

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

Statins 在慢性腎病患者的角色

黃千惠 廖麗香 高雅慧*

前言

血脂異常是慢性腎疾病患者常見的併發症，也是造成心血管疾病死亡的危險因子之一。根據衛生署統計，民國93年台灣十大死亡原因中腎臟疾病佔第八位，並且腎臟疾病與前幾名的心血管疾病、糖尿病之間有密不可分的關係。一般而言，最佳血脂濃度為總膽固醇（T-CHOL）低於200 mg/dL、低密度脂蛋白（LDL）低於100 mg/dL、高密度脂蛋白（HDL）高於40 mg/dL及三酸甘油酯（TG）低於200 mg/dL，過高或異常的血脂在慢性腎病患者會造成腎臟疾病的惡化。根據國際腎臟協會將慢性腎病依腎絲球過濾速率（GFR）嚴重度分成五個階段（表一），並由血脂異常在不同腎病階段的盛行率可知，腎病症候群患者血脂異常比率最高；而在GFR小於30 ml/min（屬第四期及末期腎病）的患者，其血脂異常以高三酸甘油酯最為明顯。此外，目前有研究指出，在糖尿病或非糖尿病的腎病患者，ApoB升高與腎病惡化的嚴重度有密切關聯；在動物研究則發現蛋白尿的嚴重度和血管內皮素-1（Endothelin-1, ET-1）的合成與釋放增加有關。這些原因皆與腎病的惡化相關，最後導致末期腎衰竭或尿毒症，也可能引發心血管疾病。因此，若能早期控制慢性腎病患者的血脂濃度，不但能延緩疾病的

本期要目

- Statins 在慢性腎病患者的角色……………黃千惠、廖麗香、高雅慧
- 藥物致畸性諮詢服務資料分析……………吳玉琴
- 參加世界藥學會之心得分享……………吳玉琴、郭淑蕙
- 新藥通知……………藥品諮詢組

惡化也能降低患者死亡率。

目前已有許多大型臨床研究證實statins可以降低心血管疾病的發生率與死亡率；而近年來許多實證醫學也指出長期使用statins可以延緩慢性腎病的惡化。除了和statins本身降血脂的作用有關外，另有研究提出statins和降血脂無關的多重效用，包括抗發炎、免疫調節、保護血管內皮組織、抗氧化及血管保護作用等，這些作用可能與statins在腎病患者延緩腎功能惡化的機轉有關。因此，本文針對目前實證醫學對於statins在慢性腎病患者治療的療效進行文獻回顧及討論。

慢性腎病血脂異常的臨床治療與statins的使用

目前臨床上對於血脂異常的處理乃參照ATP III 臨床指引(The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program, NCEP)，不過相較於ATP III 未將慢性腎病患者視為特殊族群，美國國家腎臟基金會(the NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) 則將慢性腎病

視為與冠心病相同的最高危險群；治療目標訂在低密度脂蛋白小於 100 mg/dL，並視不同的血脂異常型態依照指引給予不同的治療，說明如下：

- (1) 慢性腎病且三酸甘油酯大於 500 mg/dL，使用 fibrate 或 niacin 加上改變生活型態，治療目標使三酸甘油酯小於 500 mg/dL。
- (2) 若採飲食控制及調整生活型態達三個月，低密度脂蛋白仍在 100-129 mg/dL 之間，建議以低劑量 statin 作起始治療，如果低密度脂蛋白仍未能小於 100 mg/dL，則提高 statin 的劑量或是加上 bile acid sequestrant 或 niacin。
- (3) 若一開始低密度脂蛋白大於 130 mg/dL，以低劑量 statin 加上控制飲食及改變生活型態同步治療，若低密度脂蛋白沒有達到治療目標，則增加 statin 劑量或是併用第二線治療如 niacin 或 bile acid sequestrant。
- (4) 若低密度脂蛋白小於 100 mg/dL，但三酸甘油酯大於 200 mg/dL 及非高密度脂蛋白（non-HDL）膽固醇大於 130 mg/dL，以控制飲食及改變生活型態加上 statin 治療，使非高密度脂蛋白膽固醇小於 130 mg/dL。

Statins 對於血脂異常的治療角色無庸置疑，然而不同的 statins 間應如何選擇，則可依個別的 statin 與病患特性考量。目前市面上 statins 對於血脂的影響整理如表二，以減低低密度脂蛋白與三酸甘油酯而言，以 atorvastatin 與 rosuvastatin 效果最好，並且有意義地增加高密度脂蛋白；但是 rosuvastatin 在臨床試驗中有產生蛋白尿與血尿的案例報告，用於慢性腎病患者時必須密切監測病人的臨床反應。此外，腎病患者的用藥必須考量劑量調整問題，除此之外，腎功能不佳的患者使用 statins 時也必須注意是否需調整劑

量（表三），不需因腎功能不佳而調量的 statins 為 pravastatin 與 atorvastatin。

Statins 降低蛋白尿與延緩慢性腎疾病的進展

根據目前許多動物的臨床研究，顯示關於 statins 在保護腎臟功能方面有以下的作用：(1)抗發炎作用：研究發現 statins 可以降低 CRP 的濃度（發炎反應的指標）、抑制 NF- κ B（transcription factor）的基因表現（如抑制 monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)、interleukin 6 (IL-6)，屬於和發炎反應相關的細胞激素）、抑制轉化因子 transforming growth factor- β (TGF- β)及抑制 Ras 活化的 mitogen-activated protein kinase (MAPK)，這些為發炎反應相關的細胞內訊息傳導途徑，藉此達到降低腎臟間質細胞發炎反應，進一步減低對腎臟的傷害。(2)調控細胞訊息傳遞的機轉：藉由抑制 Rho GTP 蛋白分解酶來抑制細胞膜上相關蛋白質的活性和訊息傳導，進而抑制下游的細胞分化、增生及自我分解的作用，而 statin 可透過這些作用來抑制腎間質細胞的過度增生。(3)保護血管內皮細胞作用：statin 藉由增加內皮細胞一氧化氮生成酶活性以提高一氧化氮的生成（內皮細胞中抗發炎的物質），而有放鬆血管達保護內皮細胞效果，同時調控一種內皮細胞素（ET-1）的上游基因，達到減低 ET-1 的合成。(4)降低蛋白尿作用：根據 2004 年 Verhulst 與 Sideway 等人研究，statin 抑制受體調控細胞內吞噬的作用，可降低腎小管細胞對白蛋白的攝取；1998 年 Hernandez-Perera 等人的研究，statins 可以抑制和蛋白尿形成有關的 ET-1 合成與釋放（當蛋白質超過腎小管細胞所能負荷的吸收量時，會隨著尿蛋白的增加而提高 ET-1 釋放）。上述這些作用皆

與 statins 的降血脂作用無關。而目前有許多進行中的臨床研究也試圖證實 statins 對於慢性腎病患者的療效與作用。

2001 年在 Fried 等人收錄 13 篇臨床試驗之整合分析，研究降血脂藥物使用於腎功能惡化的腎病患者，發現使用降血脂藥物（13 個試驗中有兩個研究不是使用 statins）可以減緩腎絲球過濾速率的下降與減少蛋白尿，並且在大部分收錄的研究中因使用 statins 而發生副作用的人數相對較少。這篇整合分析結果顯示，statins 用於腎病患者有助於減緩腎功能的惡化，不過有幾點研究限制，包括收錄研究試驗的病人數太少（平均每篇研究約 20~30 人，只有 Nishimura 的研究收錄了 118 人，是較具規模的研究，並且使用的降血脂藥物是 probucol）及研究收納病人間的差異性、測量 GFR 和蛋白尿所用的分析方法不同，均為影響分析結果的干擾因子。此外，2003 年 Tonelli 等人於 CARE study 作進一步分析，探討中度慢性腎病患者使用 pravastatin 對腎功能的影響。研究共有 4159 位心肌梗塞患者其總膽固醇小於 240 mg/dL、低密度脂蛋白大於 130 mg/dL，隨機分配至 pravastatin 組（每天 40 mg）與安慰劑組，經過五年的追蹤後，發現在中度慢性腎病（GFR 小於 60 ml/min）併有蛋白尿相較於未有蛋白尿的患者，使用 pravastatin 能顯著減緩腎絲球過濾率的降低，由此篇研究證實 pravastatin 的使用，對於中度慢性腎病患者有保護腎功能的效果，尤其併有蛋白尿之患者有更顯著的效果。2003 年 MRC/BHF 研究探討糖尿病與非糖尿病患者使用 simvastatin (每天 40 mg) 在降血脂作用之外，是否可降低心血管疾病的併發率與死亡率，研究結果發現使用 simvastatin 相較於對照組可顯著降低血清肌酸酐的上升，顯示 simvastatin 不論在糖尿病

或非糖尿病患者皆可延緩腎功能的惡化。另外，2002 年 GREACE 研究評估冠狀動脈心臟病患使用 atorvastatin（每天 10-80 mg）相較其他降血脂藥物對腎功能的影響，經過一年追蹤後，發現 atorvastatin 的使用能減緩腎絲球廓清率的下降，其中隨著劑量的提高，減緩的效果更加顯著，同時也發現 atorvastatin 組對於基礎腎功能較差的病患顯著減緩腎功能的下降。因此，由以上這些大型心血管研究中所作的分析，均顯示使用 statins 可以顯著改善蛋白尿或延緩腎功能惡化的保護腎臟效果。

在 2002 年 Lee 等人的研究，收納 63 位血脂正常併有蛋白尿（每天蛋白尿在 300 至 3000 mg 之間）的高血壓患者（其血壓服用降血壓藥物穩定控制在收縮壓和舒張壓小於 140/90 mmHg；總膽固醇小於 240 mg/dL），隨機分配至 pravastatin 治療組（每天 10 mg）與安慰劑組（兩組各有三分之二病患併用 losartan 作為血壓控制），研究以蛋白尿與尿液中 ET-1 濃度作為評估腎功能的指標。經過 6 個月的追蹤，結果顯示治療組在尿中 ET-1 濃度之減低和蛋白尿改善程度有顯著的正相關；此外，研究結果顯示 pravastatin 的使用顯著降低蛋白尿 54%，其中併用 losartan 的患者降低蛋白尿有更顯著的效果。另外，多變項分析與線性迴歸分析結果，顯示降低蛋白尿和 statin 的使用間有顯著相關性，但與其降血脂的作用不相關。由此可知，statin 併用 losartan 有更顯著降低蛋白尿的效果，也顯示 statin 可能藉由抑制 ET-1 的機轉減低蛋白尿達到腎臟保護的作用。另外，Bianchi 等人 2003 年之研究，評估 atorvastatin 對於慢性腎病併有血脂異常的患者在蛋白尿與腎功能惡化的作用，研究對象均為慢性腎絲球腎炎患者，隨機分配至 atorvastatin 治療組與

對照組，治療目標為 LDL 小於 120 mg/dL，atorvastatin 由低劑量增加至最高劑量每天 40 mg，經過一年的追蹤，治療組和對照組相比，其蛋白尿變化量在第 6、9、12 個月皆有顯著降低；對於腎絲球廓清率的下降，使用 atorvastatin 在第 12 個月有顯著延緩下降的效果。由此研究可知，慢性腎病患者併用 statin 與 ACE inhibitors 或 Angiotensin II receptor blocker (ARB)，對於降低蛋白尿惡化與延緩腎功能下降均有顯著的效果。因此，由這些前瞻性的研究證實 statins 的使用在慢性腎病患除了降血脂療效外，有其保護腎功能的角色。

Statins 安全性與藥物交互作用

Statins 的藥物不良反應以頭痛、暈眩、胃腸不適（腹痛、噁心、腹瀉）及無症狀的肝指數暫時性升高最為常見 (aspartate aminotransferase, AST 與 alanine aminotransferase, ALT)；另外約有 1~6 % 病患發生肌肉疼痛及血清肌酸酐激酶 (creatinine kinase, CK) 濃度上升，低於 0.7 % 的患者發生症狀性的肌肉病變，其中為致命性的橫紋肌溶解更為罕見。根據 2006 年 Silva 等人收錄 18 篇臨床試驗之整合性分析，研究 statin 相關不良反應的發生，分析結果顯示使用 statin 組（共 36,062 人）相較安慰劑組（共 35,046 人）所引起不良反應的危險性為 39% (odds ratio = 1.4, $p=0.008$)，另外分析指出在 statin 的品項中尤以 atorvastatin 發生不良反應的相對危險性最高，fluvastatin 則為最低，其餘如 simvastatin、pravastatin 及 lovastatin 發生不良反應的相對危險性則為相似。在這些不良反應中約有三分之二屬於輕微並且為易恢復的事件，例如肌肉疼痛與肝功能指數異常（如：AST 與 ALT）。因此，臺灣現今

statin 健保給付明文規定，使用 statin 治療後應每三至六個月抽血檢查一次，以避免副作用的發生，提升使用 statin 之臨床效益。

此外，在副作用發生時需考慮是否有藥品交互作用存在，例如 atorvastatin、lovastatin 及 simvastatin 受到 CYP 3A4 代謝，因此併用 CYP 3A4 抑制劑（表四）會提高 statin 的血中濃度，繼而可能提高副作用的發生率，而在前文提到發生不良反應危險性最低的 fluvastatin，其代謝途徑是 statin 中唯一藉由 CYP2C9 代謝的品項，對肝功能影響相較其他 statin 小，也可降低與 CYP 3A4 抑制劑併用可能導致的副作用。除此之外，腎功能不佳的患者使用 statins 時也必須注意是否需調整劑量，以避免因過高濃度而引起不良反應之發生。

結論

由以上的臨床研究回顧，均顯示 statins 對於慢性腎病患者除了降血脂的作用外，對於降低蛋白尿及延緩腎功能惡化都有顯著的效果。而原本使用 ACE inhibitors 或是 ARBs 治療的患者，加上 statins 對於腎功能有更顯著改善的結果。但 statins 對於腎功能保護作用並非立即可見，由研究可知，使用 statins 至少需將近一年時間才可看出其延緩腎功能惡化的效果。另外，臺灣目前臨床上使用 statins 必須符合健保給付的規定，若為心血管疾病或糖尿病患者，血脂超過標準即符合使用降血脂藥物給付的規定；但是慢性腎病患者不屬於健保規定的心血管疾病的危險群，患者必須先經飲食控制或調整生活型態，經過 3 至 6 個月仍無法改善血脂異常時，才可使用降血脂藥物，因此無法先使用 statins 作為腎臟的保護治療。不過，現有的證據顯示，血脂異常在慢性腎病患者相較於

其他病患有更高的盛行率，同時也是心血管疾病的危險因子；而 statins 在這類患者不僅有降血脂療效外，也能減低蛋白尿的嚴重度並延緩腎功能惡化，可說是一舉數得。因此，未來的臨床研究中，我們期待有大規模的前瞻性研究證實 statins 在慢性腎病患者的保護腎臟效果，使病患能儘早使用 statins 以延緩慢性腎病進展至末期腎衰竭或尿毒症，為這類病患增加生活品質並提高生存率。

參考文獻

1. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41:I-IV, S1-91.
2. Cases A et al. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. Kidney Int Suppl 2005;S87-93.
3. Weiner DE et al. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. J Gen Intern Med 2004;19:1045-52.
4. Shah S et al. Effects of statin therapy on the progression of chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2005;12:187-95.
5. Wenger NK. Chronic kidney disease is a cardiovascular problem--implications for lipid management. Am J Cardiol 2004;94:167-8.

表一、美國國家腎臟基金會對慢性腎病的分類

階段	描述	腎絲球過濾速率 GFR (ml/min/1.73m ²)	和血脂異常相關的結果
1	腎臟受損但 GFR 正常	≥ 90	
2	腎臟受損，GFR 輕微減低	60-89	
3	GFR 中度減低	30-59	脂蛋白活性降低
4	GFR 嚴重減低	15-29	三酸甘油酯升高
5	末期腎衰竭或尿毒症	<15	

表二、各種 statin 對於血脂的影響

Statins	每日劑量	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白	三酸甘油酯
Atorvastatin	10-80 mg	↓ 39~60%	↑ 5~9%	↓ 19~37%
Fluvastatin	20-80 mg	↓ 22~24%	些微增加	些微減低
Lovastatin	20-80 mg	↓ 20~40%	↑ 6~10%	↓ 7~12%
Pravastatin	10-80 mg	↓ 22~37%	↑ 7~12%	↓ 15~24%
Rosuvastatin	10-40 mg	↓ 47~57%	↑ 6~12%	↓ 22~26%
Simvastatin	5-80 mg	↓ 26~47%	↑ 7~12%	↓ 10~24%

表三、Statins 對於腎功能不佳患者劑量調整的建議

Statins			腎絲球過濾速率 (GFR, ml/min/1.73m ²)			注意事項
品項	每日劑量	相對劑量強度	60-90	15-59	<15	
Atorvastatin	5 mg	12	不需調整	不需調整	不需調整	
Fluvastatin	60 mg	1	未知	未知	未知	GFR<30：減低劑量 50%
Lovastatin	20 mg	3	不需調整	減低 50%	減低 50%	GFR<30：減低劑量 50%
Pravastatin	30 mg	2	不需調整	不需調整	不需調整	GFR<60：起始劑量每天 10 mg
Rosuvastatin	10 mg	N/A	不需調整	不需調整	未知	GFR<30：起始劑量每天 5 mg
Simvastatin	10 mg	6	未知	未知	未知	GFR<30：起始劑量每天 5 mg, 最高不超過 10 mg

註：N/A : not available

表四、Statin 類藥品的交互作用 (Cytochrome P450 代謝酶誘發劑與抑制劑)

CYP 受質(Statins)	Inducer(誘發劑)	Inhibitor(抑制劑)
CYP3A4		
Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Phenytoin, phenobarbital, barbiturates, rifampin, dexamethasone, cyclophosphamide, carbamazepine, omeprazole	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, erythromycin, clarithromycin, tricyclic antidepressants, nefazodone, venlafaxine, cyclosporin, tacrolimus, diltiazem, verapamil, protease inhibitor, corticosteroids, grapefruit juice, tamoxifen
CYP2C9		
Fluvastatin, rosuvastatin	Rifampin, phenobarbital, phenytoin, troglitazone	Ketoconazole, fluconazole, sulfaphenazole