



仁愛藥訊

九十六年 六月出刊
季刊 Vol.12 Num.02

發行人：趙世晃
發行所：財團法人仁愛綜合醫院
編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

1. 專題—HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)降血脂藥物
之肌肉毒性 ----- 蔡綵景藥師
 2. 專題- 漫談肝硬化 ----- 潘美如藥師
 3. 藥劑部花絮 96.03.01-96.05.31
-
-

專題一 HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)降血 脂藥物之肌肉毒性

蔡綵景藥師

使用HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)這類藥物是藉由抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞LDL-接受器數量與活性，有效降低總膽固醇、低密度脂蛋白與三酸甘油酯等血脂肪量來治療高血脂症，並減少罹患心血管疾病之發生率。目前院內HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)降血脂藥物有Lovastatin (Mevacor[®])、Simvastatin(Zocor[®])、Pravastatin (Mevalotin[®])、Fluvasatin (Lescol[®])、Atorvastatin (Lipitor[®])、Rosuvastatin (Crestor[®])共六種(見表一)。

表一 Statins 比較表

Statins	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvasatin	Atrovastatin	Rosuvastatin
商品名	Mevacor [®]	Zocor [®]	Mevalotin [®]	Lescol [®]	Lipitor [®]	Crestor [®]
建議起始劑量	20mg QD	20md QD	20mg QD	20mg QD	10mg QD	5-10mg QD
建議每天使用劑量	20-80mg	10-80mg	20-40mg	20-80mg	10-80mg	5-40mg
服用方式	與食物併用會增加吸收。隨晚餐服用	可與食物併服不影響吸收。睡前服用	與食物併用會降低吸收。睡前服用	與食物併用會降低吸收。睡前服用	可與食物併服不影響吸收。早或晚服用	任何時間
代謝途徑	Cyt450 3A4	Cyt450 3A4	非 CYP 系統	Cyt450 2C9	Cyt450 3A4	Cyt450 2C9
腎臟排除率(%)	10%	13%	20%	<6%	2%	10%
Solubility	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic	Hydrophilic
懷孕分級	X	X	X	X	X	X

Statins 之濃度高低也是造成肌病變的主因。有報告認為高劑量下，發生率較大，因此可以解釋的當任何原因導致其 AUC 增加，危險性也隨之增加。例如常見的藥物交互作用之問題，大部份的 statins 是藉由肝臟酵素系統(CYP)代謝，若共同服用其他相同代謝系統(substrate)、抑制劑(inhibitor)、誘導劑(inducers)時，都會影響 statins 之 AUC 的變化。CYP3A4 抑制藥物如，葡萄柚汁、azole antifungals、corticosteroids、macrolide antibiotics、immunosuppressants、protease

一般而言，服用 statins 都有良好的耐受性與安全性，但仍可能發生藥品不良反應，其中以肝臟與肌肉毒性最被大眾所注意，文獻記載，單獨使用 Statins 類藥物發生肌肉病變機率約為千分之一。Statin 引起之橫紋肌肉毒性包括肌肉酸痛、無力，時常伴隨血中肌肝酸酶(creatinine kinase)值上升，當肌肝酸酶值上升超過正常值上限 10 倍以上時即可定義為肌肉病變(myopathy)，極有可能發生橫紋肌溶解症候群，橫紋肌溶解指的是肌肉細胞膜的完整性受到了破壞，造成細胞內容物，尤其是肌球蛋白(myoglobin)被釋放至血漿中，大量在全身游離，可能症狀包括：肌肉疼痛、虛弱、發燒、尿液顏色變深、噁心及嘔吐，最後可能導致急性腎衰竭甚至死亡。因所有 Statins 皆有可能發生肌肉毒性之不良反應，因此建議下列病人於接受 Statins 之降血脂治療期間應定期監測任何肌肉毒性相關之不良反應，並應依藥物特性針對肝腎功能不全病人調整藥物劑量。

inhibitors 及 SSRIs，會增加 simvastatin、lovastatin、atorvastatin 及 fluvastatin 的血中濃度。CYP2C9 抑制藥品如，warfarin、amiodarone、diazepam、cimetidine、omeprazole 及 tricyclic antidepressants 會與 fluvastatin 交互作用。CYP2D6 抑制藥物如，some antiarrhythmics、some β blockers、neuroleptics、opioids 及 antidepressants 會增加 simvastatin、lovastatin 及 fluvastatin 的血中濃度。另外

pravastatin 在肝臟的主要代謝途徑不經由 CYP450 酵素，但仍有通報病例。

另一重要因素不可忽略的Statins進入肝臟細胞，靠主動運輸的方式，所以肝臟內濃度與其親脂性高低無關，但在肝臟外的細胞(如肌肉細胞)，則是利用擴散方式來通過細胞膜，因此，親脂性的Statins類藥物有較高的肌肉細胞穿透能力，故被認為較具有肌肉毒性，但是臨床上發生與親脂性Statins有關的肌肉炎的案例仍屬罕見。Cerivastatin在下市前是statins類中親脂性最高者，其他依序為 simvastatin、lovastatin、atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin，最低為pravastatin。拜耳(Bayer)藥廠所生產的Baycol(cerivastatin)因為在全球引起31例的橫紋肌溶解致死事件，所以拜耳在2001年8月主動將其自市場上撤回。

Statins 及 fibrate 二者本身就已有可能引發肌肉病變，在 statins 及 fibrate 合併療法中有較高的危險性。Fibrates 類藥物的降血脂作用是經由活化 peroxisome proliferator- activated receptor (PPAR) 家族，特別是在 PPAR-[alpha]及 PPAR-[gamma],而 fibrates 類藥物在與 statins 類藥物合併使用時可使交互作用的危險性增加，因為 PPAR 家族已知能影響 CYP2,3,4 的調控及功能。Fibrate 類與 statin 類合併使用在混合型高血脂的病患，有助於降低LDL及非 HDL 的數值，但合併使用時必須特別

小心。以下一些建議將有助於減小肌肉毒性的危險性：

1. 如果須要加入降三酸甘油酯藥物時，儘可能選用菸鹼酸類，其肌肉毒性的危險性較低；若要使用 fibrates 類時，fenofibrate 則優於 gemfibrozil，因其肌肉毒性的危險性較低。
2. Statin 類與 fibrates 類合併時，應使用最低的有效劑量。
3. fibrates 類在早上服用，而 Statin 類在晚上服用(此建議是基於理論考量，並未有證據支持可降低肌肉毒性的危險性)。
4. 避免再加入其他會干擾 statin 代謝的藥物。
5. 教導病患去了解並報告肌肉毒性的相關症狀，如肌肉虛弱、疼痛等。
6. 如果有肌肉毒性症狀，且 CK 值超過正常值上限的十倍時，應停止治療。

在一個 Statins 與藥品交互作用試驗中，追蹤了 2742 個長期使用 Statin 的病人，有 190 (6.9%)個病人發生了嚴重的藥物交互作用，其中與 Fibrates/Nicotinic acid 發生機率為 9.5%與 CYP3A4 inhibitors 發生機率為 70.5%與 Digoxin 發生機率為 22.6%、與 Cyclosporine 發生機率為 1.6%，以 CYP 3A4 抑制劑是最容易與 Statins 發生交互作用。

表二 Cytochrome P450 Isoenzyme 促進劑及抑制劑

CYP Substrates (Statins)	Inducers	Inhibitors
CYP3A4 Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Phenytoin, phenobarbital, barbiturates, rifampin, dexamethasone, cyclophosphamide, carbamazepine, troglitazone, omeprazole	Ketoconazole, itraconazole, fluconazole, erythromycin, clarithromycin, tricyclic antidepressants, nefazodone, venlafaxine, fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, cyclosporine A, tacrolimus, mibefradil, diltiazem, verapamil, protease inhibitors, midazolam, corticosteroids, grapefruit juice, tamoxifen, amiodarone
CYP2C9 Fluvastatin, rosuvastatin (2C19-minor)	Rifampin, phenobarbital, phenytoin, troglitazone	Ketoconazole, fluconazole, sulfaphenazole

Circulation 2004; 109[suppl III]: III50-57

臨床醫師給予病人處方statin這類藥物時，藥師必須謹慎的檢視病人服用的所有藥物，當病患同時併用多種藥物時，可選用較少交互作用的 Pravastatin (Mevalotin[®])，避免可能發生的藥物交互作用。若以降低LDL的目標值大於 35%，則選用降低 LDL 較強效的 Simvastatin (Zocor[®])、Atorvastatin (Lipitor[®]) 或 Rosuvastatin (Crestor[®])。若是病患腎功能異常，可選擇 Fluvasatin (Lescol[®]) 或 Atorvastatin (Lipitor[®])。藥師應適時給予適當的建議，提供病患全方位的健康照護。

參考文獻：

- 1.Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf.* 2005;28(3):263-75.
- 2.*Circulation* 2004; 109[suppl III]: III50-57
- 3.預防及治療高血脂症的新趨勢，*藥學雜誌* 71 期頁 50-61。
4. Statins 之肝臟與肌肉毒性 (R.: *Am J Med.* 2001;111:390-400)
- 5.藥劑部用藥安全電子報第二十六期週刊(93 年 12 月 3 日)By Alycia Y. Lin, Pharm.D.
6. Sinzinger, Helmut Wolfram, Roswitha . Peskar, Bernhard A. Muscular Side Effects of Statins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2002;40,163
- 7.Straus, Sharon E. MD. Majumdar, Sumit R. MD. McAlister, Finlay A. MD. New Evidence for Stroke Prevention: Scientific Review. *JAMA.* 2002;288,1388
8. Sinzinger, H. Wolfram, R. Peskar, BA. Muscular Side Effects of Statins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2002;40,163
- 9.Evans, Marc; Rees, Alan. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol,* 2002;13 ,415
- 10.Kastrup EK et al, eds. *Drug Facts and Circulation* 2004; 109[suppl III]: III50-57 Comparisons. 55th ed. St. Louis, MO : Facts and Comparisons. 2001 : 548.
11. HMG-CoA 還原.抑制劑引起的肌病變，唐正乾。

專題- 漫談肝硬化

潘美如 藥師

「肝若不好，人生是黑白的」這句話是電視廣告上有名的一句話，慢性肝炎病人生活上不僅有許多病痛，對病患的家人也增加許多負擔，肝功能持續的惡化，肝病三部曲「肝炎」→「肝硬化」→「肝癌」更成了患者心中惡夢，但在醫學持續發展的今天，了解肝病好發原因、新的早期診斷方法、更好的藥物治療，都為慢性肝炎的病人帶了新的希望。

「肝硬化」是慢性肝病病人，其肝臟組織纖維化和結節的不可逆過程，使肝臟功能漸漸減退。

■ 病 因

1. 病毒性肝炎 (B 型肝炎及 C 型肝炎) — 是在台灣肝硬化常見的病因，但在疫苗發明後，已經在流行病學上發揮成效，年輕的一代普遍實打 B 型肝炎疫苗，減少了 B 型肝炎母體垂直感染的機率，降低 B 型肝炎帶原者的人口，而 B 及 C 型肝炎目前也有許多抗病毒的治療藥物發現，只要病患願意積極治療配合，肝功能有機會恢復健康。
2. 酒精性肝炎 — 也常威脅酗酒的人，早點戒酒可能這型病人最好治療方法。
3. 化學藥物引起之肝炎 — 藥能治病也能致病，如 acetaminophen、MTX... 等，許多藥物都會造成肝臟嚴重受損，尤其國人常喜歡隨便亂服藥或買來路不明的藥品，服用後造成肝臟受損十分得不償失，養成正確服用藥品的習慣，減少不必要的接觸這些藥物，才能使肝功能恢復好的功能。
4. 寄生蟲感染 — 也是造成肝功能受損原因，好在現在檢驗及治療能很快的讓病人恢復健康。
5. 新陳代謝的疾病 — 如 Wilson's disease、hemochromatosis、cystic-fibrosis.. 等，許多先天疾病目前並無法預防及完全治療，但早期發現早點控制，也可讓病患減緩肝功能惡化。
6. 其他 — 如自體免疫疾病造成肝功能損害、膽道阻塞... 等，許多疾病也會影響肝在功能，不同的病因在診斷與治療上對肝病病人是十分重要的。

■ 診 斷

1. ALT 及 AST — 二者上升表示肝細胞有受損，正在發炎，但並不能診斷是否是肝硬化。
2. ALP (Serum Alkaline Phosphatase Test) — 上升時主要是膽道阻塞性問題，造成肝功能不好。
3. γ -GT (Gamma-glutamyl Transpeptidase Test) — 主要在肝、脾及腎製造，上升時可能這些器官受損，酗酒者 12-24 小時會上升很大。
4. PTT (Prothrombin Time Test) — 血液凝集與肝臟中製造的 vit K 及凝血因子 II、VII、IX、X 有關，肝功能不好這些蛋白質合成不好，凝血時間會延長。
5. D-bil; T-bil (Serum Bilirubin Test) — 膽紅素是老舊的紅血球分解成的，一開始是非結合型膽紅素，在肝臟中形成結合型膽紅素 (D-bil) 成為膽汁成分，在十二指腸作為消化液，肝功能不佳者無法合成結合型膽紅素，非結合型膽紅素會上升，反之，膽結石患者可能膽阻塞則結合型膽紅素會上升，膽紅素流入血液中往往會造成病人嚴重黃疸表現。
6. albumin, globulin — 二者在肝中合成，肝功能不好 A/G 降低。
7. AFP (Alpha-fetoprotein Test) — AFP 的檢查可早期發現肝癌。
8. 其他 — 影像學 (超音波、電腦斷層攝影、血管 X 光顯影術、核磁共振...) 及切片檢查，可以看到肝臟正不正常，有沒有硬化或癌化，每一種診斷都有其相輔相成的重要性。

■ 臨床症狀

肝功能不好的病人，循環及荷爾蒙代謝不佳時，身體上會有許多臨床表現，包括：眼睛及皮膚上黃疸、腮腺腫

大、胸頸部有蜘蛛痣、男性女乳症、手掌紅斑、觸診肝臟變小且表面結節、脾臟腫大、男性睪丸萎縮、腹部靜脈曲張、下肢水腫、營養不良…。這些症狀可幫助醫師更快判別病因，也讓人可以自覺得發現自己身體上有那些不適，而能早些就醫、早些治療。

■ 肝硬化嚴重度分級

Criteria for Child-Pugh classification

Group designation ^a	1	2	3
Encephalopathy	Nil	Slight	Moderate-severe
Ascites	Nil	Slight	Moderate-severe
Bilirubin ^b (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (gm/dL)	≥ 3.5	2.8-3.4	<2.8
Prothrombin (sec)	≤ 14	15-17	≥ 18

a: A=5-7 肝功能正常； B=>7-10； C=>10-15
存活不到半年

b: 對 primary biliary cirrhosis 病人, bilirubin 之給分標準要調整: 1=<4mg/dL, 2=4-10mg/dL, 3=>10mg/dL

■ 治療

肝硬化的治療主要是要緩解症狀、延緩惡化及預防併發症的發生，所以，病人要攝取足夠營養、多休息、定期追蹤檢查、避免使用會造成肝腎毒性之藥物及食物…，減少肝細胞受損，並增加修復功能，病毒引起的肝炎，可請教醫師以抗病毒藥物治療，B型肝炎常使用的藥物有 Lamivudine (Zeffix)、Adefovir dipivoxil (Hepsera)、Interferon，C型肝炎治療藥物有 Interferon 及 ribavirin，新的長效型干擾素也可減少病人使用時的不適，其他症狀緩解也可使用一些藥物幫助病人，使病人可以有正常的生活。

■ 併發症

食道靜脈曲張 (食道靜脈瘤) — 肝臟的實質被破壞，造成營養肝臟的血管門靜脈壓升高，而產生側枝循環，食道靜脈曲張為其中之一症狀。惡化時易造成腸胃道出血。

腹水 — 肝臟硬化造成門脈壓升高，導致全身的動脈血管擴張，而使得體內血

流的循環動力增加，進而促使血管擴張因子的釋出，有效的降低動脈的血流量，進而活化 renin-angiotensin aldosterone system 造成鈉水滯留，最後成腹水。

原發性細菌腹膜炎 — 1. 肝功能受損時，血液不經正常循環路線，細菌逃過 Kuppfer 細胞的吞噬造成感染，2. 門脈壓升高，腸粘膜受損，導致細菌進入血液中造成菌血症，再感染腹腔，3. 其他部位感染，經血循感染腹腔。病原菌通常為好氣性革蘭氏陰性桿菌，如 E.coli, Klebsiella pneumoniae 及 proteus spp.。

肝昏迷 (肝性腦病變) — 肝臟細胞壞死或受損，無法代謝蛋白質產物 - 氨 (Ammonia) 從腸胃道排出，氨聚積體內引起腦部病變，嚴重時會昏迷。

Stage	Mental Status	Asterixis	EEG
I	Euphoria or depression, mild confusion, slurred speech, disordered sleep	+/-	Triphasic waves
II	Lethargy, moderate confusion	+	Triphasic waves
III	Marked confusion, incoherent speech, sleeping but arousable	+	Triphasic waves
IV	Coma; initially responsive to noxious stimuli, later unresponsive	-	Delta activity

■ 參考資料 —

- Gastroenterology and liver disease — Richard J. Aspinall, Simon D. Taylor-Robinson 藝軒
- 肝炎的預防治療 - 陳振陽, 高嘉宏 正中書局
肝炎 - 野村喜重郎 世茂

藥劑部花絮

96.03.01-96.05.31

- ◇ 文定之喜---蕭鈞百、游美吟。
- ◇ 新婚誌喜---陳靜怡、蕭鈞百、游美吟。
- ◇ 公佈 95 年度 3-5 月份本院員工服務暨教育點數活動一覽表，請同仁選擇適合自己的時段，並把握機會，適時的完成所需點數。機會會不定期公佈於佈告欄。
- ◇ 6 月 30 日止結束上半年的活動：請於時間內完成員工服務點數 4 點和教育點數 3。

■【醫務部持續教育】教育點數：0.5 點。

- A、講題：椎間盤突出，由本院魏銘政醫師主講。
時間：03 月 01 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
- B、講題：敗血症治療新展望，由本院吳昆明醫師主講。
時間：03 月 15 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
- C、講題：快速插管，由本院梁偉成副主任主講。
時間：04 月 19 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。
- D、講題：人類乳突狀病毒，原位癌、子宮頸癌及人類乳突狀病毒現今疫苗的進步由本院周家弘醫師主講。
時間：05 月 03 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。
- E、講題：抗生素的應用在腸胃道感染的角色，由本院劉芳青醫師主講。
時間：05 月 17 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。

■【共通性教育訓練課程】教育點數：0.5 點。

1. 講題：資訊安全，由資訊室同仁主講。(必修課與 5/16 二擇一)
時間：03 月 06 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
2. 講題：多重抗藥菌種的挑戰，由吳杰亮主任主講。
時間：03 月 08 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
3. 講題：外訓口頭報告(三)，由本院外訓人員報告。
時間：03 月 28 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。
4. 講題：電子資料庫的使用方法，由金珊資訊有限公司工程師主講。
時間：04 月 12 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
5. 講題：外訓口頭報告(四)，由本院外訓人員報告。
時間：04 月 25 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。
6. 講題：資訊安全，由資訊室同仁主講。(必修課與 3/06 二擇一)
時間：05 月 16 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
7. 講題：外訓口頭報告(五)，由本院外訓人員報告。
時間：05 月 23 日 12：30-13：30 於十樓教學教室舉辦。

■【風險管理通識課程】教育點數：0.5 點。(每年必修 1 點)

講題：改善溝通以防範醫療不良事件，由本院 葉宏軒主任主講。
時間：04 月 24 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。

■【特別講座】教育點數：0.5 點。請同仁踴躍參加，組長以上同仁必修。

96 年醫療事故風險管理訓練課程第一場次
時間：03/24(六) 08:20~12:40
地點：十樓泉生大講堂