

病例用藥評估精選

周月卿 主編



九州圖書文物有限公司

院長序

隨著時代進步，現今醫療強調「以病人為中心」及「跨領域團隊合作照護」，而藥師的角色與功能亦隨之變得更加多元化，早期主要為製藥及調劑處方，演變至今則增加為以病人為中心的「藥物治療管理 (medication therapy management, MTM)」者，需提供各式臨床藥事服務，包括與醫師共同照顧病人、評估處方合理性、提供醫療人員或民眾用藥諮詢、提供病人專業用藥指導等，講求個人化、全方位且持續性的用藥照顧，以確保病人用藥療效與安全，避免不合理處方（藥品選用不當、劑量不當等）、藥品不良反應、服藥順從性不佳等用藥相關問題 (drug related problem, DRP)。

藥學部同仁們在周月卿部主任的帶領下，一直不遺餘力地推動各項臨床藥事服務，近年來臨床藥師積極加入各醫療團隊，希望提升病人用藥療效與安全，「病例用藥評估精選」一書的出版就是他們努力的具體成果之一。此書由眾多臨床藥師通力合作完成，每篇都是作者們在各專科領域服務時所經歷的真實病例，深入探討後編寫彙整而成，實為珍貴臨床經驗之心血結晶，是國內首見從藥師觀點探討病人合理用藥的書籍。希望此書的出版，可供執業中的醫療人員在臨床上遭遇類似情形時之參考依據，對於有志從事臨床服務的藥學生們亦能有所助益。

臺北榮民總醫院 院長

張德明

2017年1月

副院長序

在這個知識爆炸的時代，除了要不斷努力汲取新知充實自己，透過不同專業的團隊合作，以得到事半功倍之成效，是必然的趨勢，醫療服務亦是如此。完整的團隊合作對於高風險、高複雜性的醫療相當重要，而藥師在醫療團隊中扮演重要角色，除了調劑藥物與藥品諮詢，也要為病人的「用藥療效與安全」把關。近年來，藥學界一直大力推動臨床藥學，希望藥師走出藥局，積極加入醫療團隊，發揮藥學專業，協助醫療人員共同為照護病人與提升醫療品質努力。

本院藥學部多年來一直積極培育臨床藥師，努力推動臨床藥事服務，臨床藥師們早已走入病房與醫療團隊合作，評估病人整體用藥、提供用藥建議與諮詢、給予病人用藥指導、監測藥物血中濃度與不良反應等，如今他們將多年累積的專業經驗集結成「病例用藥評估精選」一書，希望將寶貴的經驗與大家分享並繼續傳承。此書由周月卿部主任與臨床藥師們共同完成，不同於一般制式教科書，而是導入真實案例，評估病人用藥合理性、討論藥品不良反應之臨床處置等，極具教育及參考應用價值。欣聞此書出版，特作此序以表祝賀之意。

臺北榮民總醫院 副院長

李發耀

2017年1月

主編序

在優質醫療之核心價值中，「病人安全」越來越受到重視，其中「用藥安全」是最重要的一環。本人擔任臺北榮總藥學部主任職務，不斷致力於推動各項強化病人用藥安全之措施，且深刻體認到惟有強化藥師之臨床專業能力，才能達成病人及醫療人員對臨床藥事服務的高標準要求，故將「培育優秀臨床藥師」視為重要發展目標之一。本院推動臨床藥事服務已二十餘年，近六年來在院方大力支持與全體藥師努力之下蓬勃發展，我們組成了完整的臨床藥師團隊，目前約 40 名專職臨床藥師，提供優質藥事服務，包括執行住院病人查房、門診跟診服務、參與各科部之病例討論會、依據實證提供即時用藥諮詢等，積極加入醫療團隊，以確保處方合理性並防止用藥疏失。此外，並開創臨床藥師門診、用藥評估會診制度、線上即時處方判讀、進階用藥指導服務等，希望能精益求精、提供更多元化與更專業的藥事服務，確保用藥療效與安全。

無論是藥學養成教育或畢業後的專業在職教育，臨床經驗的傳承是極為重要的一環。「病例用藥評估精選」一書發行的主要目的在提供讀者透過實際病例，使治療經驗得以傳承，供藥師執行臨床業務精進能力之參考，亦可提供藥學生補強臨床經驗。本書由臺北榮總臨床藥師共同編寫而成，集結了 65 個臨床案例，內容分為兩個部份，第一部份是「用藥合理性之病例探討」，共 44 篇案例，包括呼吸系統、心血管系統、內分泌系統等疾病，文中介紹疾病治療趨勢，評估病例用藥是否適當或合於治療準則；第二部份為「藥物不良反應之案例探討」，共 21 篇案例，闡述藥品造成不良反應之機率、機轉、預防及臨床處置。由於醫學發展日

新月異，治療疾病的觀念與臨床用藥準則必然不斷更新，且病人之病情嚴重度及共病症可能存有差異，因此提醒讀者，本書案例探討所提供之治療建議請作為原則性參考，在醫療實務上仍需依個別病人之病情審慎判斷、活化應用。

本書得以順利出版，要特別感謝張院長德明、李副院長發耀及各級長官的鼎力支持，還有藥學部同仁的齊心努力，未來我們會朝提供「最優質的藥事服務」繼續努力！

臺北榮民總醫院 藥學部主任

周月卿

2017年1月

編著人員

- 主 編** 周月卿 臺北榮民總醫院藥學部 部主任
國立陽明大學藥理學研究所 博士
國立陽明大學 副教授
臺北醫學大學 副教授
- 副主編** 張豫立 臺北榮民總醫院藥學部 臨床藥學科主任
國立陽明大學藥理學研究所 博士
國立陽明大學 助理教授
- 何沁沁 臺北榮民總醫院藥學部 製劑科主任
臺北醫學大學 講師
- 王斯郁 調劑科主任
教育部 部定講師
- 執行編輯** 李婉詩 臺北榮民總醫院藥學部 總藥師
教育部 部定講師
- 作者群** 王怡凱、王苾如、王斯郁、朱佩欣、何沁沁
吳建興、余聲隆、李婉詩、李苑甄、李珮甄
林欣怡、周月卿、周千澄、姚舒婷、張豫立
許家禎、陳奇良、陳宜芝、陳靖文、湯珍珍
曾斐鈺、傅筱淳、黃瑩瑀、鄒嘉玲、楊曉寧
楊晴翔、溫雅如、蔡涵怡、趙凡琇、趙俊植
鄭淑妃、劉俐婷、盧志嘉
(依姓氏筆劃為序)



目 錄

院長序	I
副院長序	III
主編序	V
編著人員	VII

Part I 用藥合理性之病例探討

1	呼吸系統疾病	1
	01 慢性阻塞性肺病之病例用藥探討	2
	02 妊娠合併氣喘急性惡化之病例用藥探討	12
	03 呼吸刺激劑用於慢性阻塞性肺病之病例探討	20
2	心血管系統疾病	25
	04 ACEIs 應用於心衰竭之劑量探討	26
	05 β -Blockers 用於心衰竭之病例探討	32
3	內分泌系統疾病	41
	06 甲狀腺風暴之病例用藥探討	42
	07 Diazoxide 在胰島母細胞增生之應用	49
	08 Sitagliptin 用於第二型糖尿病之病例探討	58
4	肝膽胃腸系統疾病	65
	09 非酒精性脂性肝炎之病例用藥探討	66



- 10 慢性 C 型肝炎之病例用藥探討 72
11 部份胃切除病人鐵劑補充之病例探討 83

5 免疫系統疾病 91

- 12 狼瘡腎炎之病例用藥探討 92
13 生物製劑用於類風濕性關節炎之病例探討 100

6 神經系統疾病 109

- 14 抗癲癇藥品是否增加精神異常之探討 110
15 創傷性腦損傷預防性投予抗癲癇藥品之合理性探討 117

7 癌 症 125

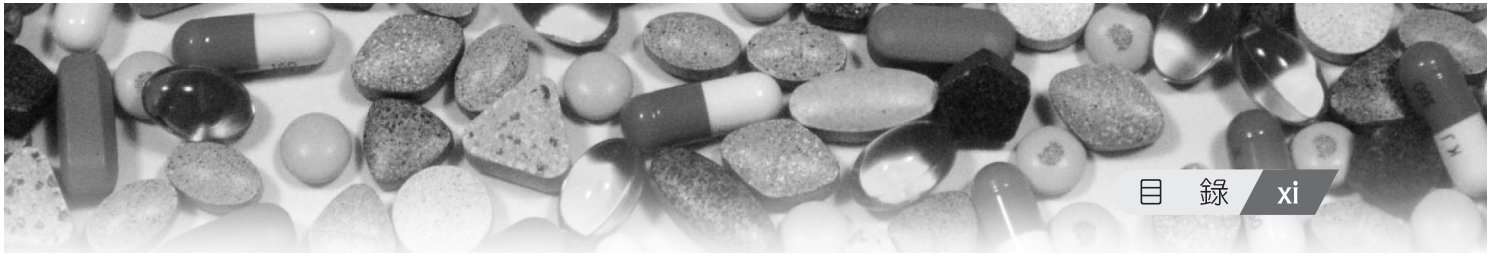
- 16 卵巢癌之病例用藥探討 126
17 轉移性大腸癌之病例用藥探討 133
18 乳癌病人更年期症狀之病例用藥探討 140
19 進展性非小細胞肺癌之病例用藥探討 148
20 Pemetrexed 用於惡性肋膜間質細胞瘤之病例探討 159

8 感染相關疾病 167

- 21 疥瘡之病例用藥探討 168
22 細菌性腦膜炎之病例用藥探討 176
23 住院嚴重腹瀉之病例用藥探討 182
24 加護病房念珠菌感染之病例用藥探討 189

9 器官移植 201

- 25 腎臟移植後糖尿病之病例用藥探討 202
26 心臟移植後血管病變之病例用藥探討 209
27 移植後淋巴增生性疾病之病例用藥探討 219



- 28 Statins 治療心臟移植術後引起血脂異常之病例探討227
29 腎臟移植後伺機感染肺結核之病例用藥探討236

10 精神疾病 243

- 30 猝睡症之病例用藥探討244
31 難治型重鬱症之病例用藥探討251
32 雙極性精神疾患之病例用藥探討261
33 Tamoxifen 用於雙極性精神疾患之病例探討269
34 孕婦使用安眠與抗憂鬱劑之安全性探討275

11 其 他 283

- 35 安胎之病例用藥探討284
36 川崎氏症之病例用藥探討292
37 威爾森氏症之病例用藥探討300
38 急性間歇性紫質症之病例用藥探討307
39 原發性血小板過多症之病例用藥探討319
40 男性骨質疏鬆症之病例用藥探討330
41 肉毒桿菌素用於慢性每日頭痛之病例探討335
42 Spironolactone 用於瘰癧之病例探討345
43 維生素 D 缺乏引起低血鈣之用藥探討352
44 Ketamine 引起膀胱炎之病例用藥探討361

Part II 藥物不良反應之案例探討

12 藥物不良反應 369

- 45 疑似 Allopurinol 引起史蒂文生氏－強生症候群371
46 疑似 Alprazolam 與 Flunarizine 引起頭痛377
47 疑似 Amiodarone 引起甲狀腺功能低下386
48 疑似 Amiodarone 與 Diltiazem 引起帕金森氏症394



49 疑似 Atorvastatin 引起肝炎與肌炎	400
50 疑似 Bevacizumab 引起胃腸道穿孔	408
51 疑似 Carbimazole 引起顆粒性白血球缺乏症	414
52 疑似 Cefoperazone 引起史蒂文生氏－強生症候群	420
53 疑似 Clozapine 引起糖尿病酮酸中毒	426
54 疑似 Clozapine 引起唾液分泌過多	433
55 疑似 Dopamine 致效劑引起強迫行為	441
56 疑似 Heparin 引起第二型血小板減少	448
57 疑似 Hydroxychloroquine 引起毒性表皮壞死症	457
58 疑似 Insulin 引起水腫	462
59 疑似 Levodopa 引起舞蹈症	468
60 疑似 Lansoprazole 引起頭痛	475
61 疑似 NSAIDs 引起類過敏反應	483
62 疑似 Oxcarbazepine 引起抗利尿激素不適當分泌症候群	489
63 疑似 Oxcarbazepine 引起史蒂文生氏－強生症候群	495
64 疑似 Sirolimus 引起口腔潰瘍	502
65 疑似標靶藥物 Sunitinib 造成高血壓	510
臺北榮總常用頻次與途徑對照表	517
臺北榮總常用檢驗數據參考值	521
索引	525
INDEX	531

28 Statins 治療心臟移植術後引起 血脂異常之病例探討

摘要

心臟移植術後約有 60-83% 的病人可能發生血脂異常 (dyslipidemia)，造成許多併發症及增加死亡率。造成移植術後發生高血脂的可能原因包括免疫抑制劑的使用、身體質量指數 (body mass index, BMI) 大於 25 kg/m² 或病人移植前曾患有冠狀動脈疾病等。心臟移植手術後對於高血脂的控制非常重要，不僅可預防動脈粥狀硬化的發生，也能預防移植後血管病變的進展。心臟移植術後併發高血脂之治療方式包括生活型態調整、免疫抑制劑的種類或劑量之調整，或使用降血脂藥物控制。Statins 類藥物被認為可治療心臟移植術後高血脂症，其中尤以 pravastatin 為首選，可有效治療高血脂、降低心血管病變，修復內皮細胞功能、降低排斥發生率及死亡率。本文之病人於心臟移植術後發生高血脂，經 pravastatin 等適當之治療，血脂均達到控制目標。

關鍵字：血脂異常 (dyslipidemia)、心臟移植 (heart transplantation, or cardiac transplantation)、免疫抑制劑 (immunosuppressants)、Statins

病例簡介

T 先生，60 歲，身高 171 公分，體重 64 公斤。8 月突然感到呼吸困難、胸悶及胸痛等不適，經檢查為原發性擴張性心肌病變，因而引發了心臟衰竭，T 先生遂於 9 月進行心臟移植手術。術後恢復狀況良好，以 tacrolimus (Prograf®)、mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) 及類固醇為免疫調節劑 (如表 1)，預防發生

排斥反應。T 先生術前血中總膽固醇 (total cholesterol, TC) 172 mg/dl，低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 119 mg/dl，三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 83 mg/dl；同年 12 月門診追蹤發現血脂有升高的趨勢，TC 258 mg/dl，LDL 171 mg/dl，TG 262 mg/dl，均超過標準值。醫師囑咐 T 先生要調整生活型態，包括節制飲食及持續的運動，並開立 pravastatin (Mevalotin®) 20 mg 每日晚上使用。翌年 1 月再追蹤血脂濃度，測得 TC 222 mg/dl，LDL 150 mg/dl，TG 155 mg/dl，已有改善。隔年 4 月測得 TC 192 mg/dl，LDL 124 mg/dl，TG 135 mg/dl，LDL 還未降至理想值小於 100 mg/dl，因此將 pravastatin 劑量增至每日 40 mg 後，5 月份測得 TC 157 mg/dl，LDL 93 mg/dl，TG 149 mg/dl，達到控制目標。

表 1 病人用藥紀錄與相關檢驗數值

藥名／含量／劑量／頻次	月份 途徑	10	11	12	1	2	3	4	5	6
Tacrolimus cap 1 mg 2# q12h	PO		1#				1#			
Tacrolimus cap 0.5 mg 1# q12h	PO			qn	q12h					
Prednisolone tab 5 mg 2# qd	PO				1.5#					1#
MMF cap 250 mg 4# q12h	PO		5#							4#
Valganciclovir tab 450 mg 1# qd	PO									
TMP/SMZ tab 400 mg 1# tiw	PO									
Clopidogrel tab 75 mg 1# qd	PO									
Pravastatin tab 40 mg 0.5# qn	PO								1#	
Diltiazem tab 30 mg 1# tid	PO							90 mg bid		qd
Magnesium oxide tab 250 mg 1# qid	PO									
Lorazepam tab 0.5 mg 1# qnprn	PO									
Cr (0.7-1.5 mg/dl)		0.86	0.87	0.95	0.84	1.00	1.15	1.01	1.06	1.09
BUN (7-20 mg/dl)		17	18	16	16	14	15	19	17	16
Tacrolimus trough level (5-20 ng/ml)		13.4	21.9	13.7	7.4	4.7	8.0	8.0	6.8	10.1
Cholesterol (125-240 mg/dl)		171	212	258	222	232	174	192	157	155
Low density lipoprotein (<160 mg/dl)		125	130	171	150	163	105	124	93	92
Triglyceride (20-200 mg/dl)		140	206	262	155	216	166	135	149	181

MMF: mycophenolate mofetil

TMP/SME: trimethoprim/sulfamethoxazole

用藥評估與討論

一、移植術後之高血脂症

心臟移植術後約有 60-83% 的病人可能發生血脂異常的情形，進而造成許多併發症及死亡率的增加。¹ 血脂異常主因為 LDL 和 / 或 TG 的升高，有研究觀察心臟移植術後病人之血脂變化，發現 TC 從 168 mg/dl 增加至 234 mg/dl，LDL 從 111 mg/dl 增加至 148 mg/dl，TG 從 107 mg/dl 增加至 195 mg/dl，顯示術後血脂與術前相較均有增加。² 這些術後病人有部份是因為術前就曾有高血脂的病史，導致心血管的病變，最終心衰竭而需進行心臟移植維持生命，因此術後仍有可能發生血脂的異常；但有些病人是因為擴大型或缺血型心肌病變而導致心衰竭，必須進行心臟移植手術以維持生命，原本並沒有血脂異常的問題，但在移植術後也發生血脂異常的情形。可能造成移植術後發生高血脂的原因包括免疫抑制劑的使用，如類固醇、cyclosporine、mycophenolate mofetil (MMF) 及 sirolimus 皆可能造成血脂升高；另外身體質量指數 (body mass index, BMI) 大於 25 kg/m² 或移植前曾患有冠狀動脈疾病者，也較容易發生血脂異常的情形。¹ 本病例 T 先生過去並無高血脂之病史，但在移植術後發現血脂不斷升高，經生活型態調整後仍無法有效改善，因而判斷免疫抑制劑可能是造成血脂上升的主因。

二、藥物引起移植後高血脂症

Corticosteroid 被認為是造成移植術後病人發生高血脂的主因，主要的機轉是增加 hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) 活性，並增加游離脂肪酸及極低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 的合成，此外，也抑制 lipoprotein lipase 的活性。² Hricik 等人的研究結果指出，停用類固醇後約可降低血中膽固醇 17%，³ Lake 等人的研究結果也認為停用類固醇的確可降低血中膽固醇。⁴ Renlund 等人在 117 位心臟移植術後病人中也發現，血脂肪在沒有使用類固醇組比使用類固醇組低了 21-26%。⁵ 本病例 T 先生在移植後初期使用高劑量的類固醇預防急性排斥的發生，的確造成血脂肪上升，於 12 月門診追蹤發現，TC 為 258 mg/dl，LDL 為 171 mg/dl，TG 為 262 mg/dl，均超過標準值。

Cyclosporine 也被認為會導致血脂的增加。Kasiske 等人的研究指出，在同時使用 azathioprine 與類固醇的情況下，併用 cyclosporine 會增加 TC 30-36 mg/dl，且

具劑量正相關性。⁶機轉可能是 cyclosporine 抑制了 cholesterol-21-hydroxylase，⁷影響膽酸的形成，造成膽固醇的增加，並與 LDL 接受器結合，降低從血液中吸收 LDL 的能力。除此之外，cyclosporine 也抑制了 lipoprotein lipase 的活性，使 TG 及 VLDL 濃度升高。⁸同屬 calcineurin inhibitors 的 tacrolimus 也可能造成血脂上升，不過影響程度較小。Akhlaghi 等人的回溯性研究指出，在 194 位心臟移植術後患者中將原本的 cyclosporine 換成 tacrolimus 後，TC 及 LDL 降低，高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 則呈現上升的趨勢。⁹MMF 也可能造成高血脂的發生，約有 41% 的心臟移植術後病人使用 MMF 發生了高血脂的情形，不過這些病人還併用了其他免疫抑制劑，無法單純評估 MMF 對血脂的影響。本病例 T 先生除了類固醇外，也併用 tacrolimus 及 MMF 預防排斥，皆可能升高血脂肪的濃度。

心臟移植手術術後對於血脂的控制是非常重要的，不僅預防動脈粥狀硬化的發生，也預防移植後血管病變的進展。對於移植術後併發高血脂之病人，治療方式包括了生活型態調整、免疫抑制劑的種類或劑量之調整，或使用降血脂藥物控制。本病例 T 先生在初期診斷出有血脂異常時，先以生活型態調整控制，但效果有限，而後開始併用 statins 類藥物治療，得到良好的療效。

三、Statins 用於移植後高血脂症之療效

Statins 類藥物目前被認為可治療心臟移植術後產生之高血脂症，並可降低血管病變之發生率，修復內皮細胞，降低排斥發生率及死亡率。^{10,11}目前 FDA 共核准六種 statins，分別為 atorvastatin (Lipitor[®])、fluvastatin (Lescol[®])、lovastatin (Mevacor[®])、pravastatin (Mevalotin[®])、simvastatin (Zocor[®]) 及 rosuvastatin (Crestor[®])。有數篇隨機對照臨床試驗 (randomized controlled trial, RCT) 結果指出，pravastatin 與 simvastatin 除了可降低血脂外，還可以減少排斥及早期心肌梗塞的發生，提高存活率。¹⁰Kobashigawa 等人的臨床試驗結果指出，47 位移植術後的病人，在移植後 1-2 週後開始使用 pravastatin 20 mg，一個月後病人增至 40 mg，與 50 位移植術後病人沒有服用 statins 類藥物做對照比較，結果發現使用 pravastatin 組可以有效的降低 TC (193 ± 36 mg/dl vs 248 ± 49 mg/dl, $p < 0.001$)、減緩冠狀動脈血管狹窄 (0.11 ± 0.09 mm vs 0.23 ± 0.16 mm, $p = 0.002$)、降低排斥的發生 (3 patients vs patients, $p = 0.005$) 及提高存活率 (94% vs 78%, $p = 0.025$)。¹²Pravastatin 在心臟移植術後病人之降血脂是有效且安全的，幾乎沒有發生嚴重藥物不良反應之報告，可能是 pravastatin 與 cyclosporine 間幾乎沒有交互作用所致。¹³至於 simvastatin 的效

果，在 Wenke 等人的臨床試驗結果指出，35 位心臟移植術後病人使用 simvastatin (以血中 LDL = 110-120 mg/dl 為目標值，術後第四天起以每日 5 mg 開始服用，術後 4 週可增至每日 10 mg，術後 6 週可增至每日 20 mg) 及低脂飲食，與 37 位移植術後病人只以低脂飲食控制做對照比較，試驗期間為 4 年，結果發現使用 simvastatin 治療組有較高存活率 (89% vs 70%, $p=0.05$)。由於存活率有顯著提升，4 年後兩組病人均加上 statins 治療高血脂，再經過 4 年後，也就是 8 年的存活率顯示，移植術後初期即開始使用 statins 比 4 年後再開始使用，存活率顯著的較高 (89% vs 60%, $p<0.006$)，並降低血管病變的發生率 (24% vs 55%, $p<0.02$)。¹⁴ Keogh 等人曾比較過心臟移植術後使用 simvastatin 或 pravastatin 之療效，雖然 simvastatin 組對於降低 TC 及 LDL 之成效較顯著，但 pravastatin 組有較高的存活率，且沒有受試者發生橫紋肌溶解的副作用。¹⁵ 不過 Mehra 等人也曾進行類似的臨床試驗，比較結果顯示 simvastatin 有較顯著的降血脂效果，而存活率及排斥發生率在兩組並無差異，且兩組都沒發生橫紋肌溶解的情形。¹⁶

Rosuvastatin 是一個最新的 statin 類藥物，Samman 等人研究發現心臟移植術後病人使用 rosuvastatin 6 週後，有 70% 的病人可將 LDL 降至 100 mg/dl 以下，80% 的病人可將 TC 降至 200 mg/dl 以下，且對於 creatine kinase 及肝指數沒有影響。¹⁹

Atorvastatin 或 fluvastatin 過去用在心臟移植的臨床試驗資料不多，See 等人的研究發現 atorvastatin 可降低 TC 及 LDL 約 20% 及 40%，在移植一年後可減少冠狀動脈血管內皮的增厚，並避免新生或進展性之血管內皮缺損。¹⁷ O'Rourke 等人的研究發現 fluvastatin 可降低 TC 及 LDL 約 17% 及 21%，²³ Ambrosi 等人的研究也顯示 fluvastatin 可快速改善心臟移植病人術後之內皮損傷，但目前臨床試驗資料仍不多。¹⁸

本病例 T 先生在被診斷為高血脂後，先進行生活型態調整控制血脂，但效果不佳，因而決定開始進行藥物治療。醫師選用文獻上證據較佳的 pravastatin，持續觀察 T 先生血脂肪的變化，除了追蹤 pravastatin 的療效，並監測藥物不良反應的發生。

四、Statins 之藥品交互作用

Atorvastatin、lovastatin 及 simvastatin 屬親脂性，較容易穿透肌肉，有較高之肌毒性，故較容易引發肌炎的副作用；且此三個藥物藉由肝臟 CYP (cytochrome P450) 3A4 途徑代謝，當患者併用 calcineurin inhibitors、azole antifungals、macrolides

或 verapamil 等 CYP3A4 之抑制劑時，會抑制代謝，使藥物血中濃度增加，進而增加肌毒性的危險性。

Rosuvastatin 及 fluvastatin 主要乃經由肝臟之 CYP2C9 途徑代謝，理論上不會與 CYP3A4 之抑制劑產生交互作用，但仍有報告指出，rosuvastatin 與 cyclosporine 併用時，亦可能造成 rosuvastatin 之血中濃度升高達 10.6 倍，可能的機轉是由於 cyclosporine 抑制了肝臟中運輸蛋白的功能，使 rosuvastatin 的代謝減少；²⁰ Goldberg 等人的研究發現 fluvastatin 與 cyclosporine 併用時可能造成 fluvastatin 之尖峰濃度上升 1.3 倍，AUC 上升 1.9 倍。²⁶

Pravastatin 則經由肝臟之非 CYP 系統代謝；雖然 pravastatin 經非 CYP450 系統代謝，但併用 calcineurin inhibitors 時仍會輕微的增加 pravastatin 的血中濃度，可能的機轉是由於 cyclosporine 抑制了 pravastatin 於膽汁中的排除。²¹ 有研究發現單用 pravastatin 導致橫紋肌溶解症發生的機率約為每百萬次中有 0.04 次，但併用 cyclosporine 後則可能提高至 8%，因此仍需格外小心。²² 大部份的 statins 會與免疫抑制劑發生交互作用，進而增加不良反應發生之機率，故在心臟移植術後所引起之血脂異常，為了避免可能發生的藥物交互作用，以 pravastatin 為首選；此外，pravastatin 還具有改善血管內皮功能的好處。^{12,13,15} 因此，本病例 T 先生所使用的降血脂藥物為 pravastatin，以減低可能發生的藥物交互作用。T 先生在服用後血脂肪逐漸下降至正常範圍，且沒有發生肌炎或肝功能異常等副作用。

五、心臟移植後 Statins 之建議劑量

Statins 用於心臟移植後高血脂之建議劑量及比較整理於表 2。Pravastatin 在移植術後或肝腎功能不佳之病人，建議從每日 10 mg 開始投予，最大劑量為每日 40 mg，並應同時監測有無副作用的發生。Simvastatin 也被證實可以減少排斥及早期心肌梗塞的發生，提高存活率。Simvastatin 建議的起始劑量為每日 5 mg，最大劑量為每日 10 mg。Rosuvastatin 是目前 statins 類藥品中效價最強的，在移植術後之病人，建議每日劑量不超過 5 mg，以避免併用 calcineurin inhibitors 所導致 rosuvastatin 濃度增加而產生的毒性。²⁵ Atorvastatin 在移植術後之病人，建議起始劑量為每日 10 mg，最大劑量為每日 20 mg。²⁷ Fluvastatin 較少應用於心臟移植之術後病人，O'Rourke 等人臨床試驗結果指出，每日 40 mg 是有效且安全的，目前建議以 20 mg 為起始劑量。²³ Lovastatin 的文獻報告亦不多，有研究指出每日 10-40 mg 即可改善高血脂的情形，目前建議以 10 mg 為起始劑量。²⁴ 當病人使用 statins 後發生

倦怠或肌肉疼痛時，應立即檢測 creatine kinase 及肝功能，以避免發生肌肉病變，甚至是嚴重的橫紋肌溶解症。

本病例 T 先生經生活型態調整後效果不佳，開始使用 pravastatin 治療血脂異常，起始劑量為每晚 20 mg。翌年 1 月的檢驗報告顯示，T 先生的血脂肪有明顯改善，根據 ATP III (Adult Treatment Panel III) Guideline，這類病人希望能將 LDL 控制在 100 mg/dl 以下，以避免可能的血管病變；因此，為了有更好的治療效果，在 2009 年 5 月初將 pravastatin 的劑量增至每日 40 mg。追蹤檢查報告顯示，TC 為 157 mg/dl，LDL 為 93 mg/dl，TG 為 149 mg/dl，其中 LDL 已符合治療目標，顯示治療情況良好。

結 論

心臟移植術後之病人，由於使用免疫抑制劑預防排斥作用的發生，容易造成血脂異常的情形。高血脂可能引發血管狹窄，甚至是冠狀動脈病變，造成血管阻塞而影響心臟正常的生理功能。對於移植術後併發高血脂之病人，治療方式包括了生活型態調整、免疫抑制劑的種類或劑量之調整，或使用降血脂藥物控制。Statins 有效治療心臟移植術後引發之高血脂，其中尤以 pravastatin 為首選，除了可有效治療高血脂外，還可提升術後病人存活率，降低心血管病變的發生，但需注意可能發生的藥物間交互作用或副作用，並適時的調整劑量，以期達到最理想的治療目標。



參考文獻

1. Rudas L, Pflugfelder PW, McKenzie FN, et al. Serial evaluation of lipid profiles and risk factors for development of hyperlipidemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 66:1135-8.
2. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant* 2002; 2:807-18.
3. Hrick DE, Bartucci MR, Mayes JT, et al. The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine-treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1992; 54:868.

4. Lake KD, Reutzel TJ, Pritzker MR, et al. The impact of steroid withdrawal on the development of lipid abnormalities and obesity in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:580.
5. Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG, et al. Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplantation* 1989; 8:214.
6. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, et al. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:700.
7. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63:331-8
8. Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001; 158:417-23.
9. Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, et al. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation* 2002; 73:1258-64.
10. Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, et al. Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *American Heart Journal* 2004; 148:200-10
11. Kwab B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399.
12. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *NEJM* 1995; 333:621.
13. Park JW, Siekmeier R, Merz M, et al. Pharmacokinetics of pravastatin in heart-transplant patients taking cyclosporine A. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40:439-50.
14. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96:1398-402.
15. Keogh AM, Macdonald P, Kaan A, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:529-37.
16. Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1609-14.
17. See VYJ, DeNofrio D, Goldgerg L, et al. Effect of atorvastatin on postcardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 2003; 92:11-5.
18. Ambrosi P, Aillaud MF, Habib G, et al. Fluvastatin decreases soluble thrombomodulin in cardiac transplant recipients. *Thromb Haemost* 2000; 83:46-8.
19. Samman A, Imai C, Straatman L, et al. Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1008-13.
20. Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant

- recipients administered and antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:167-77.
21. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al. Accumulation of lovastatin, but no pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:311-21.
 22. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-90.
 23. O'Rourke B, Barbir M, Mitchell AG, et al. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomized double blind placebo controlled study. *Int J Cardiol* 2004; 94:235-40.
 24. Anguita M, L A-P, Arizon JM, et al. Comparison of the effectiveness of lovastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation between patients with and without pretransplant atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74:776-9.
 25. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. eds. *Drug information handbook*, 17th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2008; 1424-5.
 26. Goldberg R, Roth D. Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 1996; 62:1559-64.
 27. Magnani G, Carinci V, Magelli C, et al. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:710-5.

49 疑似 Atorvastatin 引起肝炎 與肌炎

摘要

Atorvastatin 為一 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitor)，是相當安全且廣受使用的降血脂藥物，除了便秘、脹氣、消化不良及腹痛等副作用外，較引人重視的不良反應為肝毒性 (hepatotoxicity) 及肌肉病變 (myopathy)。單獨使用 atorvastatin 引起肝毒性僅 0.7%，而引起肌肉病變的機率更低為 <0.01%。2003 年 Parra 等人的研究顯示，至今尚無特別危險因子與 statins 肝毒性有關，但與劑量成正相關性。而與肌肉病變相關的危險因子則包括年齡大於 70 歲、身形瘦小、腎功能不全、心臟衰竭及藥物交互作用等。本文案例使用 atorvastatin (Lipitor®) tab 10 mg 1# qn 及 esomeprazole (Nexium®) tab 40 mg 1# qd 一個月後，發生肝炎及肌炎 (ALT 3316 u/l、AST 8536 u/l、CK 4378 u/l)，經停用 atorvastatin 後，ALT、AST、CK 等均恢復正常，藉本例之介紹提供大家瞭解當發生 statins 不良反應之處置與預防之道。

關鍵字：HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitor)、Atorvastatin、肝炎 (hepatitis)、肌炎 (myositis)

案例簡介

A 女士，79 歲，身高 162 公分，體重 51 公斤，有多年高血壓、冠狀動脈疾病及糖尿病史，固定於門診追蹤治療。12 月曾因心肌梗塞 (Killip 分級為第二級) 入院治療，出院時使用藥物為 atorvastatin (Lipitor®，立普妥)、esomeprazole (Nexium®，

耐適恩)、amlodipine (Norvasc[®], 脈優)、isosorbide dinitrate (Isordil[®], 愛速得)、repaglinide (Novonorm[®], 諾合隆)。無抽菸、喝酒習慣, 無藥物或食物過敏紀錄。

隔年2月3日, 因出現發燒合併噁心、嘔吐及寒顫現象, 且肌肉輕微酸痛情形持續數天, 乃收入本院急診治療。當日實驗室檢查發現 ALT 為 3316 u/l、AST 為 8536 u/l、LDH 為 4924 mg/dl、ALKP 為 395 u/l、CK 為 4378 u/l、 γ -GT 為 307 u/l, 另外 Scr 為 1.9 mg/dl, 懷疑可能為 atorvastatin 引起之肝炎 (hepatitis) 及肌炎 (myositis), 立即停用 atorvastatin, 並給予 D5-1/2S inj 1000 ml 治療。2月4日測得 Anti-HA IgM (-)、Anti-HBC IgM (-)、HBS Ag (-)、Anti-HCV EIA test (-); 2月6日測得 CK 為 1138 u/l、CK-MM 為 1079 u/l。

本病例入院時體溫 39.6°C 有發燒現象, 白血球值為 8000/mm³ (參考值 4800-10800/mm³)、CRP 為 0.73 mg/dl (參考值 0-0.5 mg/dl) 稍微偏高, 可能有感染情形, 給予抗生素 Augmentin inj 1200 mg q8h 治療, 2月5日尿液細菌培養為 *E.coli*, 經醫師診斷為泌尿道感染。此外初收入院時暫停使用口服降血糖藥, 改以胰島素控制其高血糖情形, 並由2月8日起先後以 glipizide (Minidiab[®], 滅糖尿) 5 mg 1# bid、repaglinide 1 mg 1# tid、glimepiride (Amaryl[®], 瑪爾胰) 2 mg 2# qd 控制血糖。病人於2月7日時有胸痛情形, 給予 NTG 貼片緩解, EKG 檢查並無特殊異常。住院期間用藥紀錄如表 1。病人在停用 atorvastatin 約 2 週後, ALT 降為 176 u/l、AST 降為 47 u/l, 其他相關檢查數值如表 2, 並在藥物治療後已較穩定, 於 2 月 24 日出院。4 月份 ALT 降為 9 u/l, 肝功能已恢復正常。

用藥評估與討論

一、Atorvastatin 引起肝毒性之發生率及可能機轉

Atorvastatin 為一 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitor, 簡稱 statins), 它可抑制肝細胞的膽固醇合成, 增加肝細胞表面的低密度脂蛋白膽固醇接受器的數目, 及減少肝臟極低密度脂蛋白膽固醇的分泌, 具有優越的降低血中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇的效果, 也具降低三酸甘油酯及提升高密度脂蛋白膽固醇之效果。¹另外也可減少心肌梗塞發生率及冠狀動脈疾病的死亡率。

表 1 住院期間病人用藥紀錄及相關檢驗數值

藥名/含量/劑量/頻次	日期 途徑	1/	6	2/	6	7	8	9	10	11	13	16	23
		5		3									
Atorvastatin tab 10 mg 1# qn	PO												
Esomeprazole tab 40 mg 1# qd	PO												
Carvedilol tab 6.25 mg 1# bid	PO				qd								
Amlodipine tab 5 mg 1# qd	PO												
Isosorbide dinitrate tab 10 mg 1# tid	PO												
Nitroglycerin tap 25 mg qn	TOP												
Nicorandil tab 5 mg 1# tid	PO												
Dipyridamile tab 25 mg 1# tid	PO												
Cilostazol tab 50 mg 1# bid	PO												
Repaglinide tab 1 mg 1# tid	PO												
Glipizide tab 5 mg 1# bid	PO												
Glimepiride tab 2 mg 2# qd	PO												
Insulin Regular inj 12-36 u tid	SC												
Insulin NPH inj 8-12 u qn	SC												
Augmentin® inj 1.2 g q8h	IVA												
D5-1/2S inj 1000 cc qd	IVD					500ml							
Mean arterial pressure (mmHg)				80	93	75	91	82	71	68	91	77	82
Body temperature (°C)				39.6	37.1	36.4	36.5	36.2	36.8	36.3	36.4	36.1	36.5
Pulse rate (beats/min)				79	68	68	72	80	73	80	75	76	72
Respiratory rate (breaths/min)				17	17	20	18	18	19	18	18	18	19

Augmentin®: amoxicillin 1 g + clavulanate 200 g

表 2 實驗室檢驗數值

項目	Cr	ALT	AST	CK	CK-MM	CK-MB	γ-GT	LDH	ALKP
日期	(0.5-1.2 mg/dl)	(0-40 u/l)	(5-45 u/l)	(0-140 u/l)	(5-135 u/l)	(<5 u/l)	(4-51 u/l)	(95-213 u/l)	(10-100 u/l)
12/24	1.2	25	42	220		20	15	301	97
02/03	1.9	3316	8536	4105		123	307	4924	395
02/06				1138	1079		227		303
02/11	1.2	383	141	869			225		262
02/16	1.3	176	47	49			231		207
04/27		9							

Atorvastatin是相當安全且廣受使用的降血脂藥物，除便秘、脹氣、消化不良及腹痛等副作用外，較引人注意的兩個副作用為肝毒性 (hepatotoxicity) 及肌肉病

變 (myopathy)，單獨使用 atorvastatin 引起肝毒性的機率相當低，約有 0.7% 會使 ALT、AST 上升的情形，因副作用須停用的比率低於 0.3%。² 與 statins 相關之肝毒性有 4 種：(1) 急性肝衰竭 (acute liver failure)。(2) 肝炎。(3) 膽汁鬱滯 (cholestasis)。(4) Transaminitis：僅 ALT、AST 上升，無臨床症狀表現。可能機轉為 atorvastatin 抑制肝臟膽固醇合成，造成肝臟細胞膜通透性改變，促使 ALT、AST 等外滲。³ 1998 年及 1990 年 Horsman、MacDonald 等人發表動物研究結果顯示，^{4,5} 高劑量 lovastatin、simvastatin 可能造成兔子及天竺鼠有肝壞死情形，可能原因為 statins 抑制 mevalonate 合成，進而造成肝臟損傷。

本病例在未使用 statin 前之肝功能檢查均正常 (ALT 為 25 u/l、AST 為 42 u/l)，服用 statin 約 1 個月後在 2 月 3 日入院時之肝功能相關指數均偏高 (ALT 為 3316 u/l、AST 為 8536 u/l、LDH 為 4924 mg/dl、ALPK 為 395 u/l)，同時併有噁心、嘔吐等症狀，經排除 A、B、C 型肝炎後，醫師判定為一 atorvastatin 引起肝炎之病例，以目前公認較客觀的藥物不良反應評估工具 Naranjo scale 評分為 7 分，Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) score 評分為 8 分，此例為「可能」之藥物不良反應。

二、Atorvastatin 引起肌肉病變之發生率及可能機轉

根據美國心臟學院 (American college of cardiology)、美國心臟學會 (American heart association) 及美國國家衛生研究院國家心肺及血液組織 (National heart, lung, and blood institute) 的定義，與 statins 相關之肌肉病變有 4 種：(1) 肌肉病變：與 statins 相關的肌肉不適。(2) 肌痛 (myalgia)：肌肉疼痛不適，但 CK 值正常。(3) 肌炎：肌肉疼痛且 CK 值上升。⁶ (4) 橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)：CK 值大於正常值上限 10 倍以上，且排除心肌梗塞。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 1997 年核准上市的 cerivastatin (Baycol®) 即是因為導致數起致死橫紋肌溶解症案例，於 2001 年 8 月宣佈下市。⁷ 引發全球醫療人員對 statins 相關肌肉病變的重視。

單獨使用 atorvastatin 時發生肌肉病變的機率低於 0.01%，² 2003 年 Newman 等人分析 44 個臨床研究結果顯示，⁸ 16495 名使用 atorvastatin 的病人僅 1 位發生 CK 值大於 10 倍正常值上限，181 位有肌肉症狀但 CK 值正常，發生原因至今仍未明瞭，學者推測可能機轉有下列 5 項：(1) 抑制膽固醇前驅物 mevalonate 的合成，使 mevalonate 的代謝物如 farnesol 及 geranylgeraniol 減少，導致肌纖維細胞膜缺損

進而造成肌肉損傷。⁹(2) Statins 會抑制 coenzyme Q₁₀ 及 ubiquinone 的合成，使其無法適時參與細胞能量供給予抗氧化保護作用，進而影響骨骼肌功能。¹⁰(3) Statins 會抑制 farnesyl pyrophosphate 及 geranylgeranyl pyrophosphate 經由 prenylation 活化特定 G 蛋白質（細胞膜上的一種周邊蛋白，參與細胞訊號傳遞作用，以維持肌細胞穩定生長與凋亡）的作用，而造成細胞凋亡 (apoptosis)。^{11,12}(4) 影響氫離子通道傳導，造成肌肉損傷。(5) 影響肌肉功能的酵素如 phosphorylase、phosphofructokinase、carnitine palmitoyl transferase 或 myoadenylate deaminase 等，如果控制酵素的基因異常，可能促使 statins 造成肌肉病變。¹³

本案例在住院前有持續數天肌肉酸痛情形，2月3日入院時之 CK、LDH、ALKP 均偏高，6日測得 CK 為 1138 u/l、CK-MM 為 1079 u/l，且心電圖檢查正常，醫師乃判定可能為一 atorvastatin 引起肌炎之病例，Naranjo scale 評分為 7 分，RUCAM score 評分為 8 分，為「可能」之藥物不良反應。

三、造成 Atorvastatin 藥物不良反應之相關危險因子

(一) Atorvastatin 引起肝炎之危險因子

Atorvastatin 在 1996 年由 FDA 核准上市至今，單獨使用時發生嚴重副作用的機率極低。就肝毒性而言，2003 年 Parra 等人的研究顯示，¹⁴ 無證據顯示年齡、性別、肝疾病及 statins 種類等因素直接與 statins 肝毒性有關；但文獻顯示 statins 劑量愈高發生肝毒性機率愈高，如表 3。^{4,14-16}

表 3 Statins 劑量與 ALT 大於正常值上限 3 倍之發生率^{4,14-16}

藥物	對照組	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin		0.2%	0.2%	0.6%	2.3%
Fluvastatin	0.28%		0.2%	1.5%	2.7%
Lovastatin	0.1%		0.1%	0.9%	2.3%
Pravastatin	1.3%			1.4%	
Rosuvastatin		0%	0%	0.1%	
Simvastatin			0.7%	0.9%	2.1%

(二) Atorvastatin 引起肌炎之危險因子

就肌肉病變而言，目前已知有許多危險因子與 statins 肌肉病變相關，包括年齡大於 70 歲、身形瘦小、腎功能不全、心臟衰竭及藥物交互作用等。Atorvastatin 主要由肝臟酵素 CYP3A4 代謝，亦會經由 uridinediphosphoglucuronyl-transferase (UGT) 1A1 與 1A3、p-glycoprotein、organic anion transporting polypeptide (OATP) 代謝，¹⁷⁻²⁰ 可能藉此與 fibrates、cyclosporine、macrolide 抗生素、azole 類抗黴菌藥、鈣離子通道阻斷劑或其他藥物產生交互作用，進而增加肌肉病變甚至橫紋肌溶解症的危險。2003 年 Sipe 等人的報告指出，²¹ esomeprazole 與 atorvastatin 併用時，esomeprazole 會抑制 p-glycoprotein 而增加 atorvastatin 的吸收及副作用。

本案例為 79 歲、腎功能不全病人，併用 atorvastatin 及 esomeprazole 後發生肝炎及肌炎，atorvastatin 與 esomeprazole 之交互作用可能為肌炎不良反應發生原因之一。

四、Atorvastatin 導致肝炎、肌炎時之臨床處置

當 atorvastatin 造成肝毒性時，應視不同狀況進行處置：(1) ALT、AST 小於正常值上限 3 倍：可考慮降低劑量使用，或繼續使用原劑量，但必須在第 6 及 12 個星期時複檢，如無惡化，則可持續用藥。(2) 當 ALT、AST 大於正常值上限 3 倍：先排除是否為病毒性或自體免疫性肝炎，在 1 星期內複檢，如症狀無改善，考慮降低劑量或停用 statin。停用 statin 後如情況恢復，可考慮以低劑量或不同種類 statin 重新投藥。

Atorvastatin 造成肌肉病變之處置如下：(1) CK 小於正常值上限 3 倍，可續用 atorvastatin，必須在 6 星期內複檢。(2) CK 值介於正常值上限 3-10 倍，如併有肌肉疼痛或虛弱之症狀，應先停用 atorvastatin，並於 7 天內複檢，情況穩定則在 6 星期後複檢，如 CK 恢復正常，可考慮以低劑量或不同 statin 重新給予。(3) CK 大於正常值上限 10 倍，立即停用 atorvastatin，並評估肌肉及腎臟功能。

本案例在剛入院時 ALT 為 3316 u/l、AST 為 8538 u/l、CK 為 4378 u/l 均大於正常值上限 10 倍，懷疑為 atorvastatin 之藥物不良反應，醫師立即停用 atorvastatin，此為合理之處置，患者病情逐漸改善，於 2 月 24 日順利出院。

結 論

單獨使用 atorvastatin 時嚴重副作用的發生率相當低，產生 ALT 或 AST 上升情形僅約 0.7%，肌肉病變的發生率更小於 0.01%。²Atorvastatin 主要由 CYP3A4 代謝，其他代謝途徑則包括 UGT 1A1、UGT 1A3、p-glycoprotein 及 OATP 等，治療過程如併用有交互作用之藥物則會提高不良反應的發生率，宜特別留意。Statins 是目前高膽固醇血症的第一線用藥，建議以低劑量開始使用，並提醒病人如有肌肉疼痛、抽搐、噁心、嘔吐、食慾不振、皮膚或眼睛變黃，異常出血等症狀發生時，應儘速就醫。



參考資料

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-13.
2. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med* 1998; 158: 577-84.
3. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002; 89:1374-80.
4. MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, et al. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62:16J-27J.
5. Horsman Y, Desager JP, Harvengt C. Biochemical changes and morphological alterations of the liver in guinea-pigs after administration of simvastatin. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 336-9.
6. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. American College of Cardiology. American Heart Association. National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002; 33:2337-41.
7. Fuhrmans V. Bayer discloses higher death toll from Baycol. *Wall Street J* January 2002; 21:A10.
8. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92:670-6.
9. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145:91-8.
10. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8931-4.

11. Thompson DD, Clarkson P, Karas RH. Statins-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-90.
12. Macaluso M, Russo G, Cinti C, et al. Ras family genes: an interesting link between cell cycle and cancer. *J Cell Physiol* 2002; 192:125-30.
13. Lofberg M, Jankala H, Paetau A, et al. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurol Scand* 1998; 98:268-75.
14. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis* 2003; 7:415-33.
15. Tolman KG. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000; 85:15E-9E.
16. de Denus S, Spinler SA, Miller K, et al. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24:584-91.
17. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al. Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:265-9.
18. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Ther* 2002; 301:1042-51.
19. Strassburg CP, Kneip S, Topp J, et al. Polymorphic gene regulation and interindividual variation of UDP-glucuronosyltransferase activity in human small intestine. *J Biol Chem* 2000; 275:36164-71.
20. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 1999; 274:37161-8.
21. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 2003; 37:808-11.