

從實證醫學觀點談高血脂症以降血脂藥物 治療之爭議

Evidence-based Medicine : Lipid Lowering Drugs for Dyslipidemia

陳肇文

陽明大學 台北榮總心臟內科

案 例

案例一之案情摘要

病患為 67 歲女性，診斷為高血脂症及糖尿病，於 88 年 10 月因糖尿病併高血脂症，血中總膽固醇(TC)值：337mg/dl、三酸甘油脂(TG)值：164mg/dl，開始使用 Mevacor 1 # Bid，至 89 年 9 月期間 4-6 個月檢查血脂一次，血脂檢驗值有下降，嗣後無定期追蹤，直至 92 年 1 月 18 日 TC 與 TG 檢驗值分別為 228.4mg/dl 及 129mg/dl；92 年 2 月 17 日遂續開立 Mevacor 1 # Bid×30 天之治療處方，原核定機關以「申報藥量過多不符醫學常規」為由核減一半劑量，申請人不服，申請爭議審議。

案例二之案情摘要

63 歲男性病患，患有長期之高血脂症及高血壓，血脂檢驗值為 89 年 11 月 TC：218mg/dl、LDL-C：158mg/dl、90 年 2 月 TC：226mg/dl、LDL-C：185mg/dl、TG：55mg/dl，開始使用降血脂藥物治療，91 年 7 月 TC、LDL-C、TG 檢驗值分別為 173 mg/dl、128 mg/dl、58 mg/dl，續使用降血脂藥物治療。原核定機關以「適應症/種類/用量不符該品項藥品給付規定、無 CV risk factor、lipid profile 達目標區」為由不予給付該項藥物費用。申請人以「病患之 89 年 12 月 TC：218mg/dl、LDL-C：158mg/dl、90 年 2 月 TC：226mg/dl、LDL-C：185mg/dl 給予 Zocor 後 lipid profile 改善，曾予停藥治療，惟因血脂檢驗值

(TC、LDL-C)又立即有升高情形，而又開始使用 Lipitor 治療。至 91 年 7 月血脂檢驗值恢復正常，是藥物影響下的表現。對一位罹患高血壓的六十歲老人而言，難道沒有 CV risk factors，lipid profile 落入治療目標區後仍可繼續使用藥物，以免反彈徒留傷害。」為由向本會申請審議。

問題討論

為維持血中膽固醇在合理範圍內，降血脂藥物之適當用法為何？上述兩案例主要爭議之處在於：

1. 不同病人之血脂肪「合理值」為何？
2. 降血脂藥物之「適當用法」為何？

合理之血脂肪值

血脂肪主要是指膽固醇(cholesterol)及三酸甘油脂(TG)。血脂肪在人血液中會和蛋白質結合，以“脂蛋白”的形式存在。體內脂蛋白有數種，包括所謂之「低密度脂蛋白」及「高密度脂蛋白」。目前已知當血管壁內皮層因不同之危險因子存在而受損時，血中「低密度脂蛋白」可進入並沉積於血管壁內，促成血管壁之一種慢性發炎反應，即所謂之「動脈硬化」，進而可導致血管的狹窄及阻塞。至於「高密度脂蛋白」，則一方面可進入血管壁抑制血管壁發炎反應，同時也會幫助堆積之低密度脂蛋白從血管壁上移開，回到肝臟中被代謝重新利用，以減緩動脈硬化之進行。因此，低密度脂蛋白中所攜帶之膽固醇(LDL-C)被一般人稱為“壞的膽固醇”而高密度脂蛋白所攜帶之膽固醇(HDL-C)則被稱為“好的膽固醇”。理論上，為避免動脈硬化性心血管疾病

的產生，血中總膽固醇值(TC)，TG 及 LDL-C 值宜低；而 HDL-C 值宜高。

然而到底血脂肪值多少算高呢？事實上，每個人血脂肪值之合理標準並不完全相同。所謂一個人理想之血脂肪值，乃是指保持如此之血脂肪值可使其未來因動脈硬化性心血管疾病致死的可能性降到最低。近年來，因動脈硬化性心血管疾病(如腦中風、冠狀動脈疾病、心肌梗塞、周邊動脈阻塞疾病)導致之死亡，一直是全世界人類第一大死亡原因。而且人數還在不斷增加中。經由以往的基礎及臨床研究已知：造成動脈硬化性心血管疾病的危險因子很多，包括一般所熟知如血壓升高、血脂升高、血糖升高、年紀老化及抽煙等。不同的人有不同的危險因子。而越嚴格控制或降低危險因子的數值則越可以減少動脈硬化性心血管疾病的發生。因此，臨床上，是根據以往長年來流行病學的研究的結果，先推算出一個人因動脈硬化性心血管疾病致死的可能危險性，再來決定其血脂肪值之合理標準為何。近幾年來，由於新資料的不斷出現，正常血壓的標準值逐年向下修正，而血脂的理想值也同樣不斷向下修正。

此外，流行病學的研究結果也進一步告訴我們：這些危險因子常常並存於同一病人身上，例如在美國的大型社區研究指出：80%以上之高血壓病人合併有其他的動脈硬化性心血管疾病危險因子。而動脈硬化性心血管疾病的發生機率是隨著危險因子數目的增加呈現倍數的增加。為有效減少動脈硬化性心血管疾病，這些常常並存的危險因子必須盡可能同時加以控制。而隨著其他並存的危險因子數目的增加，動脈硬化性心血管疾病的危險上升，血脂肪的理想標準值也必須更加嚴格。舉例而言，依照最新的標準指引及現行健保局降血脂藥物的給付的規定，一般沒有其他危險因子者，血中總膽固醇值(TC)的理想值應該小於 240 mg/dl；有其他危險因子者，血中總膽固醇值(TC)的理想值應該小於 200 mg/dl；已有糖尿病或動脈硬化性心血管疾病者，血中總膽固醇值(TC)的理想值應該小於 160 mg/dl。

因此，就上述案例一而言，67 歲之糖尿病女性，其血中總膽固醇值(TC)的理想值應該小於或

等於 200 mg/dl。但其於 88 年 10 月及 92 年 1 月檢測之 TC 值均高於 200 mg/dl 甚多，依現行健保局降血脂藥物的給付的規定，理應接受降血脂治療。就案例二而言，63 歲之男性高血壓病患，有兩個危險因子，其血中總膽固醇值(TC)的理想值應該小於 200 mg/dl，同時血中 LDL-C 值應該小於 130 mg/dl。但其於 89 年 11 月及 90 年 2 月檢測之 LDL-C 值均高於 200 mg/dl 甚多，依現行健保局降血脂藥物的給付的規定，理應開始接受降血脂治療。

降血脂藥物之「適當用法」

依照以往的觀念，血脂升高的原因可分兩大方面，一是原發性的體質因素，另一類則是次發性的高血脂症。原發性的高血脂症和遺傳因素有關，也就是所謂的「家族性高血脂症」，不過在臨床上只佔極少數的高血脂症病例。大多數的高血脂症患者都屬於次發性。次發性因素主要有三方面：1. 疾病因素：有些疾病會使脂肪代謝異常，而引發高血脂，如，糖尿病、甲狀腺機能低下、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、及某些腎衰竭的患者。2. 飲食因素：喜好高脂肪飲食、肥胖、喝酒過量。3. 藥物因素：有些藥物的長期使用會使血脂肪升高，如，類固醇、口服避孕藥、利尿劑、乙型神經阻斷劑。因此，要降低血脂，必須先評估次發性因素的影響。其中以血中 TG 值而言，其極易受到飲食的影響；然而 TC 值則不然，僅有 10-15%和飲食有關，其他大部分是由肝臟製造出來的。

近年來，藉由對心血管疾病危險因子的流行病學研究發現：人類血中脂質的變化，特別是 TG 的升高和 HDL-C 的降低，和許多心血管疾病的危險因子如高血壓、肥胖、血糖升高等息息相關，甚至可以在許多人身上同時並存，成為所謂的「代謝症候群」(Metabolic syndrome)。這些「代謝症候群」的病人得到動脈硬化性心血管疾病的機會，自然就比一般人高出許多。雖然「代謝症候群」的真正原因尚不清楚，但一般認為是和體內胰島素和糖類代謝失調有關，而失調之所以產生，則是由於遺傳而來的天生體質無法適應現代人類的安逸生活型態及從環境中攝取之大量精

緻營養高熱量的飲食所致。因此，如同高血壓及糖尿病，高血脂症亦是人類遺傳和環境因素相互不合的結果。

因此，目前對一般沒有其他危險因子的單純高血脂症的患者，強調先以飲食控制及經常運動等積極的修正生活型態，追蹤三到六個月後若血脂值仍未降至標準值，才給予藥物治療。此所謂心血管疾病的「一級預防」(Primary prevention)。但是，對於動脈硬化性心血管疾病的高危險群(如糖尿病患者)或已經有動脈硬化性心血管疾病病史者，目前臨床證據建議其血脂值必須盡快降至比一般人標準值更低之理想值，才能有效預防心血管疾病再發。因此，這類病人只要血脂值高於理想值，就應立即修正生活型態及同時給予降血脂藥物治療。此所謂心血管疾病的「二級預防」(Secondary prevention)。事實上，目前已知就治療的效益而言，「一級預防」和「二級預防」的長期效益相當，但是就短期治療效益而言，「二級預防」的效果出現遠比「一級預防」要早要顯著。特別是對危險性較高或病情較嚴重的心血管疾病患者，降血脂藥物治療愈早開始愈好，其減少疾病再發及死亡的效果在數週至數月內即可出現。而「一級預防」則往往要持續兩年以上才能出現效果。

就上述案例一而言，67 歲之糖尿病女性，其於 88 年 10 月及 92 年 1 月檢測之 TC 值均高於理想值 200 mg/dl 甚多，依現行健保局降血脂藥物的給付的規定，理應直接接受「二級預防」的降血脂藥物治療將其降至 160 mg/dl 以下。就案例二而言，63 歲之男性高血壓病患，其於 89 年 11 月及 90 年 2 月檢測之 LDL-C 值均高於理想值 130 mg/dl 甚多，亦已依現行健保局降血脂藥物的給付的規定，接受三到六個月之生活型態修正，而後才開始降血脂之藥物治療，符合所謂之「一級預防」之降血脂治療。

一般而言，降血脂藥物之起始劑量並無特定限制。目前臨床證據甚至建議盡可能使用較大的劑量以盡快達到療效。就上述案例一而言，以心血管疾病的危險性來評估，其有糖尿病係屬於高危險群，以正常或略高的起始劑量都是可接受的。唯一要注意的是：當給予較高的起始劑量

時，應於用藥一至二週內檢測血液肝功能及肌酐酸值，以避免藥物副作用出現。

至於降血脂之藥物治療是否需在血脂肪值降至目標範圍即可停用？目前尚無定論。就上述案例一而言，其有糖尿病係屬於高危險群，以案例二而言，其亦併有高血壓及老年男性兩個危險因子，均需長期嚴格控制危險因子。如同其他慢性疾病如糖尿病及高血壓，必須長期規則服藥才可確保效果，血脂肪也必須長期保持穩定，才可有效防止動脈硬化性心血管疾病的進行。由於近來許多降血脂藥物(如 Statin, Fibrate)都被證實有降血脂以外之直接保護血管的作用，目前歐美最新的高血壓及糖尿病治療指引中甚至建議只要病人 TC 值大於 135 mg/dl 即可開始長期使用降血脂藥物，不需再做定期監測。其精神即在於強調長期使用降血脂藥物的臨床重要性。而依此精神，國內健保局對於降血脂藥物的給付的規定亦於不久前有所修訂，其中不設定使用期限，只要求定期複檢排除藥物副作用之出現。對於無心血管疾病及糖尿病者，更特別強調「如已達治療目標，請考慮減量，並持續治療之」。故以此觀之，上述案例二自不宜因 lipid profile 已達目標區而停藥。

推薦讀物

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
2. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
3. Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM, et al:

- Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2000;283:94-8.
4. Hunt D, Young P, Simes J, et al: Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134: 931-40.
 5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.
 6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 7. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al: MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106:1690-5.
 8. Grundy SM: National Cholesterol Education Program (NCEP)-The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90:11i-21i.
 9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
 10. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al: ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.
 11. Gibbons RJ, Smith S, Antman E: American College of Cardiology; American Heart Association. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: where do they come from? *Circulation* 2003;107: 2979-86.
 12. Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH: Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1796-801.
 13. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al: Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
 14. Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al: Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004 ;364:771-7.
 15. Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, et

- al: Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2004;177:161-6.
16. Leu HB, Lin CP, Lin WT, et al: Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease: the role of high-sensitivity C-reactive protein. *Chest* 2004;126:1032-9.
 17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
 18. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
 19. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, et al: Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004 ;140:644-9.