

# 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 95 年 04 月

### 本期要目：

全民健康保險藥品給付規定修正條文—近期公告

專題報導：**Statins(HMG-CoA 還原酶抑制劑)**類藥物能降低心臟疾病風險

## 全民健康保險藥品給付規定增（修）正條文

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

(自 95 年 4 月 1 日起施行)

修正後給付規定	原給付規定
<p><b>1.5. 其他 Miscellaneous</b></p> <p>1.5.1. riluzole (如 Rilutek) (87/4/1)(92/11/1) (○/○/○)</p> <p>1.經兩位神經科專科醫師診斷為運動神經元疾病(ALS/MND)，且未氣管切開或使用人工呼吸器之病患 <del>→事前報准後使用</del>。 (92/11/1、○/○/○)</p> <p>2.遺傳性運動神經元萎縮症(如 spinal muscular atrophy 等)，幼年性遠端肢體萎縮症(如 segmental or focal motor neuron disease 等)，感染性神經元疾病(如 polio 等)不適用。</p>	<p><b>1.5. 其他 Miscellaneous</b></p> <p>1.5.1. riluzole (如 Rilutek) (87/4/1)(92/11/1)</p> <p>1.經兩位神經科專科醫師診斷為運動神經元疾病(ALS/MND)，且未氣管切開或使用人工呼吸器之病患，事前報准後使用。 (92/11/1)</p> <p>2.遺傳性運動神經元萎縮症(如 spinal muscular atrophy 等)，幼年性遠端肢體萎縮症(如 segmental or focal motor neuron disease 等)，感染性神經元疾病(如 polio 等)不適用。</p>

備註：~~畫雙刪除線~~為刪除條文部分。

# 全民健康保險藥品給付規定增(修)訂條文

## 第 9 章抗癌瘤藥物 Antineoplastics

(自 95 年 3 月 1 日起施行)

增訂給付規定	原給付規定
<p>9.26 pemetrexed (如 Alimta Powder for Concentrate for Solution for Infusion) (95/3/1)</p> <p>1. 限用於</p> <p>(1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。</p> <p>(2) 非小細胞肺癌第二線用藥：單一藥物可治療曾接受化學治療之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p>	<p>9.26 無</p>

備註：屬增訂條文。

增訂給付規定	原給付規定
<p>9.20 rituximab 注射劑 (如 Mabthera)</p> <p>1. 限用於</p> <p>(3) 復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)</p> <p>(4) 併用CHOP或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之B瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之<del>60歲以上</del>病患。(93/1/1，95/3/1)</p> <p>(5) <u>併用CVP化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。</u>(95/3/1)</p> <p>2. 需經事前審查核准後使用。</p>	<p>9.20 rituximab 注射劑 (如 Mabthera)</p> <p>1. 限用於復發或對化學療效有抗性之低惡度 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1)</p> <p>2. 併用 CHOP 或其他化學療法，用於 CD20 抗原陽性之 B 瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之 60 歲以上病患。(93/1/1)</p> <p>3. 經事前審查核准後使用。</p>

備註：畫底線為增(修)訂條文，畫雙線為刪除條文。

## Statins(HMG-CoA 還原酶抑制劑)類藥物能降低心臟疾病風險

葉爵榮 藥師

### 前言

脂質為人體組成細胞膜所必需的物質，也是體內部份荷爾蒙的組成原料，食物中的脂肪，在十二指腸與胰脂肪酶混合，加上膽鹽、膽汁乳化後，送至小腸經過再分解，形成乳糜微粒(Chylomicrons)，經小腸乳糜小管吸收，進入血液中，由肝臟合成的膽固醇與三酸甘油酯，將乳糜微粒運送至身體各部份臟器組織利用。血液中的膽固醇，絕大部份是由肝臟所製造合成，約只有 20-30%是由食物吸收，而 HMG-CoA 還原酶則能將我們所吃進去的油脂類食物，轉變成膽固醇。經由這自然的循環，人體會利用血液中的膽固醇來提供內臟胞膜所需脂肪量，而運送完脂肪的膽固醇，會被送回肝臟細胞排除，但當平衡失調，造成過多的膽固醇積存於血液中時，就很容易造成血管壁的沉積物，形成阻塞，誘發心血管疾病。

肝臟中脂蛋白(Lipoprotein)的主成份為膽固醇與三酸甘油酯兩種，但兩者均是油性物質，不溶於水，因此必需與阿波脂蛋白(Apolipoproteins)結合，才能溶解於血液中，進行脂肪運輸，而脂蛋白依阿波脂蛋白型態、膽固醇及三酸甘油酯含量百分比不同可分為低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)和高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。(表一)

表(一) 脂蛋白的組成比例

脂蛋白	主要阿波脂蛋白	膽固醇(%)	三酸甘油酯(%)	來源
Chylomicrons	Apo A; B; B48; C; E	3	90	小腸
VLDL	Apo B100; C; E	20	50	肝臟
LDL	Apo B100	50	7	VLDL
HDL	Apo A	40	6	Chylomicrons、VLDL、肝臟、小腸

資料來源: Medical Pharmacology and Therapeutics

如果進食攝取過多的脂肪成分，肝臟就會製造較多的極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)來運輸脂質，極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)在卸下大部分脂質後，即會轉變為低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)，也就是俗稱的"壞"膽固醇，因含有大量膽固醇而且體積小，容易沉積在血管壁，過多的低密度脂蛋白(LDL)，在血管壁內皮細胞損傷或功能失常時，就有機

會滲進血管壁，在管壁層累積形成小丘狀隆起，經過反覆的發炎反應及小血管增生作用，隆起越來越硬，導致動脈管壁變硬、變脆，最後形成動脈粥狀硬化(atherosclerosis)，妨礙動脈血流運輸，阻塞血管，引發冠心症(coronary heart disease)及產生其他相關的心血管疾病，甚至進一步加重心臟功能的惡化，因此血脂的控制與降低心血管疾病的風險息息相關，而肥胖且罹患代謝徵候群的病患，其血脂控制更是要較單純高血脂症患者嚴格，標準值詳見(表二)及(表三)<sup>2</sup>。

**表(二) 血脂控制標準**

血脂成分	血中濃度值
TG (三酸甘油酯)	< 200mg/dl
Total Cholesterol (總膽固醇)	< 200mg/dl
LDL- Cholesterol (低密度脂蛋白膽固醇)	< 130 mg/dL
HDL- Cholesterol (高密度脂蛋白膽固醇)	> 65 mg/dL

資料來源:中華民國行政院衛生署國民健康局高血脂防治手冊

**表(三) 罹患代謝症候群(糖尿病、高血壓、高血脂、心臟血管疾病)病患  
血脂控制標準**

血脂成分	血中濃度值
TG (三酸甘油酯)	< 150mg/dl
Total Cholesterol (總膽固醇)	< 200mg/dl
LDL- Cholesterol (低密度脂蛋白膽固醇)	< 100 mg/dL
HDL- Cholesterol(高密度脂蛋白膽固醇)	男性 > 50mg/dL
	女性 > 40mg/dL

資料來源:中華民國糖尿病學會 / 中華民國血脂及動脈硬化學會

原本人體膽固醇的生成與代謝有一定的平衡作用機制，高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)，即所謂"好"的膽固醇，會在血管內扮演清道夫的角色，其能從週邊組織將多餘的膽固醇運送回肝臟將之排除，具有保護血管之功能。許多的研究指出，體內維持較高濃度的高密度脂蛋白(HDL)，可以保護血管，維護血管內皮細胞功能，降低栓塞發生率。依據相關統計，血漿總膽固醇降低1%，冠心症發生率減少2%；低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)含量降低1%，冠心症發生率減少1~2%；每增加1mg/dl的高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)，可減少冠心症死亡率3.5%，因此血液中的三酸甘油酯(TG)、極低密度脂蛋白

(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)含量過高及高密度脂蛋白(HDL)的含量過低，都可能提高罹患心血管疾病的風險及中風發生率。(表四)<sup>3</sup>

表(四) 心血管疾病危險因子

1	高血壓
2	糖尿病
3	有早發性冠心病家族史
4	男性 ≥ 45 歲
5	女性 ≥ 55 歲或停經沒用雌激素療法者
6	吸菸

資料來源:中華民國血脂及動脈硬化學會

## Statins 藥物與心臟疾病研究

1987年，第一個statin藥物於美國上市，之後statins藥物在高脂血症的治療方面，扮演著非常重要的角色。Statins類降血脂藥指的是atorvastatin、pravastatin與simvastatin等這類藥物，主要用來治療高脂血症，臨床上應用於降低總膽固醇(Total-cholesterol)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-cholesterol)及三酸甘油酯(Triglyceride)。其藥理作用機轉為抑制肝臟中一種還原酶酵素(HMG-CoA reductase)，使得膽固醇合成量減少，並增加肝臟細胞LDL受體的數量與活性，可以降低血漿中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)的含量。目前HMG-CoA抑制劑在臨床上作用表現，平均大約可降低20~40%的總膽固醇。較強藥效的atorvastatin (Lipitor<sup>®</sup>)約可降低達50%的總膽固醇。1994年在北歐提出的研究報告證實simvastatin (Zocor F.C<sup>®</sup>)能降低患者心臟病再發之死亡率。而服用simvastatin (Zocor F.C<sup>®</sup>)與pravastatin (Pratin<sup>®</sup>)的研究結果則顯示能降低高膽固醇患者之首次心臟病發作。<sup>3</sup>

另外也有研究報告指出statins類藥物可以調節發炎反應及抑制血小板凝集，因此具有心血管保護作用。其心血管保護作用機轉有可能是活化血管內皮細胞的一氧化氮合成酵素(Nitric oxide synthase)，減少過氧陰離子(O<sup>2-</sup>)及內皮素(endochelin)生成，使得血管內皮的NO增加，而形成血管擴張的作用，改善內皮功能、增加血管張力及血小板凝集功能。而在抗發炎作用表現，發炎指標C-reactive protein(CRP)濃度的上升是冠狀動脈疾病發生的高危險因子，statins類藥物可抑制NF-kB的活性，減少單核球的侵潤和增生，高膽固醇患者在服用statins藥物治療6週後，可見到CRP、IL-6、TNF-、MCP-1等發炎指標物質濃度下降。此外，高膽固醇血症與血小板栓塞形成有關，thromboxane A<sub>2</sub>具有血管收縮作用，會促使膽固醇患者之血小板凝集，長期使用statins亦可降低thromboxane A<sub>2</sub>的形成，

減少血小板聚集，改善凝血機轉。<sup>4,5</sup>

2006年4月20日，根據紐約路透社一篇健康新聞報導，因心肌擴張導致心臟衰竭的病患，使用atorvastatin(Lipitor<sup>®</sup>)治療，能夠促進左心室壓縮至主動脈的血流，有效改善左心室收縮功能。此試驗所獲得的研究數據，是依據美國紐約心臟協會機能分級和生活品質分析評估所得到的結果。此研究報告是由位於波蘭札布熱城鎮西萊西亞大學(University of Silesia, Zabrze, Poland)的Romuald Wojnicz博士及其研究團隊所發表，試驗是隨機挑選了74位患有第二級心臟衰竭症狀之自願受試病患，分成兩組，其中實驗組每日服用Atorvastatin 40毫克，再加上心臟衰竭的常規治療，而對照組每日只單獨進行心臟衰竭的常規治療。這項研究結果載於今年3月15日出刊的美國心臟病學期刊(American Journal of Cardiology)。

依據Wojnicz博士發表的結果顯示，在開始使用atorvastatin治療六個月後，約有5%的病患增加了左心室收縮，心臟灌流功能。而針對心臟衰竭的評估，使用超音波心臟動態診斷法，結果在實驗組的病患顯示有許多明顯的改善。Wojnicz博士指出，在這些臨床試驗數據中，證明病患長期服用atorvastatin，具有良好的治療結果和安全性。<sup>6</sup>

關於服用Statins類藥物對心血管疾病的影響，在2003年4月5日由Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)的研究人員發表於The Lancet期刊361期及第52屆美國心臟病學會的科學年會，其研究結果亦證明了Statins藥物可以降低心血管疾病的風險。此外，亦有報告指出，血壓控制良好的病患，如果接受降血脂的治療，可以增加五年內不發生心肌梗塞的可能性，從95%增加至97%。服用Statins類藥物之心臟病患者，五年內死亡率更可降低40%以上。而英國醫學雜誌(BMJ)所作的結論為：Statins類藥物在心血管疾病預防使用上，對於膽固醇正常、無心臟病者，能夠降低首次心臟病發作的死亡率達30%。有部份醫師認為，Statins類藥物對於非心臟疾病之高危險群病患應有同樣效果，這群病患包含低密度脂蛋白(LDL)稍高、高密度脂蛋白(HDL)稍低、糖尿病患者等，可是這方面療效尚待更充分的臨床研究證據來認定。長期服用statins類降血脂藥物雖然可以改善心臟血管相關疾病惡化，亦有其風險性，必需由醫師進一步評估，確認病患目前的心臟疾病進程是否適宜使用降血脂藥物。<sup>7</sup>

在臨床監測上，單獨使用statins藥物，引起肌肉病變(myopathy)或橫紋肌溶解症的機率並不高，但若併用fibrate類或菸鹼酸(niacin)類降血脂藥物，則會提高此副作用的發生率。且此類藥物主要經由肝臟CYP450途徑來代謝，藥物食物交互作用較多，atorvastatin(Lipitor<sup>®</sup>)、lovastatin(Mevacor<sup>®</sup>)、simvastatin(Zocor<sup>®</sup>)，主要經由CYP3A4途徑代謝，而fluvastatin(Lescol<sup>®</sup>)則是由CYP2C9途徑代謝，因此藥師在評估臨床病患用藥時，須特別注意相關交互作用所造成的影響。(表五、表六)

表(五) 本院 HMG-COA 還原酶抑制劑品項

藥名	商品名	劑型	建議服藥頻次
Lovastatin	Delipic Tab 20mg 舒脂	錠	每日兩次, 早晚
Fluvastatin	Lescol XL F.C. Tab 80mg 益脂可.	長效緩釋膜衣錠	每日一次, 晚
Atorvastatin	Lipitor F.C. Tab 10mg 立普妥	膜衣錠	每日一次, 晚
Atorvastatin	Lipitor F.C. Tab 40mg 立普妥	膜衣錠	每日一次, 晚
Pravastatin	Pratin Tab 10mg 脂樂潔	錠	每日一次, 晚
Simvastatin	Zocor F.C. Tab 素果	膜衣錠	每日一次, 晚

表(六)與 statins 相關之肝臟代謝還原酶 CYP450 競爭抑制藥物

CYP450	2C9	3A4, 5, 7
<b>Substrate</b>	<b>NSAIDs:</b> diclofenac、ibuprofen、 piroxicam celecoxib、naproxen <b>Oral Hypoglycemic Agents:</b> tolbutamide、glipizide 其它： phenytoin、 sulfamethoxazole、 tamoxifen、tolbutamide、 toremide、warfarin	<b>Macrolide antibiotics:</b> clarithromycin、erythromycin <b>Anti-arrhythmics:</b> quinidine <b>Benzodiazepines:</b> alprazolam、diazepam midazolam、triazolam <b>Immune Modulators:</b> cyclosporine、tacrolimus (FK506) <b>HIV Protease Inhibitors:</b> indinavir、ritonavir、saquinavir <b>Prokinetic:</b> cisapride <b>Antihistamines:</b> astemizole、chlorpheniramine <b>Calcium Channel Blockers:</b> diltiazem、felodipine、nifedipine 、nisoldipine、nitrendipine、verapamil 其它： buspirone、haloperidol、methadone、 sildenafil、trazodone

<b>Inhibitors</b>	amiodarone、fluconazole、isoniazid、ticlopidine	<b>HIV Protease Inhibitors:</b> Indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir 其它： amiodarone、cimetidine、clarithromycin、erythromycin、fluoxetine、fluvoxamine、grapefruit juice、itraconazole、ketoconazole、mibefradil、nefazodone、troleandomycin
<b>Inducers</b>	rifampin、secobarbital	carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、rifabutin、rifampin、troglitazone

依據中華民國血脂及動脈硬化學會. 高血脂防治手冊所訂定的藥物治療指引，適用降血脂藥物治療的患者為：

1. 三酸甘油酯濃度 > 200mg/dl 或低密度脂蛋白(LDL)>130mg/dl，且經 3~6 個月非藥物治療，控制無效。
2. 總膽固醇對高密度脂蛋白膽固醇濃度比>5。
3. 高密度脂蛋白濃度<40mg/dl。
4. 低密度脂蛋白(LDL)>130mg/dl 且至少具兩個心臟病危險因子(如吸煙，糖尿病，高血壓)。
5. 低密度脂蛋白(LDL)>130mg/dl 且患心臟病者。

### 中央健康保險局公告高血脂的治療準則

(一) 無心血管疾病患者，有下列情形之一時，應先給予 3-6 個月非藥物治療：

1. TC  $\geq$  200 mg/dl 或 LDL-C  $\geq$  130 mg/dl 且有  $\geq$  2 個危險因子。
2. TC  $\geq$  240 mg/dl 或 LDL-C  $\geq$  160 mg/dl
3. TG  $\geq$  200 mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C>5 或是 HDL-C<40mg/dl)
  - a. 非藥物治療未達目標，得使用降血脂藥物(需附三個月前及本次血脂檢查數據)接受藥物治療後應每三至六個月抽血檢查一次(並注意有無肝功能異常或橫紋肌溶解症等副作用產生)
  - b. 若已達治療目標(參考全民健康保險降血脂藥物付規定表)，可考慮減量，並持續治療之。



(二) 有心血管疾病患者或糖尿病患者有下列情形之一時，應先給予 3-6 個月非藥物治療：

1. TC  $\geq$  200 mg/dl 或 LDL-C  $\geq$  130 mg/dl
2. TG  $\geq$  200 mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C  $>$  5 或是 HDL-C  $<$  40mg/dl)

接受藥物治療後應每三至六個月抽血檢查一次(並注意有無肝功能異常或橫紋肌溶解症等副作用產生)

### 藥物療效及副作用監測

1. 每隔三至六個月至少需抽血監測低密度脂蛋白膽固醇值(LDL)，以評估療效。
2. 藥物副作用評估，三個月內需抽血監測血球數目變化、肝臟及腎臟功能改變，之後每隔四至六個月評估一次。

### 參考資料：

1. Derek G. Waller, Andrew G. Renwick, Keith Hillier: Medical Pharmacology and Therapeutics second edition, 2005
2. [Lipid management in adults](#). Institute for Clinical Systems Improvement - Private Nonprofit Organization. 1997 Oct (revised 2005 Jun). 82 pages. NGC:004449
3. [American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome](#). American Association of Clinical Endocrinologists - Medical Specialty Society. 2005 Mar/Apr. NGC:004279
4. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR: Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1451-8
5. Wright RS, Murphy JG, Bybee KA, et al. Statin lipid-lowering therapy for acute myocardial infarction and unstable angina : efficacy and mechanism of benefit. Mayo Clin Proc. 2002; 77 : 1085-92.
6. Dr. Wojnicz, Statins Can Improve Outcome in Heart Failure *Am J Cardiol* 2006;97:899-904. <http://www.medscape.com>
7. By Laurie Barclay, MD . ASCOT Trial Suggests that Statins May Reduce Cardiovascular Risk ACC 52nd ; Annual Scientific Session: Abstract 421-3. Presented April 2, 2003. Lancet :2003;361(9364):000-000
8. HK. Hospital Authority Dietetic Information Center ( <http://www.ha.org.hk/dic/dicintro.html>)
9. 中華民國血脂及動脈硬化學會. 高血脂防治手冊---國人血脂異常診療及預防指引. Oct 19,2004
10. 中央健保局 <http://www.nhi.gov.tw>