

他汀类药物相关肌病的特点及防治策略

刘晶晶*, 刘水平#(首都医科大学附属北京市安贞医院神经内科, 北京 100029)

中图分类号 R969.3;R972*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1298-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.19

摘要 目的:研究他汀类药物相关肌病的临床特点、危险因素、防治策略。方法:收集我院2009年1月—2013年12月他汀类药物相关肌病44例为肌病组;同期同一病房原发病相同(均为冠心病或脑梗死患者)、同性别、服用同一类他汀类药物的北京地区患者44例为对照组。对两组患者在年龄、并发症、合并用药、药物剂量等方面的临床特点进行配对样本分析。结果:高龄、合并用药、甲状腺功能减低、肝功能不全或嗜酒史、大剂量用药是他汀类药物相关肌病的危险因素。结论:他汀类药物相关肌病的主要临床表现为肌痛、关节痛或不伴肌酶升高。服用大剂量他汀类药物、合并多种其他CYP3A4代谢药或致药源性横纹肌溶解药是他汀类药物相关肌病的最重要危险因素。采用合理的防治措施后他汀类药物相关肌病预后较好。

关键词 他汀类药物;肌病;临床特点

Clinical Characteristics and Prevention Strategies of Statin-induced Myopathy

LIU Jing-jing, LIU Shui-ping (Dept. of Neurology, The Affiliated Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics, risk factors, prevention strategies of statin-induced myopathy. **METHODS:** 44 patients with statin-induced myopathy from Jan. 2009 to Dec. 2013 in our hospital were included in myopathy group; 44 same gender patients with same primary disease (coronary disease or cerebral infarction) receiving same statin in same ward were selected as control group. Clinical characteristics of 2 groups were analyzed comparatively in terms of age, complication, drug combination, drug dosage, etc. **RESULTS:** The main risk factors of statin-induced myopathy were advanced age, drug combination, hypothyroidism, liver dysfunction or alcohol history, large doses of drugs. **CONCLUSIONS:** The main clinical manifestations of statin-induced myopathy include myalgia, arthralgia with or without elevated muscle enzymes. The most important risk factors of statin-induced myopathy contain a large dose of statins, combining with multiple CYP3A4 metabolism drugs or drug-induced rhabdomyolysis drugs. The good prognosis of statin-induced myopathy has been obtained after adopting reasonable prevention strategies.

KEYWORDS Statins; Myopathy; Clinical characteristics

他汀类药物,即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,由于良好的降脂效果和降脂外作用已经成为全球范围内广泛使用的心脑血管疾病预防用药。相关研究提示,他汀类药物可以减少心脑血管病的死亡率^[1];另外,他汀类药物在预防骨质疏松、老年痴呆和器官移植等方面也有广泛的前景。然而,他汀类药物可诱发包括良性肌痛、肌炎以及罕见的致死性横纹肌溶解症(Rhabdomyolysis, RD)在内的肌肉并发症,即他汀类药物相关肌病(Statin-associated myopathy, SAM)。本研究旨在认识SAM的临床特点,充分了解其危险因素,以便及时制订有效的防治策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集我院2009年1月—2013年12月心内科及神经内科北京地区住院患者服用他汀类药物(包括辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀)出现肌损害者

* 主治医师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail: casiwater@sina.com

通信作者:主任医师。研究方向:脑血管病。电话:010-64456469。E-mail: liushuipingzz@sina.com

44例为肌病组;对照组为同期同一病房原发病相同(均为冠心病或脑梗死患者)、同性别、服用同一类他汀类药物的北京地区患者,配对入组。他汀类药物使用剂量按说明书分为两组:常规剂量10~20 mg, po, qn, 包括洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀;常规剂量20~40 mg, po, qn, 包括辛伐他汀、氟伐他汀。

1.2 研究方法

根据国内、外参考文献,选取有意义或存在争议的观察指标,分别对上述病例的性别、年龄、体质量、既往疾病、用药剂量、合并用药进行对照分析,研究肌病类型及预后。关于SAM的定义依据2006年美国血脂协会(National Lipid Association, NLA)组成的肌肉专家组对他汀类药物的肌肉并发症提出的更为广泛的定义^[2],其中包括:肌痛,表现为肌肉疼痛或无力,不伴肌酸激酶(CK)升高;肌炎,有肌肉症状,同时伴有CK轻度增高;并用3个不同水平的CK升高[轻度CK水平为1~3倍正常值上限(ULN)、中度CK水平为3~10倍ULN和重度CK水平>10倍ULN]替代了横纹肌溶解症。该专家组主张应绝对对横纹肌溶解症采用不同的定义。这一定义重新将常被临床试验忽略的轻度CK升高和无CK升高的单纯肌肉主诉纳入需要观察并进行报告的范畴,更具有可操作性^[3]。

1.3 统计方法

采用SPSS 19.0软件包进行统计,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数之间的比较采用 t 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

肌病组患者平均年龄为(68.9 ± 6.1)岁,对照组平均年龄为(64.3 ± 5.6)岁,肌病组年龄显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者平均体质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。肌病组44例均合并患有其他慢性疾病,对照组有38例合并患有其他慢性疾病,其中患高血压及糖尿病患者两组差异无统计学意义($P > 0.05$);患甲状腺功能减低及肝病嗜酒者肌病组比例高于对照组($P < 0.05$)。肌病组患者服用洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀的平均剂量大于对照组($P < 0.01$);肌病组患者服用辛伐他汀、氟伐他汀的平均剂量大于对照组($P < 0.05$)。肌病组中联合使用贝特类、普罗布考、华法林、硝苯地平及舍曲林的患者明显多于对照组($P < 0.05$)。两组患者临床特点比较见表1。

表1 两组患者临床特点比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between 2 groups

项目	肌病组(n=44)	对照组(n=44)	P
性别(男/女),例	30/14	30/14	0.732
年龄,岁	68.9 ± 6.1	64.3 ± 5.6	0.023
入院时体质量($\bar{x} \pm s$),kg			
男	70.9 ± 8.9	71.2 ± 9.1	0.678
女	60.2 ± 5.9	62.7 ± 6.8	0.599
既往情况,例			
高血压	36	37	0.512
糖尿病	29	26	0.514
甲状腺功能减低	6	1	0.033
肝功能不全/嗜酒	8	1	0.035
平均剂量($\bar{x} \pm s$),mg			
洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	28.7 ± 20.9	14.9 ± 14.3	<0.01
辛伐他汀、氟伐他汀	37.2 ± 25.7	27.8 ± 10.5	0.028
合并用药,例			
贝特类	7	0	0.018
普罗布考	12	3	0.011
华法林	4	1	0.023
硝苯地平制剂	13	4	0.012
舍曲林	6	1	0.033

SAM类型中,单纯肌痛患者8例(18%),肌炎患者35例(80%),横纹肌溶解1例(2%),其中23例肌炎患者合并肌痛症状。出现肌痛症状患者共31例,占肌病组比例为70.5%。43例患者通过停药、尽量卧床休息后明显好转,肌痛现象多数于1~2周消失,肌无力症状逐渐恢复,CK逐渐恢复正常;1例患者出现横纹肌溶解、血红蛋白尿,予以水化、碱化尿液、卧床休息治疗后1月亦恢复。未出现肾功能衰竭等严重不良反应,预后均较好。

3 讨论

本研究中,出现肌痛症状的患者占肌病组比例为70.5%,这说明肌痛是大多数SAM患者具有的症状。根据本文的研究,需要强调以下两点:(1)在临床观察中哪些症状应当引起

医师的警觉? SAM在很多方面可能具有自身的特征,包括肌痛(伴或不伴CK升高),肌痛可发生在肢体的近端,也可遍及全身,CK可升高或正常。肌痛和伴有肌肉触痛的紧束感同样多见。一般发生在休息时,可持续存在且经常因运动而加重,服用镇痛药有效。服药期间不恰当的运动可增加肌痛风险。停用他汀类药物后,肌痛可持续存在数天至数月,大多数患者能够完全消失。除此之外,还可表现为无症状CK升高、肌痉挛、肌强直、肌触痛、不能耐受运动、近端肌无力,充分发展后可发生伴有CK显著升高的横纹肌溶解症,甚至发生危及生命的肾功能衰竭和肌红蛋白尿^[4]。目前,肌痛、肌痉挛和近端肌无力是已经明确的症候群,很容易在所有服用他汀类药物的患者中被发现,上述症状的出现应引起临床医师的警觉,尤其是那些与其他药物联合应用的患者更应注意。对于关节痛、跛行而CK正常的患者也应引起相当重视,在排除其他相关系统疾病后给予监测及随访。本研究中的高肌痛发生率说明用药期间的症状观察应以症状为主,而不是CK水平为主。症状强调以所有关节及肌肉症状均在观察范围内而不局限于明确的症候群。只有在临床中有针对性地注意以上症状,才能有助于SAM的防治。(2)强调对于易感人群的基线CK测定。本研究中肌炎患者比例占肌病组80%,再次强调了肌酶监测仍是非常重要的诊断、监测、随访病情的指标。易感人群的判定依据2012年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国国家心脏、肺和血液研究所(NHLBI)关于他汀类药物安全性的建议和NLA他汀类药物安全性报告。下列因素会增加肌病和横纹肌溶解症的危险性:70岁以上的老年人,肾功能损害(肌酐清除率<300 mg/L),肝功能损害,与细胞色素酶P₄₅₀(CYP)3A4抑制剂或底物合用,应用贝特类(吉非罗齐,非诺贝特)、烟酸。并存疾病和外科手术可增加某些他汀类药物诱发肌病的易感性。NLA指出下列情况不影响他汀类药物的安全性:糖尿病蛋白尿,基线肌酶处于2~5倍ULN,剧烈运动,种族,树脂类药物, ω -3脂肪酸、植物固醇、胆固醇吸收抑制剂。本研究中,高龄、合并甲状腺功能减低、合并肝功能不全或嗜酒史、大剂量用药、合并其他与CYP3A4途径代谢相关药物是SAM相关危险因素,与大量试验数据相吻合。根据现有的文献,SAM的发生率不足5%^[6],但是,这很可能低估了临床实践中的真实发生率^[5],这是否因为纳入临床试验的群体本身对于他汀类药物肌毒性症状的耐受性和用药依从性较正常人群要好,目前尚没有针对正常人群的大规模试验证实这点。低发生率可能意味着某些个体发生肌肉症状的风险本身就较低,但容易造成误解,而临床试验的缺陷恰恰容易掩盖个体差异^[6]。临床试验SAM发生率和药品不良反应上报中心SAM发生率不尽相同也反映了这一差异。

以上列出了SAM的危险因素,复习最近的相关文献,对于SAM的防治策略已经由相对于每一项危险因素警惕和关注,转移至用药剂量和合并用药中。多项临床研究及案例报道提示:药物剂量过大和合并用药是SAM最主要的危险因素,也是最常见病因^[7]。目前,与SAM相互作用产生不良反应主要有以下两种机制:(1)他汀类药物与通过CYP3A4途径进行

代谢的药物或CYP3A4抑制剂合用,以上两类药物与他汀类药物合用可使代谢减慢而提高他汀类药物血药浓度。(2)同时服用两种及以上可致药源性横纹肌损害的药物。笔者统计相关文献结合本研究数据患者情况,同时使用他汀类药物中的神经内科常用药有:贝特类、烟酸、免疫抑制剂、三环类抗抑郁药物、氟西汀、舍曲林、镇静催眠抗癫痫类药物(巴比妥类、苯二氮草、苯妥英钠);心内科药物有:维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮、钙离子拮抗药、地高辛、华法林;此外,还包括抗感染药物大环内酯类(红霉素、克拉霉素)、螺旋霉素、喹诺酮类(左氧氟沙星^[8]、莫西沙星^[9])。

本研究提示:SAM的发生呈剂量依赖性^[10],在大剂量他汀组,SAM较常规剂量组的发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。2010年FDA进行的降低胆固醇和同型半胱氨酸的有效性研究(SEARCH)提示,与20 mg辛伐他汀组比较,80 mg辛伐他汀组出现肌病的患者更多,并对高剂量使用他汀类降脂药发出风险通告。法国PRIMO研究^[11]、HPS研究^[12]均支持以上观点。对于患者来说,强化降脂并非意味着最大获益,反而增加了不良反应的发生率。目前的共识是使患者使用最小剂量降脂达标;当初始最小剂量不达标时,可以缓慢增量,在确认无不良反应时再次增量;如发现不良反应时及时减量或停药使SAM自限性发展,这样才能达到不良反应最小化和经济效益的双赢。同时由于甲状腺素缺乏易导致肌纤维变性、坏死,而他汀类药物可加速甲状腺素的降解,从而使甲状腺功能减低患者使用他汀类药物更容易导致SAM,本研究结果与大规模研究的结果相符。本研究中肌病类型以肌炎为主,肌病症状主要发生于用药1个月内,因此我们建议在患者最初接受他汀类药物1个月内要注意观察患者症状,除了明确的肌肉症候群外,一些不典型的症状也要引起足够的重视。定期监测CK,若CK水平 > 10 倍ULN,则及时停用降脂治疗;对于CK水平未升高的肌肉关节症状也应给予足够重视。

本研究中,发生了SAM的患者均预后较好,主要是采取停药、卧床休息、充分水化、碱化尿液的治疗后患者逐渐恢复健康。目前关于辅酶Q₁₀的治疗作用未予肯定,主要是基于没有充分证据表明线粒体功能损害在他汀类药物治疗中确实介导了肌肉毒性。

总而言之,SAM可防可治,他汀类药物带来的益处远远大于SAM带来的危害,掌握防治策略十分重要。从本研究中,结合相关指南提出以下建议:(1)处方药应从小剂量开始,逐渐增量,易感人群要掌握基线CK水平,相关合并症人群掌握肝肾肾功能水平、甲状腺素水平。用药1个月后复查1次肌酶及肝功能,以后每3个月或半年复查1次。(2)对于合并使用与CYP代谢相关药物和易导致横纹肌溶解的药物时更应提高警惕。(3)对于使用中不能耐受肌肉症状的患者须及时停药;可以耐

受症状的患者中,CK水平在3~10倍ULN之间时,每周监测症状及CK,CK水平 > 10 倍ULN时及时停药并积极治疗。本文纳入病例数较少,不能全面反映同一地区他汀类药物的使用情况和合并用药情况,数据可能存在偏倚,但本文选取对象为最近4年的多科室住院患者,反映了临床用药及发病的真实情况,对北京地区SAM患者的研究具有实际意义。可进一步扩大样本量,对患者后续情况定期随访,更加有助于为SAM的防治提供参考。

参考文献

- [1] Puccettii L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1):28.
- [2] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):69.
- [3] Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy[J]. *JAMA*, 2003, 289(13):1 681.
- [4] 苏克江, 张伟. 他汀性肌病: 临床实践中不容忽视的问题[J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2008, 12(3):168.
- [5] Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(5):389.
- [6] Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(5):553.
- [7] Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(5):322.
- [8] 何梅先, 宿燕岗. 左氧氟沙星引起横纹肌溶解症1例[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(12):880.
- [9] 任晓蕾, 徐攀, 李玉珍. 莫西沙星相关横纹肌溶解症2例[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(3):217.
- [10] 胡大一, 全其广. 全面正确认识他汀的安全问题, 积极推动他汀的合理使用: 上. 美国脂质学会(NLA)他汀安全性评估工作组报告解读[J]. *中国医刊*, 2006, 41(10):1.
- [11] Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(6):403.
- [12] Armitage J. The safety of statins in clinical practice[J]. *Lancet*, 2007(9 601):1 781.

(收稿日期:2013-11-29 修回日期:2014-03-10)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅