

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 94 年 01 月

本期要目

調劑科專欄：全民健康保險藥品給付規定
—疼痛解除劑

專題報導：再談 statin 引起之肌病變

調劑科專欄：全民健康保險藥品給付規定—疼痛解除劑

—摘錄自全民健康保險藥品給付規定九十三年五月版

1. 神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

1.1. 疼痛解除劑 Drugs used for pain relief

1.1.1. 非類固醇抗發炎劑外用製劑給付規定: (88/09/01、92/2/1)

1. 外用非類固醇抗發炎軟膏，限不適合口服非類固醇抗發炎製劑之軟組織風濕症或關節炎病患使用，每月至多以處方一支(每支最大包裝量不得大於40gm)為限。
2. flurbiprofen 40mg patch(如 Flur Di Fen Patch)：
限同時符合下列條件之病患使用：(92/2/1)

- (1) 單一關節（部位）或軟組織風濕症。
- (2) 不適合口服非類固醇抗發炎製劑者。
- (3) 不得同時併用口服或其他外用非類固醇發炎製劑。
- (4) 每月限處方十六片以內。

1.1.2. 非類固醇抗發炎劑(NSAIDs)之注射劑給付規定：(88/12/1)

1. 限不能口服，且不能使用肛門栓劑之病患使用。
2. 本類藥品不可作為急性上呼吸道感染之例行或長期性使用。
3. 使用本類藥品，每次不可連續超過五天。

1.1.3. **tramadol** (87/4/1)

限

1. 癌症病例使用。
2. 用於非癌症慢性頑固性疼痛（疼痛期超過六個月）之病人，須同時符合下述條件：(1)須為服用NSAIDS仍無法控制疼痛或有嚴重副作用者。(2)須檢附疼痛評估報告，內容須包括疼痛強度及疼痛緩解的VAS與VRS (Visual Analogue Scale和Verbal Rating Scale)。

1.1.4. 非類固醇抗發炎劑（NSAIDs）藥品（如 **rofecoxib**、**celecoxib**、**nabumetone**、**meloxicam**、**etodolac**、**nimesulide**）之給付規定：(90/7/1)

1. 本類製劑之使用需合乎衛生主管機關許可之適應症範圍，並符合下列條件之一者：
 - (1) 年齡大於等於六十歲之骨關節炎病患。
 - (2) 類風濕性關節炎、僵直性脊髓炎、乾癬性關節炎等慢性病發炎性關節病變，需長期使用非類固醇抗發炎劑者。
 - (3) 合併有急性嚴重創傷、中風及心血管疾病者。
 - (4) 同時併有腎上腺類固醇之患者。
 - (5) 曾有消化性潰瘍、上消化道出血或胃穿孔病史者。
 - (6) 同時併有抗凝血劑者。
 - (7) 肝硬化患者。
2. 使用本類製劑之病患不得預防性併用乙型組織胺受體阻斷劑、氫離子幫浦阻斷劑及其他消化性潰瘍用藥，亦不得合併使用前列腺素劑（如 misoprostol）。

1.1.5. Tramadol HCl+Acetaminophen（如 **Ultracet Tablets**）(93/07/01)

1. 限用於急性中度至嚴重性疼痛，經其他止痛藥、或非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）治療三天後仍無法控制疼痛者。
2. 限短期使用（總處方日數應小於五天）

專題報導：再談 statin 引起之肌病變

李主成 藥師

一、前言

自 1987 年，3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還原酶抑制劑 (即目前統稱之 statin) 上市以來，對高脂血症之治療引起革命性之變革，這類藥品每年約有 19 億美元之市場，且不斷繼續成長中。目前美洲市場常用之 statin 包括 atorvastatin (Lipitor, Pfizer)、fluvastatin (Lescol, Novartis)、lovastatin (Mevacor, Merck)、pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb)、rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca) 和 simvastatin (Zocor, Merck)。Statin 作用於 HMG-CoA reductase，抑制膽固醇合成之速率限制步驟，可有效抑制膽固醇之生合成，同時，Statin 可穩定血管 atherosclerotic plaques、增進血管內皮功能、具有抗炎抗氧化功效、抑制血栓形成等作用。因此，statins 之適應症包括：primary hypercholesterolemia、mixed dyslipidemia、hypertriglyceridemia、primary dysbetalipoproteinemia、homozygous familial hyperlipidemia 等。近來有研究報告指出，對於 LDL 膽固醇小於 100 mg/dL 合併有其他危險因子之病患，statin 可有效降低罹病率及死亡率。另外，研究發現 statin 可增加骨密度，減少骨折危險性。Statin 可能可以用於改善腎性蛋白尿情形，減少老年癡呆症之發生，減少器官移植之排斥現象，治療多發性硬化症及治療癌症。由於 statin 之廣泛臨床用途，增加其產生肌病變之可能性，因此本文主要探討 statin 之主要副作用及其可能之處理方式。

二、Statin 使用之安全性

一般而言，statin 之安全性極高，且病患之耐受性良好。而 statin 常見之副作用則包括：胃腸不適、暈眩、頭痛、皮膚疹等。雖然 statin 常導致病人血中轉胺酶濃度上升至三倍正常值以上 (約 1%)，但臨床上 statin 卻極少引起嚴重肝損傷。近期有研究報告指出，長期服用 statin 可能導致異位性多發性神經病變。而最廣為大家所熟悉且注意之 statin 副作用則為肌毒性，statin 引起之副作用變化可能從輕度之肌無力到重度之致命性橫紋肌溶解，creatinine kinase (CK) 上升至 10000 units/L 以上，橫紋肌溶解會導致腎臟損傷甚至腎衰竭，2001 年，Bayer 之 cerivastatin 即因嚴重之肌毒性而下市。雖然這一類藥品均可能會產生橫紋肌溶解之副作用，但以親脂性較高之 cerivastatin、simvastatin、lovastatin 較嚴重，可能是由於親脂性較高之 statin 對肝臟以外之細胞穿透性較高所致。而併用其他可能產生肌病變之藥物如 fibrates、niacin 等，也會提高肌病變之發生率。另外，由於 statins (cerivastatin、simvastatin、lovastatin、atorvastatin) 多由肝臟之 cytochrome P-450 3A4 酵素所代謝，因此併用此酵素之抑制劑如 clarithromycin、erythromycin、cyclosporine、itraconazole、ketoconazole、protease inhibitors、nefazodone、和葡萄柚汁等均會導致肌病變之發生。服用 statin 合併劇烈運動也會增加肌病變發生之情形。

三、Statin 誘發肌病變之病生理

截至目前為止，statin 誘發肌病變之機轉尚未完全清楚，可能是因 mevalonate 合成受抑制，造成肌肉細胞中膽固醇濃度下降，導致細胞膜之安定性及完整性下降所致。另外由於細胞中之 mevalonate 合成受抑制導致細胞中能量代謝、signal transduction 及蛋白質等合成受阻，其中 ubiquinone (coenzyme Q10; bidecarenone) 合成受阻可能與 statin 誘導之肌毒性有關。Ubiquinone 在粒線體中主要參與電子傳遞，為細胞中氧化性磷酸反應之重要媒介，且先天性 NAD-Co Q 還原

酶缺乏會導致肌病變，而服用 statin 之病患血中 ubiquinone 濃度下降，因此可能誘導肌病變之發生。但仍須注意，血中 ubiquinone 濃度下降，並不表示細胞中 ubiquinone 濃度亦隨之下降，因此服用 statin 造成病患血中 ubiquinone 濃度下降，誘發肌病變之理論尚需進一步之研究加以證實。

四、Ubiquinone 可能扮演之角色

Ubiquinone 廣泛存在於人體細胞中，人體本身可自行合成，或經由食物中之肉類及海鮮類獲得，再美國被列為食品上市，一般宣稱具有抗氧化之作用，可用以保護心臟，治療鬱血性心衰竭，淡以上用途均未獲得臨床證實。Ubiquinone 副作用極低，只有少於百分之一的服用者會有胃腸不適的感覺。特殊製劑 UbiQGel 被 FDA 列為孤兒藥，用來治療粒線體性細胞病變，包括 MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) syndrome、Kearns-Sayre syndrome、MERRF (myoclonus epilepsy with ragged red fibers)。

由於服用 statin 造成病患血中 ubiquinone 濃度下降，產生 statins 誘導之肌毒性，因此補充 ubiquinone，可能可以預防 statins 誘導之肌毒性，ubiquinone 的此一臨床用途尚未充分獲得有效之科學證據支持。

五、Ubiquinone 之臨床試驗

(一) 88 位癌症病患接受高劑量 lovastatin 治療 (2-45mg/kg/day x 7day)，其中 56 位，lovastatin 每日平均劑量至少 30 mg/kg，同時每日口服給予 ubiquinone 240mg，觀察顯示，ubiquinone 並不能減少 statin 誘導肌毒性之發生率，但可明顯降低肌毒性之嚴重度。其中另一非實驗組之病患在發生肌病變後，每日給予 ubiquinone 口服 240mg，症狀在 48 小時內獲得緩解。

(二) 另一研究包含十六位胃癌末期病患，每日給予 lovastatin 35mg/kg/day，同時每日給予口服 ubiquinone 240 mg，其中僅兩名病患血中 CK 值上昇伴隨輕度肌無力，在加倍給予 ubiquinone 後，症狀獲得控制。

六、Statin 誘發肌病變之處置

美國國家心臟學院及美國國家心臟學會均希望能建立一些治療準則，以減少並處理 statins 治療所產生之副作用。一般建議，對於肌病變之預防，在投予 statins 之前，必需測量肌肉疼痛度 (包括腫脹及疼痛情形) 及血中 CK 值，並於給藥後，每 6-12 週及每次門診，均需測量肌肉疼痛度。一般而言，並不建議經常測定血中 CK 值，通常是在有肌病變之臨床症狀時，才建議再測血中 CK 值。若有肌病變之臨床症狀，而血中 CK 值正常或 CK 值高於正常值上限三倍，則必須每週監測肌病變之臨床症狀及血中 CK 值，直到均恢復正常為止。若血中 CK 值持續上昇，但未超出正常值上限十倍且有肌病變之臨床症狀者，建議減藥或暫時停藥。當血中 CK 值高於正常值上限十倍時，無論有無臨床症狀，均須停止 statins 及可能造成肌病變之藥物投予。若病患產生橫紋肌溶解症狀時，應給予適當之處置以預防併發症之發生，包括大量輸液、投予 mannitol、bicarbonate，小心監測血鉀值。但目前之治療準則中並未建議 ubiquinone 之使用。

以上之治療準則以血中 CK 值做為 statins 誘導肌毒性之診斷標準，但近來有文獻報告，statins 誘導肌肉損傷未必有血中 CK 值之變化。Phillips 等人發現，四個服用 statin，經病理檢查診斷為橫紋肌溶解之案歷，血中 CK 值正常。因此，對於有肌病變之臨床症狀，而血中 CK 值正常之病患，仍需懷疑 statin 誘導肌毒性之可能性。

另外，在診斷 statins 誘導之肌毒性時，同時必須注意其他可能造成肌肉痠痛、腫脹之原因，

例如 hypothyroidism 會導致肌病變，因此必需檢查血中之 thyroid-stimulating hormone 以鑑別診斷 statin 誘導之肌毒性。其他可能造成橫紋肌溶解之原因包括：癲癇發作過久、肌肉創傷、敗血症、酸血症、先天性酵素缺損、血管炎所產生之全身性發炎反應等。另外，opiates、benzodiazepines、thiazide 及 loop diuretics、diphenhydramine、penicillamine、anticholinergics 等均可能造成橫紋肌溶。因此，教育病患注意肌肉痠痛的感覺、腫脹虛弱的程度、及尿液的顏色，對於 statin 誘導肌毒性之診斷及預防甚有幫助。

為避免 statin 誘導之肌毒性發生，statin 之治療應維持在最低有效劑量，同時避免可能誘發肌毒性之危險因子，例如：年齡大於八十歲、女性、身型嬌小者、併用多種藥物者、多重疾病（如糖尿病引起之腎病變）、手術、併用易與 statin 產生交互作用之藥品。

七、結論

目前所知，statin 的臨床效益遠大於其可能導致之肌病變，但所有之醫療同仁均應認識 statin 可能發生之副作用並加以預防，因目前對於 statin 誘發之肌病變，病因尚不明確，故尚未有明確有效之預防方法以預防 statin 誘發之肌病變，因此，認識 statin 誘發肌病變之危險因子、維持 statin 在最低有效劑量、教育病患注意肌病變之臨床症狀等，為目前預防 statin 誘發肌病變之最有效方法。至於 ubiquinone 用於 statin 誘發肌病變之治療用途，尚待更多的臨床研究加以證實其臨床之角色與地位。

八、參考文獻

1. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 : 1451-8.
2. Richard AA, Harrison TM. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in treating osteoporosis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002 ; 59 : 372-7.
3. Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000 ; 356 : 1627-31.
4. White CM. HMG CoA reductase inhibitor-induced muscle toxicity : risks, monitoring, and management. *Formulary.* 2002 ; 37 : 583-8.
5. Pasternak 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.
6. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002 ; 137 : 581-5.
7. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001 ; 35 : 1096-107.