

安全性良好结论一致<sup>[10]</sup>。本试验病例数虽严格按照统计学方法确定,但数量有限,不良反应需待更广泛的临床观察。

本试验证实,吸入用乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入 3 mL(300 mg) bid,与已上市的乙酰半胱氨酸注射液(富露施)比较,在呼吸系统疾病中祛痰的疗效和安全性相当。

## REFERENCES

[1] MILLAR A B, PAVIA D, AGNEW J E, *et al.* Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance[J]. *Br J Dis Chest*, 1985, 79(3):262-266.

[2] GUO S L, WU Y M, XU L, *et al.* Study on the efficacy and safety of N-acetyl-L-cysteine injection in mucolytic treatment of respiratory tract infection administered by inhalation route [J]. *J Chongqing Med Univ* (重庆医科大学学报), 2005, 30(3):444-446.

[3] CHEN X R, XIAO M, FENG Y L, *et al.* Efficacy and safety of N-acetyl-L-cysteine injection in mucolytic treatment[J]. *Sichuan Univ(Med Sci Edi)* [四川大学学报(医学版)], 2008, 39(1):149-151.

[4] STEY C, STEUREN J, BACHMANN S, *et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: A quantitative systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(2):253-262.

[5] RIISE G C, LARSSON S, LARSSON P, *et al.* The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: A target for N-acetylcysteine therapy[J]. *Eur J Respir Dis*, 1994, 7(1):94-101.

[6] SUTHERLAND E R, CRAPO J D, BOWLER R P. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chronic Obstruct Pulm Dis*, 2006, 3(4):195-202.

[7] BEHR J, Demedts M, BUHL R, *et al.* Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis- extended analyses of the IFIGENIA trial [J]. *Respir Res*, 2009, 10(1):101.

[8] WEI L L, DUAN Z P. Progress in experimental research of mechanism of N-Acetylcysteine[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2008, 43(12):887-889.

[9] GILLISSEN A, NOWAK D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy[J]. *Respir Med*, 1998, 92(4):609-623.

[10] TOMIOKA H, KUWATA Y, IMANAKA K, *et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2005, 10(4):449-455.

[11] BANDO M, HOSONO T, MATO N, *et al.* Long-term efficacy of inhaled N-Acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Inter Med*, 2010, 49(21):2289-2296.

(收稿日期:2011-11-06)

# 辛伐他汀导致肌病及防治

沈江华(首都医科大学宣武医院药剂科,北京 10053)

**摘要:**目的 他汀类药物的常见不良反应有腹泻、恶心、头痛及皮疹等,罕见但又非常危险的不良反应为肝损害及横纹肌溶解。辛伐他汀引起肌病的发生率很低,约 0.1%,但是也因人而异。笔者将辛伐他汀的不良反应与其他他汀类药物进行比较,以更安全的使用辛伐他汀。**方法** 检索近年来国内外辛伐他汀发生肌病的相关文献,并进行分析、归纳。**结果** 辛伐他汀引发的肌肉疾病的不良反应,最严重不良反应的为横纹肌溶解,容易引起急性肾衰竭。探讨其发生机制,并概括其防治措施。**结论** 辛伐他汀发生肌肉不良反应的几率很低,注意监测不良反应,可以安全使用。

**关键词:**辛伐他汀;不良反应;肌病;横纹肌溶解

**中图分类号:**R969.3

**文献标志码:**B

**文章编号:**1001-2494(2012)21-1763-03

辛伐他汀为 3-羟甲-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,抑制内源性胆固醇的合成,为降脂药物。有降低血清、肝脏、主动脉中总胆固醇(TC)的含量、降低高胆固醇血症者的极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平、以及升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的作用。主要用于高胆固醇血症和混合型高脂血症的治疗以及冠状动脉硬化性心脏病和脑卒中的防治。近来研究证实,他汀类药物在降脂的同时,还具有改善细胞内皮功能、抗炎、稳定脂质斑块等显著的心血管保护作用,使之逐渐成为心血管疾病一级、二级预防的基础

用药。

但是,辛伐他汀会发生一些严重的不良反应,其中最为严重的不良反应是肝脏损害和他汀类药物肌肉相关不良反应。肌肉的不良反应表现为肌肉疼痛、无力,以四肢近端肌肉明显,血清肌酸磷酸激酶(CK)显著升高。如没有及时停药,可以发展成为肌溶解,此时血清 CK 超过正常上限 10 倍。伴随着肌溶解的发生,血清肌红蛋白水平显著升高,进行性肾功能减退,患者最终可能死于严重的尿毒症或心律失常。

笔者就辛伐他汀导致肌病的发生情况、机制、临床诊断

**基金项目:**国家食品药品监督管理局安全监管司资助课题《国家基本药物风险管理研究》

**作者简介:**沈江华,女,药师 研究方向:医院药学 Tel/Fax:(010)83198355 E-mail:syh-happy@sohu.com

及防治情况进行简要综述。

## 1 辛伐他汀导致肌病的发生情况

在随机对照试验中,他汀类相关性肌病的发生率大概为1.5%~5%。然而,临床研究入选研究对象时,通常将具有肌病易患因素的人群排除在外,故实际人群中的发生率可能更高<sup>[1]</sup>。而辛伐他汀发生肌病的几率低于这个水平,2009年1月1日至2010年5月31日,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到有关辛伐他汀药品不良反应/事件病例报告1447例,不良反应表现共计1868例次。1447份报告有关肌肉骨骼系统和代谢损害情况中,肌痛报告101例次,其次是横纹肌溶解24例次,关节痛22例次。

辛伐他汀长期应用耐受性良好,张旭明等<sup>[2]</sup>观察了2423例患者应用辛伐他汀的不良反应。平均治疗时间为1.5年。剂量为10~40 mg·d<sup>-1</sup>,其中至少57%以上的患者每日口服40 mg,整个研究中只有0.7%的病例有单纯性血清肌酸激酶升高超过正常值上限10倍以上,仅有2例(0.08%)被诊断为肌病。发生肌病的2例患者均同时合并应用了贝丁酸类调脂药物。

医疗研究委员会与英国心脏病基金会心脏保护研究协作组<sup>[3]</sup>设计了一个随机对照试验来评估辛伐他汀40 mg·d<sup>-1</sup>对肌肉和肝脏的不良反应,入组20536例伴有心血管疾病或糖尿病的欧洲患者(先前已被证明的心血管疾病的发病率和死亡率大幅减少)。在纳入研究的众多具有高风险人群(妇女、老年人和低胆固醇水平的患者)中,辛伐他汀40 mg·d<sup>-1</sup>持续5年的治疗出现肌病的发生率(<0.1%)很低。

一项在日本的研究<sup>[4]</sup>纳入了51321位服用辛伐他汀的患者,大于90%的患者一直服用辛伐他汀5 mg·d<sup>-1</sup>,439名病例(0.86%)发生了骨骼肌功能的紊乱,其中4名患者发生了肌病的不良反应,但是未有发生横纹肌溶解的病例报道(而基于文献报道<sup>[5]</sup>的发生率3.4/10万,本研究应该有6例发生横纹肌溶解)。此研究中患者服用辛伐他汀的剂量较小,普遍低于西方国家使用的剂量(20 mg·d<sup>-1</sup>),研究结果表明,辛伐他汀在低剂量时发生横纹肌溶解的风险很小。

Sinha等<sup>[6]</sup>报道了一例环孢素联合使用辛伐他汀导致横纹肌溶解的病例。Kiernan等<sup>[7]</sup>报道了一个甲状腺功能低下的患者服用大剂量的辛伐他汀后发生横纹肌溶解的病例。Havens-Verkler等<sup>[8]</sup>报道了一例由辛伐他汀诱导的横纹肌溶解的病例,Stankovic等<sup>[9]</sup>报道一个特发性血小板减少性紫癜的患者在联合使用辛伐他汀和达那唑后,发生致命的横纹肌溶解症的病例。

国内的陈章强<sup>[10]</sup>、张建东<sup>[11]</sup>等都报道过由辛伐他汀导致横纹肌溶解的病例。

## 2 辛伐他汀导致横纹肌溶解的机制

有文献<sup>[12]</sup>认为,辛伐他汀引起肌病的可能发病机制是:抑制胆固醇的合成,并降低血清辅酶Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>)浓度,而CoQ<sub>10</sub>为电子传递链的一部分;辛伐他汀还可以抑制甲戊酸

的合成,而甲戊酸的生成减少亦可抑制CoQ<sub>10</sub>的生成,从而引起线粒体功能紊乱,能量产生受到抑制,导致细胞能量耗竭,影响细胞正常氧化呼吸功能,从而影响了肌肉组织的脂质磷酸化氧化过程,最终引起横纹肌溶解。体外研究和临床试验显示,补充CoQ<sub>10</sub>可使肌病症状得以改善,支持这一理论。Baer<sup>[13]</sup>的研究报道他汀类药物诱发肌痛的机制可能与线粒体功能减退、细胞凋亡和蛋白质降解相关基因的表达异常以及遗传倾向有关。靳婷等<sup>[14]</sup>认为他汀类药物引起横纹肌溶解可能与胆固醇合成的中间代谢产物合成减少,影响到某些重要蛋白质合成而致;或因胆固醇的合成减少,致使供给细胞膜的胆固醇也随之减少,导致细胞膜的通透性及不稳定性增加;或因细胞内钙浓度增加,致细胞内钙超载,从而导致细胞死亡。

## 3 辛伐他汀致横纹肌溶解的相关危险因素

FDA<sup>[2]</sup>关于“降低胆固醇和同型半胱氨酸的有效性研究”(SEARCH)的临床数据,共评估了6031名服用80 mg辛伐他汀患者与6033名服用20 mg辛伐他汀患者的主要不良反应,初步结果显示,与20 mg辛伐他汀组相比,80 mg组出现肌病的患者更多(52例[0.9%] vs 1例[0.02%])。对原始数据的进一步分析显示:80 mg组有11例发生了横纹肌溶解症,而20 mg组未出现横纹肌溶解症病例,还有文献<sup>[15]</sup>证明辛伐他汀导致横纹肌溶解的风险是比较低的。

2007年发表的《中国成人血脂异常防治指南》指出辛伐他汀导致肌病的易发人群包括:①高龄患者(尤其年龄>80岁),以女性多见;②体型瘦小、虚弱者<sup>[16]</sup>;③有些疾病条件同样可以增加辛伐他汀的肌肉毒性,如糖尿病、肾功能不全、家族性肌病、甲状腺功能减退和服用葡萄柚汁;④辛伐他汀的肌肉毒性可以发生在单药治疗时<sup>[17]</sup>,也可以发生在多药治疗时<sup>[18]</sup>。如果辛伐他汀与某些药物<sup>[16]</sup>(如吉非贝齐、胺碘酮、环孢素、大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药物、地尔硫卓、维拉帕米、HIV蛋白酶抑制剂等)合并使用,导致发生的并发症更为严重。⑤围术期<sup>[16]</sup>;⑥合用特殊饮食(如酗酒)时<sup>[19]</sup>;⑦剂量过大者<sup>[16]</sup>;⑧其他因素:挤压伤、过度劳累、癫痫以及一些工业毒素。除此以外,其他的病因都是罕见的,如红色火蚁叮咬<sup>[20]</sup>和石榴汁<sup>[21]</sup>等。

## 4 辛伐他汀导致肌病的诊断

辛伐他汀导致的肌肉疾病包括肌痛、肌炎、肌病和横纹肌溶解。肌痛表现为肌肉疼痛无力,不伴CK升高;肌炎既有肌肉症状(肌肉疼痛、无力等)又有CK轻度升高,多发生于多药治疗或疾病复杂时;严重的肌炎是既有肌肉症状,又有CK升高大于正常值上限(ULN)10倍,辛伐他汀导致严重肌病不良反应的发生率为0.08%<sup>[19]</sup>;如果发生了肌炎,还未及时停药,便会转化为更为严重的横纹肌溶解、肌红蛋白尿和急性肾衰竭。横纹肌溶解是最严重的肌病,根据美国脂质学会(NLS)他汀安全评估工作组的报告<sup>[22]</sup>,横纹肌溶解症的定义为:CK>10000 U·L<sup>-1</sup>或CK超过ULN的10倍伴血

清肌酐升高或需要水化治疗。发生横纹肌溶解症时,血清肌红蛋白浓度升高,出现肌红蛋白尿,CK 升高至 6 000 ~ 10 000 U · L<sup>-1</sup>,容易引起急性肾衰竭。如果出现弥漫的肌痛、无力、跛行或流感样症状应该怀疑横纹肌溶解症,但是很多患者是无症状的 CK 升高,发生横纹肌溶解症的患者只有 50% 有肌肉症状<sup>[19]</sup>。辛伐他汀治疗期间,大多数 CK 升高属于良性,有重要临床意义的 CK 升高非常罕见。

## 5 辛伐他汀致横纹肌溶解的预防和治疗

辛伐他汀引起肌肉不良反应一般发生在用药的 3 ~ 30 d 内,个别患者出现时间会长一些,临床表现为肌肉疼痛。文献报道<sup>[5]</sup>,与其他他汀类药物相比,辛伐他汀发生肌肉不良反应的风险居中,但是发生横纹肌溶解的风险大于普伐他汀和氟伐他汀。Ronaldson 等<sup>[23]</sup>研究发现,辛伐他汀的肌肉毒性大于阿托伐他汀。

如果辛伐他汀与下列药物联合使用时,应该注意剂量限制<sup>[2]</sup>,包括:辛伐他汀不能与伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素、泰利霉素、HIV 蛋白酶抑制剂、奈法唑酮联合使用;与吉非贝齐、环孢素、达那唑联合用药,辛伐他汀的剂量不应超过 10 mg;与胺碘酮、维拉帕米联合用药,辛伐他汀的剂量不应超过 20 mg;与地尔硫䓬联合使用,辛伐他汀的剂量不应超过 40 mg。

定期(尤其是用药 1 ~ 3 个月内)进行 CK 和肝功能检测是避免这类风险的有效方式,及时停药是治疗的重要措施,早期发现和治疗,患者预后良好。一旦发生了横纹肌溶解,治疗措施包括<sup>[24]</sup>:①停止用药,减少吸收,必要时采用增加代谢和排泄措施,同时预防进一步的肌肉损伤。如控制剧烈的肌肉活动,有时需用镇静剂或抗痫剂。②如病情较轻,及时停药后可很快恢复正常。对病情较重者,主要采取支持疗法,早期输注大量液体,以维持足够的尿量。必要时静注碳酸氢钠以纠正酸中毒,碱化尿液,减少肌红蛋白的肾小管栓塞性损害,预防肾衰竭。③预防急性肾衰竭,若出现血容量减少,应早期纠正,以降低肾衰的发生率。若出现急性肾衰,经保守疗法无效时应及早进行血液透析。④其他措施,低钙血症极少需要补钙,因补钙可增加钙在受损肌肉中沉积,而致肌肉损伤,并且在恢复阶段增加血钙水平,而高钙血症需要进行治疗。加用口服 CoQ<sub>10</sub>(泛醌)250 mg · d<sup>-1</sup>治疗,症状可完全缓解,预后较好。而 Joanna 等<sup>[25]</sup>的研究假设他汀类药物相关的肌痛与线粒体缺陷(CoQ<sub>10</sub>的消耗)有关,评价 CoQ<sub>10</sub>作为他汀类药物的添加治疗在患者耐受肌痛中的作用,研究结果提示,CoQ<sub>10</sub>作为他汀类药物的添加治疗不能改善他汀类耐受肌痛的能力,可能需要进一步的研究来证实此结果。

## REFERENCES

[ 1 ] WU C L, ZHAO S P. The status of myopathy adverse reaction induced by statins [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2011, 46 (11): 872-874.  
[ 2 ] ZHANG X M, WU W. Clinical application and prospect of simvastatin [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2000, 35 (1): 5-8.  
[ 3 ] MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-

year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people [J]. *BMC Clin Pharm*, 2009, 9:6.  
[ 4 ] MATSUZAWA Y, KITA T, MABUCHI H, et al. Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients [J]. *Circ J*, 2003, 67(4): 287-294.  
[ 5 ] LOW M, RUDNICKA AR. Statin safety: A systematic review [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (8A): 52-60.  
[ 6 ] SINHA A, DHOLAKIA M. Myopathy with rhabdomyolysis induced by concomitant use of cyclosporine and simvastatin: A case report [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(11): 44.  
[ 7 ] KIERNAN T J, ROCHFORD M, McDERMOTT J H. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 119(3): 374-376.  
[ 8 ] HAVENS-VERKLER J, LEWIS A M. A 73-year-old woman with rhabdomyolysis induced by simvastatin (Zocor) [J]. *J Emerg Nurs*, 2004, 30(1): 9-11.  
[ 9 ] STANKOVIC I, VLAHOVIC-STIPAC A, PUTNIKOVIC B, et al. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis [J]. *Clin Therapeutics*, 2010, 32: 909-914.  
[ 10 ] CHEN Z Q, HONG L, HONG W. One case about simvastatin-induced rhabdomyolysis syndrome [J]. *Clin J Gen Pract* (中华全科医师杂志), 2008, 7(8): 569-571.  
[ 11 ] ZHANG J D. One case of rhabdomyolysis induced by long-term application of small doses [J]. *J Clin Cardiol (China)* (临床心血管病杂志), 2006, 22(3): 189-190.  
[ 12 ] JIN Y Y. Pharmacological basis of the statins [J]. *Clin Med J* (临床医药杂志), 2005, 3(3): 3.  
[ 13 ] BAER A N, WORTMANN R L. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, 19(1): 67-73.  
[ 14 ] JIN T. The statins can cause rhabdomyolysis [J]. *Cap Med* (首都医药), 2006, 13(174): 31-34.  
[ 15 ] PEDERSEN T R, TOBERT J A. Simvastatin: A review [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(12): 2583-2596.  
[ 16 ] TOMLINSON S S, MANGIONE K K. Potential adverse effects of statins on muscle [J]. *Phys Ther*, 2005, 85(5): 459-465.  
[ 17 ] HO M R, BAKER J E, MILLER A L. Simvastatin induced rhabdomyolysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2004, 22(3): 234-235.  
[ 18 ] ROTEN L, SCHOENENBERGER R A, KRAHENBUHL S, et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone [J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(6): 978-981.  
[ 19 ] PASTERNAK R C, SMITH S C, BAIRCY-MERZ C N, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins [J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2337-2341.  
[ 20 ] KOYA S, CRENSHAW D, AGARWAL A. Rhabdomyolysis and acuter renal failure after fire ant bites [J]. *J Gen Intern Med*, 2007, 22(1): 145-147.  
[ 21 ] SOROKIN A V, DUNCAN B, PANETTA R, et al. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(5): 705-706.  
[ 22 ] CHANG L, JINGANG Y, YING W, et al. Clinical analysis of one case of rhabdomyolysis induced by simvastatin [J]. *Chin J Pract Inter Med* (中国实用内科杂志), 2008, 28(6): 502-503.  
[ 23 ] RONALDSON K J, O'SHEA J M, BOYD I W. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin [J]. *Drug Saf*, 2006, 29(11): 1061-1067.  
[ 24 ] LI Z D, XIAOJIN S, DAYOU W, et al. Rhabdomyolysis induced by drugs [J]. *Chin J of Clin Pharm* (中国临床药理学杂志), 2003, 12(1): 54-58.  
[ 25 ] JOANNA M Y, CHRISTOPHER M F, SARAH L M, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on simvastatin-induced myalgia [J]. *American J Cardiology*, 2007, 100(9): 1400-1403.

(收稿日期:2011-12-10)