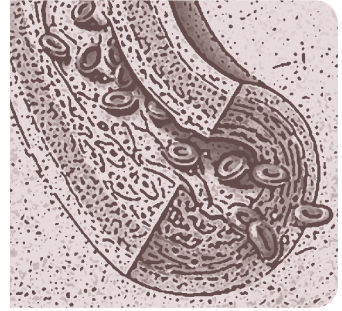




美國心臟醫學會高膽固醇血症治療新概念

洪尚平¹ 王啟忠²



前言

高膽固醇血症是已知的心血管疾病危險因子，也是基層醫師必須熟悉的疾病。治療指引不斷推陳出新，不管是美國2002年出版的Adult Treatment Panel III (ATP III) 治療指引^[1]或是2011年歐洲European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 出版的治療指引^[2]，都包含了讓不同族群的病人依照不同的血脂目標值來調整藥物劑量的概念。我國全民健康保險也終於在2013年8月修改降膽固醇藥物給付規定，使其符合ATP III所建議的治療目標。

然而，美國心臟醫學會 (ACC/AHA) 甫於2013年底出版的治療指引^[3]卻打破了一些過去的概念，也引起醫界廣泛的討論。

ACC/AHA概念簡介

HMG-CoA還原酶抑制劑 (statins) 對

1 門諾醫院家庭醫學科總醫師

2 門諾醫院家庭醫學科主任

關鍵詞：hypercholesterolemia, statins, HMG-CoA reductase inhibitor, cardiovascular disease, prevention

通訊作者：王啟忠

降低血脂以及心血管疾病風險的效果眾所周知。使用更高強度的statin類藥物治療，讓低密度膽固醇 (LDL-C) 的降幅更大，同時也降低更多心血管疾病風險。而在各項研究中有個一致的發現：使用statin類藥物的好處取決於病人本身心血管疾病的風險高低以及statin類藥物的強度。

另一方面，statin類藥物本身有其副作用，包含我們熟知的肌肉症狀、肝毒性之外，也已被證實會增加糖尿病的發生率^[4]。綜合利弊考量，選擇最適當的族群來投藥，將可達到最大的效益。

ACC/AHA建議在21歲以上的成人，符合以下四項任一項條件者，若無禁忌症應使用statin類藥物來降低心血管疾病風險：

1. 臨床上有動脈粥狀硬化心血管疾病 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) 病人。
2. 原發性LDL-C ≥ 190 mg/dL的病人(次發性原因如表一)。
3. 40~75歲糖尿病患者且LDL-C介於70~189 mg/dL之間的病人。
4. 40~75歲無糖尿病或ASCVD，LDL-C介



表一 臨床常見次發性高血脂原因

次發性原因	造成低密度膽固醇升高	造成三酸甘油酯升高
飲食	飽和或反式脂肪酸，體重增加、厭食	極低脂肪飲食、大量攝取精製碳水化合物、過量飲酒
藥物	Diuretics, cyclosporine Glucocorticoids, amiodarone	Oral estrogens, Glucocorticoids bile acid sequestrants, protease inhibitors, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifen, thiazides, β-blockers (not Carvedilol)
疾病	膽道阻塞、腎病症候群	腎病症候群、慢性腎病
失調或代謝狀況改變	肥胖、懷孕、甲狀腺功能低下	糖尿病控制不佳、甲狀腺功能低下、肥胖、懷孕

資料來源：參考資料3

於70~189 mg/dL之間，而預估十年內得到ASCVD風險高於7.5%者(圖一)。

上述預測十年ASCVD風險，並非採用我們熟悉的Framingham risk score，而是使用一種新的CV risk calculator (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>)^[5]，其納入的危險因子比Framingham risk score 多了種族和糖尿病兩項，但種族只考慮是白種人而非裔美國人，拉丁美洲及亞洲人種假設與白種人風險相當。

ACC/AHA也將statin類藥物治療依照強度做分級，定義如下：

高強度 (high intensity)：使LDL-C約降低超過50% 之每日劑量

中強度 (moderate intensity)：使LDL-C約降低30~50% 之每日劑量

低強度 (low intensity)：使LDL-C降低約小於30% 之每日劑量

隨機分配試驗中常用的參考劑量如表二

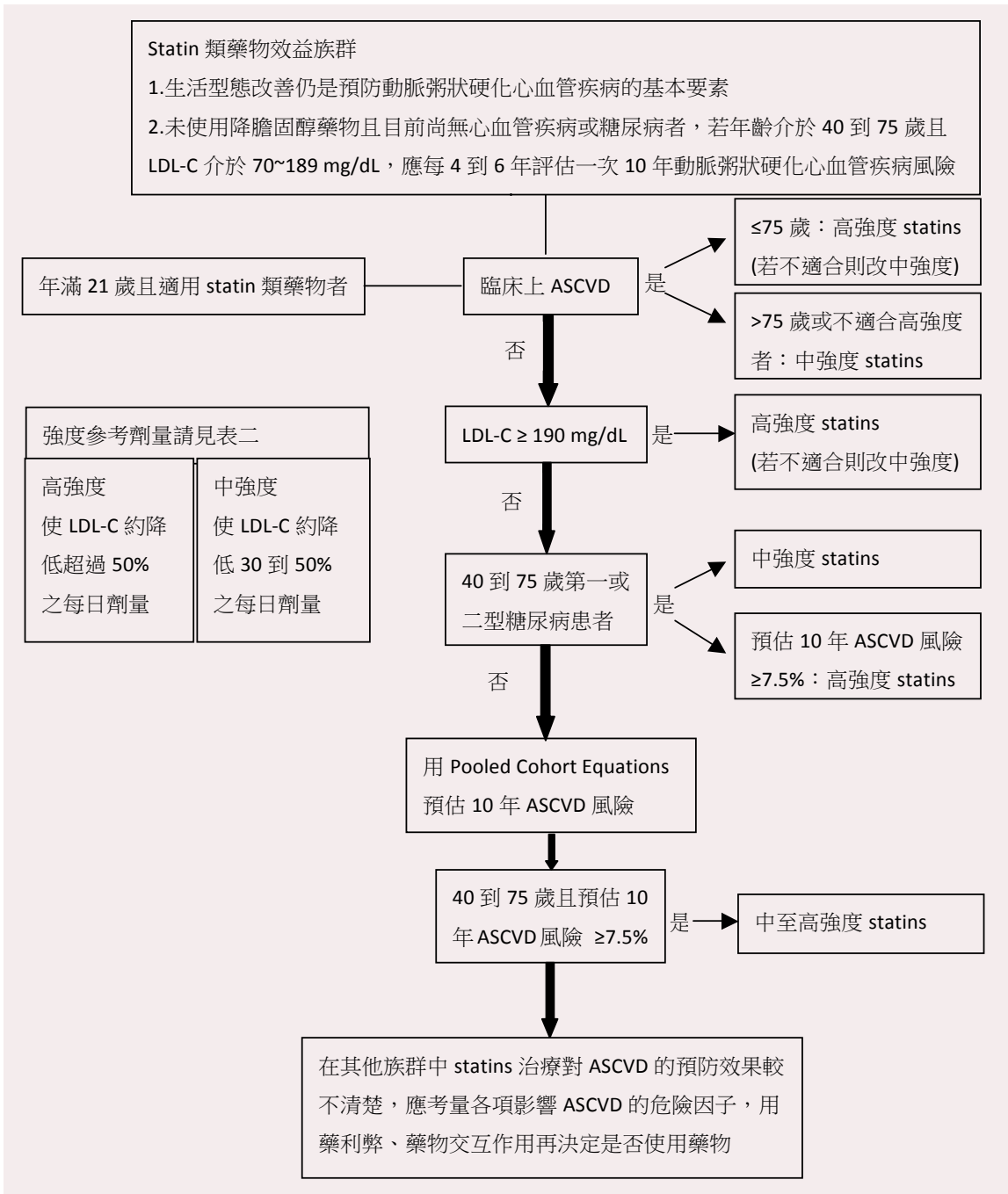
另一項重要的變革是，ACC/AHA認為過去依照特定的LDL-C目標值來調整statin類藥物劑量並沒有實證醫學基礎，可能因此造成statin類藥物的用量不足以及非statin類降血脂藥物的過度使用，而後者對心血管疾病的益處並不明顯。因此新版的指引中，只建議LDL-C高於190 mg/dL的族群若未達理想降幅，可加上非statin類降血脂藥物，而LDL-C低於40 mg/dL時考慮減少statin類藥物劑量，其餘不再依照LDL-C數值來調整藥物。

討論

2013年ACC/AHA這篇治療高膽固醇血症以降低心血管疾病的治療指引，雖然以實證的方式帶來了一些治療上的變革，然而也招來許多的批評。首先，新的心血管疾病風險評估算式被認為準確度不佳。



圖一 2013 ACC/AHA對ASCVD預防主要建議流程圖





若全世界人口的心血管疾病風險都和美國人民相似，粗估需使用statin類藥物的人口將接近十億人。一篇發表於Lancet的文章指出，以Women's Health Study, the Physicians' Health Study以及the Women's Health Initiative Observational Study三個大型世代研究，使用新版的心血管疾病風險評估公式來計算，對照實際發生心血管疾病的情形，發現ACC/AHA所使用的公式過度預估了心血管疾病的風險^[6]。史丹佛大學Ioannidis JP醫師更表示，新公式在有效族群(validations cohort)中，曲線下面積(Area Under Curve)介於0.56~0.71之間，幾乎比所有先前的預測公式表現更差^[7]。另外，參與這份治療指引的核心成員有一半以上被指和藥廠有金融上的往來，雖然和藥廠往來未必影響治療指引的正確性，但此治療指引因建議使用更多的statin類藥物，也招來一些批判與質疑。

另外，由於此一治療指引所引用的研究皆為白人或黑人族群，仍然缺乏亞洲人使用較高強度的statin類藥物治療之最佳劑量實證。因此ACC/AHA也建議在亞

洲人及出血性中風的患者，應修改或調整使用較高強度statin類藥物的決策。

總結

目前我國也有血脂動脈硬化學會發表高血脂的治療準則及建議，而實務上基層醫師在治療高血脂時，仍需依照健保給付標準給予用藥，和ACC/AHA新的高膽固醇血症治療指引仍有不同，但我國健保給付規定在2013年7月也針對statin藥物做了修正，不再強制治療達標後要減低劑量。ACC/AHA新的治療指引更新了新的概念，雖也引發各方面的批評與討論，對基層醫師而言仍有值得參考之處：包括挑選適當目標群眾以達最佳效益的概念、避免無根據地減低statin類藥物劑量或過度使用非statin類藥物等。

當然，日後仍需更多本土數據包括世代追蹤資料及健保資料庫等，來確定國人高膽固醇血症治療之最佳標準及策略，進而提升病人福祉。

表二 statins各治療強度與參考每日劑量

高強度statins治療		中強度statins治療		低強度statins治療	
Artovastatin	40-80 mg	Artovastatin	10-20 mg		
Rosuvastatin	20-40 mg	Rosuvastatin	5-10 mg		
		Simvastatin	20-40 mg	Simvastatin	10 mg
		Pravastatin	40-80 mg	Pravastatin	10-20 mg
		Lovastatin	40 mg	Lovastatin	20 mg
		Fluvastatin XL	80 mg	Fluvastatin	20-40 mg
		Pitavastatin	2-4 mg	Pitavastatin	1 mg

資料來源：參考資料3



參考資料

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel: Executive summary of the (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143–421.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–818.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B):2889-934.
4. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735–42.
5. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B):2935-59.
6. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382:1762-5.
7. Ioannidis JP: More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014;311:463-4.