

苯扎贝特致横纹肌溶解文献病例分析

杨秋娅, 刘夏

Literature Analysis of Rhabdomyolysis Induced by Bezafibrate

YANG Qiuya, LIU Xia

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404081>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309050

铜绿假单胞菌合并按蚊伊丽莎白菌肺部感染的病例分析

Analysis of pulmonary infection of *Pseudomonas aeruginosa* combined with *Elizabethkingia anophelis*

药学实践与服务. 2024, 42(5): 223-226 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310042

药物性肝损伤不良反应分析

Adverse reaction analysis of drug-induced liver injury

药学实践与服务. 2025, 43(1): 26-29, 40 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202404034

丹参FBXL基因家族的鉴定和表达模式分析

Identification and expression pattern analysis of FBXL gene family in *Salvia miltiorrhiza*

药学实践与服务. 2024, 42(11): 461-470 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407034

二氢吡啶类钙离子拮抗药物手性分析及其立体选择性药动力学研究进展

Advances in chiral analysis and stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists

药学实践与服务. 2024, 42(8): 319-324 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202308062

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202302039



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

苯扎贝特致横纹肌溶解文献案例分析

杨秋娅, 刘 夏 (上海泰康申园康复医院药剂科, 上海 201620)

[摘要] 目的: 了解苯扎贝特致横纹肌溶解症的临床特点, 分析其致不良反应的相关原因, 为临床合理应用提供参考。方法: 检索国内外数据库(2000 年 1 月 1 日 ~ 2023 年 11 月 30 日)苯扎贝特致横纹肌溶解症的病例报告类文献, 提取相关基础数据进行统计分析, 对符合入选标准的病例进行苯扎贝特用药合理性及不良反应关联性评价。结果: 检测到苯扎贝特致横纹肌溶解的个案报道共 26 篇, 包含 28 例患者。其中男性 10 例, 女性 18 例, 平均年龄为(64.57±11.20)岁, 发生不良反应时间中位值为 6(4、8.5)天。患者除高血脂外均合并有其他疾病, 且肌酐清除率普遍小于 80ml/min, 有 16 例患者超剂量使用苯扎贝特。结论: 苯扎贝特说明书需要国家药品监督管理部门的规范和管理; 临床应用苯扎贝特时应注意用药合理性, 加强不良反应监测与患者用药教育。

[关键词] 苯扎贝特; 横纹肌溶解; 病例; 分析

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-07

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202404081

Literature Analysis of Rhabdomyolysis Induced by Bezafibrate

YANG Qiuya, LIU Xia (Department of Pharmacy, Shanghai Taikang Shenyuan Rehabilitation Hospital, Shanghai 201620, China)

[Abstract] **OBJECTIVE** To analyze the causes of adverse reactions induced by bezafibrate, study the clinical characteristics of rhabdomyolysis, and provide reference for clinical rational use. **METHODS** The case reports of bezafibrate induced rhabdomyolysis were collected from domestic and foreign databases (from 2000 to November 30, 2022), and the relevant basic data were extracted for statistical analysis. The rationality and adverse reaction relevance of bezafibrate use which met the inclusion criteria were evaluated. **RESULTS** A total of 26 cases of bezafibrate induced rhabdomyolysis were reported, including 28 patients. There were 10 males and 18 females, with an average age of (64.57±11.20) years and a median age of 65 years. The occurrence time of adverse reaction was (7.57±4.98) days, and the median was 6 days. All patients had other diseases except hyperlipemia. The creatinine clearance rate (CCR) of patients was generally less than 80ml/min. There were 16 patients were given over-dosed bezafibrate. **CONCLUSION** The drug instruction of bezafibrate should be regulated and managed by National Regulatory Authority. In clinical application, attention should be paid to the rationality of medication use, ADR monitoring and patient education.

[Key words] Bezafibrate; Rhabdomyolysis; literature; Analysis

苯扎贝特为氯贝丁酸衍生物类血脂调节药, 由德国 Boehringer Mannheim 公司开发, 于 1979 年在西德和瑞士上市。已有大量临床研究表明其在降低三酰甘油、升高高密度脂蛋白胆固醇方面效果明显, 主要用于高三酰甘油血症、高胆固醇血症、混合型高脂血症治疗^[1]。苯扎贝特耐受性良好, 常见的不良反应为胃肠道反应如恶心、呕吐等, 中枢神经反应如头痛、头晕等, 以及一些全身反应如乏力、皮疹、瘙痒, 血液系统的反应如贫血、白细胞计数减少等。偶有可能引起肌炎、肌病和横纹肌溶解

综合征, 主要表现为肌痛合并血肌酸激酶升高、肌红蛋白尿, 并可导致肾衰, 但较罕见^[2]。

国外使用苯扎贝特导致横纹肌溶解的病例报道主要集中于 2000 年以前^[3-4]。该药于 2000 年在我国上市, 上市后苯扎贝特导致的横纹肌溶解症时有发生, 2015 年本文作者曾报道过一例尿毒症患者超剂量使用苯扎贝特的病例^[5], 之后一直关注该药的不良反应情况, 发现因苯扎贝特使用不当导致的横纹肌溶解仍在持续发生。2004 年美国肾脏基金会出台了《肾移植患者血脂异常管理的临床实践指南》, 建议使用贝特类药物应根据肾小球滤过率进行剂量调整^[6]。基于国外的使用经验, 肾功能不全患者如果根据肾功能的不同水平调整药物的使用剂量, 横纹肌溶解症的严重不良事件是可以避免的。本文收集了 2000 年后苯扎贝特引起横纹肌溶

[基金项目] 泰康健投青年医学科研启动基金(2022022)

[作者简介] 杨秋娅, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: yangqy35@tkhealthcare.com

[通信作者] 刘 夏, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: liuxia59@tkhealthcare.com

解症的相关病例报道,并对其进行统计分析及用药合理性评价,从多方面分析苯扎贝特导致横纹肌溶解的原因,以期为该药物未来在临床的安全用药提供参考。

1 资料与方法

以“bezafibrate”“rhabdomyolysis”“myopathy”为英文检索词,以“苯扎贝特”“横纹肌溶解”“肌病”为中文检索词,检索 PubMed、Springer、Wiley Online Library、ScienceDirect、万方、维普和中国知网数据库(时间为 2000 年 1 月 1 日-2023 年 11 月 30 日),收集自 2000 年苯扎贝特自我国上市以来所有苯扎贝特致横纹肌溶解症的病例报告类文献。文献纳入标准:(1)横纹肌溶解症发生在使用苯扎贝特之后,作者认为横纹肌溶解症的发生与使用苯扎贝特密切相关;(2)临床资料相对完整;(3)语种限定为中文和英文。文献排除标准:(1)无法判定横纹肌溶解症是使用苯扎贝特导致,还是由合并用药物导致;(2)非病例报告和重复发表的文献;(3)临床资料不完整,难以进行临床特征分析的文献。(4)无法获得全文的文献。

将所有的病例录入自行设计的 Excel 数据表中(表 1),按照性别、年龄、合并疾病、给药剂量、出现不良反应时间、不良反应症状、主要治疗方法、预后等进行统计与分析,并进行不良反应的关联性评价及合理用药性评价。

2 结果

经检索符合纳入标准的文献资料共计 26 篇,全部为中文文献,包含 28 例病例,其主要临床资料见表 1。

2.1 患者一般特征

纳入的 28 例病例中,男性 10 例,女性 18 例。平均年龄(64.57 ± 11.20)岁,其中年龄最大的为 84 岁,最小的为 44 岁,60 岁以上的占 64.29%。

2.2 患者合并疾病

在 28 例病例中,有 21 人合并有高血压,17 人合并有 II 型糖尿病,有 15 人合并有肾功能障碍,10 人合并有冠状动脉粥样硬化性心脏病,5 人既往有过脑梗死或心肌梗死病史,2 人合并有甲状腺功能减退,所有患者均有两种及两种以上疾病。

2.3 用法用量及用药合理性评价

28 例患者给药途径均为口服给药,均有用药剂量记载。其中 6 例患者使用剂量为 0.4 g,3 次/天;19 例患者用药剂量为 0.2 g,3 次/天;1 例患者

使用剂量 0.2 g,2 次/天;2 例患者使用剂量为 0.2 g,1 次/天。用药合理性评价依据苯扎贝特国内说明书用法用量:口服苯扎贝特片每日 3 次,每次 200~400mg。肾功能障碍时按肌酐清除率调整剂量:40~60 ml/min 时,每日 2 次,每次 400 mg(2 片);15~40 ml/min 时,每日或隔日 1 次,每次 400 mg;低于 15ml/min 时,每 3 日 1 次,每次 400mg。

使用 Cockcroft-Gault 公式依据体重和肌酐来估算肌酐清除率^[32]。在 28 例患者中,有 19 例患者在用药前有肌酐纪录,没有记录体重的患者按照我国 18 岁以上居民男性和女性的平均体重进行估算(男性和女性的平均体重分别为 69.6 kg 和 59 kg^[33]),再计算 19 例患者的肌酐清除率,并以此数据评价患者使用苯扎贝特的用法用量是否合理。结果发现 19 例患者的肌酐清除率均小于 80 ml/min,有 18 例患者的肌酐清除率小于 60 ml/min。对比说明书推荐剂量,发现该 19 例患者中有 16 例患者使用苯扎贝特时超出推荐剂量。

2.4 不良反应的发生时间

所有病例中,出现不良反应时间均在服用苯扎贝特后,用药不良反应出现时间中位值为 6(4、8.5)天,最长为 23 天,最短为 2 天,71.43% 的不良反应发生在一周之内。

2.5 临床表现及实验室检查

患者不良反应多表现为全身肌肉酸痛或伴乏力,偶有尿液红色,茶色或褐色,甚至有烦躁不安等,均有肌酸激酶指标明显升高,范围在 2035~38031.7U/L(正常范围 30~170U/L)。

2.6 治疗及预后情况

患者发生不良反应后停用苯扎贝特(100%),给予水化(78.57%)、碱化尿液(67.86%)、利尿(35.71%)、保护肝肾功能(28.57%)、血液透析或血液滤过(21.43%)等对症处理,28 例患者的不良反应症状均好转,肌痛症状明显好转,肌酸激酶显著下降。

2.7 不良反应关联性

依照《药品不良反应报告和监测工作手册》中提出的药品不良反应或药品不良反应事件分析的五条标准,对 28 例患者苯扎贝特与横纹肌溶解的关联性进行评价,结果显示 28 例患者均判定为“很可能”。

3 结论

苯扎贝特致横纹肌溶解症的病例中大于 60 岁者占总病例的 64.29%,这是由于该年龄段患者使

表 1 28 例苯扎贝特致横纹肌溶解患者的临床资料

例号	性别	年龄	体重	肌酐 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	使用剂量	合并疾病	ADR 出现 时间(天)	临床症状	实验室检查		治疗	症状缓解 时间(天)	关联性评 价
									肌酸激酶 CK(U/L)	肌酸激酶 CK(U/L)停药后			
1 ^[7]	男	51	69.6*	慢性肾功能衰竭	0.2g tid	慢性肾功能衰竭, 腹透	7	出现类感冒症状, 发热 37.3℃, 全身肌肉酸痛, 腹痛、腹泻, 12 天后全身水肿, 肌肉疼痛加重, 且出现肌无力, 褐色尿, 尿少	17584-34810	33(15)	停药, 行床边血液透析(CRRT), 滤液逐渐由红-淡红-无色, 症状改善, 疼痛减轻, 腹泻停止	15	很可能
2 ^[8]	女	56	59*	94	0.2g tid	高血压, 右肾及左输尿管末端结石, 冠心病, 2 型糖尿病	6	大腿内侧酸痛、发胀、乏力, 伴心悸、胸闷、气促、出汗, 活动后加重。浓茶色尿、四肢、两侧腹外侧及腰部持续性疼痛, 活动受限, 四肢肌力 3-4 级, 咀嚼无力	3258	正常(16)	停药, 给予利尿、碱化尿液, 其他药物未变	16	很可能
3 ^[9]	男	83	69.6*	NA	0.2g bid	高血压病、慢性肾功能不全、心肌梗死	23	四肢肌肉酸痛或灼痛、晚上 11 点左右四肢肌肉疼痛加重并出现胸前区持续性闷痛、灼痛、四肢肌肉压痛、腱反射减弱、肌力 IV 级	10681	63(8)	停药, 予保肝、保肾、碱化尿液、利尿、补液对症治疗等	7	很可能
4 ^[10]	女	76	59*	NA	0.2g tid	糖尿病, 脑梗死, 原发性甲减, 低蛋白血症	20	全身酸痛伴尿液红色, 以腰背、大腿前侧、肩背明显	27787	正常(14)	停药, 予补液、碱化尿液及营养支持对症等治疗	2	很可能
5 ^[10]	女	72	59*	280	0.2g tid	糖尿病, 冠心病, 低蛋白血症	4	出现全身酸痛伴尿色加深, 酸痛以腰背、大腿前侧、肩背明显	8800	457(14)	停药, 予适当补液、碱化尿液、利尿及营养支持对症等治疗	3	很可能
6 ^[11]	男	57	69.6*	NA	0.2g tid	高血压	12	四肢肌肉酸痛明显、伴双下肢无力	激酶谱增高明显	正常(14)	停药, 并给与碳酸钠碱化尿液、大量补液及降压等对症治疗	14	很可能
7 ^[12]	女	70	59*	NA	0.2g tid	糖尿病	5	小腿疼痛不适加重, 腰背酸痛, 四肢酸痛不适	4800	症状消失(8)	停药, 予碱化尿液, 加大补液量, 多饮水	5	很可能
8 ^[13]	女	65	59*	832	0.2g tid	高血压, 糖尿病, 肾脏病腹透	4	周身乏力, 后背疼痛, 多汗, 肌肉疼痛, 举臂困难, 在咽无力, 行走费力, 上下肢肌力均为 3 级	30000	正常(30)	停药, 予补充能量及利尿对症治疗, 同时联系血液透析	30	很可能
9 ^[14]	女	64	59*	270	0.2g tid	冠心病, 心绞痛, 心功能不全, 高血压, 慢性肾功能不全	7	全身肌肉疼痛, 乏力, 阵发性出汗, 尿量减少, 尿色发红	2453	83(14)	停药, 水化, 碱化尿液及对症治疗	14	很可能

(续表 1)

例号	性别	年龄	体重	肌酐 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	使用剂量	合并疾病	ADR 出现 时间(天)	临床症状	实验室检查		治疗	症状缓解 时间(天)	关联性评 价
									肌酐 CK(U/L)	肌酸激酶 CK(U/L)停药后			
10 ^[15]	男	84	69.6*	NA	0.2g tid	冠心病、心房颤动、2型糖尿病	5	乏力,四肢酸痛,颜面水肿	11 765	40(6)	停药,予补液,利尿、碱化尿液,纠正酸碱平衡,纠正电解质紊乱	6	很可能
11 ^[16]	女	59	59*	609	0.2g qd	慢性肾脏病5期、糖尿病肾病,2型糖尿病、高血压、脂肪肝、血液透析	8	全身肌肉酸痛,伴乏力,双下肢明显	29 862	1905(8)	停药,继续2次/周血液透析,保肝	逐渐好转	很可能
12 ^[17]	女	54	59*	328	0.2g tid	高血压、糖尿病、抑郁症、脑梗	6	双下肢疼痛,伴有乏力、腰部酸胀不适、恶心、食欲减退	3 897	正常(10)	停药,补液,利尿、保肝降酶等	3	很可能
13 ^[18]	男	64	82	210	0.4g tid	高血压、糖尿病	5	全身肌肉酸痛伴不自主抖动	6 790,第7天23 475	接近正常(10)	停药,补液、碱化尿液、利尿,监测肾功能、电解质	5	很可能
14 ^[19]	女	65	59*	179.2	0.4g tid	高血压、高血压肾病、心律失常:完全性右束支传导阻滞,轻度营养不良性贫血	2	双上肢及胸背部肌肉痛、乏力,以四肢为著,尿频、小便烧灼感	5 424	464(7)	停药,补液、碱化尿液治疗	7	很可能
15 ^[20]	男	67	69.6*	132	0.4g tid	高血压、糖尿病、冠心病、蛋白尿、甲减、肾功能减退	5	周身肌肉疼痛,以四肢为明显,夜间疼痛影响入睡	5 979 ~ 8 000	正常(30)	停药,大量补液、碱化尿液、监测酶学、肾功能指标及电解质,注意休息	10	很可能
16 ^[21]	女	73	59*	NA	0.2g tid	冠心病、高血压、糖尿病	5	全身肌肉酸痛伴乏力,以四肢近端的肌肉酸痛为主,呈持续性,休息未见好转	2 476	180(7)	停药,予补液、利尿、碱化尿液、保肝等	4	很可能
17 ^[22]	女	65	59*	慢性肾脏5期	0.2g qd	血透,慢性肾脏病5期,多囊肾	4	全身肌肉酸痛,以四肢及肩背部明显	5 458	99(7)	停药予补液、血液净化,保护肝脏功能,营养心肌,动态监测心肌酶谱	7	很可能
18 ^[23]	女	79	59*	118	0.2g tid	糖尿病肾病,慢性肾功能不全,高血压,冠心病,糖尿病,肾功能不全	4	乏力及轻微肌肉酸痛,酱油色尿	12 685	正常(6)	停药予利尿、水化、碱化尿液及改善循环等	6	很可能
19 ^[5]	男	51	72	1242	0.2g tid	高脂血症,慢性肾脏病尿毒症期,尿毒症性心肌病,高血压病,骨质疏松症,2型糖尿病	4	全身疼痛、焦虑、烦躁	10 000	154(16)	停药予保护肝肾功能、营养心肌及血液透析	16	很可能

(续表 1)

例号	性别	年龄	体重	肌酐 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	使用剂量	合并疾病	ADR出现 时间(天)	临床症状	实验室检查		治疗	症状缓解 时间(天)	关联性评 价
									肌酸激酶 CK(U/L)	肌酸激酶 CK(U/L)停药后			
20 ^[24]	女	79	59*	NA	0.2g tid	糖尿病、高血压	7	双下肢乏力, 茶色尿	2892	正常(10)	停药予补液, 碱化尿液	7	很可能
21 ^[25]	男	75	60.9	127	0.4g tid	高血压	4	全身酸痛、乏力	2035	74(8)	停药并予利尿、碱化尿液及保肝等对症治疗	8	很可能
22 ^[26]	女	49	59*	232	0.2g tid	慢性肾功能不全(失代偿期)、肾性高血压、高钾血症、慢性肾小球肾炎	11	患者双下肢肌肉酸痛疼痛	4987	303(9)	停药, 补液, 碱化尿液, 并辅 以保肝、降酶、营养心肌等 治疗	6	很可能
23 ^[26]	女	44	61.5	302	0.2g tid	慢性肾功能不全(肾衰期)、肾性贫血、慢性高血压; 慢性肾小球肾炎	16	全身不适、乏力、尿色偶成淡茶色	17775	79(22)	停药, 积极水化治疗, 碱化尿液, 并辅 以保肝、降酶、营养心肌等治疗	22	很可能
24 ^[27]	男	45	69.6*	124	0.2g tid	高血压、冠心病、心功能不全、慢性肾功能不全、银屑病	7	周身不适、烦躁不安、胸闷、憋气加重	9610	443(5)	停药, 补液水化	5	很可能
25 ^[28]	女	70	59*	NA	0.4g tid	高血压、冠心病、左眼青光眼、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性周围血管病变、脑梗死后遗症	4	周身乏力、视物模糊、右上肢肌肉酸痛、尿色深	2987	358(8)	停药, 嘱大量饮水, 并给予适当补液治疗	3	很可能
26 ^[29]	男	71	69.6*	NA	0.4g tid	高血压	9	血尿、四肢酸痛伴无力, 不能自由活动, 酱油色尿伴有泡沫	38 031.7	201.2(12)	停药, 补液并及时监测肌酸激酶和肌酐等生化指标	16	很可能
27 ^[30]	女	65	65	97	0.2g tid	2型糖尿病并周围神经病变, 视网膜病变, 高血压, 冠心病, 糖尿病并肾病IV期、高尿酸血症	11	全身肌肉酸痛, 双下肢疼痛明显, 四肢乏力, 心慌、胸闷、气促, 舌及四肢肢端麻木, 双下肢轻度凹陷性水肿	15 879	1 170(6)	停药, 未予保肾治疗, 予补液、碱化尿液、促进代谢产物排泄	8	很可能
28 ^[31]	女	55	59*	144	0.2g tid	2型糖尿病, 慢性肾小球肾炎, 高血压3级(极高危), 陈旧性脑梗死	7	双下肢肌肉酸痛, 小便呈浓茶色	8 655	105(11)	停药, 多饮水, 勤排尿, 同时予大量补液、碱化尿液、护肝、护肾等对症支持	18	很可能

备注: *估算体重。

用苯扎贝特频率高,并且 60 岁以上患者器官代谢功能降低,不良反应发生几率也随之增加;女性与男性的比例为 1.8 : 1,说明女性使用该药导致横纹肌溶解的病例多于男性,提示该不良反应可能与性别相关。从合并疾病来看,所有发生横纹肌溶解的患者都罹患两种以上疾病,患有多种疾病可能会影响患者的肝肾功能,导致药物的代谢及清除率下降,横纹肌溶解症的发生几率增加;从药物不良反应的发生时间来看,该药导致的横纹肌溶解多发生在使用药物一周之内,提示在使用该药初期应注意监测患者肾功能、肌酸激酶等。

4 讨论

横纹肌溶解症是指由多种原因引起的横纹肌细胞溶解破坏后释放大量的肌红蛋白、肌酸激酶和乳酸脱氢酶等进入血液循环引起的一组临床综合征,严重可能导致急性肾功能损伤,心律失常,甚至死亡^[34]。本文发现临床应用苯扎贝特过程中存在一些问题,其产生的原因可能如下。

4.1 超剂量用药可能导致横纹肌溶解

2009 年 Wu 等^[35]对 77 例应用贝特类药物出现横纹肌溶解的病例进行了综述,发现慢性肾功能衰竭可能是贝特类药物导致横纹肌溶解的一项危险因素。苯扎贝特主要经肾脏排泄,在肾功能不全患者体内,该药物的药物半衰期会延长,在肾病腹膜透析病人体内该药物的半衰期可长达 20 小时。当肾小球滤过率下降时绝大多数贝特类药物会在体内蓄积,因此肾功能衰竭患者更易发生横纹肌溶解症。本研究发现多数发生横纹肌溶解的患者有肾功能不全且使用苯扎贝特超量:在用药前有肌酐纪录的 19 例患者中有 18 例患者的肌酐清除率均小于 60 ml/min,16 例患者使用苯扎贝特超出推荐剂量。使用苯扎贝特时未按照肾功能水平进行剂量调整,超剂量用药可能是导致这些病例发生横纹肌溶解症的主要原因之一。超剂量用药的原因有以下两个方面:

一方面,国内说明书前后矛盾会使医生困惑。苯扎贝特说明书用法用量项下注明“肌酐清除率低于 15 ml/min 时,每 3 日 1 次,每次 400 mg”,但是禁忌项下又注明“严重肾功能不全患者禁用,因为肾功能不全的患者服用本品有可能导致横纹肌溶解和严重高血钾”,所以对于肌酐清除率<15 ml/min 的这类严重肾功能不全的患者,到底是应该调整剂量使用,还是禁止使用?说明书中的前后矛盾会使应用此药物的临床医生产生困惑。

另一方面,国内说明书与国外推荐剂量有差异。在用药前有肌酐纪录的 19 例患者中有 16 例患者属于超量使用苯扎贝特,还有 3 例患者使用剂量并未超过国内说明书推荐剂量,但依然发生了横纹肌溶解。查阅说明书发现,国内药品说明书与国外说明书的推荐存在差异:例如 STADA pharm GmbH 和德国史达德大药厂的苯扎贝特缓释片(400mg)的说明书中均在禁忌项下提到“肾功能不全(血清肌酐浓度高于 1.5mg/dl 或肌酐清除率小于 60ml/min)”,即肾功能不全的患者禁止使用该药物进行降脂治疗。同时,美国肾脏基金会建议使用苯扎贝特根据肾小球滤过率的水平进行剂量调整:肾小球滤过率>90 ml/(min·1.73m²),推荐剂量为 200mg,一日 3 次;肾小球滤过率 60~90 ml/(min·1.73 m²),200mg,一日 2 次;肾小球滤过率 15~60 ml/(min·1.73 m²),200 mg,一日 1 次;低于 15 ml/(min·1.73 m²),避免使用。由此可见,美国肾脏基金会对于肾功能不全者使用苯扎贝特的最大推荐剂量小于国内说明书的推荐剂量,同时,国外说明书及美国肾脏基金会均明确该药品禁用于严重肾功能不全者。目前没有证据表明中国人需要较大的剂量才能达到与国外相同的降脂效果,因此,国内说明书的推荐剂量还需要进一步的临床研究来确定。

4.2 临床对不良反应监测和患者用药教育有缺失

为预防和减少苯扎贝特引起的横纹肌溶解症等不良反应,医护人员应在用药前详细询问患者既往病史。对有高血压,糖尿病特别是肾脏功能异常的患者,应准确计算患者的肌酐清除率,根据肌酐清除率的水平调整苯扎贝特的用量。对于肌酐清除率下降的患者能否安全的使用苯扎贝特,需要医务人员仔细权衡利弊。苯扎贝特导致横纹肌溶解症多发生在用药后一周内,建议临床医生及临床药师在用药初期密切关注肌酸激酶及肾功能,并对患者进行用药安全教育,告知患者特别是伴有肾功能不全的患者,用药后一旦出现肌肉酸痛或尿液颜色改变等不适症状,应及时就医。一旦发生横纹肌溶解,应立即停用苯扎贝特,并进行对症治疗。

综上所述,目前苯扎贝特说明书需要国家药品监督管理部门的规范和管理:说明书推荐剂量是否过大,严重肾功能不全者是否应禁用?这些问题需要进一步的临床评价,以增强药品说明书的指导性,更好的指导临床;临床应用时也应权衡利弊,注意用药合理性,加强不良反应监测与患者用药教育。

【参考文献】

- [1] 吴洁, 固旭, 李东, 等. 降脂药苯扎贝特合成工艺改进 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(4): 311-312.
- [2] 江苏天士力帝益药业. 苯扎贝特片 [EB/OL]. (2020-11-17)[2021-02-03]. http://www.taslydyi.com/show_product.aspx?ProductsId=122&CateID=83&ProductsCateID=83&Order=996.
- [3] TERROVITOU C T, MILIONIS H J, ELISAF M S. Acute rhabdomyolysis after bezafibrate re-exposure[J]. *Nephron*, 1998, 78(3): 336-337.
- [4] PANUCCIO V, ENIA G, PARLONGO S, et al. Severe rhabdomyolysis induced by a retard formulation of bezafibrate in a CAPD patient[J]. *Nephron*, 1996, 73(4): 736.
- [5] 杨秋娅, 董雅芬, 胡滨. 超剂量服用苯扎贝特致尿毒症患者横纹肌溶解 [J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(5): 393-394.
- [6] KASISKE B, COSIO F G, BETO J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(Suppl 7): 13-53.
- [7] 李明, 冯堃, 张涛. 口服调脂药致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *药物流行病学杂志*, 2006, 15(3): 186.
- [8] 楚修林, 范俊德, 王艳霞, 等. 苯扎贝特致横纹肌溶解症、急性肾衰竭、心肌损伤 1 例 [J]. *新医学*, 2008(4): 270.
- [9] 王华飞. 横纹肌溶解症 1 例分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(12): 3007-3008.
- [10] 徐礼五, 齐晓玲, 李晓蕾. 苯扎贝特致糖尿病肾病患者横纹肌溶解 2 例 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2009, 5(6): 60-61.
- [11] 刘敏, 李莉, 杨俊, 等. 苯扎贝特致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *西部医学*, 2010, 22(12): 2241.
- [12] 李明山, 徐鹏. 苯扎贝特引起横纹肌溶解的回顾性分析 [J]. *中国药业*, 2011, 20(16): 70-71.
- [13] 钱红霞, 李新胜, 王荣荣, 等. 苯扎贝特致严重横纹肌溶解症一例 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(20): 6187-6188.
- [14] 曾伟. 苯扎贝特致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(16): 298.
- [15] 刘晓丽, 王红, 杨海捷, 等. 苯扎贝特致横纹肌溶解综合征 1 例 [J]. *中华保健医学杂志*, 2013, 15(2): 113, 193.
- [16] 吴冬波, 覃学勇, 廖明. 苯扎贝特致规律血液透析尿毒症患者横纹肌溶解症一例 [J]. *海南医学*, 2013, 24(6): 919-920.
- [17] 迟秀娥, 苏阳. 苯扎贝特致糖尿病肾病患者横纹肌溶解 1 例诊治体会 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(27): 280-281.
- [18] 冯静, 王琼. 苯扎贝特片致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(4): 250.
- [19] 刘守斌. 苯扎贝特致横纹肌溶解症 1 例报告 [J]. *医学信息*, 2014, 27(21): 645.
- [20] 齐桂静. 苯扎贝特致横纹肌溶解症一例报告 [J]. *中国处方药*, 2014, 12(9): 25.
- [21] 阮宏云, 张毅刚, 李小莉. 苯扎贝特所致 1 例横纹肌溶解并文献复习 [J]. *中国医药科学*, 2014, 4(24): 123-124, 127.
- [22] 冯静波, 高丽华, 孙宇. 苯扎贝特致血液透析患者横纹肌溶解综合征 1 例 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(4): 687-688.
- [23] 胡丽叶, 朱旅云. 老年糖尿病患者应用苯扎贝特致横纹肌溶解症 [J]. *临床误诊误治*, 2015, 28(7): 56.
- [24] 杨远行, 符鸿俊. 苯扎贝特分散片致横纹肌溶解症一例 [J]. *中国医师进修杂志*, 2015(11): 852.
- [25] 郑超, 张振财, 丁智红. 苯扎贝特分散片致横纹肌溶解症 1 例 [J]. *中国药业*, 2015, 24(13): 124-125, 126.
- [26] 郭蓉, 郭研, 陈璐, 等. 服用苯扎贝特致肾衰竭患者横纹肌溶解 2 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(9): 893-894.
- [27] 谢平, 康涵威, 徐小婷. 连续性血液净化治疗苯扎贝特致横纹肌溶解综合征 1 例 [J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 3(5): 178.
- [28] 任辉, 刘飞. 苯扎贝特分散片致横纹肌溶解症一例 [J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(7): 846-847.
- [29] 刘文豪, 李彬. 苯扎贝特致严重急性横纹肌溶解一例 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(8): 828-829.
- [30] 吴青, 徐寒松, 陈永华, 等. 苯扎贝特片致横纹肌溶解症、肝肾功能损害 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 6(11): 1283-1285.
- [31] 龚俊艳, 赵波, 李若男, 等. 苯扎贝特致横纹肌溶解症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2021, 7(12): 668-670.
- [32] PIERRAT A, GRAVIER E, SAUNDERS C, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(4): 1425-1436.
- [33] 李斌, 寿小丽, 赵文华等. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》发布会 [EB/OL]. (2020-12-23)[2023-02-03]. <http://www.scio.gov.cn/xwfbh/xwbfbh/wqfbh/42311/44583/index.htm>.
- [34] KHAN F Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature[J]. *Neth J Med*, 2009, 67(9): 272-283.
- [35] WU J Y, SONG Y, LI H, et al. Rhabdomyolysis associated with fibrate therapy: review of 76 published cases and a new case report[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(12): 1169-1174.
- [收稿日期] 2024-04-22 [修回日期] 2024-09-19
[本文编辑] 蔺森