

# HMG CoA 還原酶抑制劑

陳昌慧 藥師

## 前言：

因血中低密度脂蛋白 ( LDL ) 及極低密度脂蛋白 ( VLDL ) 濃度增加引起的高膽固醇血症 ( Hypercholesterolemia ) 是人類粥狀動脈 ( Atherosclerosis disease ) 或冠狀動脈心臟疾病 ( Coronary heart disease ) 的重要危險因子。人類體內的膽固醇大部分來自於體內合成 ( Endogenous Synthesis ) ( 約佔 60 - 70% )，而肝臟是體內主要膽固醇合成的場所，除此之外，肝臟對膽固醇代謝及低密度脂蛋白和極低密度脂蛋白的生合成與代謝亦扮演重要的角色。

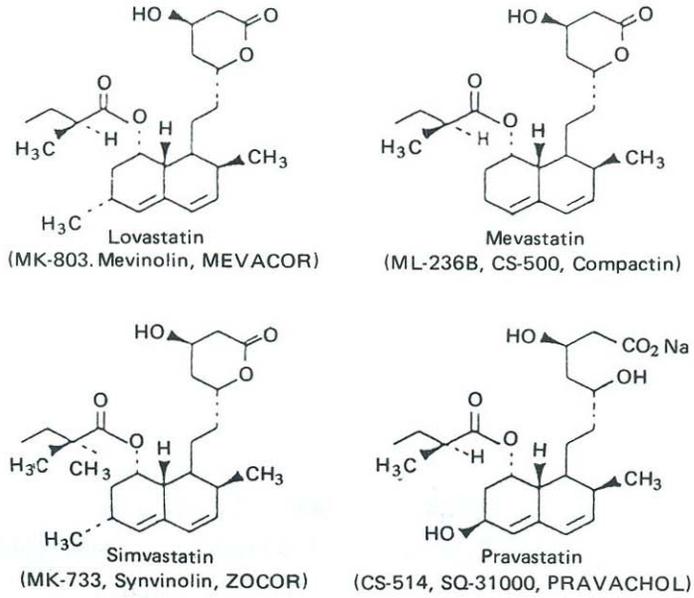
過去幾十年來人類致力於降血脂藥物的研究，目前臨床上使用的藥物也有很多，對於肝臟內膽固醇合成步驟抑制劑的研究也有多種，近年來研究開發的數個對膽固醇合成的速率決定步驟還原酶的專一性抑制劑，即 HMG CoA 還原酶 ( 3-Hydroxy-3-Methyl glutaryl Co-enzyme A reductase ) 抑制劑，為無法單由飲食控制的高膽固醇血症患者提供一種很好的治療方式。HMG CoA 還原酶抑制劑是目前臨床上作用最強的降血脂製劑，這類產品最早開發出來的是 Mevastatin，但因其動物實驗的毒性太高而沒有繼續研究，而其它新開發的 Lovastatin，Simvastatin 與 Pravastatin 則在臨床上廣泛使

用。一般而言，HMG CoA 還原酶抑制劑不論單獨使用或合併其它降血脂藥物使用的療效都優越，平均可以降低 15 - 45% LDL，及降低約 25% Triglyceride，同時可以提高 10 - 13% 的高密度脂蛋白 ( HDL )。

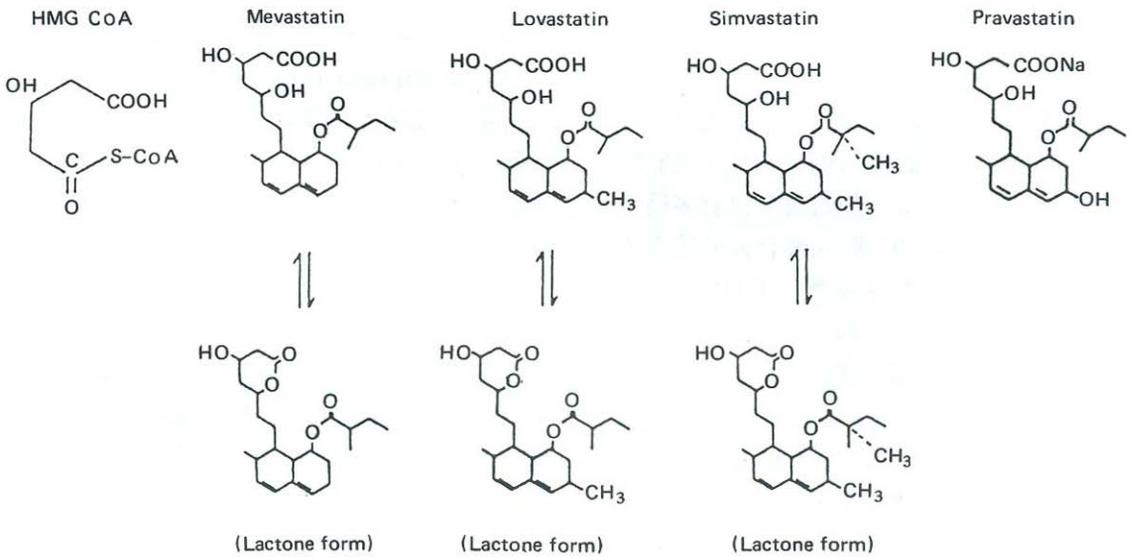
## 來源與結構：

目前臨床被使用的 HMG CoA 還原酶抑制劑有四種，Mevastatin 最早開發出來，Sankyo 在 1976 年由 *Penicillium Citrium* 中分離出來，但不久後因在狗的臨床試驗中發現對腸道組織造成惡性改變而在日本被禁用。Lovastatin 在 1978 年由 MSD 從 *Aspergillus terreus* 中分離出來，目前在臨床上被廣泛使用。(圖一) Simvastatin 比 Lovastatin 在烷基 ( alkyl ) 側鏈上多一個甲基，是一個半合成產品在 1986 年開發出來，Lovastatin 及 Simvastatin 都以內脂結構 ( Lactone ) 的形式口服投與，在肝臟中水解後形成開放性活性酸結構 ( active open acid ) 達到生理作用。另一新型 HMG CoA 還原酶抑制劑 - 由 Sankyo / Squibb 開發出來的 Pravastatin 則是唯一以活性開放酸性結構形式投與產品。(圖二)

## 作用機轉：



圖一 HMG CoA 還原酶抑制劑化學結構式



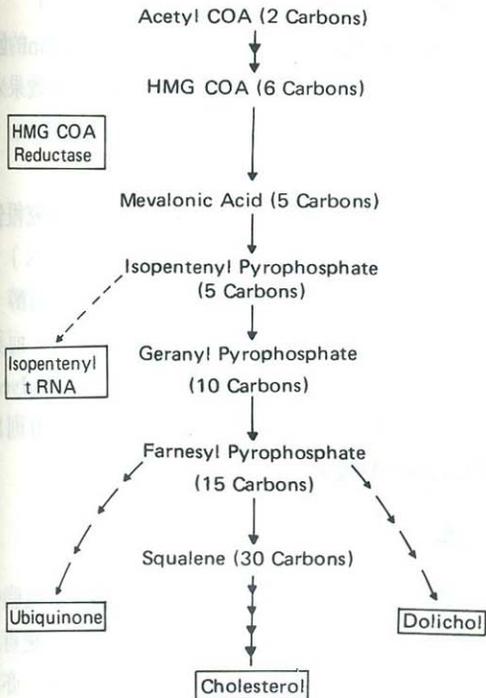
圖二 Lovastatin 及Simvastatin 在體內形成與 HMG CoA 類似的hydroxyacid 結構發揮作用

肝臟是體內膽固醇合成最重要的場所，同時對膽固醇的代謝及在膽汁的排除影響亦很大。此外，肝臟對LDL及VLDL的合成與代謝也扮演著非常重要的角色，肝臟細胞中LDL接受器數目的多寡以及LDL及VLDL的合成速率，皆對血中LDL濃度影響很大。

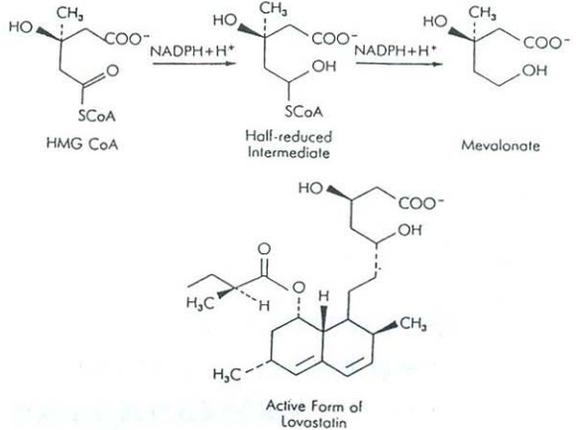
HMG CoA轉變為mevalonic acid是膽固醇合成的速率決定步驟（圖三），此轉變過程受HMG CoA還原酶的促進。HMG CoA還原酶抑制劑（HMG CoA reductase inhibitors）是HMG CoA還原酶的專一性競爭抑制劑，在治療劑量下可以抑制肝臟細胞內mevalonic acid的合成，使膽固醇合成降低。

HMG CoA還原酶抑制劑的降血脂作用，不管正常血脂人類或高血脂症患者都被廣泛研究，其中Lovastatin, Simvastatin及Pravastatin

都有很多報告。HMG CoA還原酶抑制劑在體內代謝的活性體與HMG CoA轉變為mevalonic acid的中間產物結構類似，因此可抑制mevalonic acid的形成。（圖四）此外在降低肝臟膽固醇合成的同時會代償性的促使HMG CoA還原酶的生成增加，並促使肝臟細胞膜上高親和力的LDL接受器濃度增加，其作用機轉為原來膽固醇對於HMG CoA還原酶及HMG CoA合成酶及LDL接受器三者的基因複製具有抑制作用，但因HMG CoA還原酶抑制劑的作用使得體內膽固醇合成降低，原來對HMG CoA還原酶、合成酶及LDL接受器的抑制作用消失，HMG CoA還原酶增加，肝臟內膽固醇的合成可達到正常，而LDL接受器數目增加使得LDL及VLDL的代謝增加，肝臟中LDL及VLDL的合成亦減少，因此HMG CoA還原酶抑制劑藉降低LDL及VLDL的合成成並提高代謝來達到降血脂的作用。



圖三 膽固醇合成步驟



圖四 活性型 HMG CoA 還原酶抑制劑與 HMG CoA 轉變為 Mevalonic acid 之中間產物其結構類似

### 吸收及代謝：

HMG CoA還原酶抑制劑中Lovastatin及Simvastatin都是口服後經肝臟代謝生成活性代

謝物 ( $\beta$ -hydroxy acid) 始產生降血脂作用，而 Pravastatin 則屬活性型結構，所有 HMG CoA 還原酶抑制劑大多分佈肝臟組織中。

Lovastatin 口服後 2 - 4 小時可達到原型及活性代謝物的血中最高濃度，而其活性代謝物的半衰期約 1 - 2 小時，大約 2 - 3 天可達穩定態血中濃度，另本品活性代謝物在體循環中的濃度不到 5%，且蛋白結合率為 95%，主要由膽汁排除 (約佔 83%)，另 10% 由尿液中排除。

Simvastatin 口服後約 30% 吸收，90% 以上在肝臟經首渡效應作用 (first pass effect)，體循環中活性代謝物濃度亦低於 5%，主要由膽汁排泄，只有低於 10% 由尿液排泄。

Pravastatin 口服後 1 - 2 小時可達最高血中濃度，半衰期為 1.7 - 3.2 小時，口服吸收率約 30%，體內分佈為 18%，約有 71% 由膽道排除，20% 由尿道排除；與 Cholestyramine 每日 24g 併用後因吸收率降低，其穩定態的 ALC 值會降低 18 - 49%。

## 臨床療效：

HMG CoA 還原酶抑制劑臨床使用大致相同，降血脂作用強度亦相差不遠，但在相同劑量下 Simvastatin 似乎作用較強。

### 一、Lovastatin：

本品是目前被研究最透徹的 HMG 還原酶抑制劑，使用經驗最多，而且在 1987 年 9 月就通過 FDA 在美國上市，無論對家族性或非家族性異質接合性 (heterozygous) 類高膽固醇血症，或者是續發性，混合性高血脂症的患者，Lovastatin 都有很強降低 LDL 膽固醇作用，而且在 2 週內會有明顯療效，最大療效在 4 - 6 週可以達到，持續治療效果仍優。每日可單一劑量或分二次投與，但因膽固醇在晚上製造量大，所以晚上投藥效果比早上好。

在一數個醫學中心針對家族性或非家族性異質接合體性高血脂症或混合型高血脂患者所做的聯合研究最具代表性，如表一所示，Lovastatin 的降低 LDL，總膽固醇量及 Triglyceride 以及提高 HDL 的效果優越。另與其它種類降血脂藥物比較如 Cholestyramine 或 Probucol，如表二所示，Lovastatin 的效果較好。

Lovastatin 在臨床可用於原發性高膽固醇血症 (II a 及 II b 型) 或其它疾病引起的高血脂症 (包括糖尿病，甲狀腺機能低下，腎臟或肝臟疾病引起的)。

### 二、Simvastatin：

Simvastatin 與 Lovastatin 結構上只差一個甲基，所以臨床上使用患者相同，在今年 2 月剛通過 FDA 用於降血脂。

在短期研究中，其劑量 2.5 - 80mg/每日，可降低 19 - 49% 的 LDL (如表三所示)

在長期研究中 (表四)，Simvastatin 的臨床療效同樣優越，從各種脂蛋白的降低效果來看，相同劑量的 Simvastatin 與 Lovastatin，Simvastatin 有二倍的效果。

與 Probucol 及 Gemfibrozil 比較的研究報告亦顯示降血脂作用更優秀。(表五、表六)，Simvastatin 比 Probucol 有更強降低膽固醇，LDL、Triglyceride 及提高 HDL 作用，而與 Gemfibrozil 比較下，對降低 LDL 及 Triglyceride 效果較強，但是對提高 HDL 作用則以 Gemfibrozil 較大。

### 三、Pravastatin：

Pravastatin 是一活性體，臨床降低血脂作用試驗報告亦很多，其中包括開放式或雙盲式 (open or blind)，有與安慰劑作比較，亦有與 Cholestyramine 及 Probucol 比較或併用的報告，其療效也很好。對於遺傳性或非遺傳性的

**FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA STUDY**  
DOSE RESPONSE OF MAVACOR  
( Percent Change form Baseline After 6 Weeks )

DOSAGE	N	TOTAL-C (mean)	LDL-C (mean)	HDL-C (mean)	LDL-C/ HDL-C (mean)	TOTAL-C/ HDL-C (mean)	TRIG. (median)
Placebo	21	-1	-2	+1	-1	0	+3
MEVACOR							
20 mg q.p.m.	20	-18	-19	+10	-26	-24	-7
40 mg q.p.m.	21	-24	-27	+10	-32	-29	-22
10 mg b.i.d.	19	-22	-25	+6	-28	-25	-11
20 mg b.i.d.	20	-27	-31	+12	-38	-34	-18
40 mg b.i.d.	20	-34	-39	+8	-43	-38	-12

**NON-FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA STUDY**  
DOSE RESPONSE OF MEVACOR  
( Percent Change from Baseline After 6 Weeks )

DOSAGE	N	TOTAL-C (mean)	LDL-C (mean)	HDL-C (mean)	LDL-C/ HDL-C (mean)	TOTAL-C/ HDL-C (mean)	VLDL-C (median)	TRIG. (median)
Placebo	20	+5	+9	+4	+7	+3	-14	-3
MEVACOR								
20 mg q.p.m.	20	-18	-22	+11	-29	-24	-30	-17
40 mg b.i.d.	20	-19	-21	+4	-20	-19	-31	-20
10 mg b.i.d.	19	-18	-24	+3	-25	-20	-2	-15
20 mg b.i.d.	18	-29	-34	+6	-36	-31	-31	-23
40 mg b.i.d.	21	-32	-39	+13	-46	-39	-31	-27

表一：Lovastatin對家族性或非家族性高膽固醇血症的療效

**MEVACOR vs. Cholestyramine**  
(Percent Change from Baseline After 12 Weeks)

TREATMENT	N	TOTAL-C (mean)	LDL-C (mean)	HDL-C (mean)	LDL-C/ HDL-C (mean)	TOTAL-C/ HDL-C (mean)	VLDL-C (median)	TRIG. (median)
MEVACOR								
20 mg b.i.d.	85	-27	-32	+9	-36	-31	-34	-21
40 mg b.i.d.	85	-34	-42	+8	-44	-37	-31	-27
Cholestyramine 12 g b.i.d.	88	-17	-23	+8	-27	-21	+2	+11

**MEVACOR vs. Probucol**  
(Percent Change from Baseline After 14 Weeks)

TREATMENT	N	TOTAL-C (mean)	LDL-C (mean)	HDL-C (mean)	LDL-C/ HDL-C (mean)	TOTAL-C/ HDL-C (mean)	VLDL-C (median)	TRIG (median)
MEVACOR								
40 mg q.p.m.	47	-25	-32	+9	-38	-31	-37	-18
80 mg q.p.m.	49	-30	-37	+11	-42	-36	-27	-17
40 mg q.p.m.	47	-33	-40	+12	-45	-39	-40	-25
Probucol 500 mg b.i.d.	97	-10	-8	-23	+26	+23	-13	+1

表二：Lovastatin Cholestyramine及Probucol的療效比較

Simvastatin—Short—Term Studies(Less than Six Months)							
Study	No.of Pts.	Dose (mg)	% Change in Lipid Parameters				
			TC	LDL	HDL	TG	Apo B
Mol et al <sup>5</sup>	11	40-80	-32 to -36	-37 to -42	-9 to 21	-11 to -34	
Weisweiler <sup>6</sup>	10	40	-35	-44			-38
Nakaya and Goto <sup>7</sup>	241	2.5-5	-17	-22	+8		-16
Kuhu et al <sup>8</sup>	19	2.5-20	-10 to -35	-19 to -49	0 to +9	-15	
Hayden et al <sup>9</sup>	21	10-40	-25 to -30	-38 to -42	+2 to +9		
Bocanegra et al <sup>10</sup>	68	5-10	-21	-26	+7		
	78	10-20	-34	-36	+9		
Schulzeck et al <sup>11</sup>	16	20-40	-30	-37		-14	-38

Apo B=apolipoprotein B:HDL=high-density lipoprotein cholesterol:LDL=low-density lipoprotein cholesterol  
TC=total cholesterol:Tg=triglycerides.

表三：Simvastatin 的短期研究（時間不超過六個月）

Simvastatin—Long—Term Studies(More than Six Months)							
Study	No.of Pts.	Dose (mg)	% Change in Lipid Parameters				
			TC	LDL	HDL	TG	Apo B
Uno et al <sup>12</sup>	20	2.5-10	-23		+13	-31	-20
Ojala et al <sup>13</sup>	10	10-20		-33			-26
Miller et al <sup>14</sup>	34	20	-29	-35	+16		
		40	-32	-38			
Lintott et al <sup>15</sup>	24	40	-31	-41	+12		
Peisen and Mordasini <sup>16</sup>	8	40	-24		+20	-12	-20

Abbreviations as in Table I.

表四：Simvastatin的長期研究（時間在六個月以上）

Mean Lipid Levels(mg/d)(Baseline and Treatment) in Simvastatin Multicenter Study Group II				
	Baseline	Week 12		
		Simvastatin (20 mg)	Simvastatin (40 mg)	Probucol
Patients	243	82	80	81
Total cholesterol	323	240(-26%)	216(-33%)	285(-12%)
LDL cholesterol	251	168(-33%)	142(-43%)	227(-10%)
HDL cholesterol	45	50(+11%)	50(+11%)	33(-27%)
Apo B	203	137(-33%)	116(-43%)	162(-21%)
Triglycerides	158	120(-24%)	121(-23%)	152(-4%)

Abbreviations as in Table I.  
Adapted from *Am J Cardiol.*<sup>17</sup>

表五：Simvastatin與Probucol的比較研究

Simvastatin and Gemfibrozil Effects on Plasma Lipids in Primary Hypercholesterolemia				
Drug (dose per day)	No. of Pts.	Mean % Change		
		TC	LDL	HDL
Simvastatin(stratum I) 5-10 mg	68	-21	-26	+7
Simvastatin(stratum II) 10-20 mg	78	-27	-34	+9
Gemfibrozil(stratum I) 1,200 mg	69	-15	-18	+17
Gemfibrozil(stratum II) 1,200 mg	75	-15	-17	+16

Stratum I LDL cholesterol  $\geq 4.3$  and  $< 5$  mm/liter.  
Stratum II LDL cholesterol  $\geq 5$  mm/liter.  
Abbreviations as in Table I.

表六：Simvastatin與Gemfibrozil對原發性高膽固醇血症患者的效果

高膽固醇血症的病人，在5 - 40mg的劑量投與下，LDL膽固醇可降低18 - 34%，血中總膽固醇量及Triglyceride量亦降低很多，HDL也略為提高，（表七）另外，Pravastatin與其它降血脂藥物併用的試驗見於表八，其降血脂作用比單獨使用更強。

**安全性：**

HMG CoA還原酶抑制劑不管在研究期間所測試的安全性或上市後臨床使用反應其副作用很少，且發生率亦低，且因為使用方便，病人合作意願亦高。

HMG CoA還原酶抑制劑使用後24小時就

會明顯的降低mevalonic acid的合成，尿液中mevalonic acid的量明顯減少。對於腎臟固醇類合成及膽道結石的副作用完全沒有；臨床使用發生的副作用包括頭痛、噁心、不眠，及短暫性的腸道體質（bowel habits），而肌肉緊張僵硬是因為血中的creatinine kinase濃度增加的原因，但較少見。這種肌肉病變的發生率只有1/500，但若合併cyclosporin, nicotinic acid或gemfibrozil使用則發生率會明顯提高。……此外對於肝臟功能不好的病人，因為HMG CoA還原酶抑制劑主要經由肝臟排除，所以很容易導致濃度上升到毒性濃度，因此使用上須小心。

Some clinical trials comparing pravastatin (pr) in patients with familial (FH) or nonfamilial (NFH) hyper-cholesterolaemia

Reference	No. of patients (type)	Study design	Duration of treatment (months)	Dosage (mg)	Percentage change in mean values from baseline				Relative overall efficacy
					total C	LDL-C	HDL-C	total TG	
Hoogerbrugge et al.(1990)	40 (FH) 22 (FH)	db.pg	2	Pr 40 od Pl	-28' -2	-33' -2	+8' -5	-14' +4	Pr > Pl
Hunninghake et al. (1990a)	65 56 59 88	db.pg.mc	3	Pr 5 bid Pr 10 bid Pr 20 bid Pl	-13' -17' -23' +4	-18' -23' -31' +3	+6' +6' +7' +1	-11' -15' -15' +4	Pr ( all doses ) >Pl : Pr 5 > 10 : Pr 20 > 5. 10
Hunninghake et al. (1990b)	47 48 43 46	db.pg.mc	2	Pr 20 bid Pr 40 mane Pr 40 nocte Pl	-27' -23' -26' NS	-34' -30' -33' NS	+8' +4' +8' +2	-25' -11' -24' -3	Pr 40 od=20 bid Pr 40 nocte ≥ 40 mane
Jones et al. (1991)	16 18 19 18 36	db.pg.mc	2	Pr 5 od Pr 10 od Pr 20 od Pr 40 od Pl	-14' -16' -24' -25' -3	-19' -22' -32' -34' -4	+5 +7' +2 +12'	-14' -15' -11' -24' -4	Pr ( all doses ) >Pl
Saito et al. (1988)	41 (FH/NFH) 44 (FH/NFH) 13 (FH/NFH)	db.pg	2	Pr 5 bid Pr 10 bid Pl	-16' -21' +3	-24' -30' +5	+15' +8' +4	NS NS NS	Pr t. 10 > Pl

Abbreviations:C=low density lipoprotein:HDL=high densiyt lipoprotein:TG=triglyceride:db=double-blind: pg=parallel group:mc=multicentre:od=once daily:bid=twice daily:mane=in the morning:nocte= in the evening:NS=no singificant change:>indicates significantly superior efficacy (p≤0.001):≥indicates a trend towards superior efficacy:=indicates equal efficacy.Significant differences:p≤0.05 vs baseline or placebo:absence of asterid or NS signifies no significant change.

表七：Pravastatin與安慰劑比較用於家族性或非家族性高膽固醇血症患者

Summary of clinical trials reporting the efficacy of pravastatin (Pr) administered in combination with other hypolipaeamic

Reference	No. of patients (type)	Study design	Duration of treatment (months)	Dosage (mg)	Percentage change in mean value from baseline or previous therapy				Relative efficacy	
					total C	LDL-C	HDL-C	total TG		
Cholestyramine(Chol)										
Carmana et al. (1988)	23(FH)	db.pg	3	Pr 20 bid	-26	-30	+7	-25	Pr + Chol > Chol + Bez	
	15(FH)			Chol 8g bid	-25	-33	+4	-7		
	15(FH)	nb.pg	3	Pr 20 bid+						
	14(FH)			Chol 8g bid <sup>a</sup>	-34	-39	+11	-13		
Pan et al. (1990a)	11(FH/NFH)	1		Pr 5 bid	-17	-23	+8	-9		
	9(FH/NFH)			Pr 10 bid	-20	-28	+9	-6		
	11(FH/NFH)			Pr20 bid	-24	-35	+8	-7		
		11(FH/NFH)	1		Pr 5 bid +				Pr + Chol > Pr (all doses)	
		7(FH/NFH)			Chol 24g od	-38	-56	+11		+5%
		9(FH/NFH)			Pr 10 bid +					
				Chol 24g od	-32	-47	+15	+13		
				Pr 20 bid +						
				Chol 24g od	-33	-53	+18	+8		
Colestipol (Col)and Probucol (Prob)										
Kostis et al. (1989) <sup>b</sup>	14	nb.co	24	Pr 40 od	-33	-38	NS	-30	Pr + Col > Pr (total.LDL-C)	
				Pr 40 +	-14 <sup>c</sup>	-21 <sup>c</sup>	NS <sup>c</sup>	+12 <sup>c</sup>		
				cOL 30g od						
				Pr 40 +	NS <sup>c</sup>	+8 <sup>c</sup>	-17 <sup>c</sup>	NS <sup>c</sup>		Pr + Prob ≤ Pr
				Prob 1g od						

a Patients with a total cholesterol level  $\geq 7.8$  mmol/L received combined therapy.

b Data presented as an abstract.

Abbreviations and symbols: C = cholesterol; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein; TG = triglyceride; FH = familial hypercholesterolaemia; NFH = nonfamilial hypercholesterolaemia; db = double-blind; pg = parallel groups; nb = nonblind; co = crossover; od = once daily; bid = twice daily; Bez = bezafibrate; > indicates a significantly ( $p \leq 0.008$ ) superior efficacy;  $\leq$  indicates a trend towards inferior efficacy. Significant differences:  $p \leq 0.008$  vs cholestyramine + bezafibrate;  $p \leq 0.004$  vs pravastatin monotherapy; absence of asterisk or NS indicates no p-value given or no significant change.

表八：Pravastatin與其他降血脂藥併用的臨床效果

HMG CoA抑制劑使用後也會引起一些生化改變，包括alkaline phosphatase, transaminases及creatinine kinase的濃度增加。尤其是transaminase的上升尤其明顯，有時會升高至正常值的三倍，以服用Lovastatin的病人而言，在第一年使用後將近1%病人會有此現象，因此建議投與這類藥物時，在第一年每隔4-6週測一次肝臟功能，之後每隔3-4個月追蹤一次。另外，在動物試驗中發現有關於晶狀體混濁引起內障的作用，在人體臨床使用3-5年的追蹤後都沒有發現類似的副作用。

## HMG CoA 還原酶抑制劑的臨床地位：

HMG CoA還原酶抑制劑是目前降血脂藥物中作用最強的一類，對於原發性高膽固醇血症、混合型高血脂症及繼發性高血脂症都有非常好的臨床效果，不論單獨使用或混合其它藥物治療效果優。

### 一、原發性高膽固醇血症 (Primary Hypercholesterolemia)

對這群患者Lovastatin, Simvastatin及Pravastatin都有很多臨床試驗報告，Lovastatin甚至已有8年以上的使用經驗。

異質接合體的家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia) 患者往往比其它遺傳性高血脂症病人有更高的血中LDL膽固醇濃度，早熟性冠狀動脈心臟疾病的發生率亦較高，臨床上以HMG CoA還原酶抑制劑治療效果卓越。

對原發性的高膽固醇血症患者治療，一般每日10mg到40mg的劑量下LDL膽固醇及血中總膽固醇的濃度在4週內即可下降至穩定狀態，單一藥物投與大約在4-6週可以獲得滿意的血中膽固醇濃度，LDL可降低25-48%，Triglyceride亦可降低20-30%，HDL則會提

高2-10%。在相同劑量投與下Simvastatin比Lovastatin及Pravastatin的效果更好。Lovastatin以每日投與兩次的效果較好，但Simvastatin及Pravastatin則每日1次或2次投與都有相同的療效。在合併療法中與膽酸交換樹脂 (Bile acid exchange resin) 併用是最安全有效的使用方式，可以降低45-60%LDL膽固醇。與Nicotinic acid併用的療效不定，與Fibric acid或Probucol併用的效果不明顯，且會增加肌病的危險性。(Myopathy)

### 二、混合型高血脂症 (Combined hyperlipidemia)

HMG CoA還原酶抑制劑對血中LDL, VLDL, Triglyceride及HDL的改善效果，對混合型高血脂症患者更值得建議使用。在這類研究中，Tikkanen et al對於36位混合型患者 (包括LDL及VLDL提高者) 以Lovastatin治療，結果LDL膽固醇降低了39%，HDL稍稍提高，Triglyceride亦降低；同樣的，Mol et al對8位家族性高血脂症患者以Simvastatin治療後，血中膽固醇降低了34%，而Triglyceride也降低39%。另因脂蛋白代謝異常使VLDL殘餘物蓄積，造成冠狀動脈及周邊血管疾病高危險性的第三型高血脂症患者，臨床上一般以Fibrate類做為第一線選擇，但由近年來發表的文獻看來，HMG COA還原酶抑制劑亦有相同療效，臨床的使用亦有日漸增加的傾向。

### 三、繼發性高血脂症 (Secondary hyperlipidaemia)

這類高血脂症患者主要由內分泌、腎臟或肝臟疾病所引起的；腎臟功能不好的患者常見早熟性粥狀動脈疾病 (Premature artery atherosclerosis)，而粥狀動脈心臟疾病亦是第I第II型糖尿病患者常見的併發症，HMG CoA還原酶抑制劑的降血脂作用提供了患者一種很好的選擇。近年來也有愈來愈多的試驗針對這

些繼發性高血脂症作評估，結果發現HMG CoA也非常適合用於治療這類高血脂症病人。

### 結語：

HMG CoA還原酶抑制劑的掘起提供了高血脂症患者另一種治療選擇，由臨床試驗報告顯示，這類降血脂劑是目前作用最強且副作用低的選擇。不論原發性高膽固醇血症包括家族性高膽固醇血症及家族性混合型高血脂症，第三型高脂蛋白血症以及續發性高血脂症，都可以作為第一線的降血脂用藥，在國內將來亦會形成另一治療趨勢。但是目前由於價格問題，不管在國內、國外都算是較昂貴的療法，現在國內上市的Lovastatin (Mevacor, Meck) 的價格是每錠 (20mg) 50元，而Pravastatin (Mevalotin, Sankyo) 是每錠 (5mg) 35元，每月的降血脂藥物費用達2000到3000元，對病人尤其是慢性病患者仍是很大負擔，但是HMG CoA還原酶所提供的優越的臨床療效及安全性仍在降血脂劑市場佔一席之地。

### 參考資料：

1. Management of hypercholesterolemia. (Evan A. Stein, M.D.) The American Journal of Medicine, Vol. 87(suppl 4A) P20S-27S (1989)
2. Disturbances of lipid metabolism. Current Therapy Chapter 21 P850-858 (1990)
3. Cholesterol Reductase and Coronary Artery Disease. An Overview of Clinical Trials up to 1986. Drugs Vol.36(suppl 3), P27-31 (1988)
4. Clinical Implications of New Drugs for Lowering Plasma Cholesterol Concentrations. (D. Roger Illingworth) Drugs 41(2) P151-160 (1991)
5. An Overview of Lipid-Lowering Drugs. (D. Roger Illingworth) Drugs 36(Suppl. 3) P63-71 (1988)
6. Contemporary recommendations for evaluating and treating hyper-lipidemia. (Richard S. Perry) Clinical Pharmacy Vol.15(2) P113-127 (1986)
7. Guidelines for the Use of Cholesterol-Lowering Drugs. (George M. Kichura, MD, and Jerome D. Cohen, MD.) Drug Therapy July P17-24 (1991)
8. Therapy of Hypercholesterolemia with Pravastatin: A New HMG-CoA Reductase Inhibitor. (Willia, L. Isley) Drugs of Today Vol.28, No.4, P255-279. (1992)
9. Physiological Disposition of HMG CoA Reductase Inhibitors (Daniel E. Duggan and Stanleu Vickers) Drug Metabolism Reviews. Vol.22(4), P333-362 (1990)
10. Mechanism of Action and Biological Profile of HMG CoA Reductase Inhibitor. (Eve E. Slater and James S. MacDonald) Drugs Vol. 36(Suppl. 3), P72-82 (1988)
11. Hypolipidemic Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Hypercholesterolemia. (D. Roger Illingworth, MD, PhD, and Sandra Bacon, RN) American Journal of Cardiology: 60:33G-42G (1987)
12. HMG CoA Reductase Inhibitors as Monotherapy in the Treatment of Hypercholesterolemia. (J. Findlay Walker, MD, and Deborah R. Shapiro, DrPH) The American Journal of Cardiology Vol.65 March 20, P19F-22F (1990)