.85%),可能由于高脂血症和冠心病与年龄有明确相关性,年龄越大患病率越高,服用阿托伐他汀后发生不良反应也都集中在这些人群。

3.2 ADR与原患疾病

阿托伐他汀主要用于高胆固醇血症和混合型高脂血症;冠心病和脑卒中的防治。由表2,高胆固醇/高脂血症患者共4例(7.69%),合并有心脑血管疾病、内分泌系统疾病患者41例(78.85%),合并其他疾病患者7例(13.46%)。ADR病例中,患者多数患有冠心病,这是由于阿托伐他汀在冠心病的一级预防和二级预防中发挥了极其重要的作用^[11],故该类患者用药频次较高,发生ADR的概率也大。因此,在临床上使用阿托伐他汀时,应严格掌握其适应症,禁止超说明书适应症用药。

3.3 药物的剂量及疗程

据文献报道^[14]阿托伐他汀剂量为10~80 mg/d时引起转氨酶异常升高(>3 ULN)的发生率为0.2%~1.2%,而80 mg/d时转氨酶异常发生率可升至0.5%~3.3%。目前阿托伐他汀导致肝损害的机制尚不完全明确,研究证明其可能与以下因素有关,即通过细胞色素P450酶系代谢产生毒性产物,如亲电子基、自由基、氧自由基等,使细胞结构和功能破坏,导致肝细胞死亡^[15]。

表2显示,52例不良反应中应用阿托伐他汀10 mg/d的7例,20 mg/d的41例、40 mg/d的3例、80 mg/d的1例,由于所收集到的不良反应病例报告数量有限,并不能反应剂量与转氨酶异常升高的关系。王亚娟等^[15]报道有9 416名患者服用剂量分别为10、20、40、80 mg的阿托伐他汀其转氨酶异常升高(大于3倍正常上限)比例分别为0.13%、0.12%、0.4%和0.89%,提示阿托伐他汀引起的转氨酶异常升高可能存在剂量相关性。

3.4 ADR临床表现及转归

表3显示,ADR的临床表现主要涉及肝胆系统、胃肠系统、肌肉骨骼系统等多个器官。其中涉及肝胆系统损害的患者22例(37.29%)。59例次ADR经过积极的治疗,11例次治愈(18.64%),43例次好转(72.88%),3例次未好转(5.08%),2例次不详(3.39%)。表4显示,阿托伐他汀的不良反应一般多发生内2周内(84.62%),胃肠反应一般在1 h内出现,故要引起关注。肝损害多在服药开始1周

后出现升高,故要加强对肝功能检查及肝损害机制的重视^[14]。在严格检测肝功能情况下停药后转氨酶在1~3周后均能缓解或消退,无任何不良后遗症。

综上所述,阿托伐他汀在高胆固醇、高脂血症和冠心病一级及二级预防的治疗中疗效和耐受性较好,但也可引起多系统的药品不良反应。严重的药品不良反应发病率虽低,但后果严重。临床上在应用阿托伐他汀时,临床医生和临床药师应重视详细的病史采集,在严格掌握适应症及使用剂量前提下,在密切监测不良反应指标同时,并严密监测患者用药期间的临床反应,并对可能发生的不良反应做出迅速有效的干预处理。

参考文献

- [1] 徐健强, 赵国军, 王 燕, 等. 阿托伐他汀的抗炎作用及其机制的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 419-423.
- [2] Würtz P, Wang Q, Soininen P, et al. Metabolomic profiling of statin use and genetic inhibition of HMG-CoA reductase [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10): 1200-1210.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Sanne A E P, Yankuba S, Diana M, et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 123-131.
- [7] 刘 靖. 高血压患者的血脂管理: 箭在弦上, 不得不发 [J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(11): 1006-1007.
- [8] Günther S, Günter F, Bernd G, et al. Intestinal cholesterol absorption, treatment with atorvastatin, and cardiovascular risk in hemodialysis patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(21): 2291-2298.
- [9] 郑炜平, 陈海峰, 林开阳, 等. 阿托伐他汀对高血压合并高低密度脂蛋白胆固醇血症患者肾功能的影响 [J].

- 中华高血压杂志, 2016, 24(1): 56-60.
- [10] 刘善淘, 郭 军, 莫健姣, 等. 他汀类药物对冠心病患者心房颤动预防效果的 Meta 分析 [J]. 临床心血管杂志, 2015, 31(11): 1186-1191.
- [11] 袁永梅. 冠心病二级预防中他汀类药物用药依从性的影响因素分析及其预防对策 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(7): 55-57.
- [12] 卢 奕, 何 英, 李 东, 等. 阿托伐他汀不良反应的流行病学特征研究 [J]. 中国药业, 2014, 23(3): 46-49.
- [13] Sakaeda T, Kadoyama K, Okuno Y. Statin-associated muscular and renal adverse events: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system [J]. PloS One, 2011, 6(12): e28124.
- [14] 曾含清, 张 琼, 彭文兴. 阿托伐他汀致肝损伤的机制 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(4): 232-236.
- [15] 王亚娟, 贾 茹, 邓 宁. 阿托伐他汀致 10 例转氨酶升高的不良反应分析 [J]. 包头医学, 2016, 40(1): 18-19.