

**安寧® 膜衣錠 10/20/40毫克**

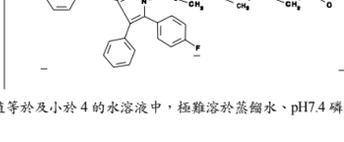
**Tulip® Film-Coated Tablets 10/20/40mg**

10mg 衛署藥輸字第025200號  
20mg 衛署藥輸字第025337號  
40mg 衛署藥輸字第025201號

成份：口服的安寧膜衣錠含有相當於10,20,40毫克 atorvastatin 的 atorvastatin calcium anhydrous

**性質：**

Atorvastatin calcium 是一種合成降血脂劑，其為 3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A (HMG-CoA) 還原酶的抑制劑。此種酵素催化 HMG-CoA 轉變為 mevalonate 的轉化反應，而該轉化反應乃是膽固醇合成的早期步驟，也是速率決定步驟。Atorvastatin calcium 的化學名為 [R-(R\*,R\*)]-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1)。Atorvastatin calcium 的分子式為 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca，分子量為 1155.42，結構式如下：



Atorvastatin calcium 不溶於 pH 值等於及小於 4 的水溶液中，極難溶於蒸餾水、pH7.4 磷酸鹽緩衝液及乙腈 (acetonitrile)，微溶於乙醇，而易溶於甲醇中。

**臨床藥理學：(依文獻記載)**

**作用機制**

Atorvastatin 是 HMG-CoA 還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶為 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A 轉變為 mevalonate 的速率決定酵素，而 mevalonate 乃是包括膽固醇在內之固醇的前驅物。膽固醇和三酸甘油酯是血流中脂蛋白複合體 (lipoprotein complex) 的一部分。利用超速離心可將這些複合體區分為高密度脂蛋白 (HDL)、中密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 與極低密度脂蛋白 (VLDL) 等部分。三酸甘油酯 (TG) 與膽固醇在肝臟被併入極低密度脂蛋白，而被釋放進入血液以運送到周邊組織。低密度脂蛋白由極低密度脂蛋白演變而來，主要透過高親和低密度脂蛋白受體被分解代謝。臨床及病理研究顯示，血液中的總膽固醇 (total-C)、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 及脂蛋白 B (apolipoprotein B，簡稱 apo B) 的濃度升高促成人類動脈粥樣硬化，是罹患心血管疾病的危險因子，而高密度脂蛋白膽固醇的濃度升高則與心血管病風險降低有關。在動物模型，(Atorvastatin calcium) 藉由抑制 HMG-CoA 還原酶及膽固醇在肝臟內的合成，並藉增加肝細胞表面的低密度脂蛋白受體數目，促進低密度脂蛋白的攝取及分解代謝，而降低血液中膽固醇及脂蛋白的濃度。Atorvastatin calcium 也會減少低密度脂蛋白的製造並減少低密度脂蛋白顆粒數。Atorvastatin calcium 可使某些同型接合子家族型高膽固醇血症 (FH) 患者的低密度脂蛋白膽固醇降低，這些患者對於其他降血脂藥物無反應。種種臨床研究已經證實總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白 B (apo B，低密度脂蛋白膽固醇的膜複合體) 的濃度升高會促進人類動脈粥樣硬化。同樣地，高密度脂蛋白膽固醇 (及其運送複合體，apo A) 濃度降低也會與動脈粥樣硬化有關。流行病學調查已確定心血管病率與死亡率與總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇的濃度成正比，而與高密度脂蛋白膽固醇的濃度成反比。Atorvastatin calcium 可以降低其同型接合子及異型接合子家族型高膽固醇血症 (FH)、非家族型高膽固醇血症，以及混合型高脂血症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白 B。Atorvastatin calcium 也可降低極低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯，增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 和脂蛋白 A-I。Atorvastatin calcium 可以降低獨立高三酸甘油酯血症 (isolated hypertriglyceridemia) 患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL-C)、脂蛋白 B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇 (IDL-C) 的濃度，並增加高密度脂蛋白膽固醇濃度。Atorvastatin calcium 則降低對於 β 脂蛋白異常 (dysbetalipoproteinemia) 患者，其中密度脂蛋白膽固醇 (IDL-C) 濃度。和低密度脂蛋白一樣，富含膽固醇和三酸甘油酯的脂蛋白，包括低密度脂蛋白、中密度脂蛋白及殘體 (remnants) 也會促進動脈粥樣硬化。富含三酸甘油酯脂蛋白通常與高密度脂蛋白膽固醇偏低及顆粒較小的低密度脂蛋白形成三病徵，且伴有冠心病的病理生理學代謝性危險因子。嚴格說，血液中三酸甘油酯的總濃度並未被一貫地證實是冠心病的獨立危險因子。此外，提高高密度脂蛋白或降低三酸甘油酯濃度對冠狀動脈和心血管疾病的罹病率與死亡率風險的獨立影響尚未確立。

**藥效學 (依文獻記載)**

Atorvastatin 及其部份代謝產物在人體內具有藥理活性。肝臟是其主要作用部位，也是合成膽固醇與清除低密度脂蛋白的主要部位。相較於藥品血中濃度，藥品劑量與低密度脂蛋白膽固醇降低程度的關聯性更好。應依據治療反應個別調整劑量 (參閱用法用量)

**藥物學與代謝：(依文獻記載)**

吸收：Atorvastatin 口服吸收迅速，服用後 1-2 小時內可達最高血漿濃度。吸收量與 atorvastatin 的劑量成正比。Atorvastatin (原型藥) 的絕對生體可用率約 14%，而全身的 HMG-CoA 還原酶抑制活性約 30%。生體可用率偏低的原因是胃腸道黏膜在其吸收前被其清除 (presystemic clearance) 及/或肝臟首渡代謝效應。經由測定 Cmax 及 AUC 得知，食物雖然會使 atorvastatin 的吸收速率降低約 25%，吸收量減少約 9%；但低密度脂蛋白膽固醇降低的程度卻不受食物影響。Atorvastatin 若在晚上服用，血漿濃度會比早晨服用低，Cmax 及 AUC 大約降低 30%。然而，低密度脂蛋白膽固醇降低的程度也與白天或晚上服藥無關 (參閱用法用量)

分布：Atorvastatin 的平均分佈體積為 381 升，血漿蛋白質結合率 ≥ 98%。Atorvastatin 的血液/血漿比值為 0.25，此表示 Atorvastatin calcium 難以滲透至紅血球內。根據在大鼠的觀察，atorvastatin 可能會分泌至人類乳汁中 (參閱禁忌：懷孕及授乳，注意事項：授乳的母親)

代謝：Atorvastatin 廣泛代謝為鄰羥基及對羥基 (ortho- and parahydroxylated) 衍生物，以及各種 β-氧化產物。這些鄰羥基及對羥基代謝產物的 HMG-CoA 還原酶體外抑制活性與 atorvastatin 相當。血液循環內的 HMG-CoA 還原酶抑制活性的有 70% 是來自這些活性代謝產物。體外試驗指出 atorvastatin 由肝臟細胞色素 P450 3A4 代謝的重要性。這個結果與另一項研究的發現一致，人若併服 atorvastatin 及 erythromycin (細胞色素 P450 3A4 的抑制劑)，則 atorvastatin 的血漿濃度會升高 (參閱注意事項：藥品交互作用)

排泄：Atorvastatin 及其代謝產物在動物體內會繼續進行葡萄糖醛酸共軛結合作用 (glucuronidation)。Atorvastatin 在人體內的平均血漿排除半衰期約 14 小時，但有活性代謝產物，故對 HMG-CoA 還原酶的抑制活性半衰期長達 20-30 小時。口服投藥後，由尿液回收的 atorvastatin 劑量少於 2%。

**特殊族群**

老年人：Atorvastatin 在健康老年人 (≥ 65 歲) 的血漿濃度比年輕成人高，Cmax 約增加 40%，AUC 約增加 30%。臨床資料顯示，任何一種 atorvastatin 劑量在老年患者造成的低密度脂蛋白降低幅度都比年輕人大 (參閱注意事項：老年人使用)

兒童：尚無用於兒童族群的藥物學資料。

性別：Atorvastatin 在女性的血漿濃度與男性不同，Cmax 約增加 20%，AUC 約降低 10%。然而，Atorvastatin calcium 降低低密度脂蛋白膽固醇的療效在臨床並未顯著著男女差異。

腎功能不全：腎臟疾病不會影響 atorvastatin 的血漿濃度及降低低密度脂蛋白膽固醇的療效，因此腎功能不全患者無須調整劑量 (參閱用法用量)

血液透析：雖然沒有末期腎病患者使用 atorvastatin calcium 的研究，但因 atorvastatin 與血漿蛋白質結合率極高，故推測血液透析不會顯著增加 atorvastatin calcium 的清除率。

肝功能不全：在慢性酒精性肝病患者，atorvastatin 的血漿濃度顯著升高；在 Childs-Pugh A 級患者，Cmax 與 AUC 各增加 4 倍；在 Childs-Pugh B 級患者，Cmax 大約增加 16 倍，AUC 大約增加 11 倍 (參閱禁忌)

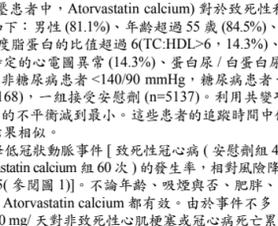
**臨床研究：(依文獻記載)**

**預防心血管疾病**

盎格魯-斯堪的那維亞心臟結果試驗 (ASCOT) 研究在 10,350 名 40-80 歲 (平均 63 歲)，未曾發生過心肌梗塞，血漿總膽固醇 <251 mg/dl (6.5mmol/l) 的高血壓患者中，Atorvastatin calcium 對於致死性和非致死性冠心病的影響。此外，所有的患者至少有三個心血管病危險因子如下：男性 (81.1%)、年齡超過 55 歲 (84.5%)、糖尿病 (24.3%)、一等親有冠心病的病史 (26%)、總膽固醇與高密度脂蛋白的比值超過 6 (TC:HDL > 6，14.3%)、周邊血管疾病 (5.1%)、左室肥大 (14.4%)、以前發生過腦血管事件 (9.8%)、特定的心電圖異常 (14.3%)、蛋白尿/白蛋白尿 (62.4%)。在這個雙盲安慰劑對照試驗中，患者接受 atorvastatin calcium 治療 (目標血壓值：非糖尿病患者 <140/90 mmHg，糖尿病患者 <130/80 mmHg)，並被分成兩組，一組接受 atorvastatin calcium 每天 10 mg (n=5168)，一組接受安慰劑 (n=5137)。利用共變項適應方法，將已招收患者的九種基線特徵分佈列入考慮，使這些特徵在各組間的不平衡減到最小。這些患者的追蹤時間中位數是 3.3 年。Atorvastatin calcium 每天 10 mg 對血脂的效果與先前的臨床試驗結果相似。

Atorvastatin calcium 顯著降低冠狀動脈事件 [致死性冠心病 (安慰劑組 46 次，Atorvastatin calcium 組 40 次) 或非致死性心肌梗塞 (安慰劑組 108 次，Atorvastatin calcium 組 60 次) 的發生率，相對風險降低 36% (根據發生率；Atorvastatin calcium 為 1.9%，安慰劑組為 3.0%，p=0.0005 (參閱圖 1))。不論年齡、吸煙與否、肥胖、有無腎功能障礙，風險降低都是一致的。無論低密度脂蛋白濃度的基線值為何，Atorvastatin calcium 都有效。由於事件不多，就女性來說尚無確定的結果。

圖 1 Atorvastatin calcium 10 mg/天對非致死性冠心病或冠心病死亡累積發生率的影響 (ASCOT-LLA 研究)



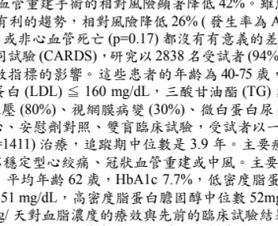
Atorvastatin calcium 也使中風的風險顯著降低 42% (Atorvastatin calcium 組 21 次，安慰劑組 39 次)，HR 0.52，95% CI (0.31,0.89) (p=0.01)，但觀察到一個有利的趨勢，相對風險降低 26% (發生率為 Atorvastatin calcium 組 1.7%，安慰劑組 2.3%)。在兩組之間，心血管事件 (p=0.51) 或非心血管事件 (p=0.17) 都沒有意義的差異。

在 Atorvastatin 糖尿病協同試驗 (CARDS) 研究以 2838 名受試者 (94% 是白人，68% 是男性) 為樣本，評估 atorvastatin calcium 對心血管病 (CVD) 療效指標的影響。這些患者的年齡為 40-75 歲，根據 WHO 標準患有第二型糖尿病，以前沒有心血管疾病的病史，低密度脂蛋白 (LDL) ≤ 160 mg/dL，三酸甘油酯 (TG) ≤ 600 mg/dL；除了糖尿病之外，還有一個以上的危險因子：吸煙 (23%)、高血壓 (80%)、視網膜病變 (30%)、微白蛋白尿 (9%) 或巨白蛋白尿 (3%)。該研究沒有收納接受血液透析的患者。在這個多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗，受試者以一比一 (1:1) 的比例隨機接受 atorvastatin calcium 每天 10 mg (n=1429) 或安慰劑 (n=1411) 治療。追蹤期中位數是 3.9 年。主要療效指標是出現下列任何一種重大心血管事件：心肌梗塞、急性冠心病死亡、不穩定型心絞痛、冠狀血管重建或中風。主要分析是首次發生主要療效指標的時間。

受試者的基線特徵如下：平均年齡 62 歲，HbA1c 7.7%，低密度脂蛋白膽固醇中位數 120 mg/dL，總膽固醇中位數 207 mg/dL，三酸甘油酯中位數 151 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇中位數 52 mg/dL。Atorvastatin calcium 10 mg/天對血脂濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。

Atorvastatin calcium 顯著降低重大心血管事件 (主要療效指標事件) 的發生率 (Atorvastatin calcium 組 83 次，安慰劑組 127 次)，相對風險降低 37%，HR 0.63，95% CI (0.48,0.83) (p=0.001) (參閱圖 2)。不拘年齡、性別或基線血脂濃度為何，Atorvastatin calcium 均有效。

圖 2 在 CARDS 研究中，Atorvastatin calcium 10 mg/天對發生重大心血管事件 (心肌梗塞、急性 CHD 死亡、不穩定型心絞痛、冠狀動脈重建、或中風) 時間的影響



Atorvastatin calcium 使中風的風險顯著降低 48% (Atorvastatin calcium 組 21 次，安慰劑組 39 次)，HR 0.52，95% CI (0.31,0.89) (p=0.016)；心肌梗塞的風險降低 42% (Atorvastatin calcium 組 38 次，安慰劑組 64 次)，HR 0.58，95% CI (0.39, 0.86) (p=0.007)。在兩組之間，心絞痛、血管重建及急性冠心病死亡沒有顯著差異。

Atorvastatin calcium 組有 61 例死亡，安慰劑組有 82 例死亡 (HR 0.73，p=0.059)。

**中風預防**

在「積極降低膽固醇之中心預防 (SPARCLD)」研究中，研究人員針對 4731 位在過去 6 個月內曾發生中風或一過性腦缺血發作 (TIA) 且無任何冠狀動脈心臟病 (CHD) 病史的患者評估每日使用 80 毫克 atorvastatin 或安慰劑對中風的影響。60% 患者為女性，年齡為 21-92 歲 (平均 63 歲)，且平均 LDL 基礎值為 133 mg/dl (3.4 mmol/l)。使用 atorvastatin 治療者的平均 LDL-C 為 75 mg/dl (1.9 mmol/l)，在使用安慰劑治療者則為 129 mg/dl (3.3 mmol/l)。中位追蹤時間為 4.9 年。和安慰劑相比較，atorvastatin 80 毫克可使發生致命性或非致命性中風 (主要終點評估指標) 的風險降低 15% (HR 為 0.85；95% CI, 0.72-1.02；p=0.05；依基礎值修正後的 HR 為 0.84；95% CI, 0.71-0.99；p=0.03)。在 atorvastatin 組中，涵蓋所有學因的死亡率為 9.1% (216/2365)，安慰劑組則為 8.9% (211/2366)。事後分析的結果顯示，和安慰劑相比較，atorvastatin 80 毫克可降低缺血性中風的發生率 (218/2365，9.2%；安慰劑組為 274/2366，11.6%；p=0.01)，但會增加出血性中風的發生率 (55/2365，2.3%；安慰劑組為 33/2366，1.4%；p=0.02)。

對於進入研究而過去曾有出血性中風病史的患者而言，發生出血性中風的風險有升高的現象 (atorvastatin 組為 7/45，安慰劑組為 2/48；HR 為 4.06；95% CI, 0.84-19.57)，但兩組在發生缺血性中風的風險方面則大致相當 (atorvastatin 組為 3/45，安慰劑組為 2/48；HR 為 1.64；95% CI, 0.27-9.82)。

對於進入研究而過去曾有腔隙性腦梗塞 (lacunar infarct) 病史的患者而言，發生出血性中風的風險有升高的現象 (atorvastatin 組為 20/708，安慰劑組為 47/701；HR 為 4.99；95% CI, 1.71-14.61)，但這些患者發生缺血性中風的風險因有降低的現象 (atorvastatin 組為 79/708，安慰劑組為 102/701；HR 為 0.76；95% CI, 0.571-1.02)。在有腔隙性腦梗塞病史並接受 atorvastatin 80 毫克/日治療的患者中，發生中風的淨風險可能會升高。

在有出血性中風病史的次病群中，atorvastatin 組的所有學因死亡率為 15.6% (7/45)，安慰劑組則為 10.4% (5/48)。在有腔隙性腦梗塞病史的次病群中，atorvastatin 組的所有學因死亡率為 10.9% (77/708)，安慰劑組則為 9.1% (64/701)。

高膽固醇血症 (異型接合子家族型及非家族型) 及混合型高脂血症 (Fredrickson IIa 及 IIb 型) Atorvastatin calcium 可降低高膽固醇血症及混合型高脂血症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白 B 及三酸甘油酯，並提升高密度脂蛋白膽固醇。治療效果在二週內便會出現，最大治療效果通常於 4 週內出現，在長期治療期間這種治療效果仍持續存在。

Atorvastatin calcium 對多種高膽固醇患者群都有效，包括伴有或沒有高三酸甘油酯，男性和女性，及老年人都有效。用在兒童患者的經驗限於同型接合子家族型高膽固醇血症患者。兩項對高膽固醇血症進行的多中心、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，Atorvastatin calcium 每天一次投與六週可顯著降低總膽固醇 (TC)、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、脂蛋白 B (apo B) 及三酸甘油酯 (TG)。(匯集的結果列於表 1)。

表 1 用於原發性高膽固醇血症患者的劑量反應(校正後自基線值變化百分比的平均值)<sup>a</sup>

劑量	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
安慰劑	21	4	4	3	10	-3	7
10	20	-29	-39	-32	-19	6	-34
20	20	-33	-49	-35	-26	9	-41
40	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

**a 從兩項劑量反應研究匯集的結果**

在從 24 項對照性試驗匯集的 Fredrickson IIa 與 IIb 型高脂血症 (hyperlipoproteinemia) 患者中，atorvastatin 10、20、40 和 80 mg 造成的高密度脂蛋白膽固醇自基線值變化百分比中位數 (第 25 百分位數，第 75 百分位數) 分別是 6.4 (-1.4, 14)、8.7 (0, 17)、7.8 (0, 16) 和 5.1 (-2.7, 15)。此外，對匯集資料的分析證明總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇，及低密度脂蛋白膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇也顯著降低。

三項多中心雙盲研究比較 Atorvastatin calcium 與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑對高膽固醇血症患者的療效。隨機分配後，患者接受 Atorvastatin calcium 每天 10 mg 或固定劑量的對照藥物治療 16 週 (表 2)。

表 2 終點時自基線值變化百分比的平均值(雙盲、隨機、活性藥物對照試驗)

治療(每日劑量)	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
研究 1							
Atorvastatin 10 mg	707	-27 <sup>a</sup>	-36 <sup>a</sup>	-28 <sup>a</sup>	-17 <sup>a</sup>	+7	-37 <sup>a</sup>
Lovastatin 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
差異之 95% CI <sup>b</sup>		-9.2, -6.5	-10.7, -7.1	-10.0, -6.5	-15.2, -7.1	-1.7, 2.0	-11.1, -7.1
研究 2							
Atorvastatin 10 mg	222	-25 <sup>b</sup>	-35 <sup>b</sup>	-27 <sup>b</sup>	-17 <sup>b</sup>	+6	-36 <sup>b</sup>
Pravastatin 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
差異之 95% CI <sup>c</sup>		-10.8, -6.1	-14.5, -8.2	-13.4, -7.4	-14.1, -0.7	-4.9, 1.6	-11.5, -4.1
研究 3							
Atorvastatin 10 mg	132	-29 <sup>c</sup>	-37 <sup>c</sup>	-34 <sup>c</sup>	-23 <sup>c</sup>	+7	-39 <sup>c</sup>
Simvastatin 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
差異之 95% CI <sup>d</sup>		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

<sup>a</sup> 對 HDL-C 以外的所有多數來說，治療間差異 95% CI 的負值表示對 atorvastatin 有利；對 HDL-C 來說，正值表示對 atorvastatin 有利。倘若範圍不含 0，也表示有統計上顯著差異。

<sup>b</sup> 有意義差異於 lovastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

<sup>c</sup> 有意義差異於 pravastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

<sup>d</sup> 有意義差異於 simvastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

表 2 所列各種藥物間之血脂濃度差異係基於臨床結果的影響不明。表 2 沒有 atorvastatin 10 mg 與高劑量 lovastatin、pravastatin 及 simvastatin 比較的資料。此表所摘錄在各研究比較的藥品未必能互換。

**高三酸甘油酯血症 (Fredrickson IV 型)**

在數個臨床試驗中，共有 64 名獨立型高三酸甘油酯血症患者接受治療，他們對 Atorvastatin calcium 的反應列於下表。這些接受 atorvastatin 治療者的基線高三酸甘油酯濃度中位數 (最小值，最大值) 是 565 (267-1502)。

治療	安慰劑 (N=12)	Atorvastatin 10 mg (N=37)	Atorvastatin 20 mg (N=13)	Atorvastatin 80 mg (N=41)
三酸甘油酯	-12.4 (-36.6, 82.7)	-41.0 (-76.2, 49.4)	-31.7 (-62.7, 29.5)	-51.8 (-82.8, 41.3)
總膽固醇	-2.3 (-15.5, 24.4)	-28.2 (-44.9, -6.8)	-34.9 (-49.6, -15.2)	-44.4 (-63.5, -3.8)
LDL-C	3.6 (-31.3, 31.6)	-26.5 (-57.7, 9.8)	-30.4 (-53.9, 0.3)	-40.5 (-60.6, -13.8)
HDL-C	3.8 (-18.6, 13.4)	13.8 (-9.7, 6.8)	11.0 (-3.2, 25.2)	7.5 (-10.8, 37.2)
VLDL-C	-1.0 (-31.9, 53.2)	-48.8 (-85.8, 57.3)	-44.6 (-62.2, -10.8)	-62.0 (-88.2, 37.6)
非HDL-C	-2.8 (-17.6, 30.0)	-33.0 (-52.1, -13.3)	-42.7 (-53.7, -17.4)	-51.5 (-72.9, 4.3)

**β 脂蛋白異常血症 (Fredrickson III 型)**

一項包含 16 名 β 脂蛋白異常血症 (Fredrickson III 型) 患者 (基因型：14 人 apo E2/E2，2 人 apo E3/E2) 的開放性交叉試驗結果列於下表。

治療	基線值中位數 (最小值，最大值) (mg/dL)		% 變化中位數 (最小值，最大值)	
	安慰劑	Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 80 mg
總膽固醇	442 (225, 1320)	-37 (-85, 17)	-37 (-85, 17)	-58 (-90, -30)
三酸甘油酯	678 (273, 5900)	-39 (-92, -8)	-39 (-92, -8)	-53 (-95, -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111, 613)	-32 (-76, 9)	-32 (-76, 9)	-63 (-90, -8)
非HDL-C	411 (218, 1272)	-43 (-87, -19)	-43 (-87, -19)	-64 (-92, -36)

**同型接合子家族型高膽固醇血症**

一項面對照的研究中，29 名 6-37 歲的同型接合子家族型高膽固醇血症患者接受每日最高劑量 20-80 mg 的 Atorvastatin calcium 治療。在此研究中，低密度脂蛋白膽固醇平均降低 18%。25 名低密度脂蛋白膽固醇偏低患者的平均治療反應是 20% (範圍 7-53%，中位數 24%)，其餘 4 名患者的低密度脂蛋白膽固醇則升高 7-24%。在這 29 名患者中，5 人沒有低密度脂蛋白受體功能。在這 5 名沒有受體功能的患者中，2 人還有門腔靜脈分流 (portacaval shunt) 與低密度脂蛋白膽固醇也未有意義地降低；其餘 3 人低密度脂蛋白膽固醇平均降低 22%。

**異型接合子家族型高膽固醇血症兒童患者**

在一項後面接續一開放性治療期的雙盲、安慰劑對照研究中，187 名 10-17 歲 (平均 14.1 歲)，患有異型接合子家族型高膽固醇血症 (FH) 或嚴重高膽固醇血症的男孩和月經初潮後的女孩隨機接受 Atorvastatin calcium (n=140) 或安慰劑 (n=47) 治療 26 週，然後全部再接受 Atorvastatin calcium 治療 26 週。該研究的納入標準為 (1) 低密度脂蛋白膽固醇濃度 ≥ 190 mg/dL，或 (2) 低密度脂蛋白膽固醇濃度的基線值 ≥ 160 mg/dL 且有家族型高膽固醇血症的家族史，或一等親或二等親有確定的發性心血管病。

基線低密度脂蛋白膽固醇濃度的平均值為 Atorvastatin calcium 組 218.6 mg/dL (範圍：138.5-385.0 mg/dL)，安慰劑組 230.0 mg/dL (範圍：160.0-324.5 mg/dL)。Atorvastatin calcium 的劑量 (每天一次) 最初 4 週是 10 mg，如果低密度脂蛋白膽固醇濃度 ≥ 130 mg/dL，則調高至 20 mg。接受 Atorvastatin calcium 治療的患者在雙盲期第 4 週之後有 80 人 (57.1%) 需要將劑量調高至 20 mg。在 26 週的雙盲期間，Atorvastatin calcium 有意義地降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯及脂蛋白 B 的血漿濃度 (參閱表 5)。

表 5 Atorvastatin 對於患有異型接合子家族型高膽固醇血症或嚴重高膽固醇血症的青春期男女的降血脂效果 (意圖治療群體中終點時自基線值變化百分比的平均值)

劑量	人數	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油酯	脂蛋白 B
安慰劑	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	-3.0
Atorvastatin calcium	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-0.4



 Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57, Ljubljana, Slovenia		<b>PRINTED PACKAGING MATERIAL SPECIFICATION (confidential)</b>	
<b>Material Number / Name:</b>			
<b>46205480 NV TULIP SDZ FCT TW 2190</b>			
<b>General Material Specification Number:</b> 581283 (40g/m2);			
<b>Partner Mat. Nr.:</b> TWI-240517		<b>Perforation:</b> NO	
<b>Version:</b> 1_A	<b>Dimension:</b> 165x930 mm		
<b>Prepared:</b> P.Gradišar		<b>Technical approvals:</b>	
<b>Pharma code / 2D code:</b>  2190		   Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.	
<b>Printing Colours:</b> ■ Black		   Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.	

**Additional demands / Remarks:** Correctness of text and design is Country responsibility

<b>COUNTRY APPROVAL</b>	
             Text&Design approval. To be signed by Country	