



## Statin藥物在老人之使用

謝美芬 顏兆熊



### 前言

血脂肪包括總膽固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酸甘油酯 (triglyceride, TG)。TC, LDL-C, TG 在20幾歲後到60-70歲間逐漸增加，原因可能是活動減少、飲食改變、體脂肪增加；但到70-80歲之後TC, LDL-C反而又下降(與40-50歲比起來)，可能因身體脂肪分佈改變、發炎、慢性病、營養不良所造成。

冠心病(coronary heart disease)為造成死亡與失能的重要原因，大多發生於年齡超過65歲的老人，血脂異常(TC, LDL-C過高)則為冠心症的危險因子。Statin類藥物(包括Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin等)經由抑制HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)之還原酶而減少膽固醇之生成，為治

療血脂異常的主要藥物，可降低LDL-C 18~55%，增加HDL-C 5~15%，減少三酸甘油酯7~30%。有很多研究證實statin類藥物可減少冠心病患者的死亡率以及心肌梗塞的發生率。但大部分的相關研究都將年齡較大者排除，因此老人(超過65歲者)使用降血脂藥物是否也有同樣的保護作用仍不是很確定。此外，老人常合併多重疾病、多重用藥、肝腎功能退化以及與年齡有關之藥物動力學變化，使用藥物發生副作用的機率可能較高。

Baigent等人(2005)收集14篇隨機式研究做統合分析，發現65歲以下者使用statin藥物可將重大冠狀動脈事件減少26%，65歲以上者可減少19%，75歲以上者亦可減少18%，顯示老人使用statin藥物也有好處；使用後第一年便可看到保護的作用，但在其後數年效果更明顯。

Roberts等人(2007)的統合分析發現65歲以上的老人(共11,859例，大部分有心血管疾病)使用statin藥物可將總死亡率減少17%，冠心病死亡率減少29%，致死與非致死性心肌梗塞減少25%，致死與非致死性中風減少19%；不同的研究顯示65歲以上者使用statin後第一年或2-3年便可看到減少死亡率的效果，減少心肌梗塞的效果在一年內可看到。

新泰醫院 家庭醫學科主治醫師

關鍵字：elderly, adverse drug event, Beers criteria, inappropriate medication



上述研究的對象包括有冠心病的患者(次級預防)以及無冠心病者(初級預防)，但statin用於初級預防與次級預防的效能不同，宜分開來探討。

### 老人以statin藥物做次級預防的效果

Afilalo等人(2008)收集隨機式研究做統合分析，發現對已發生冠狀動脈疾病的老人(超過65歲者)給與statin藥物做次級預防，可將總死亡率由18.7%減至15.6%，估計使用5年可將死亡的相對風險減少22%；statin藥物亦可減少冠心病死亡率、非致命性之心肌梗塞、需做心血管再接通手術(冠狀動脈分流術或經皮冠狀動脈介入性處置)、中風的機率(表1)。Afilalo等人的統合分析發現為避免一例死亡需治療28例，先前的研究則顯示在成人(包括65歲以上以及較年輕者)要治療56-61例才能避免一例死亡。由於老人發生心血管疾病及死亡的機率本即較年輕者高，若使用statin藥物減少死亡的效果(相對死亡率)在年輕與年老者相同，則在

老人減少的絕對死亡率會較多，為避免一例死亡需治療的個案數目較少。Allen等人(2002)報告80-97歲有冠心病者使用statin可將總死亡相對風險減少50%，在65-79歲者可減少44%，小於65歲者則減少30%。Diamond與Kaul (2008)估計85歲老人使用statin做為次級預防，可將絕對死亡率減少9%。其他研究亦顯示年齡超過65歲有冠心病者，使用statin藥物預防冠心病之死亡與非致死性心肌梗塞的效果比年齡小於65歲者好。

由於相關的研究很多，且各研究的結果相當一致，對有冠心病的老人以statin藥物做次級預防的效果已被證實。但對合併其他病況的衰弱(frail)老人以statin藥物做次級預防是否同樣有效仍不確定。Eaton等人(2002)報告護理之家有心血管疾病的老人使用statin可降低31%之相對死亡風險，但此為回溯性研究，statin用於衰弱老人的真正效果有待進一步研究證實。

### 老人以statin藥物做初級預防的效果

表1. 以statin藥物對老人做次級預防的效果

	研究篇數	事件次數/病患總數		相對風險	95%信賴區間
		statin組	安慰劑組		
5年總死亡率	9	1531/9819	1827/9750	0.78	0.65-0.89
冠心病死亡率	9	857/9819	1102/9750	0.70	0.53-0.83
非致命性之心肌梗塞	8	357/4453	465/4419	0.74	0.60-0.89
需做心血管再接通手術	7	422/4274	586/4232	0.70	0.53-0.83
中風發生率	5	458/8723	611/8698	0.75	0.56-.094

資料來源：

Afilalo J, Duque G, Syeele R, et al: Statin for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51:37-45.



Statin 做為次級預防心血管疾病與死亡的效果較為確定，對未發生冠心病者做初級預防的效果仍稍有爭議。Ford 等人(2007)收集45-64歲膽固醇過高但無心肌梗塞病史的男性(West of Scotland Coronary Prevention Study Group, WOSCOPS 研究)，給與 statin(pravastatin 40 mg)5年後，冠心病死亡或非致死性心肌梗塞的發生率為5.5%，未用藥組為7.9%(相對風險減少30%)；這些個案再經10年後，此期間是否使用 statin 由個案的醫師自行決定，在研究期間用藥組冠心病死亡或非致死性心肌梗塞的發生率為8.6%，在對照組則為10.3%。整個15年期間用藥組冠心病死亡或非致死性心肌梗塞的發生率為11.8%，對照組為15.5%。此長期追蹤之研究顯示使用 statin 者心血管疾病死亡率與總死亡率有降低，而非心血管死亡率與

癌症發生率未增加。

Mills 等人(2008)的統合分析發現以 statin 做為初級預防(包括年齡大於65歲以及較年輕者)可降低總死亡率、心血管疾病死亡率、心肌梗塞以及重大心血管事件發生率，但需做心血管再接通手術、中風死亡率、非心血管死亡率並未有明顯差異(表2)。此統合分析與WOSCOPS研究顯示 statin 做為初級預防有其效益，但年齡超過65歲是否有相同的保護作用仍不確定。

Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)為一隨機對照式研究，收集6,605例無冠心病史、總膽固醇與LDL-C正常、HDL-C偏低的個案以Lovastatin做初級預防，個案之平均年齡為58歲，其中有1,416例年齡超過65歲；結果顯示用藥者初次發生重大冠狀動脈事件減少

表2 以statin做為初級預防的效果(包括年齡>65歲以及較年輕者)

	研究篇數	個案數	相對風險	95%信賴區間
總死亡率	19	63,899	0.93	0.87-0.99
心血管疾病死亡率	17	59,469	0.89	0.81-0.98
重大心血管事件	17	53,371	0.85	0.77-0.95
心肌梗塞	17	52,976	0.77	0.63-0.95
需做心血管再接通手術	13	37,439	0.84	0.66-1.08
非心血管死亡率	18	63,333	0.98	0.90-1.07
中風死亡率	11	31,035	1.05	0.79-1.39
中風發生率	18	57,430	0.88	0.78-1.00

資料來源：

Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al: Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatment. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:1769-81.



37%。較早期的研究對象都是年齡較輕者，此研究則證實在年齡較大者使用statin做初級預防同樣有保護效果。

Cardiovascular Health Study 為一回溯式世代研究，其中包括1,914例大於65歲之無心血管疾病之個案，使用statin者可減少心血管事件(相對風險0.44; 95%信賴區間 0.27-0.71)與總死亡率(相對風險0.56; 95%信賴區間 0.36-0.88)。

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER研究)為唯一以老人為對象的研究，此研究收集5,804例70-82歲的老人以Pravastatin做初級預防(約佔56%)與次級預防，經追蹤3.2年後，用藥者冠心病死亡、非致死性心肌梗塞、致死性與非致死性中風減少15%，其中初級預防者發生上述心血管事件/死亡之相對風險為0.94(95%信賴區間0.77-1.15)，次級預防者之相對風險為0.78(95%信賴區間0.66-0.93)；但總死亡率、中風、非致死性心肌梗塞、血管再接通手術在用藥者與對照組無明顯差異。此研究對某些變項(例如高血壓)未控制良好，且追蹤期過短、個案數目過少，未區分初級與次級預防，仍未能解答老人是否應以statin做初級預防。

### 老人使用statin藥物的安全性

Statin 安全性很好，發生副作用的機率很低，Silva等人(2006)的統合分析顯示使用statin藥物治療197例會造成一例藥物

傷害(number need to harm 197)，其中肌肉疼痛、肝功能異常佔2/3，嚴重之橫紋肌溶解(rhabdomyolysis，定義為creatinine kinase > 10,000 IU/l或 creatinine kinase超過正常上限的10 倍，且creatinine濃度上升)發生率為1/7,428，以statin治療1,000例可避免37例心血管事件，不良反應則有5件(大都是輕微事件)。Roberts等人(2007)的統合分析顯示在隨機式研究中，60歲以上個案使用statin者發生肌肉骨骼不良事件比使用安慰劑者多1.3%，肝功能異常與creatinine kinase上升的比率在兩組間無差別。

肝功能指數AST, ALT上升超過正常值3倍以上的發生率，在使用中等劑量的statin者<1%，使用較高劑量則為2-3%，這些人有70%會自行恢復，因此通常在兩次肝功能異常時才停用statin。

與較年輕者比起來，年齡大於65歲者使用statin後發生肝、肌肉、皮膚、呼吸、泌尿、腸胃或傷害性併發症的機率不會較高。老人長期使用statin不會影響肌力、認知功能以及憂鬱症狀的惡化。PROSPER研究亦發現老人多重用藥不會減低使用statin的好處。

Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin等statin藥物經由肝臟cytochrome P450酶系統(特別是CYP3A4 同功酶)代謝，抑制CYP3A4的藥物例如 macrolides, amiodarone, azole類抗黴菌藥物、蛋白酶抑制劑、cyclosporine可造成血漿statin濃度增加，因而引起副作用。Pravastatin



與Rosuvastatin經由CYP系統代謝的比率很小，比較不會與上述藥物發生交互反應。

Long-Term Intervention with Pravastatin (LIPID)與PROSPER研究顯示使用statin者，癌症發生率有增加的趨勢，但其後的統合分析未發現使用statin會增加癌症發生率或死亡率。現有的證據顯示statin藥物不會造成癌症，但LDL-C特別低者癌症發生率會稍增 - 不論是否使用statin(可能是因癌症造成LDL-C偏低)。Alsheikh-Ali 等人(2008)報告使用statin藥物者，LDL-C每減少10 mg，癌症發生率增加2.2例/1,000人年。

### 老人使用statin預防中風之效果

中風亦為造成老人死亡與失能的重要原因。Afilalo等人(2008)的統合分析顯示老人使用statin做次級預防可減少中風的發生率25%。PROSPER研究則顯示不論是初級或次級預防，老人使用statin都未減少中風發生率。O' Regan 等人(2008)收集分析42篇研究(對象不限於老人)，發現以statin做初級預防無法減少中風死亡率(相對風險0.99, 95% 信賴區間0.80-1.21)，但可減少中風發生率(相對風險0.84, 95% 信賴區間0.78-0.90)，主要經由減少非出血性腦血管事件，但對出血性中風則未減少。

### 老人使用statin之建議

老人以statin藥物做次級預防的效果已被證實，有過冠心病、中風或其他動脈硬化性疾病者宜使用statin。糖尿病患預期7年內發生重大冠狀動脈事件或中風的機率約為20%，與曾發生過心肌梗塞者同，亦可使用statin做次級預防。

Statin做為初級預防需3.2-5.3年才顯出效果，末期疾病老人若預期存活期不超過2-3年則可不用statin做為初級預防。嚴重失智症患者使用statin顯然無法改善其生活品質，也不適合使用statin。至於其他情況尚可的老人是否要做初級預防，應考慮使用statin的利弊，通常發生心血管疾病機率較高的高危險群用藥後可獲得較多好處，發生心血管疾病的機率通常經由危險因子及Framingham風險指數來評估。

健保局對statin類藥物用於初級預防的給付規定為：若無危險因子(高血壓、糖尿病、男性>45歲、有早發性冠心病家族史、女性>55歲或停經沒有雌激素療法者、吸菸)，當TC >240 mg/dL 或LDL-C >160 mg/dL，或TG>200 mg/dL(必需合併TC/HDL-C >5或HDL-C < 40 mg/dL)時，經3-6個月非藥物治療未達目標者，得使用降血脂藥物。若有超過2個危險因子，則在TC>200 mg/dL或LDL-C >130 mg/dL經3-6個月非藥物治療未達目標者，得使用降血脂藥物。

近來有研究顯示踝臂指數(ankle-brachial index)、頸動脈內膜厚度、心電圖或心臟超音波異常或高敏感性C反應蛋



白(CRP)過高者也屬發生心血管疾病的危險因子，有這些狀況的老人使用statin可能有好處。PROSPER研究顯示HDL-C較低者使用statin可將心血管事件或死亡的相對風險減少40%，HDL-C較高者則未有明顯好處，故HDL-C過低者也可考慮使用statin。

65歲以上老人超過50%有膽固醇過高情形，Spatz等人(2009)估計若將高敏感性CRP過高也列為使用statin的適應症，則美國老人(男性>50歲、女性>60歲者)有77%需使用statin。如此一來需要付出相當大的醫療資源，可能因而排擠到對其他疾病的防治。決定那些人需要使用 statin 時，仍應以公共衛生的觀點來考量。

為避免statin藥物所引起的不良反應，老人用藥劑量應減少，特別是體重較輕或使用多重藥物者。目前尚無直接比較不同statin藥物的研究，現有的資料顯示不同的statin的效果或副作用並無明顯差別。但要注意各statin藥物的效價不同，故起始劑量不同，最大劑量亦不同，而statin藥物之降血脂作用及副作用均與使用劑量大小有關。

## 結論

對有心血管疾病的老人以statin藥物做次級預防的效果已被證實。無心血管疾病的老人使用statin做為初級預防的效果則較不確定，大多數專家認為高危險群老

人用藥所能得到的好處超過可能的壞處，但仍有待更多研究證實。由於相關研究缺乏，老人使用statin仍有很多不清楚的地方，例如那些老人使用statin做初級預防可獲得最大好處？年齡特別大的老人(75-80歲以上者)使用statin的效益是否與較年輕的老人相同？statin藥物可降低死亡率、減少心血管疾病的發生，但是否能改善老人的生活品質或促進生活功能？老人使用statin藥物時，膽固醇的目標值是否應與較年輕者有所不同？高劑量statin是否有較好的保護作用？這些問題都亟待進一步前瞻式研究來解答。

## 參考資料

1. Ali R, Alexander KP: Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacol* 2007;5:52-63.
2. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH: Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1141-7.
3. Ford I, Murray H, Packard CJ, et al: for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357:1477-86.
4. O' Regan C, Perri D, Wu P, et al: Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis of more than 121,000 patients. *Am J Med* 2008;121:24-33.
5. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A: Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol Med Sci* 2007;62:879-87.