

# 1 例他汀不耐受患者调脂治疗方案的选择与分析

符咪咪<sup>1</sup> 邓琴<sup>2\*</sup> 高文芳<sup>2</sup> 樊君<sup>3</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队三亚康复疗养中心药剂科 海南三亚 572000

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院临床药学科 云南昆明 650032

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院心血管内科 云南昆明 650032

**摘要：**探讨1例引起皮疹不良反应的他汀不耐受患者调脂治疗方案。以1例引起皮疹不良反应的他汀不耐受患者为例，结合不良反应关联性和用药情况，分析引起患者皮疹的他汀不耐受机制及用药合理性。通过对患者他汀不耐受程度及调脂药物的安全性与有效性的分析，制定个体化调脂用药方案。

**关键词：**他汀不耐受；皮疹；调脂方案；病例分析

他汀类药物是冠心病预防不可缺少的调脂药物，是预防动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的有效保障。他汀不耐受是指应用他汀类药物后出现与他汀类药物相关的不良反应和（或）实验室检查结果异常<sup>[1]</sup>。临床实践中如何进行调脂药物的选择，对于不同的患者个体化调脂治疗方案尤为重要。本文将对1例他汀类药物引起皮疹患者如何个体化选择调脂方案进行分析，为临床提供合理用药依据。

## 1. 病史资料

患者62岁女性，BMI22.43kg/m<sup>2</sup>，2024年3月9日因“双下肢水肿5天”入院。自诉5天前无明显诱因下出现双下肢水肿，无明显胸闷、心悸、胸痛等不适，偶有头昏头痛，无恶心呕吐，无黑矇、晕厥等不适。既往高血压病史20余年，否认糖尿病病史。曾服用瑞舒伐他汀钙片10mg po qn，3日后全身出现疹子，停药后症状缓解。诊断：下肢水肿、高血压3级。入院血压134/89mmHg，心率65次/分，给予替米沙坦片40mg po qd；氨氯地平片5mg po qd控制血压，血压控制可；入院第二天血生化结果回示LDL-胆固醇3.63mmol/L↑，属于ASCVD高危风险，LDL-C推荐目标值为<2.6mmol/L，LDL-胆固醇3.63mmol/L未达标，因患者曾对瑞舒伐他汀过敏，现给予阿托伐他汀钙片20mg po qn调脂治疗。入院第六天患者诉左眼瘙痒、浮肿，考虑阿托伐他汀钙片过敏可能，停用阿托伐他汀钙片，予炉甘石洗剂对症，更换成血脂康胶囊0.6g po bid，依折麦布片10mg po qd调脂治疗，未再出现皮疹。

## 2. 讨论

### 2.1 他汀类药物引起的不良反应

目前，他汀类药物可引起肌肉骨骼、神经、皮肤、胃肠、肝胆等系统的不良反应<sup>[2]</sup>，最常见的为肝功能异常和肌肉损伤，相对应的转氨酶与肌酸激酶是需要重点监测的指标。除此之外，还会出现一过性的不良反应，如腹胀、恶心、呕吐、腹泻、便秘等消化系统不良反应；头晕、头痛等中枢神经系统不良反应，皮疹、全身水肿、充血性皮炎等皮肤的不良反应，还具有增加新发糖尿病的风险<sup>[3]</sup>。

目前临床上应用他汀类药物致皮疹的病例鲜有报道，瑞舒伐他汀致严重皮疹有1例<sup>[4]</sup>，阿托伐他汀钙引起药疹<sup>[5]</sup>，辛伐他汀药物致双上肢对称性皮疹1例<sup>[6]</sup>，普伐他汀致皮疹1例<sup>[7]</sup>。

### 2.2 他汀类药物引起皮疹的可能机制

目前他汀类药物引起皮疹的相关机制尚无明确的定论。2020年有病例研究报道<sup>[8]</sup>阿托伐他汀钙片引起全身性皮疹可能与伴有嗜酸性粒细胞增多和系统症状有关。另一项病例分析报告<sup>[9]</sup>，瑞舒伐他汀引起的皮疹可能与3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的抗体水平升高有关，被认为是坏死性自身免疫性肌病相关的皮疹。除此之外，他汀类药物引起的皮肤炎也会表现为皮疹和严重的肌无力，有研究表明<sup>[10]</sup>，降脂药物引发的皮肤炎的一个可能机制是对他汀类药物毒性的遗传易感性。

### 2.3 他汀不耐受用药情况分析

他汀类药物的使用是调脂治疗的基石，对患者预防心

血管事件有益处,但停用他汀类药物增加心血管事件<sup>[11]</sup>。从安全性看,患者既往使用瑞舒伐他汀出现全身皮疹无法耐受而停药,本次入院更换成阿托伐他汀,再次出现皮疹,但未波及全身,停药处理。从疗效看,患者既往使用瑞舒伐他汀,血脂控制较好,目前血脂控制状况较差 LDL-C 为 3.63mmol/L > 2.6mmol/L,血脂不达标,ASCVD 高危风险,血脂控制对于患者来说至关重要。目前治疗方案更换为血脂康胶囊 0.6g po bid、依折麦布片 10mg po qd。研究表明<sup>[14]</sup>,血脂康联合依折麦布均可以调节冠心病患者的血脂水平,改善内皮细胞功能及血管炎症。研究证实,依折麦布与他汀类药物联合时,相较于安慰剂,LDL-C 水平可进一步降低 18%–20%,并且能够降低心血管事件。血脂康可用于他汀类药物不耐受患者,不仅能够降低胆固醇,而且耐受性良好,不良反应较少<sup>[13]</sup>。

#### 2.4 他汀不耐受患者可选用的调脂方案

当部分他汀不耐受情况时,可换用另一种他汀类药物或含红曲的降脂药、减少药物剂量、间隔服用他汀类药物或小剂量他汀类药物与非他汀类药物联用。如为完全不耐受,则单用非他汀类药物。患者使用瑞舒伐他汀出现全身皮疹,换用阿托伐他汀后局部皮疹,说明患者对他汀类的耐受程度不同,属于部分他汀不耐受。可改用其他他汀类药物,如氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀和血脂康。

非他汀药物中胆固醇吸收抑制剂是首选,目前上市有依折麦布和海博麦布,可降低 LDL-C 约 15%–20%。若 LDL-C 仍未达标,再联用 PCSK9 抑制剂,LDL-C 水平至少降低 45%–60%,且不良反应较少。临床上常用的有依洛尤单抗、阿利西尤单抗,依洛尤单抗与依折麦布都能够显著降低低密度脂蛋白 -C 水平<sup>[14]</sup>。阿利西尤单抗比依折麦布有更大的低密度脂蛋白胆固醇降低,且不良反应更少<sup>[15]</sup>。

研究显示,PCSK9 抑制剂可与血脂康联合使用快速降低患者的血脂水平<sup>[16]</sup>。对于他汀不耐受的老年急性脑梗死患者,可采用间断服用阿托伐他汀钙联合依折麦布的治疗方案<sup>[17]</sup>。他汀不耐受的家族性高胆固醇血症使用他汀、依折麦布和 PCSK9 抑制三联降脂方案,不良反应轻微可耐受<sup>[18]</sup>。血脂康与阿利西尤单抗联合应用于他汀类不耐受 ASCVD 患者利于改善血脂水平,提高 LDL-C 达标率,且安全性较高<sup>[19]</sup>。

### 3. 总结与展望

综上所述,该他汀不耐受患者因使用他汀出现皮疹,需

重新调整降脂方案。他汀作为降脂治疗的基石,可通过减少药物剂量、间隔服用他汀类药物或小剂量他汀类药物与非他汀类药物联用来达到降脂效果,同时加强不良反应的监测。目前患者的降脂方案较为合理,在加强不良反应的监测下,定期监测患者血脂水平情况。除上述他汀类不耐受推荐的药物胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂以外,对于完全不耐受他汀患者,2020 年, FDA 批准的贝派地酸是一类新型的非他汀类降脂药(中国未上市),有较好的疗效和安全性<sup>[20]</sup>,是目前他汀不耐受患者除了依折麦布和 PCSK9 抑制剂以外不错的选择。

#### 参考文献:

- [1] 中国血脂管理指南(2023年). 中国循环杂志,2023,38(3),237–271.
- [2] 王鹏,严妍,于文君,等. 他汀类药物不良反应的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(22):2035–2039.
- [3] Guo J, Jiang Z, Xia Y, Wang H, Tang Q, Meng B. The association between statin use and diabetic nephropathy in US adults: data from NHANES 2005 – 2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 25;15:1381746.
- [4] 马明军,陈稚丽,李明明,等. 急诊冠状动脉介入术后瑞舒伐他汀致严重皮疹 1 例[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(05):621.
- [5] Hanson K, Mattes RG, Cauthon KAB. Drug Eruption From Atorvastatin: With Initial Misdiagnosis of Tinea Cruris. *Sr Care Pharm*. 2023 Feb 1;38(2):63–69.
- [6] 边雯雯,李国梅. 辛伐他汀药物致双上肢对称性皮疹 1 例[J]. 中国现代医生,2010,48(05):102.
- [7] 李坚,赵淑清. 普伐他汀致皮疹一例[J]. 实用药物与临床,2011,14(01):87.
- [8] Mustafa SF, Zafar MR, Miller TW. Rosuvastatin Use Implicated in the Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Cureus*. 2020 Feb 25;12(2):e7098.
- [9] Merlant M, Fite C, Kottler D, et al. Myopathie n é crosante auto-immune à anticorps anti-HMGCR induite par les statines et revelee par un tableau é vocateur de dermatomyosite [Dermatomyositis-like syndrome revealing statin-induced necrotizing autoimmune myopathy with anti-HMGCR antibodies]. *Ann Dermatol Venereol*. 2019 Sep;146(8–9):550–556. French.

- [10] Borges IBP, Silva MG, Misse RG, et al. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2018 Feb;38(2):293-301.
- [11] 陈红, 任景怡, 武蓓, 等. 停用辛伐他汀对冠心病及冠心病危险因素患者血管内皮功能的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007,35(6):531 - 535.
- [12] 卢西. 血脂康联合依折麦布对他汀不耐受稳定型冠心病(痰瘀证)疗效观察 [D]. 华北理工大学, 2021.
- [13] Cui F, Zhang Y, Wei Q, et al. A novel medical treatment for lipid control in patients with unstable angina pectoris and statin-induced liver dysfunction[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2015, 31(1): 66-71.
- [14] Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1580-90.
- [15] Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6):758-769.
- [16] 王郁馨, 张志远. PCSK9 抑制剂依洛尤单抗注射液治疗他汀类药物不耐受的高脂血症患者临床观察 [J]. *天津药学*, 2020,32(04):23-24+72.
- [17] 罗昕, 欧阳歆怡, 翁燕红, 等. 不同调脂方案治疗他汀不耐受动脉粥样硬化性脑梗死患者的临床疗效 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023,36(05):473-478.
- [18] 卢杉杉, 韩璐. 临床药师参与他汀不耐受的家庭性高胆固醇血症患者降脂策略探讨 [J]. *中南药学*, 2022,20(01):209-213.
- [19] 王佳星, 吴洁琼, 李红月. 血脂康联合阿利西尤单抗对他汀类药物不耐受动脉粥样硬化性心血管疾病患者 LDL-C 达标率和其他血脂指标影响 [J]. *转化医学杂志*, 2024,13(01):11-15.
- [20] Li Y, Gao H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid among patients with statin intolerance and those without: A meta-analysis and a systematic randomized controlled trial review. *PLoS One*. 2024 Jan 26;19(1):e0297854.

#### 作者简介:

符咪咪(1995—), 女, 汉族, 本科学历, 主要从事慢性疾病药学服务工作。

通讯作者简介: 邓琴(1980—), 女, 副主任药师, 大学本科, 研究方向: 临床药学工作(心血管专业)。