

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者 导致横纹肌溶解1例

刘玉凤, 熊号峰, 刘景院, 李传胜, 谭建波 (首都医科大学附属北京地坛医院 重症医学科, 北京 100015)

摘要: 1例60岁男性慢性乙型肝炎患者因不规律服用抗病毒药物导致病毒反弹、肝功能异常, 于2016年7月7日再次加用恩替卡韦0.5mg抗病毒治疗。后监测肝功能无显著改善, 总胆红素呈上升趋势, TBil峰值为207.2 $\mu\text{mol/L}$, PTA最低为53%。7月20日将恩替卡韦调整为1.0 mg, 每晚1次。8月4日出现肌无力、肌痛等不适, 肌红蛋白 $> 1200 \text{ ng/ml}$; 肌酸激酶41940 U/L; AST 1171 U/L; 尿常规: pH 7.00, BLD 300 cell/ μl , RBC 36.75 p/HPF; 头颅CT检查排除脑血管疾病。考虑恩替卡韦导致横纹肌溶解; 将恩替卡韦减量至0.5 mg, 每晚1次, 并予大量水化、碱化尿液等治疗。患者四肢肌力较前恢复, 肌红蛋白、肌酸激酶基本恢复正常。

关键词: 恩替卡韦; 不良反应; 横纹肌溶解

One case of entecavir-induced rhabdomyolysis in a patient with chronic hepatitis B

LIU Yu-feng, XIONG Hao-feng, LIU Jing-yuan, LI Chuan-sheng, TAN Jian-bo (*Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

Abstract: A case of 60-year-old male patient with chronic hepatitis B was admitted for hepatic dysfunction caused by irregular use of antiviral drugs. He began to restart the antiviral therapy regularly with ETV 0.5 mg QN from July 7, 2016. Since there was no improvement of liver function during the monitoring, the total bilirubin was rising; the maximum value was up to 207.2 $\mu\text{mol/L}$, and PTA was declining; the minimum value arrived at 53%. Therefore, the dose of ETV was changed to 1 mg QN from July 20. On August 4, the patient began to occur muscle weakness, muscle pain and other uncomfortable symptoms, and the laboratory test showed myoglobin $> 1200 \text{ ng/ml}$, the creatine kinase was 41940 U/L, the aspartate aminotransferase was 1171 U/L. Routine urine: pH = 7.00, BLD+++ 300 cell/ml, RBC 36.75 p/HPF, the head CT scan was normal. Entecavir induced rhabdomyolysis was considered. So the dose of entecavir was adjusted to 0.5 mg, and the patient was treated with high dose of hydration, and alkalinize urine therapy was used as well. Then the patient's muscle symptoms recovered, and the myoglobin, creatine kinase returned to normal.

Key words: Entecavir; Adverse reactions; Rhabdomyolysis

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 60岁, 主因发现HBsAg阳性伴间断乏力、尿黄9年, 再发加重3天于2016年7月6被收入院。

1.2 既往史 既往高血压病史3年, 目前服用氯沙坦钾氢氯噻嗪片(海捷亚)、苯磺酸氨氯地平片(络活喜)降压治疗, 血压控制尚可。脑出血病史3年, 遗留左侧肢体麻木、无力, 肌力IV级。冠心病病史1年, 曾行PCI介入治疗, 目前长期服用硫酸氢氯吡格雷片(波立维)、阿司匹林、匹伐他汀、单

硝酸异山梨酯缓释胶囊、酒石酸美托洛尔片(倍他乐克)等冠心病二级预防药物治疗。

1.3 现病史 患者9年前因乏力、尿黄在当地医院诊断为慢性乙型肝炎, 予阿德福韦酯抗病毒治疗, 未规律复查。7年前患者自行停用抗病毒药物。6年前患者再次因乏力、恶心等不适于本院门诊就诊, HBV DNA 1.05×10^7 拷贝/ml, HBsAg 4268 IU/ml, HBeAg (+); 肝功能: ALT 175.5 U/L, AST 127 U/L, TBil 39 $\mu\text{mol/L}$, 其余正常; 予重组人干扰素 α -2b注射液(安福隆) 3×10^7 IU, 每日1次, 抗病毒治疗1年后复查HBV DNA < 500 拷贝/ml, HBsAg 540 IU/ml, HBeAg (+)。5年前复测HBV DNA 7.67×10^7 IU/ml, 改为重组人干扰素 α 2b(安福隆) 5×10^7 IU联合恩

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.019

基金项目: 北京市医管局市属医院科研培育计划(PX2017019); 感染病科国家临床重点专科建设项目

通讯作者: 刘景院 Email: liujingyuan.bj@hotmail.com

替卡韦0.5mg, 每晚1次; 2个月后复查HBV DNA低于检测下限, 患者自行停用干扰素。1年前患者自行停用恩替卡韦, 后未再复查。3天前患者再次出现乏力、尿黄等不适, 为进一步治疗收入本院肝病科。

1.4 入院后诊疗经过 入院体格检查: 体温36.6℃, 脉搏80次/分, 呼吸20次/分, 血压110/70 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa), 皮肤黏膜轻度黄染, 慢性肝病症状阴性, 心肺查体阴性。腹软, 无压痛及反跳痛, 移动性浊音阴性。双下肢轻度水肿, 右侧肢体肌力V级, 左侧肢体肌力IV级。实验室检查: 肝功能ALT 571.4 U/L, AST 272.8 U/L, TBil 40.2 μmol/L, DBil 25.3 μmol/L, ALB 46.6 g/L, 其余正常。PTA正常。HBV DNA 1.58×10^8 IU/ml, HBV DNA测序未提示耐药。腹部超声提示肝弥漫性病变, 肝囊肿, 胆囊壁毛糙, 门脉血流未见异常。考虑肝功能异常为病毒反弹所致, 于2016年7月7日加用恩替卡韦0.5 mg, 每晚1次。后定期监测肝功能提示胆红素进行性升高, PTA进行性下降。7月20日复查肝功能: ALT 157.9 U/L, AST 162.7 U/L, TBil 207.2 μmol/L, DBil 169.5 μmol/L, PTA 54%, 考虑患者对恩替卡韦敏感性下降, 将恩替卡韦剂量调整为1 mg, 每晚1次, 并予对症保肝、补充凝血因子等治疗。后患者胆红素较前下降, PTA较前升高。8月4日患者出现双侧肢体肌肉疼痛、麻木无力, 小便成酱油色; 查体左上肢肌力IV级, 左下肢肌力III级, 右下肢肌力III级, 右上肢肌力V级。肌红蛋白 > 1200 ng/ml; 肌酸激酶41940 U/L, AST 1171 U/L。尿常规: pH 7.00, BLD 300 cell/μl, RBC 36.75 p/HPF。头颅CT: 双侧基底节区腔梗, 右侧颞叶软化灶形成, 颈部及颅内血管未见异常。考虑诊断恩替卡韦导致横纹肌溶解。给予水化、碱化尿液, 利尿及营养神经等治疗, 停用匹伐他汀, 恩替卡韦减量为0.5 mg每晚1次。8月10日患者出现四肢无力加重, 左上肢肌力III级, 左下肢肌力II级, 右下肢肌力V-级, 右上肢肌力V-级。8月12日化验肌酸激酶峰值为94114 U/L, MYO > 1200 ng/ml。肾功能检查提示肌酐为105 μmol/L (正常值上限)。血气分析: pH 7.511, CO₂ 35 mmHg, O₂ 86 mmHg, BE 5 mmol/L, HCO₃⁻ 27.9 mmol/L, SO₂ 97%, LAC 1.76 mmol/L。当日转入ICU治疗。入ICU后继续予碳酸氢钠碱化尿液、补液促进肌红蛋白等物质的排出, 并予精简治疗, 停用盐酸贝那普利片(洛丁新)、硫酸氢氯吡格雷片(波立维)等药物, 将单硝酸异山梨酯片(欣康)减量; 因患者内环境稳定, 尿量正常, 检测肌酶进行性下降, 未进行血液净化治疗。经治疗后患

者肌力逐渐恢复至原水平, 肌酸激酶正常、肌红蛋白降至145.2 ng/ml, 电解质、尿常规基本恢复正常, 8月22日转入肝病科继续治疗。转入肝病科后继续恩替卡韦0.5 mg (每晚1次) 抗病毒、保肝等治疗。8月25日复查肌红蛋白、肌酸激酶已经恢复正常。肝功能: ALT 65.1 U/L, AST 51.8 U/L, TBil 54.9 μmol/L, DBil 42.1 μmol/L, ALB 30.2 g/L, 于8月30日出院。

2 讨论

横纹肌溶解(rhabdomyolysis, RM)是指由于各种原因导致横纹肌损伤, 引起大量肌红蛋白、磷酸肌酸激酶(creatine kinase, CK)、乳酸脱氢酶等细胞内成分进入外周血的临床综合征, 可导致急性肾衰竭、电解质紊乱等一系列并发症^[1,2]。临床表现为肌肉疼痛、乏力、肌肉痉挛、肌肉肿胀及急性肾功能衰竭等, 实验室检查血清CK高于正常值的10倍; 血肌红蛋白浓度升高、无红细胞性酱油色尿和肌红蛋白尿^[3]。

横纹肌溶解症80%以上系药物引起, 称为药源性横纹肌溶解症。诊断标准: 有使用引起横纹肌溶解症的药物史; 有横纹肌溶解症的临床症状, 如急性肌痛疼、肌肉痉挛、肌肉水肿、恶心、呕吐和酱油色尿、肌无力、跛行等; 有各种检查项目作指导, 如: ①CPK升高(有研究建议血清CPK升高至正常值上限5倍以上应考虑横纹肌溶解^[4,5]; 也有一些研究将临界值定的更高^[6,7]); ②肌肉组织活检为非特异性炎症改变; ③肌电图示肌病变; ④肌红蛋白尿; 尿潜血阳性而镜下未见红细胞; ⑤血乳酸升高; ⑥其他, 如: 前臂运动实验、分级运动实验基因检测等。最主要诊断依据为肌无力、肌痛、跛行的临床症状和CK升高^[8]。

本例患者在恩替卡韦加量至1.0 mg (每晚1次) 后出现肌肉疼痛、肌无力、酱油色尿, 血CK、MYO进行性升高, 尿潜血阳性、肌红蛋白尿, 横纹肌溶解诊断明确。因患者病毒载量高, 应用其他核苷类似物抗病毒药物发生横纹肌溶解症的风险更大, 故未停用恩替卡韦而是将其减量至0.5 mg, 并予药物减量及水化、碱化尿液等治疗后, 患者上述表现显著减轻, CK、MYO下降, 考虑本次发病与恩替卡韦有直接关系。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物, 在细胞内磷酸化成为三磷酸盐, 为恩替卡韦的活性状态, 该活性物与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争HBV多聚酶从而抑制HBV复制, 已于2005年被美国FDA批准用于抗HBV治疗(同年也在中国上市)。大量研究表明, 恩替卡韦对

HBV野生株具有强效的抗病毒作用^[9-11]。因其强效、低耐药性,同时不良反应少,安全性高,已被广泛应用于临床。我国2015年《慢性乙型肝炎防治指南》及世界各大肝病研究学会最新指南均建议恩替卡韦作为抗HBV的首选药物之一^[12-16]。核苷酸类似物抗病毒治疗可导致线粒体损伤,发生乳酸酸中毒、肌毒性和肾毒性等不良反应^[17]。目前恩替卡韦常见的不良反应为乳酸酸中毒^[18]。目前国外尚无恩替卡韦导致横纹肌溶解症的报道。国内近期报道2例恩替卡韦导致横纹肌溶解症^[19],但该文献欠严谨,难以采信,该文介绍病例为HBsAg阳性,但后文中一直在复述HCV定量;而且未列出患者尿常规、血气分析及血、尿肌红蛋白情况。

本例患者因既往存在冠心病病史,长期服用匹伐他汀降脂治疗。既往也有他汀类导致横纹肌溶解的病例报道^[20],查阅文献发现降脂药物发生横纹肌溶解的以辛伐他汀最为常见,且多发生于64岁以上的老年患者;该患者近期无剂量调整,考虑与该药相关性不大。但其对该患者的发病是否起作用,尚不能完全排除。曾有报道他汀类降脂药物与核苷类物联用可增加横纹肌溶解的发生率^[21]。该患者存在慢性肝病且在长期服用降脂药物的基础上再与恩替卡韦联用,尤其是恩替卡韦加量后发生横纹肌溶解,不排除两种药物协同作用导致横纹肌溶解。

尽管恩替卡韦导致横纹肌溶解极为罕见,但仍需谨慎,尤其对于发生YMDD变异的慢性乙型肝炎患者,因其服用剂量大,需密切观察患者肌肉疼痛、肌酸激酶和肌红蛋白等变化。临床用药时应注意核苷酸类似物与降脂药物联合使用时可能发生横纹肌溶解症,原有肌病患者也应尽量避免服用同类药物,以避免类似不良反应的发生。

参考文献

- [1] Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis[J]. Chest,2013,144(3):1058-1065.
- [2] Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, et al. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment[J]. Ochsner Journal,2014,15(1):58-69.
- [3] 李世军,许书添,高二志,等.横纹肌溶解症相关急性肾损伤[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(1):14-19.
- [4] Alpers JP, Jones LK Jr. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis[J]. Muscle Nerve,2010,42(4):487-491.
- [5] Chen CY, Lin YR, Zhao LL, et al. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department[J]. BMC Pediatr,2013,13(10):134.
- [6] de Meijer AR, Fikkers BG, Keijzer MH, et al. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive-care survey[J]. Intensive Care Med,2003,29(7):1121-1125.
- [7] Chang JT, Staffa JA, Parks M, et al. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf,2004,13(7):417-426.
- [8] Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis[J]. Muscle Nerve,2015,51(6):793-810.
- [9] LIAN JS, ZENG LY, CHEN JY, et al. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. World J Gastroenterol,2013,19(37):6278-6283.
- [10] Fasano M, Santantonio T, Ciarallo M, et al. Efficacy and safety of long-term therapy with Entecavir (ETV) or Tenofovir (TDF) in patients with HBV-related cirrhosis[J]. Dig Dis,2014,46:e140.
- [11] Kim HR, Yim HJ, Kang S, et al. Efficacy of telbivudine compared with entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis: 2 year follow-up data[J]. Liver Int,2015,35(3):860-869.
- [12] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [13] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57:167-185.
- [14] Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic h-eatitis B infection[S]. Geneva Switzerland:World Health Organization,2015.
- [15] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2016,63(1):261-283.
- [16] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatology International,2015,10(1):91-98.
- [17] 王咏梅,王霞,岳秀娟.慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物评价[J].药品评价,2010,7(18):38-44.
- [18] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, S--arrazin C. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. Hepatology,2009,50(6):2001-2006.
- [19] 李芳玮,朱立冬.恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎致横纹肌溶解二例[J].实用医技杂志,2016,23(3):333-334.
- [20] Mendes P, Robles PG, Mathur S, et al. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports[J]. Physiotherapy Can,2014,66(2):124-132.
- [21] 刘培景,佟婉红,杨莉.他汀类与核苷类药物所致横纹肌溶解症及其防治[J].药品评价,2012,9(2):38-40.

收稿日期: 2016-09-26

刘玉凤,熊号峰,刘景院,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者导致横纹肌溶解1例[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(1):91-93.