

## · 诊治失误案例分析 ·

## 骨科误诊他汀类药物相关肌病 1 例

葛茶娜, 武理国

(舟山市中医院, 浙江 舟山 316000)

关键词 药物毒性; 误诊; 辛伐他汀

患者, 女, 65 岁, 入院前 10 d 不慎摔倒, 全身酸痛、双下肢乏力、不能行走, 经卧床休息症状未见好转。X 检查双下肢未见骨折。门诊以“骨质疏松症”为诊断收住入院。患者约 2 年前因“动脉粥样硬化”, 开始口服辛伐他汀片, 每次 20 mg, 每日 1 次。入院体格检查: 双上肢肌肉无明显萎缩, 双侧肱二头肌压痛明显。双侧腰大肌压痛明显。双下肢未见肿胀, 肌肉无明显萎缩, 双小腿皮肤色素沉着, 双下肢纵向叩击痛阴性。四肢肌力 IV 级。尿液呈茶色。急查血液生化指标: 肌酸激酶 25 040 单位  $\cdot L^{-1}$ , 肌酸激酶同工酶 579 单位  $\cdot L^{-1}$ , 乳酸脱氢酶 1812 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷草转氨酶 765 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷丙转氨酶 377 单位  $\cdot L^{-1}$ 。尿常规: 尿蛋白 + + +, 白细胞(镜检)每视野  $\geq 1$  个, 尿胆原 66.0  $\mu mol \cdot L^{-1}$ , 红细胞(镜检)每视野  $\geq 1$  个, 尿隐血 + + +。请内科急会诊, 诊断为“他汀类药物相关肌病”。即停用辛伐他汀, 给予还原型谷胱甘肽 0.6 g 静脉滴注, 每日 2 次。连用 3 d 后, 肌酸激酶 20 310 单位  $\cdot L^{-1}$ , 肌酸激酶同工酶 296 单位  $\cdot L^{-1}$ , 乳酸脱氢酶 2389 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷草转氨酶 746 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷丙转氨酶 569 单位  $\cdot L^{-1}$ ; 尿蛋白 + +, 白细胞(镜检)每视野 3~5 个, 尿胆原 16.0  $\mu mol \cdot L^{-1}$ , 红细胞(镜检)每视野  $\geq 1$  个, 尿隐血 + + +。1 周后请感染科会诊, 在原治疗方案上加用辅酶 Q10 片口服, 每次 10 mg, 每日 3 次; 复方甘草酸苷片口服, 每次 25 mg, 每日 3 次。用药 3 d 后再次复查, 肌酸激酶 633 单位  $\cdot L^{-1}$ , 肌酸激酶同工酶 26 单位  $\cdot L^{-1}$ , 乳酸脱氢酶 1229 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷草转氨酶 62 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷丙转氨酶 184 单位  $\cdot L^{-1}$ ; 尿蛋白 + + +, 白细胞(镜检)每视野  $\geq 1$  个, 尿胆原 33.0  $\mu mol \cdot L^{-1}$ , 红细胞(镜检)每视野 1~3 个, 尿隐血 + + +。用药 1 周后, 尿蛋白阴性, 白细胞(镜检)每视野 0~2 个, 尿胆原 3.2  $\mu mol \cdot L^{-1}$ ,

红细胞(镜检)每视野 0~2 个, 尿隐血弱阳性。3 d 后再次复查, 肌酸激酶 160 单位  $\cdot L^{-1}$ , 肌酸激酶同工酶 18 单位  $\cdot L^{-1}$ , 乳酸脱氢酶 911 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷草转氨酶 30 单位  $\cdot L^{-1}$ , 谷丙转氨酶 81 单位  $\cdot L^{-1}$ 。治疗期间患者肌痛缓解, 双下肢乏力好转, 尿色逐渐变淡。共经 15 d 治疗出院, 出院时肌痛不明显, 双下肢乏力明显好转, 尿色正常。

## 讨 论

他汀类药物相关肌病是他汀类药物的常见不良反应, 包括肌痛、肌炎、爆发性横纹肌溶解和 HMGCR 抗体介导的免疫相关坏死性肌病<sup>[1]</sup>。肌痛是他汀类药物相关肌病最常见的症状<sup>[2]</sup>。而 HMGCR 抗体介导的免疫相关坏死性肌病极为少见, 且因为缺乏经验及检查手段, 经常漏诊<sup>[3]</sup>。他汀类药物影响骨骼肌功能的机制, 尚无定论<sup>[4]</sup>。肌纤维细胞内胆固醇的消耗、辅酶 Q10 缺乏、药物抑制 CYP3A4 活性或抑制葡萄糖醛酸化及年龄的增加, 均可提高他汀类药物的血清水平, 从而引起肌病。补充辅酶 Q10 可减轻他汀类药物相关肌病的症状<sup>[5]</sup>。维生素 D 缺乏也可能与他汀类药物相关肌病的发生有关<sup>[6-8]</sup>。补充维生素 D 可缓解他汀类药物相关肌痛<sup>[9]</sup>。他汀类药物的使用剂量与其肌毒性相关<sup>[10-12]</sup>。药物间相互作用可引起他汀类药物不良事件<sup>[13-14]</sup>。阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀等是临床上主要应用的他汀类药物。Bruckert 等<sup>[15]</sup>认为不同他汀类药物发生肌毒性不良反应的概率不同, 辛伐他汀最高(18.2%), 氟伐他汀最低(5.1%)。与其他他汀类药物相比, 瑞舒伐他汀无肝毒性, 但其余不良反应与其他药物相似<sup>[16]</sup>。Nguyen 等<sup>[17]</sup>研究认为在他汀类药物相关肌病的风险因素中, 年龄、性别和合并糖尿病、肾功能障碍或心血管疾病, 以及某些药物的相互作用、编码肝脏中转运蛋白的 SLCO1B1 基因突变等具有重要地位。他汀类药物相关肌病的肌无力、

肌痛表现与骨质疏松症的全身酸痛表现相似,若不详细询问患者既往病史及药物史,且对他汀类药物相关肌病的认识不足,容易误诊。本例患者为绝经期女性,有全身酸痛、双下肢乏力表现,在骨科门诊诊断为“骨质疏松症”,入院后经详细询问病史、完善检查,并经多科会诊,诊断为他汀类药物相关肌病。提示肌无力、肌痛、茶色尿是他汀类药物不良反应的临床表现,转氨酶、肌酸激酶是检测指标。临床遇到此类患者,应提高警惕,详细询问既往病史及药物史,完善检查,避免误诊。一旦诊断为他汀类药物相关肌病应立即停用他汀类药物,监测肌酸激酶,进行补液、护肝、补充辅酶 Q10、碱化尿液等处理。

### 参考文献

- [1] DE COCK E, HANNON H, MOERMAN V, et al. Statin - induced myopathy: a case report[J]. Eur Heart J Case Rep, 2018, 2(4): e0130.
- [2] MAJI D, SHAIKH S, SOLANKI D, et al. Safety of statins[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(4): 636 - 646.
- [3] VILLA L, LERARIO A, CALLONI S, et al. Immune - mediated necrotizing myopathy due to statins exposure[J]. Acta Myol, 2018, 37(4): 257 - 262.
- [4] VAUGHAN C J, GOTTO A M Jr. Update on statins: 2003[J]. Circulation, 2004, 110(7): 886 - 892.
- [5] QU H, GUO M, CHAI H, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin - induced myopathy: an updated meta - analysis of randomized controlled trials[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(19): e009835.
- [6] BANACH M, RIZZO M, TOTH P P, et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel[J]. Arch Med Sci, 2015, 11(1): 1 - 23.
- [7] PATEL J, MARTIN S S, BANACH M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(11): 1497 - 1507.
- [8] PENNISI M, DI BARTOLO G, MALAGUARNERA G, et al. Vitamin D serum levels in patients with statin - induced musculoskeletal pain[J]. Dis Markers, 2019: 3549402.
- [9] LOWE K, KUBRA K T, HE Z Y, et al. Vitamin D supplementation to treat statin - associated muscle symptoms: a review[J]. Sr Care Pharm, 2019, 34(4): 253 - 257.
- [10] 路海棠. 他汀类药物致肌病的临床特点[J]. 临床荟萃, 2015, 30(12): 1378 - 1381.
- [11] AGRAWAL D, MANCHANDA S C, SAWHNEY J P S, et al. To study the effect of high dose Atorvastatin 40mg versus 80mg in patients with dyslipidemia[J]. Indian Heart J, 2018, 70(Suppl 3): S8 - S12.
- [12] KANDZIA I, KOWAR M, FRACKOWIAK M, et al. Simvastatin - induced myopathy after dose increase[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(24): 1791 - 1794.
- [13] CHATZIZISIS Y S, KOSKINAS K C, MISIRLI G, et al. Risk factors and drug interactions predisposing to statin - induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment[J]. Drug Saf, 2010, 33(3): 171 - 187.
- [14] KIDO K, OYEN A A, BECKMANN M A, et al. Musculoskeletal toxicities in patients receiving concomitant statin and daptomycin therapy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(4): 206 - 210.
- [15] BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high - dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(6): 403 - 414.
- [16] JAIN M K, RIDKER P M. Anti - inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(12): 977 - 987.
- [17] NGUYEN K A, LI L, LU D S, et al. A comprehensive review and meta - analysis of risk factors for statin - induced myopathy[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(9): 1099 - 1109.

(收稿日期: 2019-05-09 本文编辑: 杨雅)