

新光藥訊

Rosuvastatin用於具有 中度風險但未罹患 心血管疾病的病人

李孟珊 黃美智

一、前言

過去研究已經發現statin藉由降低膽固醇，可以減少心血管事件的風險，然而這些研究主要針對血脂數據上升或是發炎指數，例如C反應蛋白(C-Reactive Protein, CRP)上升的白人族群為研究對象^[2-4]。

因此，如果在其他人種以及中度心血管風險的族群，statin是否仍然可以減少心血管事件的風險？Yusuf S等人以此問題為目標，進行約六年的研究（HOPE-3），並於2016年4月發表於新英格蘭期刊^[1]。

本期要目

Rosuvastatin用於具有中度風險但未罹患心血管疾病的病人.....	李孟珊藥師 P1
磷減樂(Sevelamer carbonate, Renvela®)新藥介紹與降血磷藥品簡介.....	陳紀綱藥師 P4
COPD治療的新選擇：Olodaterol(Striverdi®).....	黃偉倫藥師 P11
新光吳火獅紀念醫院105年4月、5月藥品異動總覽.....	編輯室 P16
藥物不良反應相關公告.....	編輯室 P18

105年6月 第141期

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

二、研究方法

1. 研究設計

來自不同的國家，總共228個醫學中心合作，以隨機分派雙盲的方式，進行平均約5~6年的多因子矩陣型試驗(2X2 factorial trial)。

2. 研究族群

a. 收納條件：

- 1) 55歲以上的男性與60歲以上的女性。
- 2) 至少具有下列一項心血管危險因子，包括升高的腰圍臀圍比例、目前或過去曾使用菸草相關製品、曾經有較低的高密度膽固醇、血脂異常、心血管家族史等。

b. 排除條件：

- 1) 目前或曾經罹患心血管疾病。
- 2) 對於使用statin, angiotensin-receptor blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, thiazide diuretics有禁忌症。

3. 介入

總共收納14,682位符合條件的研究對象，給予rosuvastatin 10mg、candesartan/hydrochlorothiazide 16mg/12.5mg進行為期4週的單盲運行階段(run in phase)，以評估受試者對藥物的耐受性以便排除無法耐受或發生不良反應的研究對象，排除後剩下12,705人。

再分別以rosuvastatin 10mg、candesartan/hydrochlorothiazide 16mg/12.5mg、2種與前述藥物外觀相同的安慰劑隨機分成四組，使用rosuvastatin與candesartan/hydrochlorothiazide、rosuvastatin與安慰劑、candesartan/

hydrochlorothiazide與安慰劑以及接受兩種安慰劑。

4. 結果

研究對象於隨機分派後6週、6個月、一年、3年以及研究結束，回到門診接受追蹤與評估，並依照受試者的情況給予個別化的生活型態衛教。

a. 雙主要結果：

第一主要結果包括因心臟疾病造成的死亡、非致死性的心肌梗塞或中風；第二主要結果除了第一主要結果外，還有心衰竭、罹患糖尿病、心跳終止等。

b. 次級結果：

第二主要結果再加上心絞痛。

三、研究結果

雙主要結果：第一主要結果方面，接受rosuvastatin的組別相較於使用安慰劑的組別，能有效預防心臟疾病造成的死亡、非致死性的心肌梗塞或中風，接受rosuvastatin發生事件235人(3.7%)，而接受安慰劑則發生304人(4.8%) (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.91; P=0.002)，也就是接受rosuvastatin作為預防藥物的每91個人中，就有一个人得到預防的好處。

第二主要結果方面，接受rosuvastatin發生事件277人(4.4%)，而接受安慰劑則發生304人(5.7%) (hazard ratio, 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.88; P<0.001)，也就是接受rosuvastatin作為預防藥物的每73個人中，就有一个人得到預防的好處。

次級結果：接受rosuvastatin發生事件306人(4.8%)，而接受安慰劑則發生393人(6.2%) (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.66 to 0.89; P<0.001)，而首次事件發生與再次復發方面，接受rosuvastatin發生事件353人，相較於接受安慰劑發生473人 (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.89; P=0.001) 也都有顯著的預防效果。

但仔細分析結果，可以發現不管在任何原因死亡或是因心血管事件死亡，兩組並沒有顯著差異，在心衰竭以及大家擔心提高糖尿病發生方面，也是沒有明顯增加風險，但接受rosuvastatin的組別，能有效降低非致死性的心肌梗塞或中風的發生。

此外，先前研究認為會影響心血管事件的三個危險因子：低密度膽固醇（LDL），C反應蛋白(C-Reactive Protein, CRP)，脂蛋白元B(Apolipoprotein B; Apo-B)，在接受rosuvastatin後，也比安慰劑組明顯

改善，同時也降低心血管事件造成的住院率：接受rosuvastatin發生事件281人（4.4%），接受安慰劑則發生369人（5.8%）（hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval, 0.64 to 0.88; P<0.001）。

四、討論

相較於之前的研究，Yusuf S等人所進行的HOPE-3研究，不針對單一危險因子，例如低密度膽固醇，而是將各項危險因子統合評估，作為挑選病患的依據，這樣的作法，也許更能評估低劑量的rosuvastatin是否適合作為心血管疾病的初級預防藥物。

在人種方面，HOPE-3收納了將近50%的亞洲人種，中國人佔了29%，對於人種相近的台灣人，這樣的研究設計所得到的結果，相較於之前的研究，更能讓我們可以相信與接受。

服藥順從性方面，接受rosuvastatin的受試族群，在第一年、第三年與第五年分

別為88%、83.5%、75.5%，而在安慰劑組則分別為87.8%、83.0%、73.2%，停止接受分派治療的比例，接受rosuvastatin的受試族群相較於安慰劑組也明顯較少（1510 [23.7%] vs. 1664 [26.2%], P = 0.001）。

每天服用低劑量（10mg）的rosuvastatin來做為降低心血管事件的初級預防，在中度風險的族群，也能有效降低中風、心肌梗塞的發生，並且同時降低低密度膽固醇（LDL），C反應蛋白(C-Reactive Protein, CRP)，脂蛋白元B (Apolipoprotein B; Apo-B)，而且沒有增加罹患糖尿病的風險。

五、參考資料

1. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.: Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 Apr 2.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
3. Boekholdt SM1, Arsenault BJ, Mora S, et al.: Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Mar 28;307(12):1302-9.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.