

# 2007—2011年北京市辛伐他汀不良反应报告分析

纪立伟<sup>1\*</sup>,邢丽秋<sup>2</sup>,周冰<sup>2</sup>,张黎明<sup>2</sup>(1.卫生部北京医院药学部,北京 100730;2.北京市药品不良反应监测中心,北京 100024)

中图分类号 R972<sup>·</sup>6 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0370-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.29

**摘要** 目的:为临床合理应用辛伐他汀提供依据。方法:对2007年1月1日—2011年12月31日期间北京市辛伐他汀相关不良反应(ADR)报告378份进行回顾性分析。结果:统计时间段内共收到312份怀疑与辛伐他汀有关的ADR报告。男、女性患者均为156例;有285例患者使用辛伐他汀片;平均使用剂量为(25.24±10.23)mg;ADR临床表现以消化系统损害和肌肉骨骼系统损害多见。结论:合理使用辛伐他汀可以减少其ADR的发生。建议小剂量、短时间使用该药,且使用时应对患者进行安全性监测,以降低发生ADR的风险。

**关键词** 辛伐他汀;不良反应;分析;消化系统损害;肌肉骨骼系统损害

## Analysis of Simvastatin-induced Adverse Drug Reactions between 2007 and 2011 in Beijing

Ji Li-wei<sup>1</sup>, Xing Li-qiu<sup>2</sup>, Zhou Bing<sup>2</sup>, Zhang Li-ming<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Ministry of Public Health, Beijing 100730, China; 2.Beijing Center for ADR Monitoring, Beijing 100024, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for rational use of simvastatin in the clinic. METHODS: 378 ADR induced by simvastatin in Beijing from 2007 to 2011 were analyzed statistically. RESULTS: 312 suspected simvastatin-induced ADR reported were collected totally. 156 were males versus 156 females. 285 patients used Simvastatin tablets. The average dose was (25.24 ± 10.23) mg; the clinical manifestations of ADR commonly were the damage of gastrointestinal system and musculoskeletal system. CONCLUSION: Rational use of simvastatin can decrease the occurrence of ADR. It is suggested to use small dose of simvastatin in short period; safety monitoring should be carried out on patients during application of simvastatin to reduce the risk of ADR.

**KEY WORDS** Simvastatin; Adverse drug reactions; Analysis; Damage of gastrointestinal system; Damage of musculoskeletal system

辛伐他汀为他汀类降血脂药,适用于高脂血症、冠心病合并高胆固醇血症患者及患有杂合子家族性高胆固醇血症的儿童患者。其作用机制为竞争性抑制羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,阻断甲羟戊酸代谢的中间产物及最终产物——胆固醇的合成。其可降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇。《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009版)将辛伐他汀列为调脂及抗动脉粥样硬化治疗的唯一一线用药<sup>[1]</sup>。随着该药近年来在临床的广泛应用,不良反应(ADR)也屡见报道。本文就全国药品不良反应监测网收集的北京市辛伐他汀的ADR报告进行回顾性分析,对辛伐他汀的ADR发生规律及特点作一总结,旨在为临床医务人员更好地把握该药的特性、更加合理和规范地用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2007—2011年通过全国药品不良反应监测网上报的北京市辛伐他汀的ADR报告。在统计时间段内,北京市共收到涉及辛伐他汀ADR报告378份。剔除重复报告及跟踪报告后,辛伐他汀作为怀疑药品的报告有312份,作为并用药品的报告有44份。因考虑并用药品与ADR可能相关性较低,所以本文不做分析。

\* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学与药品安全性评价。  
电话:010-85133637。E-mail:jlw1228@sina.com

### 1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,分别对辛伐他汀作为怀疑药品上报的312份报告中患者的一般情况、用药情况、ADR发生情况及转归等信息,进行分类统计和分析。根据国家药品不良反应监测中心标准,对药品与ADR关联性评价的等级进行如下界定。(1)肯定:用药及反应发生时间顺序合理,停药以后反应停止,或迅速减轻,或好转;再次使用,反应再现,并可能明显加重(即激发试验呈阳性);同时有文献资料佐证,并已排除原患疾病等其他混杂因素影响。(2)很可能:无重复用药史,其余同“肯定”,或虽然有合并用药,但基本可排除合并用药导致反应发生的可能性。(3)可能:用药与反应发生时间关系密切,同时有文献资料佐证,但引发ADR的药品不止一种,或原患疾病病情进展因素不能除外。(4)可能无关:ADR与用药时间相关性不密切,反应表现与已知该药ADR不相吻合,原患疾病发展同样有类似的临床表现。(5)待评价:报表内容填写不齐全,等待补充后再评价,或因果关系难以定论,缺乏文献资料佐证。(6)无法评价:报表缺项太多,因果关系难以定论,资料又无法补充。

## 2 结果

### 2.1 ADR报告的严重程度

根据上报的ADR报告记录,312份报告中程度为“一般的”229例,“新的一般的”9例,“严重的”58例,“新的严重的”16例。即严重ADR报告占总数的23.72%(74/312)。其中“一般

的”、“新的一般的”、“严重的”、“新的严重的”ADR,根据2011年颁布的《药品不良反应报告和监测管理办法》中的相关定义界定。

## 2.2 ADR 报告关联性评价结果

根据国家药品不良反应监测中心因果关系判断标准,北京市药品不良反应监测中心对上述ADR进行了评价,关联性判断为“肯定”的2例,“很可能”的95例,“可能”的196例,“可能无关”的2例,“无法评价”的5例,“待评价”的12例。

## 2.3 患者年龄分布情况

患者年龄最大91岁,最小16岁,年龄记录不详的15人,平均(64.24 ± 12.64)岁,详见表1。可以看出,ADR报告在70~<80岁年龄段最多,其次是60~<70岁年龄段。考虑这可能与辛伐他汀使用人群多为老年人有关。

表1 发生ADR患者的性别及年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of gender and age of ADR patients (case)

年龄,岁	男性	女性	总计
<30	2	0	2
30~<40	7	2	9
40~<50	19	7	26
50~<60	37	33	70
60~<70	31	40	71
70~<80	40	53	93
80~<90	10	15	25
≥90	1	0	1
不详	9	6	15
合计	156	156	312

## 2.4 患者性别分布情况

男性156例,女性156例,男女比例为1:1(详见表1)。

## 2.5 患者民族分布

汉族299例,满族4例,回族2例,蒙古族1例,畚族1例,5例患者民族情况不详。

## 2.6 患者既往ADR发生情况

无家族ADR史者116例,有家族ADR史者4例,不详者192例;患者有既往ADR史者39例,无ADR史者105例,不详者168例。

## 2.7 药品给药途径及剂型

患者均为口服用药,其中有285例使用辛伐他汀片,15例使用辛伐他汀胶囊,10例使用辛伐他汀分散片,2例使用辛伐他汀滴丸。

## 2.8 药品使用剂量

除去剂量记录不详的4例报告外,ADR报告中辛伐他汀的最大剂量为40mg,最小剂量为5mg,平均剂量为(25.24 ± 10.23)mg。辛伐他汀片(商品名:舒降之)说明书推荐的起始用量为每日20mg,晚间一次服用。对于因存在冠心病、糖尿病、周围血管疾病、中风或其他脑血管疾病史而属于冠心病事件高危人群的患者,推荐起始剂量为每天20~40mg。对于只需中等降低低密度脂蛋白胆固醇的患者,起始剂量为每日10mg。

## 2.9 用药时间

患者最长用药时间5147天,最短用药时间为1天,平均(92.32 ± 394.40)天。

## 2.10 用药原因

辛伐他汀片(商品名:舒降之)说明书适应证为高脂血症及冠心病。此次研究中辛伐他汀用于治疗高脂血症229例,高脂血症合并冠心病3例,高胆固醇血症7例,高脂血症合并冠心病和糖尿病1例,高脂血症合并脑梗死2例,高脂血症合并糖尿病1例,高脂血症合并心肌梗死1例,冠心病38例,急性心肌梗死9例,陈旧性心肌梗死1例,冠心病合并急性心肌梗死3例,不稳定型心绞痛2例,急性冠脉综合征1例,动脉粥样硬化7例,脑梗死3例,短暂脑缺血1例,肾移植术后1例,用药原因不详2例。

## 2.11 ADR累及器官/系统情况

辛伐他汀引起的ADR累及多个器官/系统,根据国家药品不良反应监测中心编译的世界卫生组织《药品不良反应术语集》中规定的标准进行统计,辛伐他汀ADR累及器官/系统及临床表现见表2。

表2 ADR累及器官/系统及临床表现(例)

Tab 2 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations(case)

累及器官/系统	ADR 临床表现	n	肯定	很可能	可能	可能无关	无法评价	待评价	
消化系统损害	肝功能异常	119		49	68		1	1	
	恶心	13		5	6			2	
	呕吐	3		1				2	
	腹痛	4		2	2				
	便秘	2		1	1				
	肠胃气胀	2						2	
	淀粉酶升高	1						1	
	腹泻	1		1					
	黄疸	1			1				
	肌肉骨骼系统损害	肌肉痛	54		14	37	1		2
横纹肌溶解		30	1	8	18	1	1	1	
肌酸激酶升高		26		4	20			2	
关节痛		3		3					
肌无力		2			2				
肌炎		2			2				
皮疹		40		10	30				
皮肤及其附件损害	瘙痒	12		3	8			1	
	脱发	3		1	2				
	中枢及外周神经系统损害	头晕	9		1	7			1
		头痛	7		2	5			
失眠		3		1	2				
耳鸣		1			1				
泌尿系统损害	肾功能损害	9		1	6		1	1	
	血尿	1						1	
	尿急,尿频,尿失禁	1			1				
心血管系统损害	心悸	3	1		2				
	心肌酶升高	2			2				
血液系统损害	血红蛋白增多	2						2	
	白细胞减少	1						1	
	全血细胞减少	1			1				
	过敏性紫癜	1		1					

续表2  
Continued tab 2

累及器官/系统	ADR 临床表现	n	肯定	很可能	可能	可能无关	无法评价	待评价
累及器官/系统 全身性损害	乏力	10		3	5		1	1
	过敏反应	4			3			1
	水肿	4			4			
	发热	1					1	

注: 因有的ADR报告有多种临床表现, 所以报告合计总数大于发生ADR患者例数

note: total amount of ADR reports was greater than the number of ADR patients because of various clinical manifestations

### 2.12 转归情况

312例ADR转归情况为治愈71例, 好转235例, 死亡3例, 有后遗症3例。死亡病例中3例均为横纹肌溶解, 其与辛伐他汀的因果关系有2例判定为“可能”, 1例为“可能无关”。

### 2.13 ADR 报告频率

统计2007—2011年辛伐他汀ADR的报告时间及数量, 详见表3。从表3可以看出, ADR报告无论报告总数还是严重报告及一般报告的数量各年间都没有非常显著的差异。

表3 ADR 报告时间及数量(份)

Tab 3 Time and amount of ADR reports (number)

报告年份	“新的严重的” ADR 报告数量	“严重的”ADR 报告数量	“新的一般的”ADR 报告数量	“一般的”ADR 报告数量	年报告 总数
2007年	4	29	0	56	89
2008年	4	18	2	51	75
2009年	4	7	0	46	58
2010年	7	9	5	30	51
2011年	0	5	2	61	68
合计					341

注: 同一患者可能有多份跟踪报告, 所以报告合计总数大于发生ADR患者例数

note: total amount of ADR reports was greater than the number of ADR patients because same patients had multiple tracking reports

## 3 讨论

北京市2007—2011年上报的312份辛伐他汀ADR报告中例数最多的依次是消化系统损害、肌肉骨骼系统损害和皮肤及其附件损害。严重的ADR(“新的严重的”和“严重的”)例数占总报告例数的23.72%。以下就辛伐他汀的ADR分几方面进行讨论。

### 3.1 辛伐他汀ADR主要累及器官/系统

3.1.1 消化系统损害 消化系统损害共136例, 占总数的43.45%(136/312), 不良反应发生率较高。其中男性79例, 女性57例, 男性多于女性。出现消化系统损害时, 辛伐他汀的最大剂量为40 mg, 最小剂量为10 mg, 平均剂量为(26.02 ± 10.65) mg。该类ADR的临床主要表现为肝功能异常和恶心, 其他临床表现有呕吐、腹泻、便秘、胆红素升高、皮肤黄染等。本次研究发现, 有119例报告出现肝功能异常, 引起肝功能损害的病例中多为血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素(包括总胆红素、直接胆红素)升高。ADR病例治愈85例, 好转29例, 有1例有后遗症, 其余不详。在对原患疾病的影响方面, 使病情加重的有2例, 病程延长的有5例, 其余病例对病情无明显影响。他汀类药物均可能引起肝毒性, 氨基转移酶升高超过正常上限3倍的发生率为1%<sup>[2]</sup>。2006年, 英

国药物安全委员会药物不良事件资料显示, 15年来, 接受辛伐他汀治疗的患者未发现肝脏相关的致死不良事件<sup>[3]</sup>。关于辛伐他汀对肝脏的影响, 许多大型临床试验也都有涉及。如, 北欧辛伐他汀生存研究(Scandinavian simvastatin survival study, 4S)使用辛伐他汀治疗的1 986名患者在给药前肝功能检查正常, 在5.4年(中位随访期)中因连续氨基转移酶升高>正常值上限3倍和(或)由于氨基转移酶升高而停药的仅有8名患者(0.4%)。该研究也证实, 当应用常规剂量辛伐他汀每日20~40 mg时, 该药引起肝脏的ADR与安慰剂组类似, 并不会造成明显的氨基转移酶升高或胆红素升高<sup>[4]</sup>。另一项心脏保护研究(Heart protection study, HPS)使用了大剂量辛伐他汀每日40 mg, 结果证实辛伐他汀的肝毒性与安慰剂组差异无统计学意义<sup>[5]</sup>。鉴于上述原因, 笔者认为临床在使用辛伐他汀的过程中, 应密切监测肝功能指标动向, 有肝功能异常及酗酒者不建议使用辛伐他汀。

3.1.2 肌肉骨骼系统损害 其临床表现多见肌肉组织损伤, 如肌痛、肌炎、肌无力、横纹肌溶解等, 多发于老年人。经表1统计发现, 在该系统各类ADR临床表现中尤以横纹肌溶解最多(30例), 其中女性17例, 男性13例。辛伐他汀用药剂量最小为5 mg, 最大40 mg, 平均剂量为(30.16 ± 10.84)mg。尽管横纹肌溶解及肾功能衰竭报告例数较少, 却较为严重。本组30例横纹肌溶解ADR好转19例, 治愈8例, 死亡3例。横纹肌溶解是指横纹肌细胞由于各种原因发生坏死溶解, 释放肌红蛋白等毒性产物入血所引起的综合征。该病因至今尚不太明确, 可能是过量运动、药物、甲状腺功能低下、感染等引起<sup>[6]</sup>。他汀类药物引起的横纹肌溶解较多。有文献<sup>[7]</sup>称其发病机制是HMG-CoA还原酶抑制在抑制胆固醇合成的同时抑制甲羟戊酸的合成, 使电子传递链上的血清辅酶Q浓度降低, 从而影响肌肉组织的脂质磷酸化氧化过程而引起横纹肌溶解。另有学者认为, 他汀类药物致肌病的危险因素主要为高龄、合并甲状腺疾病、嗜酒、服用较大剂量他汀类药物、合并其他降脂药或经细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)3A4代谢药<sup>[8]</sup>。美国食品与药品管理局(FDA)对2004—2009年收集的1 644 220份不良事件报告进行了审查。不良事件报告中肌肉骨骼系统的不良事件主要表现为肌痛、横纹肌溶解和肌酸激酶水平的增加。FDA通过对涉及普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀或瑞舒伐他汀的不良事件报告使用药物警戒工具进行了定量分析研究后发现, 上述4种他汀类药物与肌痛、横纹肌溶解、肌酸激酶水平的增加有关, 而且瑞舒伐他汀产生的信号较普伐他汀和阿托伐他汀的信号强<sup>[9]</sup>。综上所述, 应用辛伐他汀时如出现横纹肌溶解的早期临床表现, 如肌肉疼痛、触痛、肌无力、关节痛或肌酸激酶显著升高时应立即停药, 否则会出现严重的肌纤维溶解而导致肌红蛋白尿和急性肾坏死。辛伐他汀引起的横纹肌溶解的主要治疗措施为水化和碱化尿液、预防肾功能衰竭, 必要时进行血液透析。

3.1.3 皮肤及其附件损害 涉及皮肤及其附件损害的ADR共51例, 其中皮疹42例。出现皮疹最长的时间为45天, 最短时间为1天, 平均(7.44 ± 9.67)天。除1例严重的ADR, 其余均为一般的ADR。该严重病例为患者因冠心病每晚口服辛伐他汀片40 mg降脂治疗。用药9天后出现全身红色斑疹, 伴轻度瘙痒, 入皮肤科住院治疗。患者诉2年前曾间断口服辛伐他汀(商品名: 舒降之), 于服药后有颜面潮红现象。此次医师考虑

其为发疹型药疹,给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后皮疹逐渐消退。

3.1.4 泌尿系统损害 该类 ADR 共 11 例,占 3.51% (11/312)。其中 5 例患者出现肾损伤时伴随横纹肌溶解、肌痛、肌酸激酶升高。目前,该类 ADR 机制尚不明确,有待研究。有学者认为横纹肌溶解可引起急性肾衰竭。刘殿强等<sup>[10]</sup>对 19 例横纹肌溶解引起的急性肾衰竭的临床治疗进行研究,结果表明在给予补液、碱化尿液、利尿、维持循环功能等综合治疗的基础上,再使用各种血液净化方式治疗均收到良好效果。治愈率达到 79%。

### 3.2 辛伐他汀剂量与 ADR 的关系

由此次研究中 ADR 病例报告中可以看到,辛伐他汀引起 ADR 的剂量差别很大。此次研究及既往文献中都有临床上短期应用小剂量辛伐他汀致肌病的报告<sup>[11]</sup>。多数厂家说明书推荐的辛伐他汀常规使用剂量为每日 20~40 mg。大剂量、长时间应用他汀类药物的安全性问题一直为人们所关注<sup>[12]</sup>。虽然在一定范围内,其应用剂量越大,治疗时间越长,血脂降幅也越大,但并非他汀类药物的治疗剂量加倍降脂作用也加倍。许多临床研究发现,辛伐他汀剂量增加的同时 ADR 发生率也有所增加。所以,应注重药物剂量的个体化,不提倡大剂量使用单一品种的调节血脂药物,以免引起严重 ADR。

### 3.3 特殊人群用药监测

此次研究发现使用辛伐他汀患者 60 岁及以上者的有 83 人,平均年龄为 (65.24 ± 12.64) 岁。同时,使用辛伐他汀的患者常患有多种心脑血管疾病或存在血脂异常,并用药物较多,所以加强对这类人群的随访监测及安全用药教育具有非常现实的意义。对于孕妇,因为胆固醇及其生物合成途径的其他产物是胎儿发育的必需成分,辛伐他汀能降低胆固醇的合成,也会影响胆固醇生物合成途径的其他产物,从而影响胎儿的发育,故妇女一旦发现怀孕就应立即停用该药。

### 3.4 安全用药提示

2010 年 11 月,国家药品监督管理部门曾发布了关于辛伐他汀的 ADR 通告,提醒公众警惕与辛伐他汀联合使用或辛伐他汀高剂量使用增加发生横纹肌溶解的风险。辛伐他汀应该在医师的随访监护下使用。开始服药时及改变他汀类剂量及品种时应注意每隔 1~3 个月复查血脂水平及监测安全指标。主要监测的安全指标为血清丙氨酸氨基转移酶、肌酸激酶,有的还需监测血尿素氮、血清总胆红素及结合胆红素等。一般服用他汀类药物都应从较小剂量开始,疗效欠佳可加大剂量,其后疗效仍不满意,可改用同类的其他药物。不同患者的有效剂量与安全剂量有很大差别,一旦出现 ADR,应视患者病情

及时给予对症处理、减量、停药观察或可改用同类的其他药物。

产品说明书及相关文献提示,辛伐他汀禁用或慎用于下列患者:对他汀类药物过敏或过敏体质患者;有肝病或酗酒史的患者;治疗前已是活动性肝炎或已有无法解释的血清氨基转移酶升高的患者;需要应用吉非贝齐、烟酸、红霉素、胺碘酮、氟康唑、克拉霉素、利托那韦、环孢素等药物治疗的患者。这对于防止其 ADR 的发生具有重要意义。

### 参考文献

- [1] 卫生部.国家基本药物目录:基层医疗卫生机构配备使用部分:2009 版[S].2009-08-18.
- [2] 陈明卫,杨明功.他汀类药物肌毒性及其他毒副反应的发生与警惕[J].实用糖尿病杂志,2005,1(4):13.
- [3] Clarke AT, Mills PR. Atorvastatin associated liver disease [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2006, 38(10):772.
- [4] Anonymous. Randomized trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344(8 934):1 383.
- [5] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20, 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9 326):7.
- [6] Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis[J]. *J Emerg Med*, 2006, 31(2):177.
- [7] 袁鹏,毕齐,刘水平.他汀类药物致肌病的临床特点研究[J].中国药房,2012,23(26):2 463.
- [8] 李中东,施孝金,王大猷,等.药物引起的横纹肌溶解症[J].中国临床药理学杂志,2003,12(1):54.
- [9] 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):e28 124.
- [10] 刘殿强,蔡青,周珍.横纹肌溶解症致急性肾衰竭 19 例临床分析[J].实用全科医学,2006,4(6):432.
- [11] 张建东.长期应用小剂量辛伐他汀致横纹肌病 1 例[J].临床心血管病杂志,2006,22(3):189.
- [12] 冯花,冯江,黄河浪.辛伐他汀调脂安全性分析[J].中国药房,2010,21(6):517.

(收稿日期:2012-06-19 修回日期:2012-11-12)

## 西部零售药店药品电子监管试点项目签约仪式在武汉举行

本刊讯 2012 年 12 月 25 日,国家药品监管信息系统一期工程药品流通监管系统——西部零售药店试点项目签约仪式在武汉市举行。国家食品药品监督管理局孙咸泽副局长出席签约仪式。

孙咸泽在签约仪式上指出,西部零售药店药品电子监管试点项目是“十一五”食品药品监管系统的重大建设项目。该项目的实施,将使我国西部 12 省(自治区、直辖市)试点药店的

流通监管体系提前纳入药品电子监管体系,极大地提高我国西部 12 省(自治区、直辖市)药品流通和销售环节的监管水平。各试点省(自治区、直辖市)局要完善管理制度、建立工作机制,加强项目协调、用户培训、项目督查和资产管理,全力做好项目实施及后续管理工作,确保电子监管系统在试点零售药店的有效应用。