

• 药物不良反应 •

洛伐他汀的药物不良反应

邢旺兴 陈士景¹ 宓鹤鸣(第二军医大学药学院 上海 200433; ¹解放军第117医院 杭州 310013)

摘要 洛伐他汀是1种选择性抑制体内胆固醇合成限速酶羟甲基戊二酰辅酶A还原酶的他汀类降血脂药物,临床应用十分广泛,本文概述了其引起的胃肠道、神经系统和皮肤等常见不良反应及肌病、眼异常等特殊不良反应,供临床参考。

关键词 洛伐他汀; 药物不良反应; 降血脂药物

洛伐他汀(Lovastatin, 又名美降脂)是第一个上市应用的他汀类降血脂药物,能选择性抑制体内胆固醇合成的限速酶羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,对原发性高胆固醇血症十分有效^[1]。据统计,以它为代表的他汀类降脂药物在目前的欧美降血脂药物市场中占据了近70%的份额,至2000年预计能达到降血脂药物销售额的95%;该药已广泛为临床医生所接受,用作治疗高血脂症的一线药物,但随着洛伐他汀在临床应用的不断增加,由其引起不良反应的报道也日益增多。总体上讲,洛伐他汀的耐受性良好,不良反应发生率2%,常见的不良反应包括胃肠道、神经系统和皮肤等,肝功异常发生率0.5%,较特殊的不良反应包括肌病、眼异常等^[2],本文对此作一概述。

1 洛伐他汀引起的肌病

1.1 单药治疗引起的肌病

洛伐他汀引起的肌病多以横纹肌溶解为主,它是一种临床综合症,是用洛伐他汀治疗引起的较为特殊的不良反应,其发生率较低,约为0.3%,包括肌痛、肌炎、横纹肌炎及横纹肌溶解等,由骨骼肌的破坏所致,可能是洛伐他汀干扰了正常的肌代谢之故。Bradford RH等^[3]报道,在一项随机双盲、多中心、安慰剂及饮食控制对照的扩大临床实验(Excel)中,8245名患有中等至严重的高血脂症病人,服用洛伐他汀,每次20~40mg,每日1至2次,用药1年。结果有1例病人出现转氨酶超过正常值上限的3

倍;1例病人当剂量达到80mg/d时产生了以肌酸激酶(CK)超过正常值上限10倍为特征的肌病。研究发现,当剂量超过20mg/d时,肌病发生率呈剂量依赖性增高;服用高剂量(40~80mg/d)的病人较易发生肌病。Biesenbach G等^[4]报道1例67a男性慢性肾功能不全病人单药使用洛伐他汀(20~40mg/d)导致肌红蛋白尿性肾衰,用药4年后出现少尿、横纹肌溶解并伴肾衰,停药后症状明显改善,但即使在肌酶水平正常后,尿量仍很少,病人需做长期血透治疗。此病例显示长期使用洛伐他汀尤其对已患有肾功能不全者易诱发肌病。

1.2 药物相互作用引起肌病发生率增高

洛伐他汀在和某些药物合用过程中,存在着潜在的药物相互作用,从而使单用洛伐他汀容易引起的肌病综合征发生率增高,这方面已有众多报告,如大环内酯类抗生素红霉素、克林霉素和阿齐红霉素,降脂药吉非贝齐、菲诺贝特、消胆胺和烟酸,阿司匹林,环孢霉素,伊曲康唑等^[5~9]。洛伐他汀与这些药物合用都会引起增加引发肌病的危险,尤其对长期服药的病人来说,会出现横纹肌溶解甚至严重的坏死性肌病。Gluck CJ等^[5]研究发现洛伐他汀与这些药物合用超过6mo时,肌病发生率约为3%,引发肌病的危险性增加了10倍。Grunden JW等^[6]报道洛伐他汀引起的横纹肌溶解并伴肾衰很可能与克林霉素和阿齐红霉素有关有2例病人服用洛伐他汀5年多,在使用克林霉素和

阿齐红霉素后产生横纹肌溶解, 后在指定剂量下服用这 2 种抗生素产生了同样的结果。因此在此类抗生素合用前考虑此种能增加洛伐他汀引起的横纹肌溶解的危险性。Chucrallah A 等^[7]报道 1 例 57a 高脂血症患妇女, 合用洛伐他汀和吉非贝齐治疗出现腿部和颈部肌肉虚弱无力。神经学检查发现其上下肢的邻近肌肉严重虚弱并伴触疼和下肢反射消失; 四头肌活检显示其大多病灶单位纤维存在横纹肌炎症, 肌纤维在大小和形状上均有轻微改变, 电镜发现肉膜内有自吞噬溶酶体蓄积。Zatarain GF 等^[9]报告 1 例 65a 的高脂血症、高血压和冠心病妇女, 已用阿司匹林 (125mg/d)、烟酸 (20mg/d) 及依那普利 (20mg/d) 治疗 2 年, 加用洛伐他汀 (20mg/d) 后 2wk, 病人即出现肌痛和进展性肌无力并伴黑尿, 经非甾体抗炎药物和维生素治疗无效, 并出现无尿症和慢性脑积水, 血压升高、皮肤脱水等, 改用甾体化合物治疗, 无尿持续 2wk, 实验室检查黑尿 (3⁺), 24h 尿肌球蛋白 1560 μ g, 诊为急性横纹肌炎伴急性肾功能损害, 经对症治疗及 10 次血透于 2mo 后恢复; 由于病人未服用其它药, 故提示在与其它药物合用时, 小剂量也可诱发肾衰。

2 洛伐他汀对神经系统的作用

2.1 周围神经炎

Ahmad S 等^[10]报道, 1 例 54a 患有原发性高脂血症妇女, 经节食、锻炼以及其他非药物治疗方法均无效后, 在医生指导下服用洛伐他汀 (20mg/d), 同时接受定期实验室检查, 开始未出现异常反应; 然而经过一段时间治疗后, 病人出现情绪不稳、四肢无力并伴有感觉异常和麻木, 四肢出现麻刺感。神经学检查示: 病人对针刺、轻度触摸及振动的反应敏感性明显下降, 膝盖以下和小臂的方向感减弱, 脚踝、膝盖和手腕的反射消失; 停药 6wk 后病人又可单独行走; 继续用药, 上述不良反应重现。

2.2 睡眠及行为异常

Rosenson RS 等^[11]报道, 1 例 53a 男性高脂血症病人。因每晚服用洛伐他汀 (20mg/d) 不能控制其胆固醇水平的持续升高, 于是加大

剂量改为每天早晚分别服 20mg 和 40mg。几周后病人持续出现每天易早醒难再眠等症状, 但不影响日常生活; 继续服用洛伐他汀又出现烦躁易怒、注意力分散、震颤、兴奋和呼吸短促等焦虑症状, 病人本人也认为有些“神经衰弱”; 改用普伐他汀 (40mg/d) 2d 后症状消失, 一直服用 13mo 也未出现睡眠紊乱等症状。另一例 51a 男性高脂血症病人, 服用洛伐他汀 (20mg/d) 几天后也持续出现睡眠紊乱因症状加重而停药; 数周后再服用洛伐他汀症状重现, 并出现烦躁、易怒等焦虑症状而影响日常生活, 停药 48h 后症状消失; 改用普伐他汀 (20mg/d), 一直服用 15mo 也未出现睡眠异常。Sinzing H 等^[12]报道, 一例 10a 患家族性高胆固醇血症女孩和 1 例 14a 患高胆固醇血症男孩分别服用洛伐他汀 60mg/d 和 40mg/d 几周后, 均出现了同样的副作用, 停药并改用普伐他汀 (20mg/d) 后未出现睡眠异常。作者认为, 出现这种不良反应很可能与洛伐他汀能通过血脑屏障和亲脂性较高等特性有关。

3 降低血液中 CoQ₁₀

CoQ₁₀是一种人体内必需的氧化还原反应组成部分和内源性抗氧化剂, 在动脉粥样硬化的氧化理论中被认为一种十分重要的抗动脉粥样硬化的因子, 同时 CoQ₁₀是维持心脏功能的必需因子, CoQ₁₀不足可能是心脏病的致病因素之一。洛伐他汀是通过抑制内源性胆固醇合成的限速酶 HMG-CoQA 还原酶来降血脂的, 因此在降胆固醇的同时也限制了同一生物合成途径的内源性 CoQ₁₀的合成, 治疗剂量的洛伐他汀未完全抑制 HMG-CoA 还原酶, 故尚有足够的 Mevalonate 可用于合成人体必需 CoQ₁₀, 但长期使用易引起 CoQ₁₀不足, 这已在大鼠等动物实验中得到证实, 洛伐他汀治疗组大鼠的心、肝、血中的 COQ₁₀水平明显降低, 经 Co₁₀治疗后恢复正常^[13]。在一随机双盲试验中, 45 例高胆固醇血症病人服用洛伐他汀 (20~ 80) mg/d 18wk 以上, 平行测定病人血清 CoQ₁₀和胆固醇水平, 结果发现血清 CoQ₁₀水平呈剂量相关性显著下降, 由 (1.18 ± 0.38) mmol/L 下

降为 $(0.84 \pm 0.17) \text{ mol/L}$ ($P < 0.001$)^[13]。Folkers K 等^[14]报道了 5 例心脏病人(43~72a, 平均 55a), 服用洛伐他汀(40mg/d) 6mo 后出现病情加重, 心电图由 II 级恶化出现 IV 级, CoQ₁₀水平从 2.52 $\mu\text{g/ml}$ 下降至 1.15 $\mu\text{g/ml}$, 用药 1 年后进一步降为 0.64 $\mu\text{g/ml}$, 经 CoQ₁₀补充治疗后 CoQ₁₀维持在 1.55~1.66 $\mu\text{g/ml}$ 较低水平。因此长期服用洛伐他汀会使 CoQ₁₀水平降低, 心脏病入使用洛伐他汀宜同时应用 CoQ₁₀。

4 溶血性贫血

Robbins MJ 等^[15]报道, 1 例患冠心病的 57a 妇女, 因饮食控制高脂血症治疗无效, 改用洛伐他汀(20mg/d) 治疗。3wk 后来院诉胸痛, 经诊断: ECG 示急性局部出血, Hb 由用药前的 14.0g/dl 降至 9.6g/dl, 伴巨红细胞指征, 肝珠蛋白水平明显减少($< 6.0/\text{ml}$) 网织红细胞计数增加 12.2%, 铁试验 ESR、甲状腺功能试验、G6PD、V_{B12}和叶酸水平在正常范围内, 直接和间接 Coombs' 试验阴性, 病人骨髓呈多细胞性, 对铁染料敏感, 红细胞显著增生, 巨核细胞正常。随后对病人进行冠状血管造影和冠状旁路治疗术; 停用洛伐他汀后贫血改善, 后改用辛伐他汀(10mg/d) 治疗 38wk 未出现贫血。

5 急性肝炎

洛伐他汀引起肝功能异常多发生于用药 1 年后, 转氨酶升高发生率(0.1~1.3)% (20~80mg/d), 在动物实验中已证实洛伐他汀能引起呈剂量依赖性的肝损害, 大剂量洛伐他汀可致兔肝细胞坏死; 认为洛伐他汀的活性代谢产物可引起中毒性或过敏性肝炎, 因此宜在使用洛伐他汀的第 1 年内定期检查肝功能。Huchzermeger H 等^[16]报道了 2 例由洛伐他汀引起急性胆汁淤积性肝炎的病人, 1 例 58a 男性和 1 例 54a 女性高脂血症病人各自服用洛伐他汀 3 年和 2 年。最先出现的症状都是疲劳和食欲减退, 而后发展为黄疸, 伴有无色粪便和黑尿, 碱性磷酸酶(AKP) 浓度分别升高到 1227/569(u/L), γ -GT 为 403/410(u/L), 谷胱甘肽脱氢酶水平也略有升高; 而血清胆碱酯酶的水平分别降低至 2346/2348(u/L), 分别于用药后 6mo 和

1mo 进行组织学检查提示洛伐他汀引起对肝脏的损害, 肝小叶中心区坏死, 胆汁淤积, 纤维化伴单核细胞和嗜酸性细胞增多, 停药后缓慢恢复。Crimbert S 等^[17]报告, 1 例 64a 男性, 接受洛伐他汀 40mg/d 治疗高胆固醇血症, 诱发了急性肝炎, 服药 1mo 后感觉虚弱、乏力, 3mo 出现黄疸, 血清胆红素水平 200 $\mu\text{mol/L}$, AST 超过正常值上限的 6 倍, ALT 超过正常值上限的 8 倍, AKP 超过正常值上限的 1.5 倍。HbsAg (+), 肝脏 B 超检查正常, 肝脏活检示门脉轻度纤维化伴单核细胞和嗜酸性细胞等多形细胞增生, 肝小叶中心区坏死, 胆汁淤积, 停药后 2mo 肝功能恢复正常。

6 先天性异常

Ghifini A 等^[18]报告了 1 例 32a 孕妇服用此药后引起的婴儿先天性异常, 在怀孕 4~9wk 期间服用洛伐他汀 10mg/d 治疗高胆固醇血症, 在妊娠期间未发现异常, 产下一 3.55Kg 女婴, 偏胸, 胸背柱侧凸, 左大拇指缺失, 短左前臂及左肘挛缩, 经放射检查证实染色体核型及 G_i 带正常。

7 晶状体混浊

在一临床研究中^[19], 有 431 例病人发生不良反应, 其中 34 例在 5~15mo 后有晶状体混浊出现, 但无进一步资料证实。

8 其他

洛伐他汀还可引起阳痿^[20]、胰腺炎^[21]、诱发巴金森病发作^[22]、复发性高热^[23]、嗅觉减退等^[24]。

尽管洛伐他汀已有上述不良反应, 而且随着临床应用的日益广泛, 还会不断发现新的不良反应, 总体来讲, 洛伐他汀还是十分安全有效的, 是目前治疗高脂血症的首选药物, 具有十分广阔的前景。

参考文献

- Walker JF. Lovastatin 5-year safety and efficacy study. Lovastatin study group I through IV. Arch Intern Med, 1993, 153(9): 1079
- Davidson M, McKenney J, Stein E, et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. Atorvastatin study group I.

- Am J Med, 1997, 79(11): 1475
- 3 Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. Am J Cardiol, 1994, 74(7): 667
 - 4 Biesenbach G, Janko O, Stuby U, et al. Terminal myoglobinuric renal failure in lovastatin therapy with pre-existing chronic renal insufficiency. Wien Klin Wochenschr, 1996, 108(11): 334
 - 5 Gluck CJ, Oakes N, Speirs J, et al. Gemfibrozil- lovastatin therapy for primary hyperlipoproteinemias. Am J Cardiol, 1992, 70(1): 11
 - 6 Grunden JW, and Fisher KA. Lovastatin- induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. Ann Pharmacother, 1997, 31(7- 8): 859
 - 7 Chucrallah A, De Girolami U, Freeman R, et al. Lovastatin/ gemfibrozil myopathy: a clinical, histochemical, and ultrastructural study. Eur Neurol, 1992, 32(5): 293
 - 8 Lee RS, Lee AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. N Eng J Med, 1995, 333(10): 664
 - 9 Zatarain GF. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with lovastatin. Nephron, 1994, 66(4): 483
 - 10 Ahmad S. Lovastatin and peripheral neuropathy. Am Heart J, 1995, 130(6): 1321
 - 11 Rosenson RS, and Goranson N. Lovastatin- associated sleep and mood disturbances. Am J Med, 1993, 95(5): 548
 - 12 Sinzinger H, Mayr F, Schmid P, et al. Sleep disturbance and appetite loss after lovastatin. Lancet, 1994, 343(8903): 973
 - 13 Mortensen SA, Leth A, Agner E, et al. Dose- related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG- CoA reductase inhibitors. Mol Aspects Med, 1997, 18S: s137
 - 14 Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. Proc Natl Acad Sci. USA, 1990, 87(11): 8931
 - 15 Robbins MJ, Iqbal A, and Hershman R. Lovastatin- induced hemolytic anemia: not a class- specific reaction. Am J Med, 1995, 99(3): 328
 - 16 Huchzermeyer H, and Munzenmaier R. Lovastatin- induced acute cholestatic hepatitis. Dtsch Med Wochenschr, 1995, 120(8): 252
 - 17 Grimbert S, Pessayre D, Degott C, et al. Acute hepatitis induced by HMG- CoA reductase inhibitor, lovastatin. Digest Dis Sci, 1994, 39(9): 2032
 - 18 Ghidini A, Sicherer S, and Willner J. Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. Lancet, 1992, 339(8806), 1416
 - 19 Chylack LT Jr, Mantell G, Wolfe JK, et al. Lovastatin and the human lens; results of a two year study. The MSDRL study group. Optom Vis Sci, 1993, 70(11): 937
 - 20 Halkin A, Lossos IS, and Mevorach D. HMG- CoA reductase inhibitor - induced impotence. Ann Pharmacother, 1996, 30(2): 192
 - 21 Abdul GNU, and el- Sonbaty MR. Pancreatitis and rhabdomyolysis associated with lovastatin- gemfibrozil therapy. J Clin Gastroenterol, 1995, 98(12): 31
 - 22 Muller T, Kuhn W, Pohlau D, et al. Parkinsonism unmasked by lovastatin. Ann Neurol, 1995, 37(5): 685
 - 23 van Pohle WR. Recurrent hyperthermia due to lovastatin. West J Med, 1994, 161(4): 427
 - 24 Weber R, Raschka C, and Bonzel T. Toxic drug- induced hyposmia with lovastatin. Laryngorhinotologie, 1992, 71(9): 483

(收稿: 1999- 02- 05)

雷尼替丁的不良反 应

黎 红 凌 义 (柳州铁路局中心医院药剂科 柳州 545007)

关键词 雷尼替丁; H₂受体拮抗剂; 不良反 应

雷尼替丁(Ranitidine, RAN)又名呋喃硝胺,是一种组胺H₂受体拮抗剂。1982年应用于临床治疗胃和十二指肠溃疡,随着临床应用日益广泛,不良反 应报道逐渐增多,现将近年来国内主要杂志的有关个例报道综述如下:

1 消化系统不良反 应

消化系统的不良反 应较为常见,多数表现为恶心、呕吐、腹泻、便秘等症状,一般不太严重,不需药物治疗,停止服药后不良反 应会消失。