



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
北台字第2395號  
新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年10月  
第26卷第10期

主編：周月卿 網址：www.vgthpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vgthpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有  
翻印必究

## 藥品新知

### Drug Update

# 肺高壓治療新藥 - Riociguat

樊蓉

肺高壓 (pulmonary hypertension, PH) 定義為休息狀態下的平均肺動脈壓 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) 高於25 mmHg。世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 根據病因將肺高壓分成五大類：(1)肺動脈高壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH)；(2)左心疾病相關之肺高壓；(3)呼吸系統疾病/缺氧相關之肺高壓；(4)慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)；(5)因其他不明機轉導致之肺高壓。

肺動脈高壓的致病機轉推測可能為肺內皮細胞失能或受損，血管舒張物質(如prostacyclin及nitric oxide)及血管收縮物質(如thromboxane及endothelin-1)不平衡，導致肺動脈血管內膜增生及纖維化、中層及外膜肥厚並伴隨血管周圍發炎浸潤、複合病灶和血栓形成。因肺動脈循環受限，導致肺血管阻抗 (pulmonary vascular resistance) 上升，最終導致右心衰竭。常見的症狀為運動時無法適當的提高心臟輸出，導致運動性呼吸困難及疲勞，因症狀不具專一性，臨床可依病人症狀使用紐約心臟學會 (The New York Heart Association, NYHA) 或世界衛生組織肺高壓功能性分級 (functional class, Fc)來選擇適合的治療。

CTEPH是指單次性或復發性肺栓塞 (pulmonary embolism) 所造成的肺高壓。通常病灶處可見血栓，導致血管阻塞及纖維化，造成動脈血管狹窄與閉塞。CTEPH病患須評估血栓的範圍和部位、肺高壓嚴重度、有無共病症以及接受手術的風險等。針對適合手術的病人，其標準治療為肺動脈內膜摘除術 (pulmonary endarterectomy, PEA)，而不適合手術的病人可使用肺動脈高壓的藥品來治療，然而目前傳統治療藥品皆未取得CTEPH適應症。

肺高壓常見的治療藥品除了抗凝血劑、利尿劑、digoxin和氧氣治療之外，亦針對其三個主要病理機轉給予專一性治療藥品，包括(1)內皮素路徑：內皮素受體拮抗劑 (endothelin receptor antagonists, ERAs)，如 treprostinil (Remodulin<sup>®</sup>)和iloprost (Ventavis<sup>®</sup>)；(2)前列環素路徑：前列環素類似物 (prostanoids)，如ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>)、bosentan (Tracleer<sup>®</sup>)和macitentan (Opsumit<sup>®</sup>)；(3)一氧化氮路徑：第5型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type-5, PDE-5) 抑制劑，如sildenafil (Revatio<sup>®</sup>)。近年研發出針對一氧化氮路徑作用的新藥品riociguat，使肺高壓治療有一新選擇。本院現有透過一氧化氮路徑產生的PAH品項比較如表所示。

Riociguat (Adempas<sup>®</sup>，2 mg/tab及2.5 mg/tab) 是一種可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 刺激劑，一氧化氮和sGC結合後，催化環單磷酸鳥苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 生成，進而活化 protein kinase G，達到血管擴張效果。根據一個第三期、雙盲、安慰劑對照試驗，收錄443名病患，隨機分派給予安慰劑、riociguat 2.5 mg tid和riociguat 1.5 mg tid等三組，持續治療12週後評估病患肺動脈高壓改善情形，包括六分鐘行走測試 (six-minute walk test, 6MWT)、肺血管阻抗、NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)、WHO功能性分級、臨床惡化時間 (time to clinical worsening, TTCW)及伯格呼吸困難指數 (Borg dyspnea scale) 等。結果顯示riociguat 2.5 mg組的6MWT距離增加30公尺 (平均治療差異36 m; 95%CI 25-52;  $p<0.001$ )，並顯著改善肺血管阻抗 ( $p<0.001$ )、NT-pro-BNP ( $p<0.001$ )、WHO功能性分級 ( $p=0.003$ )、臨床惡化時間 ( $p=0.005$ )、伯格呼吸困難指數 ( $p=0.002$ )。安慰劑組和rio-

ciguat 2.5 mg組最常見的嚴重不良反應皆為暈厥 (4% vs. 1%)。另一個第三期、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗收納261名不適合接受肺動脈內膜摘除手術或手術後復發或持續發生肺高壓的CTEPH病患，隨機分派給予安慰劑或 riociguat 2.5 mg tid，持續治療16週。結果顯示riociguat 2.5 mg組的6MWT距離增加39公尺 (平均治療差異46 m; 95%CI 25-67;  $p<0.001$ )，並顯著改善肺血管阻抗 ( $p<0.001$ )、NT-pro-BNP ( $p<0.001$ ) 和WHO功能性分級 ( $p=0.003$ )。常見的嚴重副作用為右心室衰竭 (3%) 和暈厥 (2%)。

Riociguat建議起始劑量為1 mg tid。如病患收縮壓仍持續高於95 mmHg，則可考慮漸進式每次調升0.5 mg，劑量增加間隔不可短於兩週，最大劑量為2.5 mg tid。Riociguat主要經由CYP1A1、CYP3A、CYP2C8及CYP2J2代謝，其主要活性代謝物M1是經由CYP1A1的催化形成，再進一步代謝為不具活性的N-glucuronide，而此代謝過程可被多環芳香烴 (如燃燒之香菸) 所誘導，故吸菸者的血漿濃度較非吸菸者減少50-60%，建議吸菸者應使用較高的治療劑量。Riociguat的生體可用率約為94%，服藥後1.5小時內可到達最高血漿濃度，食物不會影響藥品生體可用率。本藥血漿蛋白結合率約為95%，其活性代謝物M1血漿濃度約為riociguat的一半，由於蛋白結合率高，如服用過量可能無法藉由透析排除。Riociguat為 P-glycoprotein (P-gp) 和 breast cancer resistance protein (BCRP) 受質，當併用強效CYP及P-gp/BCRP抑制劑，如azole類抗黴菌劑 (如：ketocoazole、itraconazole) 或HIV蛋白酶抑制劑 (如：ritonavir) 會增加riociguat作用，可能導致低血壓，併用時可考慮以0.5 mg tid為起始劑量。由於制酸劑會減少riociguat的吸收，應避免於一小時內同時併服兩藥物。Riociguat禁止

與任何硝酸鹽或一氧化氮生成劑併用，可能加強其降血壓效果而導致昏厥，亦禁止與特異性PDE-5抑制劑 (如sildenafil、tadalafil或vardenafil) 或非特異性PDE-5抑制劑 (如dipyridamole或theophylline) 併用，因血液動力學顯示加成作用，可能造成低血壓副作用，甚至死亡。Riociguat有致畸胎性及胚胎毒性，禁止使用於懷孕女性，且育齡婦女於治療期間及結束後一個月必須採取避孕措施。另riociguat及其代謝物會出現在大鼠乳汁中，故建議哺乳婦女停止哺乳或停藥，避免嬰兒造成嚴重不良反應。肝腎功能不良病患，皆無須調整劑量。常見副作用包括頭痛、消化不良、頭暈、周邊水腫及低血壓等。

Riociguat為作用於一氧化氮路徑的sGC刺激劑，美國FDA於2013年10月核准上市，為第一個獲得原發性肺動脈高壓和CTEPH適應症的sGC刺激劑。臺灣衛福部於2015年1月核准用於治療原發性肺動脈高血壓及無法手術或術後仍持續發生或復發，且WHO功能性分級II至III的CTEPH病患，健保署於同年6月納入給付，惟需經事前審查核准後使用，且每次限用1粒。根據2013年第五屆世界肺高壓大會 (The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension) 訂定最新的治療指引，riociguat可以單獨治療原發性肺動脈高壓，而已使用內皮素受體拮抗劑或前列環素類似物治療但無法穩定控制病情的病患，亦可考慮併用riociguat治療，提供中重度肺動脈高壓病患一個治療新選擇。

#### 參考資料：

1. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
2. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.

表、本院現有一氧化氮路徑治療肺動脈高壓藥品

學名	Sildenafil	Riociguat
英文商品名	Revatio®	Adempas®
中文商品名	瑞肺得	愛定保肺
規格含量	20 mg/tab	2和2.5mg/tab
藥理分類	PDE-5抑制劑	sGC刺激劑
適應症	PAH	PAH及CTEPH
途徑	口服	口服
劑量	5 mg或20 mg，一天3次	1-2.5 mg，一天三次
副作用	視力障礙，鼻塞，頭痛，消化不良，潮紅	頭痛，消化不良，頭暈，周邊水腫，低血壓
懷孕分級	B	X
健保價	234元/tab	1261元/tab

## 處方討論

## Rx Focus

# 抗凝血劑合併雙重抗血小板藥物治療

蔡寧

案例：H先生，53歲，有高血壓及心房顫動病史，長期服用高血壓藥及抗凝血劑 warfarin (Cofarin<sup>®</sup>) 2 mg qd po，INR (international normalized ratio) 數值穩定介於目標值範圍內。本次因持續胸悶、呼吸困難、心悸至急診求助，診斷為non-ST elevation MI (NSTEMI)，入院經導管檢查確認為急性冠狀動脈綜合症 (acute coronary syndrome, ACS) 合併1條血管阻塞故植入塗藥支架 (drug-eluting stent, DES)，並開立 aspirin (Bokey<sup>®</sup>) 100 mg qd po、clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>) 75 mg qd po防止支架栓塞。

討論：心房顫動患者因血液滯留而容易凝血產生血栓，這種血栓主要含凝血纖維 (fibrin) 與紅血球，稱為紅血栓，通常在心臟血流緩慢的地方出現，若栓塞血塊隨血流至腿部或骨盆等位置可能造成深部靜脈栓塞，嚴重時甚至產生肺動脈栓塞或中風。因此建議高中風風險 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2) 的心房顫動患者長期使用口服抗凝血劑 (oral anticoagulants, OAC)，包括 warfarin 或新型口服抗凝血劑 (novel oral anticoagulants, NOAC)，如 apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)、dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) 或 rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)。

冠狀動脈疾病是常見的心臟疾病，又稱為冠心病 (coronary artery disease, CAD)，因過多的膽固醇與脂肪堆積在血管壁，形成粥狀硬化斑塊，使冠狀動脈內腔狹窄或阻塞，造成心肌缺氧。介入性治療冠心病可於病灶處放入支架，以保持血流暢通，但在血管破損處，尤其是在血流快速的動脈容易形成含凝血纖維與血小板的白血栓。為了降低支架血栓的形成，臨床會併用兩種抗血小板劑 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 至少一年，包括 aspirin 和 P2Y<sub>12</sub>-ADP (adenosine diphosphate) 受體拮抗劑，例如 clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>)、prasugrel 或 ticagrelor (Brilinta<sup>®</sup>)，再依照病人的狀況評估是否再合用半年。

心房顫動患者若合併冠心病，植入支架後為了預防中風，需同時服用口服抗凝血劑 (warfarin 或 NOAC) 合併 DAPT 之三合一療法，而有較高出血風險，依現有研究結果與建議，以評估出血風險之 HAS-BLED score 及評估中風風險之 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 等量表輔助，並考量病人的實際狀況後給予藥品，以找到最適合病人的低出血低栓塞平衡點。另外，由於新型抗血小板藥 prasugrel、ticagrelor 併用口服抗凝血劑 (含 warfarin 和 NOAC) 之研究證據尚未充足，因此三合一治療中之 P2Y<sub>12</sub>-ADP 受體拮抗劑僅建議選用 clopidogrel。

歐洲心律學會 (European Heart Rhythm Association) 在2014年依 HAS-BLED score 及 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 分級，建議心房顫動病人植入支架後口服抗凝血劑與抗血小板藥品併用之時間，如表所示。整體而言，三合一治療的時間應越短越好 (1-6個月)，之後改用口服抗凝血劑合併單一抗血小板藥 (single antiplatelet therapy, SAPT) 之 dual therapy，至多於一年後停用抗血小板藥物。三合一治療時間之長短，係綜合考量病人狀況等因素決定。需特別注意，病人使用 warfarin 合併 DAPT 時須密切監測並控制 INR 在 2-2.5，若病人為高出血風險或 INR 不易維持於目標範圍者，亦可改用新型口服抗凝血劑。

2015年8月歐洲心律學會更新心房顫動病人合併冠狀動脈病在植入支架後新型口服抗凝血劑的使用建議。術後皆採用三合一療法，穩定型冠狀動脈及急性冠狀動脈者分別為1個月和6個月後停用一種抗血小板藥，續用 NOAC 和 SAPT 至一年，一年後停用抗血小板藥，單獨使用新型抗凝血劑。此外，仍需依照病人個別狀況調整前述用藥，如高出血風險病人可依醫師臨床經驗縮短藥品併用時間。

本例病人診斷屬急性冠狀動脈病，HAS-BLED score = 1、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 2，為低出血風險、高中風風險，依分級建議併用 warfarin 2 mg qd、aspirin 100 mg qd、clopidogrel 75 mg qd 至6個月，6個月後改為單一抗血小板藥物併用 warfarin，一年後停用抗血小板藥，終身使用 warfarin。建議病人定期回診抽血檢驗 INR 值，並視情況調整用藥。

參考資料：

1. Lip GY, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-79.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17:1467-507.

表、心房顫動病人植入冠狀動脈支架後口服抗凝血劑合併抗血小板藥品治療建議

出血風險	中風風險	心導管治療類型	治療建議
低中度 (HAS-BLED 0-2)	中度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc =1	穩定冠心病 (stable CAD)	至少4週至多6個月: OAC+DAPT 之後至第12個月: OAC+SAPT 之後終身使用: OAC
	高度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2		
高度 (HAS-BLED >2)	中度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc =1	急性冠心症(ACS)	前6個月: OAC+DAPT 第7至12個月: OAC+SAPT 之後終身使用: OAC
	高度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2	穩定冠心病	前12個月: OAC+clopidogrel 之後終身使用: OAC
	中度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc =1	急性冠心症	前4週: OAC+DAPT 之後至第12個月: OAC+SAPT 之後終身使用: OAC
	高度, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2		

註: OAC: 口服抗凝血劑 (oral anticoagulants); DAPT: 兩種抗血小板藥物 (dual antiplatelet therapy); SAPT: 單一抗血小板藥 (single antiplatelet therapy)

**用藥新警訊**  
**Medication Watch**

# 2016年8月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
8/31	美國FDA警告, opioid併用benzodiazepines或其他中樞神經抑制劑可能造成嚴重呼吸抑制甚至致死。FDA將此風險加註於opioid止痛藥、opioid止咳藥及benzodiazepine藥品之仿單最高風險警示, 同時更新仿單警語、藥物交互作用、病人需知欄位資訊。	美國FDA的國家資料分析發現, opioid使用者併用benzodiazepines有日漸增加的趨勢, 2014年較2002年增加41%; 且有越來越高比例之合併誤用、濫用、過量使用所導致之急診就醫及過量致死, opioid類止痛藥過量致死其中合併使用benzodiazepines之比例, 由2004年之18%增加至2011年之31%。而FDA回顧相關研究亦顯示兩藥併用顯著增加不良反應之風險, 且過量致死風險隨benzodiazepines每日劑量增加而上升; 此外, 另有研究顯示opioid併用酒精及其他中樞抑制劑亦可能造成嚴重不良反應。因此, FDA建議使用opioid止痛藥時應盡量避免處方併用benzodiazepines或其他中樞神經抑制劑, 若須併用時應盡可能降低併用劑量及時間。病人服用benzodiazepines或其他中樞神經抑制劑(含alcohol)時, 應避免處方含opioid之止咳藥。FDA提醒病人和其照護者, 併用上述藥物若出現不尋常之頭暈、頭重腳輕、極度嗜睡、呼吸緩慢或困難、對叫喚無反應時應盡速送醫。對於併用benzodiazepines或其他中樞神經抑制劑來治療opioid成癮或生理依賴, FDA正持續評估其安全性; 對於中樞神經抑制劑仿單標示是否有更新之必要性, FDA亦同步評估中。