

2014 年全國實證醫學 “證據幫幫忙” 神探比賽

一、投稿者資料

服務單位名稱：高雄長庚紀念醫院藥劑部

服務工作職稱：藥師

參賽者姓名：蘇建豪、吳承誌

二、投稿作品基本資料

1. 媒體報導

甲、篇名：史他汀藥過量 小心急性腎臟衰竭

乙、出處：2013/03/21 12:08 台灣新生報

高血脂患者常需要使用史他汀類藥物（Statins）幫助控制血脂濃度，不過加拿大一項研究發現，**患者若服用高劑量史他汀藥物，較容易產生腎臟問題**，患者有這方面的疑慮，一定要多和醫師溝通、討論。

研究顯示，患者服用**高劑量史他汀藥物後**，較容易因**急性腎臟損傷而接受住院治療**，**其風險增加百分之三十四**，且**通常是在用藥剛開始一百二十天內**發生這種問題。用藥兩年前間，腎臟受損風險還是比一般人來得高。研究成果已發表於本周的「英國醫學期刊」。

史他汀類藥物廣泛用於治療高血脂症，這種藥物對降血脂很有效，不過卻可能產生肝臟受損、肌肉疼痛、肌肉無力等副作用。這次研究顯示，史他汀類藥物或許也和腎受損有關。

加拿大研究人員分析兩百多萬人的健康紀錄，這兩百多萬人年齡都在四十歲以上。研究數據顯示，與服用低劑量史他汀藥物患者相比，沒有腎臟病的患者服用高劑量藥物較容易因腎臟受損接受住院治療。

研究人員指出，目前還不知道史他汀類藥物是否真會引起腎臟受損，可能是因為患者肌肉損傷風險增高，加上藥物容易阻斷 Q10 酵素製造，所以腎臟受損機率較高。

研究人員提醒，高血脂患者如果正在服用史他汀類藥物，千萬不要恐慌，要多和醫師溝通，必要時，可以接受驗尿、驗血檢查，追蹤腎臟健康狀況。

2. 佐證文獻

甲、篇名：Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases

乙、出處：*British medical journal*, 2013, 346, f880

丙、證據等級：Level 3- Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm.

3. 反證文獻

甲、篇名 1: Statin and the Risk of Renal-Related Serious Adverse Events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and Other Placebo-Controlled Trials

出處：*The American journal of cardiology*, 2014, 113(12), 2018-20

證據等級：level 2- Individual randomized trial

乙、篇名 2: The Incidence of Kidney Injury for Patients Treated With a High Potency Versus Moderate-Potency Statin Regimen After an Acute Coronary Syndrome

出處：*Journal of the American Heart Association*, 2014, 3(3). e000784. doi: 10.1161/JAHA.114.000784.

證據等級：level 2- Individual randomized trial

丙、篇名3：Acute kidney injury in statin initiators.

出處：*Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2013, 22(10),1061-70

證據等級：Level 3- Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm.

丁、反證說明：

新聞引用使用英、美、加資料庫，以nested case control進行回溯觀察研究，顯示在非腎病患者，高強效相較低強效statin使用者，120天內有意義的增加34%因急性腎損傷（AKI）導致住院風險。然其所界定高、低強效是以降低LDL百分比區分群組而非以單一藥物劑量高低，並排除使用前1年內接受任何降膽固醇藥品者，故結果可能受個別藥品特性影響或僅能外推至相對新使用者。雖研究顯示使用後兩年內風險依舊存在，但隨時間延長風險顯著降低一半以上。另外受限於研究設計並無法回答是否存在因果相關，以及為觀察性研究也可能無法排除潛在相關偏差與混淆因子。故需從「statin與AKI相關?」、「與劑量相關?」與「與個別藥品特性有關?」進行探討以釐清其相關性。

根據Bangalore S等人結合24個使用atorvastatin於心血管疾病預防的隨機試驗，結果顯示在10345位每日使用atorvastatin 10-80 mg的患者，相較於8945位未使用者，120天內(0.04% vs 0.10%, $p=0.162$)、120天後[0.38% vs 0.36%, $p=0.905$]腎相關嚴重不良事件發生率與發生後中斷statin使用率[0.05% vs 0.04%, $p=1.00$]與安慰組相當。作者另分析劑量相關研究的TNT (80 mg vs 10 mg atorvastatin) 與IDEAL (atorvastatin 80 mg vs simvastatin 20 mg) 試驗，高強效比低強效statin使用者，120天內、120天後腎損傷事件發生率與發生後中斷率亦無顯著差別。顯示statin的使用可能與腎損傷的發生無關，也不具劑量反應效應。然因研究大部分為atorvastatin，可能無法外推至其它statin。

另一方面Sarma等人分析高、低強效 (atorvastatin 80 mg/day vs. pravastatin 40 mg/day, PROVE IT-TIMI; simvastatin 40 mg/day 1 months→80 mg/day vs. placebo 4 months→simvastatin 20 mg/day, A-to-Z) 於ACS患者探討對腎功能影響，發現1個月後Scr呈短暫上升，隨後便逐步下降至基準值以下，高、低強效組並無顯著差別。在2年的追蹤顯示，開始使用或緩步升階至高、低強效statin治療與隨後發生腎損傷的風險無顯著相關，勝算比分別為0.88 (95% CI 0.71-1.09, PROVE IT-TIMI) 與0.91 (95% CI 0.76-1.1, A-to-Z)。然TNT (4495 vs. 5006)、IDEAL (4439 vs. 4449) 以及PROVE IT-TIMI/ A-to-Z (4364 vs. 4295) 受限於樣本數而可能存在power不足以偵測相關AKI的疑慮。

Layton JB等人針對美國Commercial (40-64歲) 與 Medicare (≥ 65 歲) 資料庫3百多萬新使用與2百多萬位未使用statin之非腎病患者進行1年世代追蹤研究，新使用相較於未使用statin者發生PS-matching AKI的危害比並無顯著差別，分別為0.82 (95% CI: 0.78-0.87, Commercial) 與0.66 (95% CI: 0.63-0.69, Medicare)，進一步依各類statin使用劑量分為高、低強效組，顯示高強效statin的使用有意義的些微增加AKI的危害 (HR 1.09, 1.05-1.14, Commercial; HR 1.03, 1.00-1.07, Medicare)。以simvastatin ≤ 40 mg為低強效參考組，僅有simvastatin > 40 mg顯著增加發生AKI的風險 (HR=1.42, 95% CI: 1.28-1.58, commercial; HR= 1.24, 95% CI: 1.15-1.35, Medicare)，其他statin無論是高或低強效皆無統計學差異。

結論：高強效statin使用與AKI的發生有關，可能與高劑量simvastatin的使用有關，而非class effect。FDA亦曾發布simvastatin 80mg/day或併服特定DDI藥品時有特高發生AKI風險的藥物安全警訊。