

綜論 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (Statins)

唐正乾*,*** 蔡東榮*** 王博仁** 王德予****

新樓醫院 *藥劑科 **神經內科
高雄醫學大學 ***藥學研究所 長榮大學 ****管理學系

摘 要

高脂血症 (hyperlipidemia) 尤其是低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 過高, 為動脈粥樣硬化 (atherosclerosis) 的主要危險因子, 而動脈粥樣硬化在冠心症 (coronary heart disease, CHD) 及其他心血管疾病扮演極重要的角色。高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 濃度、血漿黏稠性、纖維蛋白原 (fibrinogen) 及發炎指數 C-reactive protein (CRP) 都與 CHD 有其相關性。研究顯示, 降低血漿總膽固醇 1%, 冠心症的發生率減少 2%; LDL-C 降低 1%, 冠心症的發生率減少 1~2%; HDL-C 每增加 1mg/dL, 可減少冠心症的死亡率約 3.5%。HMG-CoA 還原酶抑制劑

(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, statins), 可藉由抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞 LDL-受體數量與活性, 有效的降低血漿總膽固醇及 LDL-C 濃度, 對降低冠心症發生率及死亡率有正面的評價。最近的研究也發現 statins 可增加血管內皮細胞的功能, 發炎反應的調節, 癥塊 (plaque) 穩定維持及抑制血小板凝集反應等心血管保護作用。

一般而言, 不論短期或長期服用 statins 都有良好的耐受性與安全性, 但仍有可能發生藥品不良反應- 肝臟機能異常、肌病變 (myopathy) 或致命的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis), 尤其併服一些交互作用藥品, 如 gemfibrozil 等。橫紋肌溶解症肇因膽固醇合成的前驅物 mevalonic acid 合成機轉被阻斷, 導致肌纖維細胞膜的缺損, 肌酸磷酸催化酶 (creatine phosphokinase, CK) 及肌血球素 (myoglobin) 從肌細胞組織釋出。肌細胞膜缺損如持續擴大, 會造成腎臟損傷及腎衰竭, 可能導致不整脈與死亡。由於比其他 statins 高出 21 倍的橫紋肌溶解症發生率, cerivastatin (Baycol R) 於 2001 年 8 月退出市場。

某些特定的因素如, 糖尿病、甲狀腺機能低下、肥胖、腎病變、酗酒及類固醇藥品的使用等都會造成高血脂症。改變飲食習慣與運動為首選治療方針, 若需藥物治療, HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statins) 為療效最佳的降血脂藥物, 對降低冠心症發生率及死亡率有正面的評價。

關鍵詞: 高脂血症 (Hypercholesterolemia)

動脈粥樣硬化 (Atherosclerosis)
HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitors)
Statins (Statins)
橫紋肌溶解症 (Rhabdomyolysis)

綜論 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (Statins)

高脂血症 (hyperlipidemia) 1 尤其是低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 過高，為動脈粥樣硬化 (atherosclerosis) 的主要危險因子，而動脈粥樣硬化在冠心症 (coronary heart disease, CHD) 及其他心血管疾病扮演極重要的角色 2-5。高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 濃度、血漿黏稠性、纖維蛋白原 (fibrinogen) 及發炎指數 C-reactive protein (CRP) 都與 CHD 有其相關性 6-8。研究顯示 1-5，降低血漿總膽固醇 1%，冠心症的發生率減少 2%；LDL-C 降低 1%，冠心症的發生率減少 1~2%；HDL-C 每增加 1mg/dL，可減少冠心症的死亡率約 3.5%。HMG-CoA 還原抑制劑 (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, statins)，可藉由抑制肝臟的膽固醇合成及增加肝臟細胞 LDL-受體數量與活性，有效的降低血漿總膽固醇及 LDL-C 濃度，對降低冠心症發生率及死亡率有正面的評價。最近的研究也發現 statins 可增加血管內皮細胞的功能，發炎反應的調節，斑塊 (plaque) 穩定維持及抑制血小板凝集反應等心血管保護作用。

一般而言，不論短期或長期服用 statins 都有良好的耐受性與安全性 9-11，但仍有可能發生藥品不良反應- 肝臟機能異常、肌病變 (myopathy) 或致命的橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis) 12-14，尤其併服一些交互作用藥品如，gemfibrozil、cyclosporin 及 erythromycin 等。橫紋肌溶解症會造成腎臟損傷及腎衰竭，可能導致不整脈與死亡。由於比其他 statins 高出 21 倍的橫紋肌溶解症發生率 (每百萬處方數)，cerivastatin (Baycol R) 於 2001 年 8 月退出市場 15。

前言

目前市面上臨床使用 statin 藥品有五種：lovastatin、pravastatin、simvastatin、fluvastatin 及 atorvastatin 16-21 (表一)，另外有兩種新發展的藥品 rosuvastatin 及 pitavastatin。由於受到 cerivastatin 嚴重藥品不良反應影響，rosuvastatin 被 FDA 要求加強藥品不良反應的臨床試驗監測報告，可望於 2003 年初核准上市使用；pitavastatin 目前尚在進行 phase III 臨床試驗，預計於 2004 年底獲准上市。

Lovastatin 是由 *Aspergillus terreus* 所分離出的自然產物 22-23，1987 年首先在美國上市使用；pravastatin 與 simvastatin 為半合成藥品，化學結構式為 lovastatin 衍生物；fluvastatin、atorvastatin、rosuvastatin 及 pitavastatin 為完全人工合成的藥品。Lovastatin 與 simvastatin 為前驅藥品 (prodrug)，需經肝臟酵素轉化成活性代謝物才有作用。Cerivastatin 是所有 statin 藥品脂溶性 (lipophilicity) 最高的，其他

依序為 simvastatin、lovastatin、atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin 及 pravastatin。Rosuvastatin 的生體可用率(bioavailability) 約 75% 為最高；cerivastatin 為 60%；atorvastatin、pravastatin 及 fluvastatin 為 12~24%；simvastatin 與 lovastatin 則 <5%。值得注意的是食物會增加 lovastatin 的生體可用率約 50%；卻會降低 pravastatin、fluvastatin、cerivastatin 及 atorvastatin 的生體可用率約 15%~30%；但對 simvastatin 與 rosuvastatin 的生體可用率幾無影響 16-23。

作用機轉

HMG-CoA 還原在肝臟催化 HMG-CoA 變成 mevalonic acid，這是膽固醇生合成的主要速率決定步驟；mevalonic acid 為包括膽固醇在內之固醇類前驅物。statins 抑制 HMG-CoA 還原而減少膽固醇合成，細胞為了維持正常的生理功能運作，開始消耗儲存的膽固醇，當細胞間儲存的膽固醇消耗殆盡時，接著促使肝臟細胞增加 LDL 受體的數量與活性，導致 LDL-C 從血液中被攝取利用，因而降低血中總膽固醇及 LDL-C，同時也影響其他脂類的代謝。臨床研究顯示 1,17~23 statins 能降低 LDL-C 20~ 60%、總膽固醇濃度 14~ 45%、三酸甘油酯 5~32% 及增加 HDL-C 2~14% (表二)。

Statins 除了影響脂質的代謝外，還能夠減緩膽固醇及 LDL-C 對血管內皮組織傷害所產生的作用 24-27，這些傷害作用包括巨噬細胞吞噬被氧化的膽固醇及壞死細胞的作用；受傷組織及血小板釋出活化物質因而促進血小板凝集及血管平滑肌細胞增生，單核球對內皮細胞黏附上形成癒合疤痕組織。動脈粥樣硬化病變初期血管平滑肌細胞增生及脂肪堆積因而脂質斑塊在血管壁上形成，此階段為可逆性，如果積極預防治療可以復原，Statins 對此病程有顯著藥效；同時對由平滑肌細胞、纖維蛋白質、脂肪、細胞殘渣形成的動脈粥樣硬化斑塊具有穩定作用。

Mevalonic acid 也會造成 endothelial nitric

oxide synthase (eNOS) mRNA 不安定 28-29，由於 statins 抑制 mevalonic acid 合成，因而改善 eNOS mRNA 的安定性，增加內皮細胞釋出 NO，維持血管的持續擴張作用。研究發現 23-24 lovastatin 與 pravastatin 能改善內皮細胞對乙醯膽鹼引起的血管收縮反應能力；simvastatin 會增強末梢血管內皮細胞對 NO 的血管擴張作用。

動脈粥樣病變初期 30，單核球及血小板黏附於內皮細胞，接著嵌入內皮組織下層，隨後被氧化的 LDL-C 鍵結，引起巨噬細胞及 T-淋巴球的吞噬作用，形成 foam cell。同時分泌發炎激素(Cytokines) 影響血管內皮細胞功能、平滑肌細胞增生作用、細胞組織膠質變性 (collagen degradation) 與血栓形成反應。發炎指數 CRP 31-32 為細胞間質素 (cytokines) interleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6 及 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 的基礎指標，血中 CRP 濃度增高與 CHD 有正面的關聯，研究發現 simvastatin、pravastatin 及 atorvastatin 有顯著降低血漿 CRP 濃度能力。同時最近的研究顯示血中 homocysteine 值升高與心血管病變也有關聯

33，適量的補充葉酸（folic acid）及維他命 B 可降低 homocysteine 所引起的心血管病變，改善動脈粥樣硬化症狀；根據 Lutjohann D 34 等研究發現高劑量 simvastatin 能降低高血脂病人的 homocysteine 濃度。

藥物代謝與交互作用

除 pravastatin 外，所有 statins 都經肝臟 CYP450 酵素的代謝，主要的代謝酵素為 CYP3A4, CYP2C9 及 CYP2D6，還有少部分 CYP2C8 及 CYP2C19。雖然仍可見到極少量 pravastatin 經由 CYP3A4 代謝，但與其他 CYP3A4 抑制藥物併服並不影響其血中濃度，因大部分 pravastatin 在肝臟的代謝途徑主要為 sulfation。此外 rosuvastatin 雖經 CYP2C9 及 CYP2C19 代謝途徑，因其具親水性的特性故較少交互作用發生。

CYP3A4 抑制藥物如：葡萄柚汁、azole antifungals、corticosteroids、macrolide antibiotics、immunosuppressants、protease 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：antiarrhythmics、some β -blockers、neuroleptics、opioids 及 antidepressants 會增加 simvastatin、lovastatin 及 fluvastatin 的血中濃度。

在一些發生橫紋肌溶解症個案，尤其肝機能不全患者併服 statins 及 Fibrates 藥品 35 如 gemfibrozil，由於 gemfibrozil 並不是 CYP3A4 抑制藥品，其可能的交互作用機轉為競爭非 CYP3A4 介質（non-CYP3A4-mediated），因而增加 statins 在末梢組織濃度與橫紋肌細胞間的穿透力所造成。Fibrates 主要經由腎臟排泄，所以腎機能不佳的病人併服 statins 也為禁忌。同時約 2% 患者併服 nicotinic acid 衍生藥品與 simvastatin、pravastatin 及 fluvastatin 有藥物交互作用發生。

肌毒性

Mevalonic acid 為多種內生性物質（endogenous compounds）的前驅物，參與細胞週期的生理功能如，蛋白質合成、細胞之間的信息傳遞(signal transduction) 及細胞能量的新陳代謝（圖一）；膽固醇為維持細胞正常運作所必需，其功能包括脂質與蛋白質分子的黏附作用、蛋白質表面醣化反應（glycosylation）、通過粒線體膜表面的電子傳遞作用及調節蛋白移轉後修飾機能（post-translational modification of regulator proteins）。服用 statins 最嚴重的副作用為致命的肌病變-橫紋肌溶解症，肇因膽固醇合成的前驅物 mevalonic acid 合成機轉被阻斷，導致肌纖維細胞膜的缺損，肌酸磷酸催化(creatine phosphokinase, CK) 及肌血球素(myoglobin) 從肌細胞組織釋出，肌細胞膜缺損如持續擴大，會造成不可逆且致命的腎衰竭。肌毒性的初期徵狀為肌肉疼痛、無力及倦怠感，CK 值升高或 myoglobinuria；後期則有持續性發燒及小便暗褐色。在 EXCEL 36 (expanded clinical evaluation of lovastatin) 臨床試驗顯示，statins 引起的肌病變

可能與在組織細胞的高濃度穿透力有關，CK 值可作為監測指標。曾經有報告，病人於運動後服用 lovastatin、simvastatin 或 fluvastatin，在 24 及 48 小時檢測 CK 值，比只做同樣運動而未服藥的病人，分別高出 63% 及 77%。根據美國 FDA 藥物不良反應通報系統(Adverse Event Reporting System, AERS) 資料統計 37-38 (表三)，從 1997 年 10 月至 2000 年 12 月，有關 statins 引起的橫紋肌溶解症相關案例共計 772 例，cerivastatin 就佔 387 例；其中死亡 72 例，cerivastatin 佔有 20 例。但在 2001 年 8 月下市時，全世界總共報告 52 個因 cerivastatin 引起的死亡病例。

研究發現 40-41，輔 q10 (coenzyme q10, CoQ10, ubiquinone) 在一些需高能量作工及新陳代謝的組織如，心臟、腎臟與肌肉組織，參與粒線體膜電子傳遞及氧化磷酸化作用步驟的重要介質，尤其心臟需要額外能量時，CoQ10 能適時的參與能量供給，脂溶性 CoQ10 同時也具有抗氧化作用特性。Statins 阻斷 mevalonic acid 合成機轉，同樣也會使 CoQ10 合成機轉受到抑制，當存於粒線體內的能量產生共同因子- CoQ10 消耗殆盡，會造成這些器官組織的損傷。Lovastatin 42 被證實會降低約 33% 的心肌含 CoQ10 濃度；另一研究顯示 43，連續四週每天 simvastatin 20mg，血中 CoQ10 平均降低 32%。在鬱血性心臟衰竭病變的研究，可發現患者 CoQ10 濃度普遍偏低，當給予補充 CoQ10 治療後，可由心電圖觀察到心肌功能明顯改善的變化。因此高血脂病患在 statins 的藥物治療期間補充適量的 CoQ10，對改善心肌病變是有其正面意義。

肝毒性

Statins 幾乎都經肝臟 CYP450 酵素的代謝，在一些臨床試驗中觀察到，約有 1% 的病人會出現氨基轉移酶(transaminases) 血清濃度持續升高 (>3 倍正常值)，雖然極大部分患者經由減輕劑量或中止服藥後，氨基轉移酶血清濃度會回復正常，然而根據 AERS 資料統計 44 (表四)，截至 2000 年 2 月，報告的 statins 引起肝衰竭個案，有 38 個確定病例及 30 個可能病例。藥物治療期間，建議每 6 個月一次的血清氨基轉移酶監測是有其必要性。

結語

某些特定的因素如，糖尿病、甲狀腺機能低下、肥胖、腎病變、酗酒及類固醇藥品的使用等都會造成高血脂症。改變飲食習慣與運動為首選治療方針，若需藥物治療，HMG-CoA 還原抑制劑 (statins) 為療效最佳的降血脂藥物，對降低冠心病發生率及死亡率有正面的評價。從 1987 年第一個 statin 藥品-lovastatin 上市以來，雖因嚴重的藥物不良反應-橫紋肌溶解症，使得 cerivastatin 退出市場，一般而言，不論短期或長期使用，仍舊是一個相當安全的藥品，但是對這類藥品不良反應的指標監測也是必需的。最近的研究同時發現 statins 除了良好的降血脂功能外，也會加強血管內皮細胞的功能，發炎反應的調節，斑塊穩定維持及抑制血小板凝集反應等心血管保護作用，整體而言，對 CHD 的預防及治療是有益的。

參考文獻

- 1.Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- 2.Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. Arch Intern Med 2001; 161: 361-6.
- 3.Goldberg RB. The benefits of lowering cholesterol in subjects with mild hyperglycemia. Arch Intern Med 1999; 159: 2627-8.
- 4.Jones JD, Chambliss L. Hypertriglyceridemia and coronary heart disease. Arch Family Med 2000; 9: 189-95.
- 5.Enas EA, Lamarche B, Dagenais GR, Despres JP. Triglycerides and small, dense low-density lipoprotein. JAMA 1998; 280: 1990-2.
- 6.Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. JAMA 1998; 279: 1643-51.
- 7.Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications. JAMA 1998; 279: 1458-64.
- 8.Feeman WE, Caldwell LR, Iliff D, Rosch PJ, Ring BL. Guidelines for diagnosis and treatment of high cholesterol. JAMA 2001; 286: 2400-2.
- 9.Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002; 288: 455-61.
- 10.Scott M. Statin therapy in older persons: pertinent issues. Arch Intern Med 2002; 162: 1329-35.
- 11.Mitka M. Statins help--if they're used. JAMA 2000; 283: 1813-4.
- 12.White CM. HMG CoA reductase inhibitor-induced muscle toxicity: risks, monitoring, and management. Formulary 2002; 37: 588-95.
- 13.Vormfelde SV, Vormfelde SV, Bottorff MB, Hansten P. Safety of statins (hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors): different mechanisms of metabolism and drug transport may have clinical relevance. Arch Intern Med 2001; 161: 1012-3.
- 14.Igel M, Sudhop T, Von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 357-64.
- 15.So Rell R. Bacol withdraw from market. Circulation 2001; 104: E9015-6.
- 16.Henwood JM, Heel RC. Lovastatin :a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in hyperlipidaemia. Drugs 1988; 36: 429-54.
- 17.Todd PA, Goa KL. Simvastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hyperlipidaemia. Drugs 1990; 40: 583-607.

18. Mc Tavish D, Sorkin EM. Pravastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hyperlipidaemia. *Drugs* 1991; 42: 65-89.
19. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin: a review of its pharmacological properties and use in the management of hyperlipidaemia. *Drugs* 1996; 51: 433-59.
20. Lea AP, Mc Tavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemia. *Drugs* 1997; 53: 828-47.
21. Roach AE, Tsikouris JP, Hasse KK. Rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitors for hypercholesterolemia. *Formulary* 2002; 37: 179-85.
22. Igel M, Sudhop T, Bergmann KV. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 835-45.
23. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66-9.
24. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men. *JAMA* 2002; 287: 598-606.
25. Olsson AG. A new statin: a new standard. *Clin Cardiol* 2001; 24: 18-23.
26. Sacks FM. Lipid-lowering therapy in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1758-61.
27. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-9.
28. Grover SA, Coupal L, Paquet S, Zowall H. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 1999; 159: 593-600.
29. Laufs U, Fata LV, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
30. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
31. Tracy Rp. Inflammation marks and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 435-41.
32. Morrow Da, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Cli North Am* 2000; 84: 149-61.
33. Mangoni AA, Stephen HD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *JAMA* 2002; 112: 556-65.
34. Lutjohann D, Sigit JI, Locatelli S, Bergmann VK, Schmidt HH. High-dose simvastatin (80mg/day) decreases plasma concentrations of total homocysteine in

- patient with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2001; 155: 265-6.
35. Shek A, Ferrill Mj. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
36. Bradford Rh, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profiles in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-9.
37. Fischer C, Wolfe SM, Sasich L, et al. Petition to require a box warning on all HMG-CoA reductase inhibitors (statins). [letter] August 20, 2001. <http://www.fdagov/medwatch/safety/2001>, Food and Drug Administration; 2001.
38. Christopher H, Christian WH, Ulrich L, Steven S, Michael B. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.
39. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283: 1845-52.
40. Raj SR, Weisel RD, Verma S. Coenzyme Q10 and congestive heart failure: what is the verdict? *Can J Cardiol* 2002; 18: 1054-8.
41. Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. *Biofactors* 1999; 9: 285-9.
42. Desager JP, Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 57: 348-71.
43. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoprotein and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-4.
44. Ahmad SR. OPDRA safety review: statins and hepatotoxicity. [letter] May 1, 2000. <http://www.fdagov/medwatch/safety /2000>, AERS Food and Drug Administration May 2000.

Review of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins)

Chang-Chen Tang^{*,***}, Tong-Rong Tsai^{***}, Po-Jen Wang^{**}, and Teh-Yu Wang^{****}

Sin-Lau Hospital, Tainan, Taiwan, *Pharmacy **neuro
Graduate Institute of Pharmaceutical Sciences,
***Kaohsiung Medical University, Taiwan;
****Chang Jung University, Tainan, Taiwan

Hypercholesterolemia, especially the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), plays a major role in the etiology of atherosclerosis, and in the development of coronary heart disease (CHD) and other vascular diseases. The 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, categorized as statins, are the most efficient drugs for the treatment of hypercholesterolemia. Statins inhibit endogenous cholesterol synthesis in the liver and increase the expression of LDL-receptors, resulting in an increase in up-regulated catabolism of plasma LDL-C. It has been shown that lowering of LDL-C reduces the incidence of CHD. Although the commonly short-and long-term uses of statins can be well tolerated and considered relatively safe, they can also cause liver dysfunction, myopathy and potentially fatal rhabdomyolysis. Statins decrease membrane integrity and cause ubiquinone deficiency in muscle cell in the presence of sarcolemmic membrane damage. Creatine phosphokinase (CK) and myoglobin are released resulting in elevated serum levels. Increase in myoglobin causes renal vasoconstriction, tubular toxicity, and intraluminal cast formation. Subsequently, renal injury or acute renal failure results which may be irreversible. Increase risk of rhabdomyolysis has been reported in statin use combined with other drugs, e.g., fibric acid derivatives such as gemfibrozil. However, rhabdomyolysis can also occur in patients treated with statins alone. Among them, cerivastatin had 21-fold higher incidents than others in developing rhabdomyolysis, and was removed from the market in August 2001. Lifestyle modification remains the first-line intervention for each individual. A variety of lipid-modifying drug treatments are available, and a number of additional treatment options are in development, such as bile acid transport inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, and an improvement on statin drug itself, etc, are expected to be available over the next several years. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 49-57)

表一： HMG Co A reductase inhibitors(statins)藥動參數

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin	Rosuvastatin
來源	微生物	半合成	半合成	合成	合成	合成	合成
前驅藥品	是	不是	是	不是	不是	不是	不是
吸收率(%)	30~35	35	60~80	>90	30	>98	20
生體可用率(%)	<5	17	<5	24	12	60	75
食物對生體可用率影響(%)	增加 50%	減少 30%	無	減少 15~25%	減少 13%	減少 23%	無
脂溶性*	5	1	6	3	4	7	2
蛋白質結合率(%)	>95%	48%	~95%	>98%	>90%	>99%	88%

t _{max} (h)	2.8	0.9~1.6	1.3~2.4	0.5~1.5	2~4	2.5~3.0	5
半衰期(h)	2.5~3/ 15 ⁺	0.8~2	2~3/ 15.6 ⁺	0.5~2	11~30	2~3	20
肝排除率(%)	>70	66	78~87	70~85	>70	NA	90
腎排除率(%)	10~30	26	13	~5	2	24	10
代謝物活性	活性	大多不活性	活性	大多不活性	活性	活性	大多不活性
CYP	3A4/ 2D6	sulfation	3A4/ 2D6	3A4/ 2C9	3A4	3A4/ 2C8	2C9/ 2C19
建議劑量(mg/天)	10~80	5~40	5~80	20~80	10~80	0.1~0.8	5~80
等效劑量(mg)	40	40	20	80	10	0.4	NA

*脂溶性最高為 cerivastatin(7),依序 simvastatin、lovastatin、atorvastatin、fluvastatin、rosuvastatin 最低為 pravastatin(1)

+活性代謝物作用時間； t_{max},到達最高血中濃度時間；

CYP, cytochrome P450 substrate; NA,尚無資料

表二：HMG-CoA 還原酶抑制劑降血脂療效*

藥品	劑量	低密度脂蛋白 膽固醇影響(%)	總膽固醇 影響(%)	三硝酸甘油脂 影響(%)	高密度脂蛋白 膽固醇影響(%)
Lovastatin	10mg/day	↓ 24	↓ 17	↓ 10	↑ 7
	20mg/day	↓ 30	↓ 22	↓ 14	↑ 7
	40mg/day	↓ 40	↓ 29	↓ 19	↑ 10
Pravastatin	10mg/day	↓ 20	↓ 16	↓ 11	↑ 7
	20mg/day	↓ 28	↓ 24	↓ 15	↑ 2
	40mg/day	↓ 32	↓ 25	↓ 24	↑ 12
Simvastatin	5mg/day	↓ 24	↓ 17	↓ 10	↑ 7
	10mg/day	↓ 31	↓ 24	↓ 10	↑ 9
	20mg/day	↓ 35	↓ 25	↓ 19	↑ 11
	40mg/day	↓ 40	↓ 28	↓ 19	↑ 12
Fluvastatin	20mg/day	↓ 22	↓ 14	↓ 5	↑ 4
	40mg/day	↓ 24	↓ 16	↓ 15	↑ 6
Atorvastatin	10mg/day	↓ 39	↓ 29	↓ 13	↑ 6
	20mg/day	↓ 43	↓ 33	↓ 20	↑ 9
	40mg/day	↓ 50	↓ 37	↓ 32	↑ 6
	80mg/day	↓ 60	↓ 45	↓ 25	↑ 5
Cerivastatin	0.2mg/day	↓ 28	↓ 19	↓ 13	↑ 10
Rosuvastatin**	5mg/day	↓ 32	NA	↓ 18	↑ 10
	10mg/day	↓ 40	NA	↓ 30	↑ 14

*文獻報告療效均值， **臨床試驗療效均值， NA,尚無資料

表三：Statins 引起的橫紋肌溶解症病例與死亡病例報告(Oct.1997~Dec.2000 AERS,FDA)

病例數	併服 fibrates 病例數	死亡病例數	併服 fibrates 死亡病例數
-----	--------------------	-------	----------------------

Lovastatin	32	2	5	0
Pravastatin	70	8	9	1
Simvastatin	187	23	24	5
Fluvastatin	10	2	1	0
Atorvastatin	86	13	13	2
Cerivastatin	387	200	20*	10
共計	772	248	72**	18***

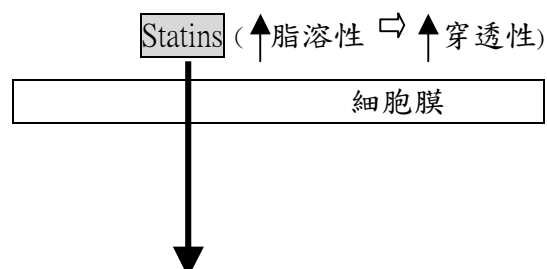
*2001年8月下市時，全世界總共報告52個因cerivastatin引起的死亡病例報告

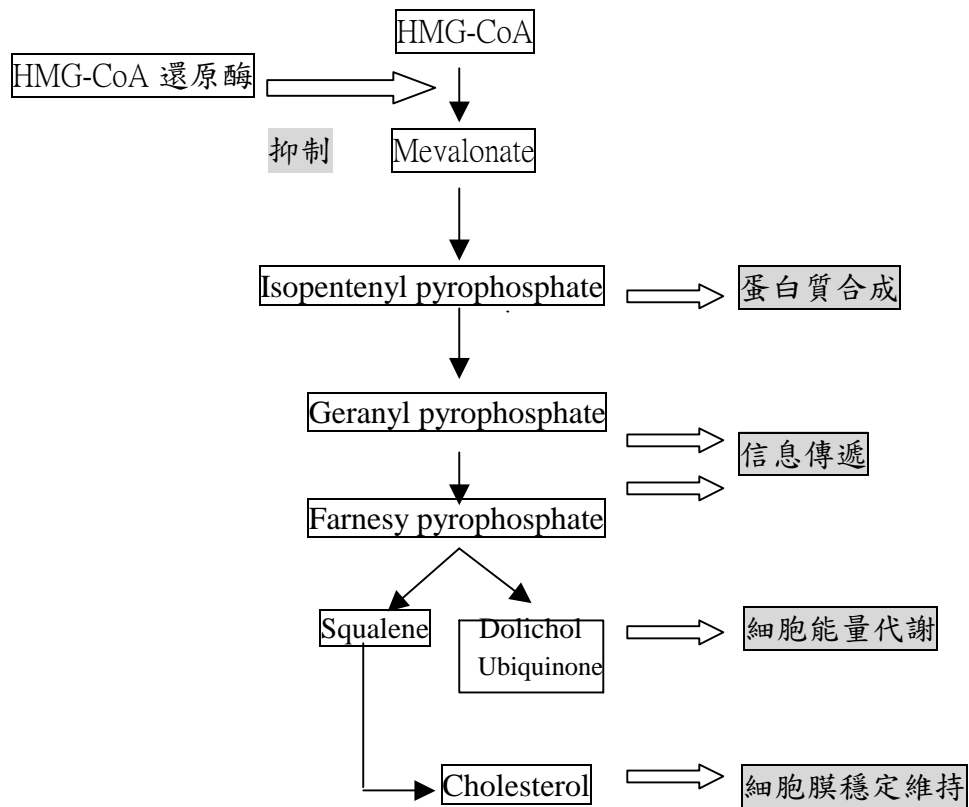
** 兩例為併服兩種statins，*** 一例為併服兩種statins

表四：Statins引起的肝衰竭確定病例與可能病例報告(1987~1999 AERS,FDA)

	Lovastatin		Pravastatin		Simvastatin		Fluvastatin		Atorvastatin		Cerivastatin	
	LF	LF/ U	LF	LF/ U	LF	LF/ U	LF	LF/ U	LF	LF/ U	LF	LF/ U
1987	0	0										
1988	1	0										
1989	1	1										
1990	1	1										
1991	1	1	0	0								
1992	1	1	0	0	1	1						
1993	4	2	0	0	0	0						
1994	1	1	1	0	1	1	0	0				
1995	2	2	0	0	0	0	0	0				
1996	0	0	1	2	0	0	0	0				
1997	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1		
1998	1	2	2	1	2	2	0	0	4	4	0	0
1999	1	0	1	1	1	1	0	0	5	2	0	0
總計	14	11	7	5	6	6	1	1	10	7	0	0

LF 肝衰竭確定病例, LF/ U 可能病例





圖一：HMG-CoA 還原酶抑制劑抑制細胞生理功能的主要機轉