

新光藥訊

肌肉痠痛該怎麼辦？ 談Statin類藥物引起的 肌肉病變

劉人瑋

交付statin類藥物給病人時，醫療人員們都不忘提醒病人需注意statin類藥物可能引起的肌肉症狀，臨床上，病人服用statin類藥物後的類似抱怨並不罕見，但是，如何區分是否為statin類藥物引起的？抑或是其他原因造成的？一旦發生了該如何處理，臨床工作人員並不一定了解，本文整理你我都可能遇到的這個問題。

一、Statin類藥物引起的肌肉病變常見嗎？

自從1987年第一個statin類藥物上市後，每年預估有10億張處方，在隨機分派研究中，約

102年04月 第122期

**本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報**

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

1.5~3%的受試者有肌肉方面的症狀，而在前瞻性研究中，這個比例增加到10~13%。保守估計，每年至少有150萬人因為服用statin類藥物而有肌肉症狀的經驗。至於肌肉症狀中最嚴重的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)，在一項大型資料庫分析中，使用atorvastatin、pravastatin或simvastatin造成橫紋肌溶解症的發生率約為每10,000人每年0.44例 (0.20~0.84例)，而另一個因為可能造成嚴重肌肉病變而下市的statin類藥物cerivastatin，造成橫紋肌溶解症的發生率高達每10,000人每年5.34例。因此，這樣的不良反應並非罕見。

本期要目

肌肉痠痛該怎麼辦？

談Statin類藥物引起的肌肉病變

劉人瑋藥師 P1

病毒性心肌炎

邱佑寧藥師 P5

Rivaroxaban新適應症:非瓣膜性心房顫動患者
預防中風及全身性栓塞

陳品豪藥師 P13

新光吳火獅紀念醫院102年2、3月藥品異動總覽

編輯室 P19

藥物不良反應相關公告 編輯室 P21

二、Statin類藥物引起肌肉病變的臨床表徵

文獻上記載，使用這類藥物後產生肌肉相關症狀從肌肉疼痛 (myalgia)、肌炎 (myositis)，甚至可能嚴重到橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)。在醫學上要區分這些名詞的差異，除了肌肉相關症狀外，還需要監測肌酸酐酵素 (creatinine kinase；CK)，這是一個富含於肌肉的酵素，當肌肉受損時，會大量釋放到血液中。臨床上，要區分 statin 類藥物引起的肌肉病變，僅有肌肉相關症狀，而 CK 值正常時，稱為肌肉疼痛；有肌肉相關症狀，但 CK 值顯著上升（但低於 10 倍正常值上限），則稱為肌炎；有症狀、且 CK 值超過 10 倍正常值上限時，合併有腎功能惡化或尿液肌紅蛋白 (myoglobin) 時，則稱為橫紋肌溶解症。

與 statin 類藥物引起肌肉病變相關的症狀包括：疲倦、肌肉疼痛、肌肉壓痛 (tenderness)、肌肉無力、半夜肌肉抽筋，甚至是肌腱疼痛。這些症狀的分佈大多是遠端的，並不會局限於上肢或下肢，且會因為運動而加劇。臨床上，心血管疾病風險高的病人經常會被教育要多運動，一旦發生疼痛，可能會被誤認為運動引起的肌肉痠痛，但這類疼痛可能不會因為休息而改善，在臨床上並不容易區分。使用 statin 類藥物後多久才會發生這類問題，目前並沒有定論，一項小型研究結果顯示，從開始使用這類藥物到發生肌肉相關症狀的平均時間長度為 6.3 個月，但差異非常大，從開始使用後 1 週到 4 年的報告都有，因此，並不容易從發生時間來判斷原因。

三、Statin類藥物造成肌肉病變的機轉為何？

Statin 類藥物引起肌肉病變的確切機轉目前並不清楚，有許多假說與這相關，最廣為引用的是因為 statin 類藥物抑制膽固醇的合成，進一步影響肌肉細胞 (myocyte) 的細胞膜合成，因此可能改變了功能。但這項假說並不成立，因為患有先天性膽固醇合成異常的病人們，發生肌肉病變的風險並沒有比一般人高。

另一個常被提到的機轉是，在合成膽固醇的途徑中，一種輔酶 (coenzyme Q10) 的缺乏可能導致細胞粒線體酵素活性低下。在臨床研究中，確實觀察到部分病人在服用 statin 類藥物後輔酶 Q10 的濃度下降，但這個發現與是否發生肌肉相關症狀之間，並沒有很好的關係。

四、Statin類藥物引起肌肉病變危險因子有哪些？

從設計良好的大型隨機分派研究以及觀察性研究中統整出許多statin類藥物引起肌肉病變的危險因子，這些因子包括高齡(年齡>80歲)、女性、體型過瘦、肝腎功能不佳、多重共病或使用多重藥物、酗酒、感染、外科手術、外傷、藥物交互作用，甚至是飲食，都被報導可能是這類不良

反應的危險因子，但也因為危險因子過多，臨床上難以完全避免。

藥物交互作用是一個重要的危險因子，理論上，任何可能顯著增加statin類藥物血中濃度的因子都可能增加這類不良反應的風險，但這樣的推論缺乏臨床上的直接證據。

五、所有statin類藥物造成肌肉病變的風險都一樣嗎？

Statin類藥物在降低心血管疾病風險上的效果被認為是一致的，具有同類效應(class effect)，但在肌肉病變上，過去的經驗告訴我們，不同的statin類藥物可能會有不同的表現。離體與活體的實驗結果顯示，親脂性(lipophilic)高的statin類藥物，

例如simvastatin、atorvastatin或lovastatin，比較可能造成肌肉相關病變，相較於親水性高的statin類藥物(例如pravastatin、rosuvastatin與fluvastatin)，會有這種說法的理由是，親脂性高的藥物，比較可能通過肌肉細胞膜，因此增加其肌肉毒性。

六、正在服用statin類藥物的病人需要監測CK嗎？

根據美國心臟醫學會(American Heart Association；AHA)與美國國家心臟、肺臟及血液機構(National Heart, Lung and Blood Institute；NHLBI)組成的顧問會議，以及相關專家的建議，正在服用statin類藥物的病人，在沒有肌肉相關症狀的情況下是不需要定期追蹤CK的。相對的，一旦病人發生肌肉相關症狀，臨床醫師應該

考慮肌肉病變上有一定的偽陰性。透過監測CK來決定病人是否可以繼續使用statin類藥物。但要注意的是，statin類藥物引起的肌肉病變是一種進行性損傷，一次的CK值正常，並不能完全排除進行性傷害，也就是這項檢驗在判斷statin類藥物引起的肌肉病變上有一定的偽陰性。

七、Statin類藥物的肌肉病變應該如何處理？

當正在使用 statin 類藥物的病人有肌肉相關症狀時，臨床工作人員應該取得詳細病史、評估相關可能造成肌肉病變的危險因子、進行理學檢查以排除其他可能的原因。血液檢驗方面應該包括 CK 以及甲狀腺功能，因為甲狀腺功能低下 (hypothyroidism) 是另一個可能同時造成高血脂以及 CK 濃度過高的疾病。如果病人自述尿液變色，或是有腎臟功能惡化的症狀或病徵 (水腫、尿液減少等)，則應該進一步檢驗腎臟功能及進行尿液分析，以評估橫紋肌溶解症的可能性。

一旦評估後認為可能是 statin 類藥物引起的肌肉病變，第一步要做的是暫時停止使用 statin 類藥物，至於是否可以續用，則需依照病人的相關檢驗結果決定。如果肌肉症狀是可耐受，且 CK 值檢驗結果正常、或低於正常值上限 10 倍，在嚴密追蹤下是可以繼續使用 statin 類藥物的；相對的，如果病人的症狀嚴重、或 CK 值超過正常值上限 10 倍，甚至併發橫紋肌溶解症，並不建議繼續使用 statin 類藥物，應該考慮其他類降血脂藥物。

八、補充輔酶 Q10 可以降低 statin 類藥物引起的肌肉病變嗎？

補充輔酶 Q10 是否可以降低 statin 類藥物引起的肌肉病變，這一點目前傾向於無效的，早期的臨床研究指出，補充輔酶 Q10 可以預防或治療 statin 類藥物引起的

肌肉病變，但之後的研究未能重覆這些研究結果，因此，目前的研究結果並不一致，無法做出結論或建議。

九、結語

Statin 類藥物引起的肌肉病變可分為肌肉疼痛、肌炎、橫紋肌溶解症以及無症狀的 CK 值上升，雖然這類肌肉病變並不常見，但有鑑於 statin 類藥物的廣泛使用，這類不良反應仍然值得臨床工作人員特別注意。Statin 類藥物引起的肌肉病變與使

用劑量有關，但仍有許多危險因子可能增加這類不良反應的發生。服用 statin 類藥物的病人，一旦發生肌肉不良反應，除詢問詳細病史與理學檢查外，可以考慮監測 CK 值作為是否繼續使用的依據之一。