Statin類藥物引發之肌肉症狀



劉力幗[1] 陳亮恭[1,2,3] 黃信彰[1,2,3]

前言

自1987年HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) reductase inhibitor即現今大家耳熟能詳的statin類藥物，首度被證實可以有效降低血中膽固醇後，即被引入醫療市場作為治療高膽固醇血症之用，自此statin類降血脂藥物便開始蓬勃發展。除了可降低血中總膽固醇濃度之外，之後也陸續發現statin對降低血中低密度脂蛋白（low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C）有良好的效果，故至今被廣泛的使用做為心血管疾病的初級與次級預防治療之用，以減少缺血性心臟病、心肌梗塞及周邊血管疾病的發生率及危險性。在幾項大型的statin類研究報告結果中，例如PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)研究顯示，LDL-C減少39mg/dL時，冠狀動脈心臟病的發生率可以下降約19%；而WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)研究亦顯示，當以statin類藥物治療使LDL下降26%時，冠狀動脈心臟病造成的死亡及非致命性心肌梗塞的發生率亦可降低31%。而ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) 研究發現，高血壓併有三項以上心血管疾病致病危險因子患者，服用statin類藥物滿三年後，腦中風發生率相對減少27%。

伴隨statin使用量的逐年上升，statin類藥物所造成的一些副作用也日益受到重視。雖然大量的研究及病人的經驗均認為長期使用statin類藥物是安全的，但不可否認其仍有部份令人困擾的副作用存在。其中最著名的副作用包括對肝臟的影響（肝功能指數上升）、對肌肉方面的影響（包括血中肌肉酵素指數上升）、以及藥物的交互作用等。另外尚有極少數未明的副作用，包括致癌性及致畸胎性等，由於目前尚未明確且實屬罕見，本篇並不贅述。

隨著世界通用準則的修正，2002年所發表的National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines (ATP III)，以及其2004年更新建議版本，現階段對於高血脂症患者其降低血脂肪的治療比過去更積極而且要求的更嚴格。而為了達到治療目

1 台北榮總家庭醫學部
2 台北榮總老年醫學科
3 國立陽明大學醫學系
關鍵字: statin, myopathy, rhabdomyolysis, PRIMO

標，statin類藥物的使用劑量也不斷調整，降膽固醇效果也不斷增加；在藥物劑量調升與藥效提升的同時，其所造成的肌肉副作用也逐漸明顯，尤其是cerivastatin在2001年由於其增加致命的橫紋肌溶解症的副作用而退出英國市場之後，肌肉症狀的意義及重要性也更加引人注目，也是本文將著重討論的範圍。

肌肉損傷的分類

在談論statin所造成的肌肉症狀之前，需先釐清「肌肉損傷」的範疇。大致而言，「肌肉損傷」可區分為四類：

一、肌肉病變（myopathy）：泛指所有的肌肉疾病或不適，可能是後天性或遺傳性，可能在出生時就發生，或在成長過程中才發現。

二、肌痛（myalgia）：肌肉疼痛或無力，但血清creatinine phosphokinase（CK）值並未升高。

三、肌炎（myositis）：產生肌肉不適症狀合併CK值上升。

四、橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）：最嚴重的一種狀況，不只是肌肉壞死，釋出肌纖維的內容物 (如肌原蛋白, myoglobulin) 產生症狀，而且CK值顯著上升，超過正常上限的5至10倍以上，且肌酸酐（creatinine）通常也會上升，腎臟可能受影響，尿液會呈現棕色並含有肌原蛋白。

由此可見，CK值上升與否，以及上升的幅度是肌肉損傷的分類參考數值，雖然其並非絕對標準。而過去關於藥物（包含statin類降血脂藥物）造成的肌肉損傷，多是以CK值的高低做為評估的依據，但是，即便病患未出現CK值的上升，亦可能已出現肌肉損傷。2005年12月所發表的PRIMO study（Prediction of Muscular Risk in Observational conditions），便首度以病患症狀與主訴而非實驗室數據為主，探討statin藥物使用與其所造成的肌肉損傷的關聯。

PRIMO study是一項在法國進行、廣泛性的研究，調查對象為定期接受基層診所治療共7924名高血脂患者，其年齡分佈於18至75歲，平均為58歲，男性佔了三分之二，而整體族群傾向過胖（平均BMI為27kg/m^2)。這些患者在加入研究前已至少服用三個月高劑量的statin類藥物治療高血脂，研究中的高劑量標示為fluvastatin 80 mg ; atorvastatin 40或80 mg; pravastatin 40 mg或simvastatin 40或80 mg；為了避免誤差，在三個月內曾因肌肉疼痛而停用statin類藥物或減量者亦收入為研究對象。

Statin類藥物造成肌肉損傷的臨床表現

Statin類藥物的使用會增加肌肉症狀或肌肉病變的風險，雖然引起嚴重肌肉病變的機率相當低（使用單方statin類藥物治療的族群中發生率小於0.1%），但

病患主訴的肌肉不適症狀發生率卻遠比我們想像的頻繁。服用statin類藥物的門診病患中，約有7%曾抱怨有肌肉疼痛的症狀，PRIMO研究中甚至顯示因高劑量statin類藥物治療所產生肌肉症狀的比例為10.5%。這些發生的頻率在過去常常被低估，部分原因是輕微的肌肉症狀常被醫師忽略，而沒有詳細詢問或予以記錄。

這些肌肉症狀或許輕微，但它所帶給病人臨床上的衝擊卻不可忽視，尤其對罹患高膽固醇血症的病患而言，如果因為服藥而經歷了任何不適的副作用，他們很有可能自行停止服用此類降血脂藥物，而沒有事先與醫師討論是否有其他替代方案，或是深入了解突然停止服藥可能造成的不良後果。研究顯示服用高劑量statin類藥物的患者中，有39%曾因肌肉疼痛必須服用止痛藥，38%曾因肌肉不適限制了常規的運動，4%則因肌肉疼痛嚴重干擾到日常生活，不能上班工作，甚至必須臥床休息。

在使用statin類藥物過程中，雖然任何時候都可能產生肌肉症狀，然而最常發現在開始服用或調升藥物劑量的數週至數月內，尤其以第一個月發生率最高。相關的肌肉不適包括沈重感、僵硬或痙攣，通常影響下肢肌肉為主，其他尚有廣泛的肌無力、四肢無力或運動後感到無力，相關症狀在停藥後大多能獲得改善，平均緩解所需的時間為2.3個月，而症狀發生的機率似乎與使用降血脂藥物的強度與劑量有關。

雖然這些輕微的肌肉不適症狀感覺上並非嚴重的疾病，但是，對於老年人來說，這樣的症狀可能已經造成日常生活活動程度的影響，雖然沒有後續的研究證實statin藥物使用對於老年人日常生活功能的影響，但是，對於常需使用statin類的老年人而言，肌肉不適的症狀可能會加速老年人的功能退化，進而影響老年人臨床照顧的效果，其所造成的生活品質衝擊相當值得進一步探究。

嚴重的橫紋肌溶解症

橫紋肌溶解症可能導因於各式各樣的原因，只要造成肌細胞和肌肉細胞膜的破壞，便可能產生橫紋肌溶解症。橫紋肌溶解後肌細胞內容物釋出，包括肌原蛋白，當其經由尿液排出時會產生myoglobinuria。降血脂藥物都曾有造成橫紋肌溶解症的案例，包括statin類與fibrate類藥物。過去的調查發現statin類藥物引發橫紋肌溶解症的比例約為0.04–0.2%。此類肌肉毒性似乎與劑量高低相關；與病患體質、cytochrome系統或肌細胞上的鈣離子通道異常也有關。Statin類藥物引起的橫紋肌溶解症可能有一些先兆症狀，例如數天的肌痛和無力，或是亞急性下背和近端肌肉酸痛。但也有單純類似流感的徵候，或甚至在發生橫紋肌溶解症之前並沒有任何臨床症狀。

Statin類藥物造成肌肉損傷的危險因子

稍早的文獻將statin類藥物引發肌肉損傷的危險因子粗略分為兩方面：第一類為患者的特徵與體質，包括性別（女性較男性好發）、高齡患者（尤其超過70歲）、體型較小、肝或腎功能不良、甲狀腺機能低下（未治療）、以及飲食習慣（例如飲用葡萄柚汁）等較易發生；第二類則為使用statin藥物的特性，如果該藥物有較高的生物體可用率(bioavailability)、較低的蛋白結合度，或容易產生藥物交互作用者，則肌肉症狀的發生率亦較高。

然而在PRIMO study中，性別、身體質量比(BMI)與肌肉症狀之間沒有相關，較年長的病患也未觀察到有較高的發生率。針對腎功能不良的患者，雖然在PRIMO study的結論中與肌肉症狀沒有顯著相關，但及至最新的研究資料（取自2008年UpToDate資料）則已將急性或慢性腎衰竭列為可能的易感因子。亦有研究指出罹患糖尿病的患者，其血糖的控制好壞或糖尿病本身並不會增加statin類藥物引發肌肉損傷的風險；在口服降血糖藥物部分，除了sulfonylurea類藥物可能使發生率上升之外，其他藥物並無相關性。其他增加statin類藥物造成肌肉損傷發生率的相關因子還包括個人或家族肌肉症狀的病史、開始服用statin時血中CK值已偏高者、及曾經抱怨有類似纖維肌痛(fibromyalgia)症狀者。由於家族病史的顯著相關性，有人推論基因可能扮演了病患是否發生肌肉疼痛的關鍵角色。

易產生症狀的病患與其他族群相比較，這些個案日常生活通常比較活躍，可能是這些人相對較容易出現各種低度的肌肉傷害，在statin治療的過程中使其加重而顯現出來。此外，高酒精攝取在過去的研究中認為可能造成危險的橫紋肌溶解症，但在PRIMO study中顯示，輕到中量飲酒者其肌肉症狀的發生率並沒有上升。除了飲酒之外，抽菸者似乎較少抱怨肌肉疼痛，但也許部份原因為他們的身體活動量也相對較少的緣故。

Statin類藥物是由cytochrome P450系統代謝，所以會影響cytochrome P450的藥物都可能會干擾statin的代謝與清除而產生藥物交互作用，進而增加肌肉方面副作用的發生率；例如macrolide類的抗生素 (如erythromycin)、Azole類抗黴菌用藥(如itraconazole) protease inhibitors, amiodarone, diltiazem, verapamil, 葡萄柚汁等等。臨床上影響最重要的是cytochrome P450之CYP3A4，像atorvastatin, simvastatin, lovastatin及cerivastatin（本品已不在市場）都是藉由這個酵素代謝，因此較容易出現藥物交互作用或不良反應；而fluvastatin主要經由CYP2C9代謝而非CYP3A4，也因此較其他statin的影響為小，或許可以佐證此藥引發肌肉問題的發生率較低的緣故。Pravastatin則是以原型經尿液排出，幾乎不經由cytochrome P450 isozymes代謝，但其與verapamil或diltiazem併用時，myopathy的發生率仍會

上升(表一)。

Statin類藥物在與纖維酸衍生物(fibrate類藥物，如gemfibrozil）或niacin類藥物合併使用時會增加其肝毒性及肌肉毒性。Fibrates類藥物經由活化PPAR-α和PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor) 達到降血脂的作用，而PPAR系統亦會影響肝臟cytochrome代謝，因此fibrate類藥物本身即具有肌肉損傷的副作用，而在與statin類藥物合併使用時，此副作用發生率便因此而增加。

臨床指引

在開始statin降血脂治療前，先檢測血脂肪以評估後續藥物的療效；建議檢測肝功能做為基礎參考值。在過去，包括ATP III在內的一般原則認為不需要針對無症狀的患者測量基礎CK值，但在cerivastatin停用事件之後，部分專家學者及ATP III認為基礎CK值可以做為參考依據。

一旦開始statin的治療，肌肉症狀可能在任何時候發生。如果確認或高度懷疑肌炎，應檢測CK值並與基礎值（如果有）相比較。

* 如果測得CK值高於正常上限的10倍，應停用statin類與其他所有可能造成CK上升之藥物。
* 如果CK值沒有升高，或上升幅度不大（正常上限的3-10倍），可以續用statin，但要小心追蹤病人的症狀，並且每週測一次CK值，直到醫師認為不需要再監測為止。如果監測過程中CK持續惡化到正常值上限10倍應立即停藥。追蹤的過程中如果患者持續抱怨肌肉不適或無力，而CK值也緩慢的上升，可以考慮減低statin的藥量、轉換其他類型的降血脂藥物（通常是另一種statin）、或暫時停用。
* 有任何肌肉症狀的病患也應該同時檢測甲狀腺功能。
* 一般認為不需要針對無症狀的患者測量CK值。但如果執業醫師還是選擇抽血檢查，尤其是針對某些併用其他降血脂藥物患者，這樣的原則是：當測得的CK值高於正常上限的10倍則強烈建議停藥；CK在正常上限3-10倍之間無症狀的患者可以續用statin而不致有重大傷害，但仍應追蹤臨床症狀及CK值。

表一 Statin類藥物造成肌肉損傷的危險因子

危險因子	肝或腎功能不良、甲狀腺機能低下、個人或家族病史、日常生活活躍者
併用時應注意的藥物	macrolides, azoles, protease inhibitors, amiodarone, diltiazem, verapamil, fibrates, niacins, 葡萄柚汁
尚有爭議的危險因子	性別、高齡、BMI、糖尿病、飲酒

結語

由於statin引起肌肉病變的機轉不明，所以也沒有特別的防範措施。但在患者有相關危險因子存在時須小心使用、定期監測，以小劑量statin開始調整，尤其是必須與降血脂藥物像是fibrate類合併使用時；小心避免藥物交互作用，明確告知患者注意事項及相關症狀。遵循這樣的原則下，使用statin類藥物應是利多於弊的選擇。然而，對於病患（尤其是老年病患）所設定的血脂治療目標必須審慎的評估，畢竟 “The lower, the better” 的概念並非一體適用於所有病患（尤其是老年病患），而statin所造成肌肉症狀對於病患生活品質的衝擊遠較過去想像為大，值得臨床藥物選擇上進一步思考。

參考資料

1. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al: Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. Cardiovasc Drug Ther 2005;19:403-14.
2. Rosenson RS: Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med 2004; 116: 408-16.
3. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS: Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med 2006; 119:400-9.
4. Pastemak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72.
5. Nichols GA, Koro CE: Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. Clin Ther 2007; 29:1761-70.
6. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD: Rhabdomyolysis: a review. Muscle Nerve 2002; 25:332-47.
7. Coco TJ, Klasner AE: Drug-induced rhabdomyolysis. Curr Opin Pediatr 2004;16:206-10.
8. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, et al: Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. Metabolism 1997; 46:1206-10.
9. Hansen KE, Hildebrand JP, et al: Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med 2005; 165: 2671-6.
10. Koumis T, Nathan JP, Rosenberg JM, Cicero LA: Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for ubiquinone supplementation? Am J Health Syst Pharm 2004; 61: 515-9.