



本期內容：
● 淺談 PCI 後雙重抗血小板藥物之治療/張博雁藥師
● 一藥治三癌 腫瘤免疫療法藥物/吳庭萱藥師
● 肥胖症之藥物治療 /徐仁晟藥師
● 藥劑部 104 年 10 月-104 年 12 月藥品異動



淺談 PCI 後雙重抗血小板藥物之治療

張博雁 藥師

前言

冠心病(又稱缺血性心臟病)主要是因血管內膽固醇與其氧化物沉積形成的斑塊與血小板活化形成的血栓，造成血管阻塞而導致心肌缺血壞死，冠心病介入性治療(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)，是臨床上常用來治療心臟血管阻塞的方式，包含氣球擴張術(PTCA)與血管支架裝置等介入性治療，幫助狹窄病變的血管進行擴張及疏通，雙重抗血小板藥物 (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT)，是 PCI 術後與急性冠心症之標準療法，用來預防血栓以及後續缺血性併發症的發生，但對於 DAPT 使用的時間長短與其藥物的選擇陸續有新的臨床研究發表，因此做相關資料的整理。

常見抗血小板藥物的機轉

在進行氣球擴張術或裝置血管支架的過程中，都會導致血管壁的受損，引發血小板的活化，進而導致血栓的產生與血管再狹窄，血小板的活化過程中(圖一)涉及一連串分子的反應，因此藉由阻斷血小板活化的相關受體與分子可有效抑制血小板活化，以下是臨床上常用之藥物：

1. TXA2 抑制劑

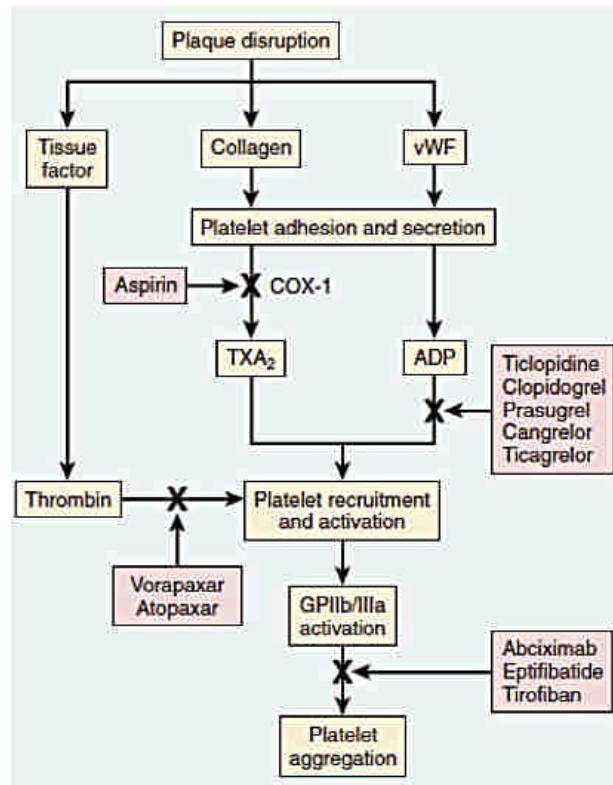
Aspirin 為臨床上最常用的 TXA2 抑制劑，藉由不可逆地抑制血小板上的 COX1 (cyclooxygenase, 環氧合酶)，而抑制前列腺素衍生物 TXA2 (thromboxane A2)的產生，由於 TXA2 為促進血小板凝集的重要的物質，Aspirin 藉此達到抗血小板凝集的作用。臨床上常用於預防及治療急性冠心症 (acute coronary syndrome 包含心絞痛、心肌梗塞)、缺血性中風等心血管疾病。

2. ADP receptor 阻斷劑

該類藥物藉由與血小板表面的 ADP P2Y₁₂ receptor 結合後，抑制經由 ADP 調節活化途徑來降低血小板的凝集，目前台灣臨床上常用 Clopidogrel 與 Ticagrelor，Clopidogrel 為臨床上使用已久的藥物，是一種 prodrug，需透過 CYP2C19 氧化成活性代謝物而作用，其活性代謝物不可逆的結合在 ADP P2Y₁₂ 受體上而達到抗血小板的作用，Ticagrelor 為較新推出的 ADP receptor 阻斷劑，本身就具有活性，可逆且非競爭性的與血小板表面的 ADP P2Y₁₂ receptor 結合，其經由 CYP3A4 代謝的代謝物(AR-C124910XX)也具有活性。

3. Glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑

此類藥物藉由可逆性的阻斷血小板上 GP IIb/IIIa receptor 與 fibrinogen 的結合，而阻斷其下游血小板凝集的反應，這類藥物有 Abciximab、Tirofiban 與 Eptifibatide，適應症包含預防不穩定性心絞痛及非 ST 段上升的心肌梗塞 (NSTEMI)，由於其出血副作用發生機率大 (>10%)，因此臨床上使用上需十分小心。



圖一. 血小板活化的路徑圖。藉由阻斷血小板活化的下游因子而阻斷血小板的凝集反應，達到抗血栓的效果。(Adopted from A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed 2011: 1853-54)

雙重抗血小板藥物治療 (DAPT, dual antiplatelet therapy)的使用時間

PCI 後使用 DAPT 治療是目前臨床上的共識，DAPT 會選用兩種不同機轉的抗血小板藥物合併，目前临床上常用抑制 TXA₂ 的 Aspirin + ADP receptor 阻斷劑 (Clopidogrel 或是 Ticagrelor)，並不會合併使用同機轉的藥物，抗血小板藥物在临床上常見的副作用為出血，临床上對於 DAPT 治療使用時間長短與其出血風險的利弊一直有所爭議，以下依時間點整理出 2000 後相關的研究發表：

- (1) 2006 年新英格蘭醫學期刊(NEJM)上所發表的 CHARISMA trial，統計了 15,603 有心血管疾病的病人服用 DAPT(Clopidogrel + Aspirin)與單用 Aspirin 使用到 28 個月 (中位數)，顯示 Clopidogrel + Aspirin 在試驗終點(myocardial infarction, stroke or death from cardiovascular causes)上並沒有優於單獨使用 Aspirin，但在 moderate bleeding 上卻顯著高於單用 Aspirin (表一)。

Table 4. Composite and Individual Primary and Secondary End Points.

End Point	Clopidogrel plus Aspirin (N=7802)	Placebo plus Aspirin (N=7801)	Relative Risk (95% CI) ^a	P Value
	n (%)			
Efficacy end points				
Primary efficacy end point	534 (6.8)	573 (7.3)	0.93 (0.83–1.03)	0.22
Death from any cause	371 (4.8)	374 (4.8)	0.98 (0.86–1.14)	0.80
Death from cardiovascular causes	238 (3.1)	229 (2.9)	1.04 (0.87–1.25)	0.68
Myocardial infarction (nonfatal)	146 (1.9)	155 (2.0)	0.94 (0.75–1.18)	0.59
Ischemic stroke (nonfatal)	132 (1.7)	163 (2.1)	0.81 (0.64–1.02)	0.07
Stroke (nonfatal)	150 (1.9)	188 (2.4)	0.79 (0.64–0.98)	0.03
Secondary efficacy end point†	1301 (16.7)	1395 (17.9)	0.93 (0.86–0.99)	0.04
Hospitalization for unstable angina, transient ischemic attack, or revascularization	866 (11.1)	957 (12.3)	0.90 (0.82–0.98)	0.02
Safety end points				
Severe bleeding	130 (1.7)	164 (2.1)	1.25 (0.97–1.61)	0.09
Fatal bleeding	26 (0.3)	17 (0.2)	1.53 (0.83–2.82)	0.17
Primary intracranial hemorrhage	26 (0.3)	27 (0.3)	0.96 (0.56–1.65)	0.89
Moderate bleeding	164 (2.1)	101 (1.3)	1.62 (1.27–2.08)	<0.001

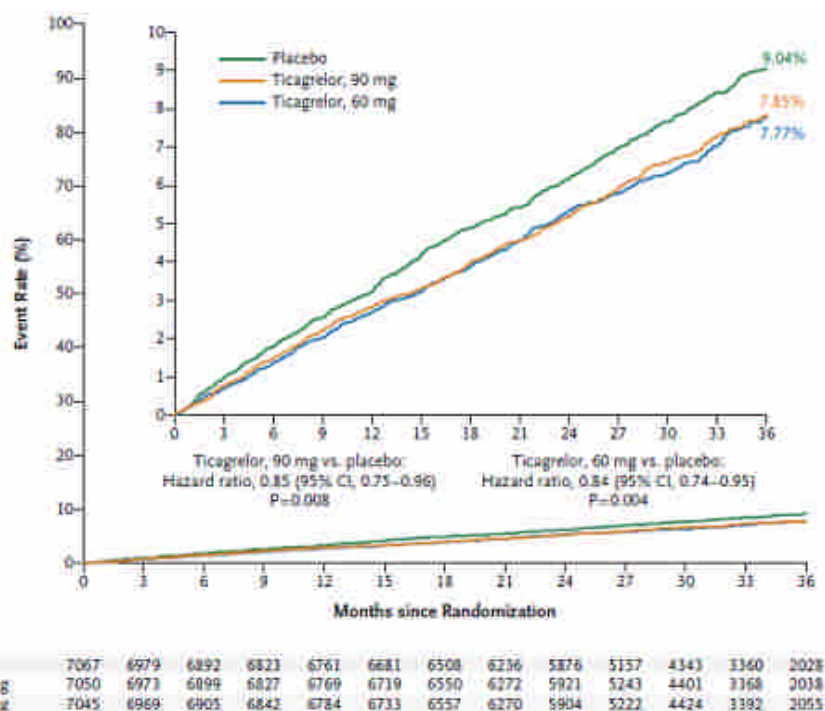
^a CI denotes confidence interval.

† The secondary efficacy end point was the first occurrence of myocardial infarction, stroke, death from cardiovascular causes, or hospitalization for unstable angina, a transient ischemic attack, or a revascularization procedure (coronary, cerebral, or peripheral).

表一. DAPT (Clopidogrel + Aspirin)與單用 Aspirin 使用到 28 個月 (中位數)在試驗終點 (myocardial infarction, stroke or death from cardiovascular causes)與出血風險的比較。

- (2) 2013 年在 JAMA 所發表的一篇分析 2000 年到 2013 年有關 PCI 後的治療研究，所得出的結論為 DAPT (Aspirin + 一種 ADP P2Y12 inhibitor: clopidogrel、prasugrel、ticagrelor) 可有效降低 PCI 後支架血栓與後續的心血管事件，此外 Aspirin 應使用低劑量(75-100 mg daily)比高劑量來的理想，此篇分析也說明了 ADP P2Y12 inhibitor 應在 PCI 後始用 12 個月除非病人有高機率的出血風險，但對於 ADP P2Y12 inhibitor 使用更長時間或更短時間的臨床價值由於許多研究正在進行中，所以並此篇文章無多加分析。
- (3) 2015 年新英格蘭醫學期刊(NEJM)上所發表的 PEGASUS-TIMI 54 trial 中，針對較新型 ADP receptor 抑制劑 Ticagrelor (90mg or 60mg BID) + Aspirin (low dose 75 to 150 mg daily)與單用 Aspirin 的比較，在統計了 21,162 位有 1~3 年心肌梗塞(myocardial infarction)的病人使用到 33 個月(中位數)，顯示 Ticagrelor 60mg or 90mg + Aspirin 比

起單獨使用 Aspirins 能有效降低 cardiovascular death， myocardial infarction or stroke 的發生(圖二)，但 major bleeding 的副作用機率顯著增加，此外，Ticagrelor 60mg + Aspirin 比起 Ticagrelor 90mg + Aspirin 在出血(bleeding)與呼吸困難(dyspnea)的副作用上有顯著的降低，且兩者試驗終點無顯著差異，故推測使用 Ticagrelor 60mg BID 比起 Ticagrelor 90mg BID 來的具有臨床效益。



圖二. Kaplan - Meier Rates of Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, and Stroke through 3 Years, According to Study Group.

由於 CHARISMA trial 與 PEGASUS-TIMI 54 trial 其對 DAPT 治療的研究時間皆大於 12 個月，顯示長期使用 DAPT(大於 12 個月)不論是 Clopidogrel + Aspirin 或 Ticagrelor + Aspirin 都會明顯造成出血風險的增加，根據美國心臟病學會 (ACC) /美國心臟協會 (AHA) 治療指引建議 PCI 後，不論支架為金屬支架(bare-metal stent, BMS)或是塗藥支架(drug-eluting stents, DES)，皆建議雙重血小板治療持續一年。

(4) 目前對於 PCI 後使用 DAPT 時間長短較新的分析是 2015 年發表在 BMJ 上的系統性綜論，分析了 PCI 後使用短期 DAPT(小於 12 個月)、長期使用 DAPT(大於 12 個月) 與標準治療所建議的 12 個月做比較，結果顯示使用小於 12 個月的 DAPT，相較使用一年，心臟缺血性事件並沒有顯著增加，但可明顯降低重大出血風險，所以本篇分析認為小於 12 個月的 DAPT 可試用於大部分的病人，但也提及了若病人

本身的出血風險不高但是有高風險缺血性疾病，大於 12 個月的 DAPT 治療是可考慮的。此外，2015 年於 The Lancet 也有一篇 meta-analysis 分析在裝置血管支架後 DAPT 治療時間長短對於病人死亡率的影響，結果也顯示在支架裝置後使用 DAPT 超過一年雖可降低心肌梗塞與支架內血栓形成(stent thrombosis)的發生率，卻與會增加與 non-cardiovascular mortality 相關的死亡率。

ADP receptor 阻斷劑的選擇: Clopidogrel 與 Ticagrelor 的比較

在台灣的 DAPT 治療中低劑量 Aspirin 最常搭配的 ADP P2Y12 inhibitor 為 Clopidogrel 與 Ticagrelor，prasugrel 雖也為 DAPT 治療中可選擇的 ADP P2Y12 inhibitor 但因台灣尚未引進故不論述，Ticagrelor 為較新推出的 ADP P2Y12 receptor 阻斷劑，其相關療效與安全性陸續有研究報告發表，Clopidogrel 為臨床上使用已久的 ADP P2Y12 inhibitor，其相關研究數量較多，對於 DAPT 治療上到底要選擇 Clopidogrel 與 Ticagrelor 是一個值得討論的議題，因此對 Clopidogrel 與 Ticagrelor 做比較，以下為比較表格:

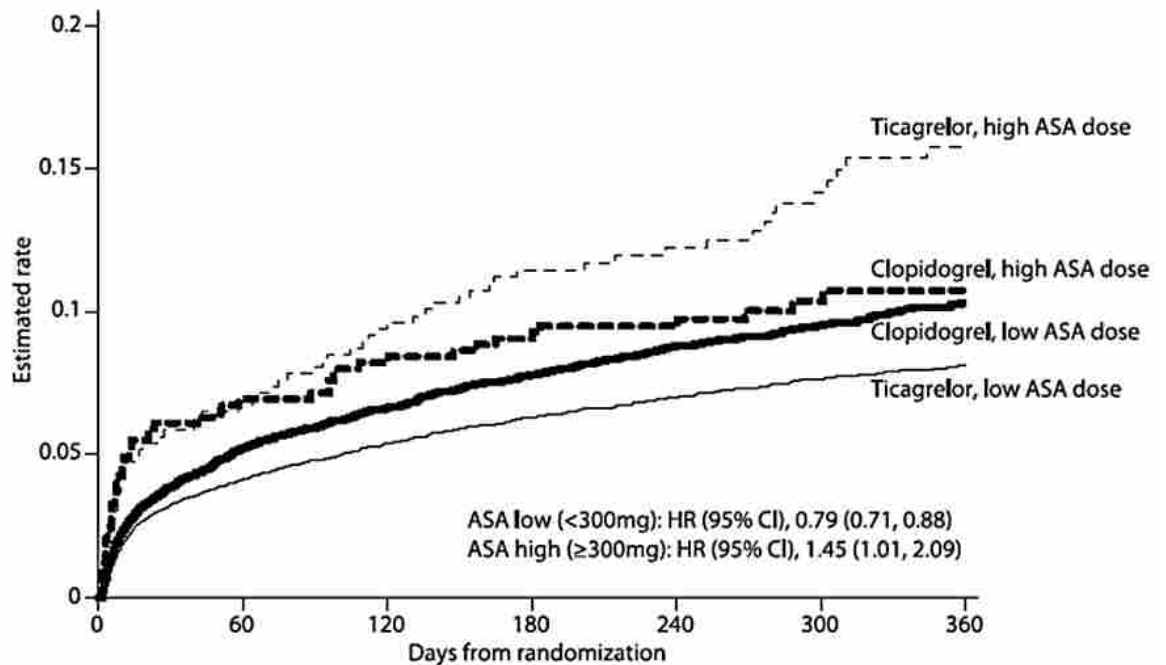
	Clopidogrel	Ticagrelor
本院所進品項	保栓通膜衣錠(Plavix film-coated tablet-75mg Clopidogrel) 舒栓寧膜衣錠 75 毫克(Clopidogrel 75mg)	百無凝膜衣錠 90 毫克 (BRILINTA™Film-coated Tablets 90mg)
成人常用劑量	單一預載劑量 (loading dose) : 300 mg(4 顆 75mg 錠) 維持劑量: 75mg 每日一次(1 天 1 顆) 隨餐或空腹服用	單一預載劑量 (loading dose) :180 mg (2 顆 90 mg 錠) 維持劑量: 90mg 每天兩次(1 天 2 顆) 隨餐或空腹服用
活性	為 prodrug，需經 CYP450 酵素代謝後成活性代謝物，其活性代謝物不可逆的結合在 ADP P2Y12 受體上而達到抗血小板的作用。	本身即有活性，可逆且非競爭性的與血小板表面的 ADP P2Y12 receptor 結合，經 CYP450 酵素代謝後之代謝物(AR-C124910XX)也具活性。
藥物動力學	1. Clopidogrel 口服後會被迅速吸收(身體可用率約為 50%)，在服藥 2 小時後，原藥物(無血	1. Ticagrelor 口服後身體可用率為 36%，1~5 小時可達達最高血中濃度，屬於高血

	<p>小板抑制作用)在血漿濃度極低。</p> <p>2. 在服藥 120 小時後，約有 50% Clopidogrel 經由尿液排除，約 46%經由糞便排除。單一劑量或多次劑量給藥後，其主要循環於血液中的代謝產物的半衰期為 8 小時。</p>	<p>漿蛋白結合物質，分布體積高(約 88L)。</p> <p>2. Ticagrelor 原型藥平均半衰期為 7 小時，其經由 CYP3A4 代謝成的活性代謝物(AR-C124910XX)，主要由膽汁分泌清除，活性代謝物平均半衰期約為 9 小時。</p>
全民健康保險藥物給付項目及支付標準	<p>Clopidogrel</p> <p>1. 置放金屬支架 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架 6 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用。需於病歷註明支架置放手術之日期。</p> <p>2. 置放金屬支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，1 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用；置放塗藥支架後發生支架內再狹窄而施行藥物釋放型冠狀動脈氣球導管者，與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用期間可再延長 1 個月。</p> <p>3. 用於已發作之急性冠心症(不穩定性心絞痛和心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。</p>	<p>Ticagrelor</p> <p>1.限用於已發作之急性冠心症(包括不穩定型心絞痛、非ST段上升型心肌梗塞或ST段上升型心肌梗塞)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如Aspirin) 合併治療，最長9個月。需於病歷註明住院時間。</p> <p>2. Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持既量應避免每天超過 100 mg。</p>
副作用與注意事項	<p>1. 最常見的副作用為出血，例如瘀傷、血腫、流鼻血、血尿、腸胃出血。有少數病例曾出現眼睛、頭顱內、肺部或關節出血。</p> <p>2. 皮膚方面的異常，包括紅疹、搔癢、全身性的過敏反應；關節痛、發燒、味覺異常。</p>	<p>1. 常見的副作用為出血風險。</p> <p>2. 呼吸困難: 有 14%使用 Brilinta 治療的患者和 8%服用 clopidogrel 患者通報呼吸困難。</p> <p>3. 心搏徐緩:臨床研究曾顯示，Brilinta 會</p>

	<p>3. 罕見的血球細胞減少，而引起的發燒、感染的症狀或極度的疲倦。</p> <p>4. 發生相當罕見的黃膽肝功能異常。</p>	<p>使 Holter 檢測到的慢速心律不整（包括心室停歇）的發生率增加。在 PLATO 試驗中，Brilinta 組和 clopidogrel 組各有 1.7%和 1.5%患者通報昏厥、接近昏厥（presyncope）和意識喪失。</p> <p>4. 男性女乳症:在 PLATO 試驗中，有 0.23%使用 Brilinta 的男性通報男性女乳症，clopidogrel 組則為 0.05%。</p>
藥物交互作用	<p>1. 由於可能增加出血的危險，不建議 Clopidogrel 與 Warfarin 併用。</p> <p>2. Clopidogrel 與 Glycoprotein IIb/IIIa 抑制劑併用可能增加創傷、外科手術或其他病理狀況出血的危險，併用時應小心。</p> <p>3. Clopidogrel 和肝素併用產生藥效交互作用是可能的，會導致出血的危險性增加，因此併用時應小心。</p> <p>4. 非固醇類抗炎止痛劑(NSAIDs)：健康志願受試者併用 Naproxen 和 Clopidogrel 會引起隱匿性胃腸道出血。然而，由於缺乏其他 NSAIDs 和 Clopidogrel 的藥品交互作用試驗證實，是否所有的 NSAIDs 和 Clopidogrel 併用時均會增加胃腸道出血的危險仍不清楚，因此 NSAIDs 和 Clopidogrel 併用時應小心。</p> <p>5.其他併用治療: Clopidogrel 和 Atenolol 或 Nifedipine 或 Atenolol 再加上 Nifedipine 併用時並無明顯的臨床藥效學交互作用；Clopidogrel</p>	<p>1. 並用 CYP3A 的強烈抑制劑或誘導劑劑要特別注意:</p> <p>-CYP3A 抑制劑:避免使用強效 CYP3A 抑制劑（例如：ketoconazole、itraconazole、voriconazole、clarithromycin、nefazodone、ritonavir、saquinavir、nelfinavir、indinavir、atazanavir 和 telithromycin）</p> <p>- CYP3A 誘導劑:避免使用強效 CYP3A 誘導劑（例如：rifampin、dexamethasone、phenytoin、carbamazepine 和 phenobarbital）</p> <p>2. 併用之 Aspirin 維持劑量:在 PLATO 試驗中，BRILINTA 與維持劑量超過 100 mg 的 Aspirin 併用會減低 Brilinta 的有效性。所以給予 Aspirin 預載劑量後（通常是 325 mg），與 Brilinta 併用時，Aspirin 維持劑量應為 75-100 mg。</p> <p>3. 由於 Ticagrelor 是一種 CYP3A4/5 和 P-醣蛋白轉運子的抑制劑，可能會使</p>

	<p>的藥效活性亦不會因併用 Phenobarbital、Cimetidine 或 Oestrogen 而明顯受影響。Digoxin 或 Theophylline 的藥動學特性不會因併用 Clopidogrel 而改變。制酸劑不會影響 Clopidogrel 的吸收程度。</p> <p>6. CAPRIE 試驗顯示 Phenytoin 及 Tolbutamide 和 Clopidogrel 併用可能是安全的。</p> <p>7. 除了上述的藥品交互作用試驗之外，Clopidogrel 與許多在粥狀動脈血栓病人常會使用的藥物尚未進行藥品交互作用的研究，然而參與臨床試驗的病人亦併用許多藥物包括利尿劑、Beta 阻斷劑、ACE 抑制劑、鈣離子拮抗劑、降膽固醇藥、冠狀血管鬆弛劑、抗糖尿病藥(包括胰島素)、抗癲癇藥、荷爾蒙補充治療藥和 GPIIb/IIIa 拮抗劑，Clopidogrel 和上列藥物併用時在臨床上並無明顯的不良交互作用。</p>	<p>simvastatin 和 lovastatin 的血清濃度升高，此外，Digoxin：因會抑制 P- 醣蛋白轉運子，所以在 Brilinta 治療開始或任何變更時，要監測 digoxin 濃度。</p>
<p>相關臨床研究比較</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2009 年 NEJM 所發表的 PLATO 試驗，研究 18,624 病人(ACS with or without ST-segment elevation.)，比較 Ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily thereafter)與 Clopidogrel (300-to-600-mg loading dose, 75 mg daily thereafter)在使用 12 個月後的試驗指標(Death from vascular causes, myocardial infarction or stroke)，結果顯示 Ticagrelor 明顯優於 Clopidogrel 更可以降低病人再發生心血管事件比率(Ticagrelor-9.8% vs Clopidogrel-11.7%, $p<0.001$)，此外在病人在發生 major bleeding 比率上兩者無顯著差異(Ticagrelor-11.6% vs Clopidogrel-11.2%, $p<0.43$)。 2011 年 Circulation 所發表的研究，發現不同 geographic 的受試者以及使用 Aspirin 劑量的不同皆會影響 Ticagrelor 與 Clopidogrel 試驗指標(risk of cardiovascular death, myocardial infarction or stroke)的比較，結果顯示對於 non-US 的受試者而言使用低劑量 aspirin($\leq 100\text{mg/day}$)搭配 Ticagrelor 效果優於搭配 Clopidogrel($\text{HR}=0.78, 95\%\text{CI};0.69-0.87$)， 	

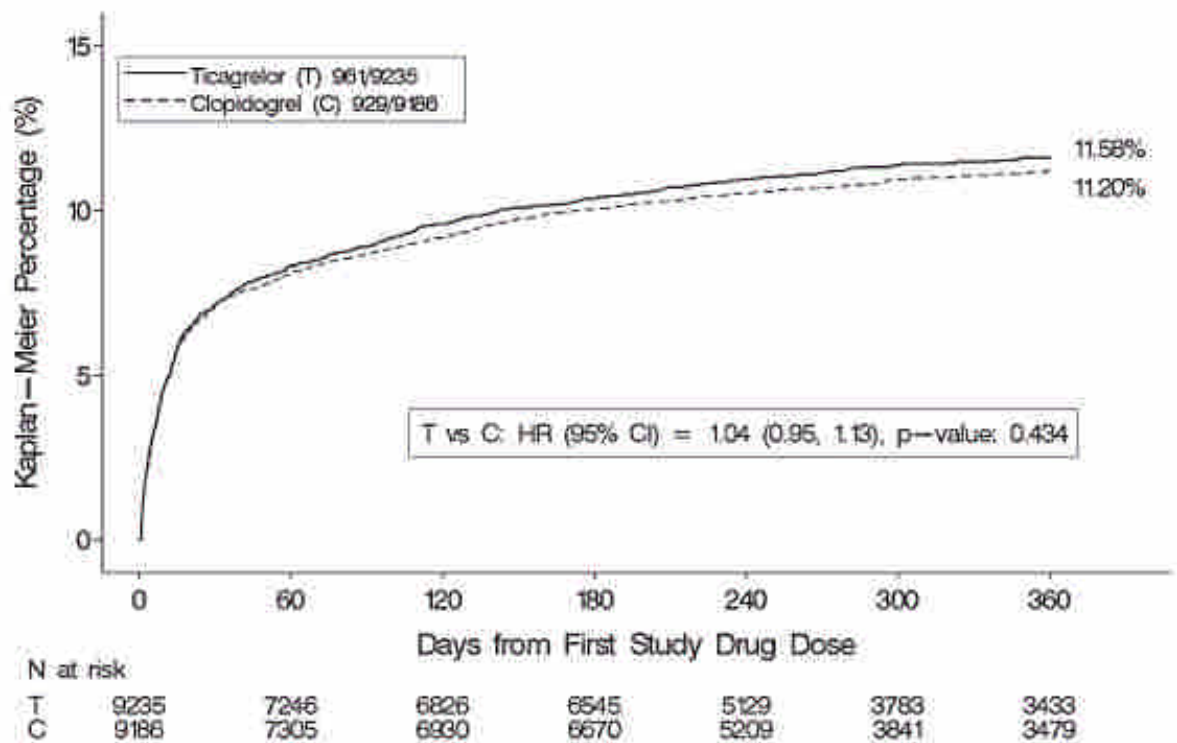
也再次證明無論使用 Ticagrelor 或 Clopidogrel 上，併用低劑量的 Aspirin(<300mg)比起併用高劑量的 Aspirin (≥300mg)，有較少的死亡事件發生率(圖三)。



圖三. Kaplan-Meier estimated event rates from randomization through 360 days for the primary efficacy outcome by blinded treatment, randomly assigned, and open-label median maintenance aspirin (ASA) dose at investigator discretion. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio.

3. 出血風險的比較:

3.1 圖四顯示使用 Ticagrelor 或 Clopidogrel，隨著時間發生的重大出血事件(參考 PLATO 所採用的出血嚴重性分類)，許多事件是早期發生在進行冠狀動脈血管造影、PCI、CABG 和其他手術時，但接下來再使用抗血小板治療期間的風險依然持續。



圖四. 至發生首次 PLATO 定義的‘總體重大’出血事件時間的 Kaplan-Meier 估計值

3.2 如表二所示，Brilinta 伴隨的非冠狀動脈繞道手術 (CABG) 出血風險比 clopidogrel 高一些。Brilinta 與 clopidogrel 相比，沒有發現基線人口統計學因子，會改變出血的相對風險率。PLATO 試驗中有 1584 名患者進行 CABG 手術。

	Brilinta N=9235	Clopidogrel N=9186
總計 (重大+輕微)	8.7	7.0
重大	4.5	3.8
致命 / 危及生命	2.1	1.9
致命	0.2	0.2
顱內 (致命 / 危及生命)	0.3	0.2

表二. 總結出血的年發生率。約有半數出血事件發生在前 30 天。非 CABG 相關出血 (KM%)

3.3 表三顯示患者的出血百分率，即使發生率非常高，但對 Brilinta 和 clopidogrel 兩組來說非常相似。

	CABG 患者	
	Brilinta N=770	Clopidogrel N=814
總計 (重大)	85.8	86.9
致命 / 危及生命	48.1	47.9
致命	0.9	1.1

表三. CABG 出血 (KM%)

4. 其他常見不良事件的比較:

表四顯示在 PLATO 試驗中發生率為 3% 或更高的各種非出血不良事件。由於缺乏安慰劑對照，除了在 Brilinta 較為常見或與藥物藥理作用明顯相關（呼吸困難）的不良事件以外，大多數病例不能確定這些不良事件是否與藥物相關。

	Brilinta N=9235	Clopidogrel N=9186
呼吸困難*	13.8	7.8
頭痛	6.5	5.8
咳嗽	4.9	4.6
頭暈	4.5	3.9
噁心	4.3	3.8
心房纖維顫動	4.2	4.6
高血壓	3.8	4.0
非心因性胸痛	3.7	3.3
腹瀉	3.7	3.3
背痛	3.6	3.3
低血壓	3.2	3.3
疲勞	3.2	3.2
胸痛	3.1	3.5

*包括：呼吸困難、活動時呼吸困難、休息時呼吸困難、夜間呼吸困難、夜間陣發性呼吸困難

表四. 表示在任何一組至少 3% 或更多患者通報非出血不良事件的患者百分率

結論

根據以上 PCI 後 DAPT 治療的相關整理，DAPT 的治療時間應以 12 個月為基準，依病人出血風險與疾病嚴重度來考量使用短期或長期，若必須長期使用 DAPT 必須密切注意病人出血相關的副作用發生，在 ADP inhibitor 的使用上，Clopidogrel 與 Ticagrelor 各有利弊，雖然較新型的 ADP inhibitor Ticagrelor 在一些臨床研究上效果優於 Clopidogrel，但其副作用(出血與呼吸困難)發生率有比 Clopidogrel 高的趨勢，因此需等更多上市後的臨床研究來證明 Ticagrelor 的有效性與安全性，也因 Clopidogrel 與 Ticagrelor 服用的劑量與頻次有所不同，故以病人服藥的順從性與病情控制的效果為優考量，隨著更多新型抗血小板藥物的上市，加上血管支架功能的演進，能提供醫療人員在臨床使用上更多的選擇，為病人的一大福音，更重要的是依據個別病人的病情，在適當的時間使用適當的藥物，並給予合理的劑量以及服藥時間，針對副作用進行追蹤，提升治療效果，增進病人福祉！

參考資料

1. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed 2011: 1853-54
2. Deepak L, Bhatt, M.D, Keith A.A, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med. 2006 March; 354:1706-17.
3. Brilakis ES, et al. Medical management after coronary stent implantation: a review. 2013 JAMA. Jul 10;310(2):189-98.
4. Marc P. Bonaca, Deepak L. Bhatt, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015 March; DOI: 10.10565.
5. Eliano Pio Navarese, 2 Felicita Andreotti, Volker Schulze et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. 2015 BMJ;350:h1618
6. Lars Wallentin, Richard C. Becker, Andrzej Budaj, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009 August ;361:1045-57.

7. Kenneth W. Mahaffey, Daniel M. Wojdyla, Kevin Carroll, et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2011 August;124:544-554.
8. Tullio Palmerini, Umberto Benedetto, Letizia Bacchi-Reggiani, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2015 March ;385: 2371-82.
9. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non – ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2014; 130: e344-e426
10. 保栓通膜衣錠 75 毫克 PLAVIX Film-coated Tablets 75mg 藥品仿單
11. 百無凝膜衣錠 90 毫克 BRILINTA™ (ticagrelor) Film-coated Tablets 90 mg 藥品仿單
12. 衛生署福利部中央健康保險署-藥品給付規定；「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第二節 心臟血管及腎臟藥物
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919



前言

近年來由於醫療技術的發達，讓以往人人聞之色變的癌症出現了一絲曙光，醫界中治療癌症的方法從最原始的手術，到後來研發出的化學治療和放射治療，如今，又更加研發出最新技術---腫瘤免疫療法〈包含標靶治療〉。而手術切除和放療都是屬於局部（腫瘤部位）治療，容易會有殘留癌組織〈肉眼或儀器無法偵測的微少癌組織或細胞〉，造成日後腫瘤復發或轉移。因此，非早期的癌症病患通常需要追加化療和免疫療法，來根除這些殘存的癌細胞，增加治癒率。然而化療的嚴重副作用所帶給病人心理和身體上壓力、免疫力下降、以及抗藥性癌細胞的問題，使得愈來愈多研究轉向使用副作用甚少的免疫療法來為完整的癌症治療把關。2014年9月，默克藥廠

（Merck）免疫療法新藥 Pembrolizumab (Keytruda[®]) 獲美國 FDA 核准，並於隔年4月發表此新藥的研究成果，指出 Pembrolizumab 在治療末期黑色素瘤、末期非小細胞肺癌和較罕見癌症--間皮瘤（Mesothelioma）上有較佳的治療成效，但目前美國 FDA 僅核准用於黑色素瘤和非小細胞肺癌。

何謂腫瘤免疫療法？

簡單來說，就是利用病人本身的免疫反應機制來對抗癌細胞。我們的免疫細胞除了抵抗外來病毒、病原菌，平時也到處巡邏確保身體內我們自己的細胞沒有病變成不正常的細胞。而這種「檢查哨」的角色，必須經過嚴密調控，以防止免疫細胞不會錯亂並攻擊正常細胞，造成正常組織損傷或誘發自體免疫疾病。對免疫細胞來說，腫瘤內的「微環境」通常都不太利於活化免疫細胞，使得腫瘤內部常處在偏向免疫抑制的狀態。癌症免疫療法就是希望能透過各種已知使免疫細胞反應更活躍的方法，重新活化免疫細胞，讓免疫細胞能成功辨識並殺死腫瘤細胞。主要的治療靶點，是 CTLA-4 和 PD-1 這兩個表現在 T 細胞表面的免疫抑制受體。當 CTLA-4 和 PD-1 與各自的配體結合時，抑制 T 細胞免疫反應的訊息傳導會被啟動，於是 T 細胞的功能與活動力會因此降低。以 PD-1 受體來說，很多腫瘤細胞會表現其配體 PD-L1，當 PD-L1 和 PD-1 結合後，表現 PD-1 的 T 細胞會因此死亡。目前阻斷 PD-1 或 CTLA-4 功能的抗體已由美國 FDA 核准為治療癌症的試驗用新藥。

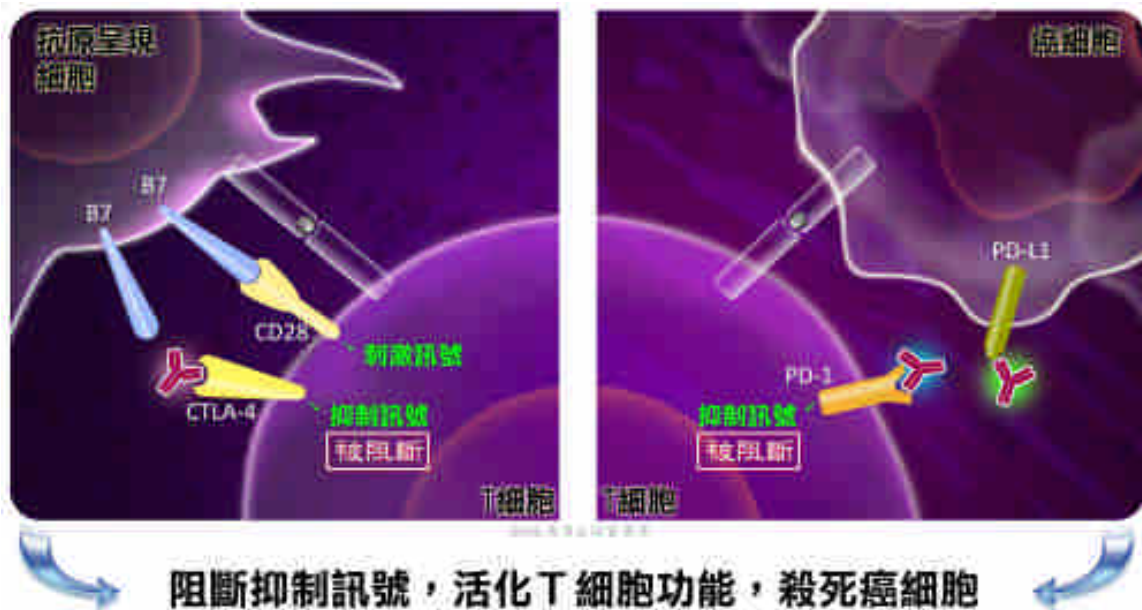


圖 1：腫瘤免疫療法用於 CTLA-4 與 PD-1 的機轉

臨床試驗〈1〉

Keynote-006 第 III 期臨床試驗是一個全球性、開放標籤、隨機、重要的第三期研究（臨床 Trials.gov，NCT01866319），評估 Pembrolizumab 與 Ipilimumab（Yervoy）相比，用於不能手術切除的第 III 期或 IV 期晚進的黑色素瘤患者，且事先未使用超過一種系統性治療。該研究收錄了 834 例患者隨機接受 Pembrolizumab 10 毫克/公斤 每三週給予，Pembrolizumab 毫克/公斤每兩週，或四個週期的每三個星期 Ipilimumab（Yervoy）3mg / kg。Keunote-006 第 III 期臨床試驗的聯合主要終點是無進展生存期（PFS）和總生存期（OS）；次要終點是總反應率（ORR），反應持續時間和安全性，具而且探索性分析了的生活品質與健康相關的質量。腫瘤反應是在第 12 週進行評估，然後此後每 6 週由獨立、中央、蒙蔽的放射雪專家審查 RECIST1.1（實體瘤療效評價標準）和調查、評估其免疫相關標準反應。

實驗結果發現每 2 週施打 Pembrolizumab 的 6 個月的無疾病進展存活率〈progression-free survival, PFS〉為 47.3%，而每 3 週施打 Pembrolizumab 的存活率為 46.4%，施打 Ipilimumab 的存活率為 26.5%；而 12 個月的 PFS 分別為 74.1%、68.4%、58.2%。反應率〈response rates〉則在每 2 週施打 Pembrolizumab 〈33.7%〉和每 3 週施打 Pembrolizumab 〈32.7%〉，均比 Ipilimumab 〈11.9%〉佳〈二者均 $p < 0.001$ 〉。平均追蹤 7.9 個月後發現，病人的反應率分別為 89.4%、96.7%、87.9%。兩個

Pembrolizumab 族群的效力〈efficacy〉相似，而治療引起的 grade3~5 副作用發生率在 Pembrolizumab 族群中〈10.1%~13.3%〉，低於 Ipilimumab 族群〈19.9%〉。

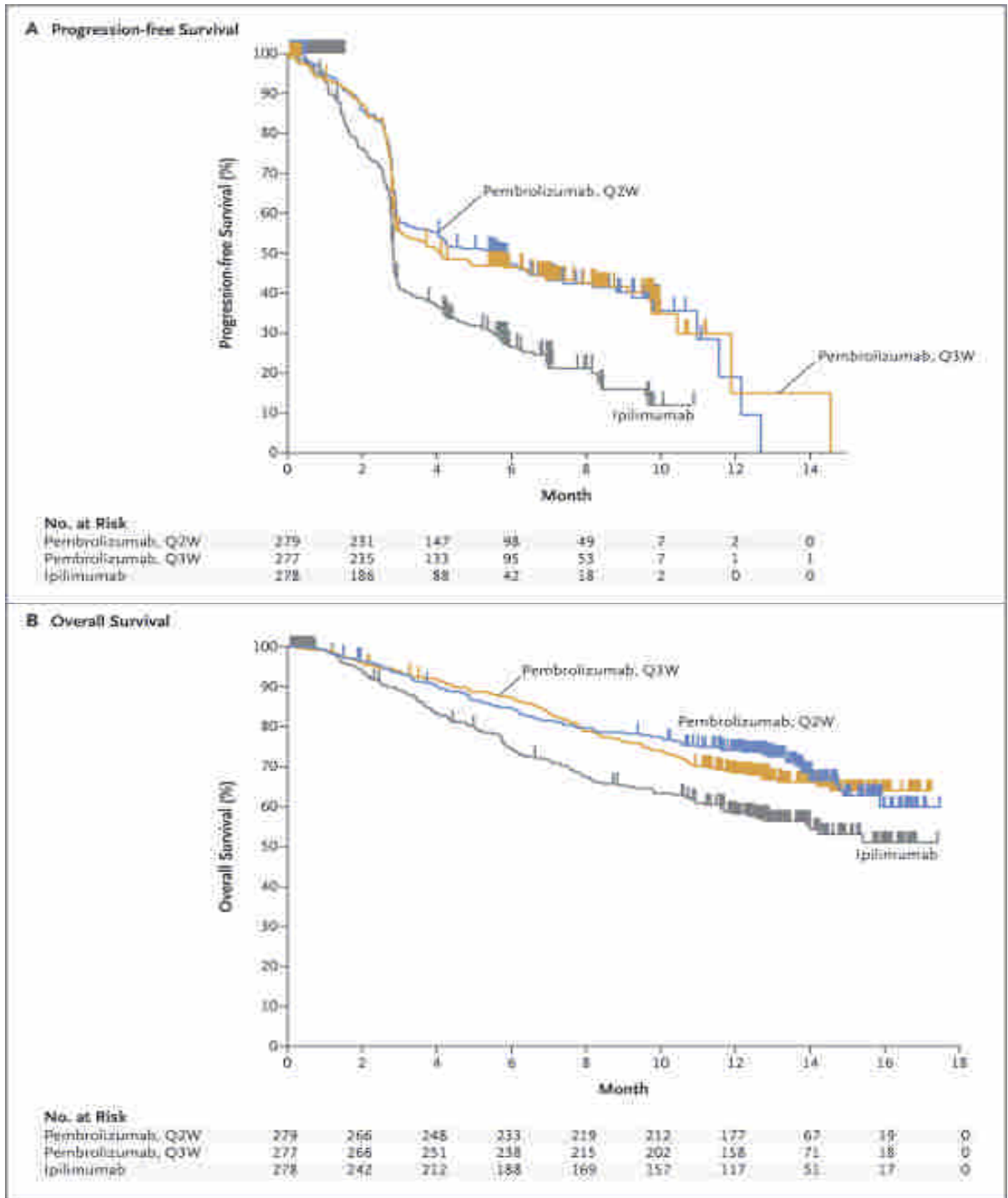


圖 2：Keynote-006 第 III 期臨床試驗中，無疾病進展存活率和總存活率圖表

臨床試驗〈2〉

Keynote-002 是由多家機構、隨機試驗，比較每三週施打 Pembrolizumab 2mg/kg 或 10mg/kg 或由研究者決定的化學治療療程〈dacarbazine、temozolomide、carboplatin 和 paclitaxel、paclitaxel 或 carboplatin〉。該研究收錄 540 位病人，平均的隨機分配到三個族群(分別為 180 位病人在 Pembrolizumab 2mg/kg、181 位病人在 Pembrolizumab 10mg/kg 和 179 位病人在化學治療療程)。而在 Pembrolizumab 2mg/kg 族群的 6 個月的 PFS 為 34%，Pembrolizumab 10mg/kg 族群的 6 個月 PFS 為 38%和化學治療族群的 6 個月 PFS 為 16%。從圖 3 也可看出，Pembrolizumab 的治療效果比化學治療好。

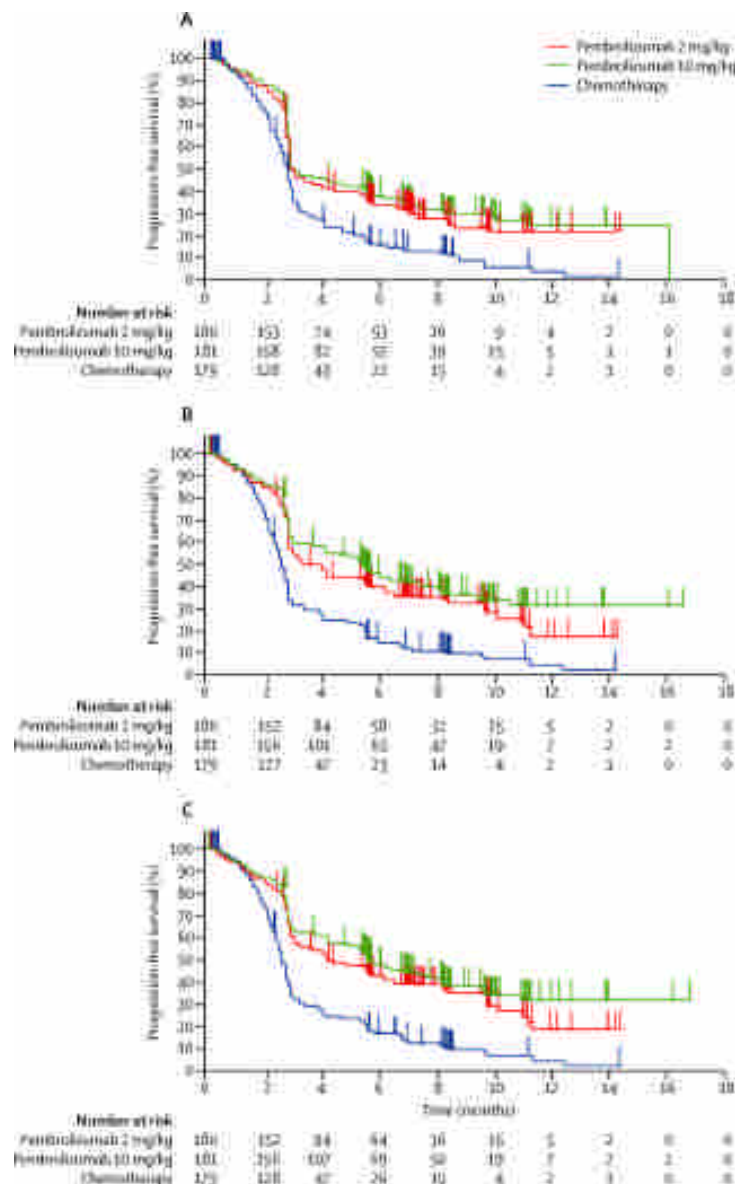


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival assessed in the intention-to-treat population Kaplan-Meier curves for RECIST v1.1-assessed progression by independent central review (A), RECIST v1.1, by investigator review (B), and modified RECIST v1.1, by investigator review (C). RECIST v1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.

圖 3：keynote-002 中，無疾病進展存活率之 Kaplan-Meier 圖表

本院新藥介紹

● 藥品成分

Pembrolizumab 〈Keytruda[®]〉 50mg 白色粉末/vial，稀釋後，最終藥品濃度為 25mg/mL，白色粉末成分除了 Pembrolizumab 外，還有 L-histidine 〈3.1mg〉，polysorbate-80 〈0.4mg〉，sucrose 〈140mg〉。

● 健保給付

目前尚無健保給付，為專案進口用藥，僅自費。

● 適應症

- ✓ 無法經由手術切除或轉移性的黑色素瘤(melanoma)
- ✓ 為 PD-L1 陽性、先前對於白金類(platinum-based)化療藥物失敗的轉移性的非小細胞肺癌

● 作用機轉

Pembrolizumab 是一種單株抗體，藉由和 human programmed death receptor-1 (PD-1)接受器在 T 細胞上結合，進而阻斷 PD-1 與 PD-1 配體(PD-L1，PD-L2)的作用，可做為免疫細胞檢查點的抑制劑(immune checkpoint inhibitor)，造成免疫細胞檢查點路徑降低 T 細胞的活性，可以減少免疫系統攻擊正常組織的機率。

● 建議劑量

- ✓ 無法經由手術切除或轉移性的黑色素瘤(melanoma)：
2 mg/kg，靜脈注射(IV)30 分鐘，每三週打一次
- ✓ PD-L1 陽性、先前對於白金類(platinum-based)化療藥物失敗的轉移性的非小細胞肺癌：
2 mg/kg，靜脈注射(IV)30 分鐘，每三週打一次

● 特殊族群與劑量調整

- ✓ 懷孕：D 級，基於此藥的藥物機轉，可能對於胎兒有致命性的傷害，因此不建議孕婦或是預計懷孕的婦女使用此藥物。若預計懷孕，請在最後一次使用此藥後，

至少間隔 4 個月以上再實施懷孕的計畫。

- ✓ 授乳：雖然目前並無對於此藥是否會分泌於乳汁的研究，但安全起見，請有在哺乳的婦女在進行此藥物療程中暫停哺乳。
- ✓ 腎功能受損之病患：毋需調整劑量
- ✓ 肝功能受損之病患：
 - 保留(withhold)療程：

當 AST 或 ALT 是 ULN(upper limit normal)的 3-5 倍，或是總膽紅素(total bilirubin)是 ULN 的 1.5~3 倍。
 - 暫停(discontinue)療程：

當 AST 或 ALT 是 ULN 的 5 倍以上、或是總膽紅素是 ULN 的 3 倍以上
- ✓ 小兒族群：缺乏安全性與療效資料，故不建議使用於 18 歲以下的孩童。
- ✓ 老年人：毋需調整劑量。

● 配置與儲存

- ✓ 加入 2.3 毫升的無菌注射用水。
- ✓ 為避免產生泡沫，建議沿著管壁加水，不可以直接將水注射在粉末上。
- ✓ 若有泡沫，可靜置 5 分鐘使泡泡消失，但不可以搖晃藥瓶。
- ✓ 尚未注入稀釋液的粉末狀藥物可離開冷藏室(溫度須低於攝氏 25 度)最多 24 小時。
- ✓ 已注入稀釋液的藥物僅可在室溫下保存 4 小時，或是在冷藏室(攝氏 2~8 度)保存 24 小時。
- ✓ 不可冷凍。

● 常見副作用〈 >10% 〉

- ✓ 心血管：周邊水腫〈 17% 〉
- ✓ 中樞神經系統：疲憊〈 47% 〉、頭痛〈 16% 〉、失眠與畏寒〈 14% 〉、頭暈〈 11% 〉
- ✓ 皮膚：蕁麻疹〈 30% 〉、皮疹〈 skin rash, 29% 〉、白斑症〈 vitiligo, 11% 〉
- ✓ 內分泌與代謝系統：高血糖〈 40% 〉、低血鈉〈 35% 〉、低蛋白血症〈 34% 〉、高三酸甘油脂〈 25% 〉、低血鈣〈 24% 〉
- ✓ 腸胃道系統：噁心〈 30% 〉、食欲不振〈 26% 〉、便秘〈 21% 〉、腹瀉〈 20% 〉、

嘔吐〈16%〉、腹痛〈12%〉

- ✓ 血液方面：貧血〈14~55%〉
- ✓ 肝臟系統：AST 上升〈24%〉
- ✓ 神經肌肉及骨骼系統：關節痛〈20%〉、四肢疼痛〈18%〉、肌痛〈14%〉、背痛〈12%〉
- ✓ 呼吸系統：咳嗽〈30%〉、呼吸困難〈18%〉、上呼吸道感染〈11%〉
- ✓ 其他：發燒〈11%〉

● 監測參數

肝功能指數(AST、ALT、total bilirubin)、腎功能、甲狀腺功能、血糖、肝炎、大腸炎症狀、輸注反應

● 參考資料

1. Keytruda®藥品仿單 (美國廠與英國廠)
2. UpToDate-Pembrolizumab : drug information
3. Micromedex®-Pembrolizumab : drug information
4. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for Ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-18.
5. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
6. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.2015.
<http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/mercks-pivotal-keynote-006-study-first-line-treatment-advanced-melano>
7. Coley, W. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). *Proc R Soc Med.* (1910); 3 : 1–48.
8. Wolchok, J. et al. Cancer: Antitumour immunity gets a boost. *Nature* (2014) 515, 496–498



前言

肥胖除了對健康造成威脅外，也形成醫療成本的龐大負擔，肥胖會導致其他疾病發病率上升，其中以糖尿病、心血管疾病和癌症最為顯著，據統計造成之醫療費用是體重正常者 2.7 倍，因此治療肥胖或控制體重對國人整體健康的提升是有幫助的。

除了一般已知的飲食，運動，改善生活型態之外，藥物治療可能對治療超重或肥胖的病人有輔助的效果。但藥物的效果也因為關於其有效性，安全性和停藥後病人逐漸恢復服藥前的體重等等考量而被質疑，因此只有在仔細評估風險和利益後才會考慮以藥物開始治療超重者。

評核的第一個步驟是測量患者的身體質量指數（BMI）（表一），腰圍脂肪的分佈，並評估相關之併發症如糖尿病，血脂異常，高血壓，心臟疾患，睡眠呼吸暫停症，骨關節炎等危險因子。對於肥胖者或是身體質量指數大於 30 公斤/平方米，且未能透過飲食控制和運動控制者，使用體重控制藥物可以是有效的輔助減重方法。最近相關的藥物實驗也被核准於身體質量指數介於 27 至 29.9 千克/平方米且有相關合併症或是考慮進行胃繞道手術之肥胖症患者。

表一 成人肥胖定義

	身體質量指數 BMI	腰圍(cm)
體重過輕	BMI < 18.5	
正常範圍	$18.5 \leq \text{BMI} < 24$	
異常範圍	過重： $24 \leq \text{BMI} < 27$ 輕度肥胖： $27 \leq \text{BMI} < 30$ 中度肥胖： $30 \leq \text{BMI} < 35$ 重度肥胖： $\text{BMI} \geq 35$	男性： $\geq 90\text{cm}$ 女性： $\geq 80\text{cm}$

如何健康減重

1. 均衡飲食：包括食物烹調方式，營養素攝取內容，用餐習慣等均可能影響體重。
2. 改變生活習慣、起居習慣及飲食習慣等

3. 建立日常化、生活化及居家化的運動方式

依身體狀況、年齡選擇適合的運動及合理的運動計畫，必要時得請教醫師或體適能專業人員

循序漸進：每週的運動頻率至少五次以上，每天的運動時間由 15 分鐘，慢慢增加至 60 分鐘

運動強度應視個人體能狀況而定

(約為最大心跳數的 60-90%【最大心跳數=220-年齡】)

藥物輔助減肥之使用時機

目前衛生署核可的減重藥物適應症，必需是 BMI 值超過 27，合併有高血壓、高血脂、高血糖「三高」之一症狀，並在執行飲食控制、運動及改變生活習慣 3~6 個月後，仍無法降低原來體重的一成，臨床醫師才考慮給予減重藥物，所以，藥物絕對不是治療肥胖的第一線選擇，須經由醫師評估後才可使用藥物。

減肥藥物種類

作用機轉	藥物
減少油脂吸收	Orlistat (XenicalR)
血清素促效劑	Lorcaserin (台灣未上市)
作用於交感神經，包括以下機轉： <ul style="list-style-type: none">• 促進正腎上腺素的釋放或是抑制其在突觸間的再回收• 抑制正腎上腺素和血清素在突觸的再回收• 直接作用於腎上腺素性受體	Pseudoephedrine、PPA 等，其中 PPA 因會增加出血性中風的風險而下市，其他藥物無核准減肥適應症
抗憂鬱劑—抑制食慾	Bupropion (Buporin SRR)
抗癲癇藥—促進神經傳導物質 GABA 活性，減少食慾	Topiramate (TopamaxR) Zonisamide
糖尿病用藥	

在糖尿病患者能控制體重的增加	Metformin (LoditonR) Acarbose (GlucobayR)
GLP-1 agonist 因易有腸胃道副作用而減少食慾	Pramlintide Exenatide (ByettaR) Liraglutide (VictozaR)
合併療法	Phentermine-topiramate Bupropion-naltrexone 複方藥物台灣未上市

目前國內唯一核可之減肥藥物成分－Orlistat

衛生福利部食品藥物管理署目前唯一核可之減肥成分：Orlistat (XenicalR) 為有效、特定及長效型之腸胃道脂肪分解酵素抑制劑。其療效之發揮是在胃腔及小腸腔中與胃和胰臟分泌的脂肪分解酵素在其活化的絲氨酸位置上形成共價鍵。

Orlistat 藥物介紹

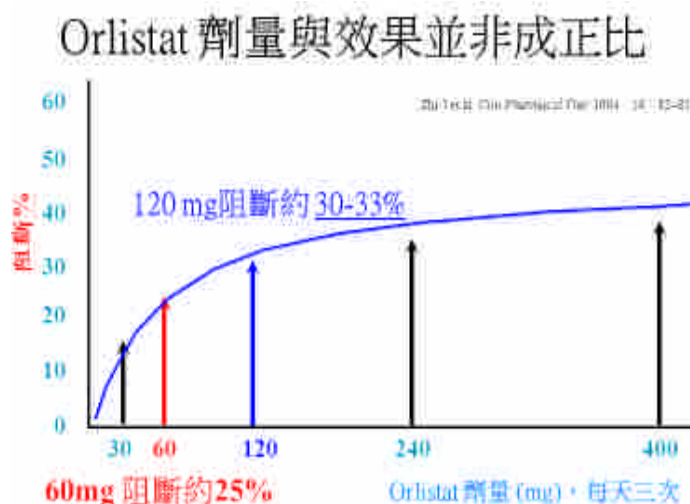
Orlistat (XenicalR；羅氏纖，讓你酷)，是有效、特定及長效型之腸胃道脂肪分解酵素抑制劑，Orlistat 可在胃腔及小腸腔中，與胃及胰臟所分泌的脂肪分解酵素位置上的絲氨酸 (Serine) 形成共價鍵，口服後藉由抑制三酸甘油脂的水解，並而抑制飲食中脂肪的吸收可達 30%，進而減少熱量攝取，對體重控制發揮正面的效

果。建議劑量為一天三次，每次 120 mg，超過此劑量並無額外的特別效果 (表二)。

使用劑量

對高血脂病人及糖尿病患者的試驗發現，orlistat 對於血脂 (總膽固醇及低密度脂蛋白) 及糖化血色素有明顯下降。根據糞便中測量脂肪含量，Orlistat 的效果在服用後 24-48 小時即見。若治療中斷則糞便脂含量在 48-72 小時即回到治療前的量。最好在主

表二



餐進行中或最晚在進餐後一個小時內服用；若是無進食或餐食中不含脂肪時則不需服用，用在兒童之安全性及效果尚未建立故不建議用於小於十八歲兒童及孕婦、哺乳婦。肝及／或腎功能不良不需調整劑量。

禁忌症

對於慢性吸收不良病患、膽汁鬱滯及已知對此藥過敏者不可使用。

副作用

多為腸胃道問題，一般常見為油便、胃脹氣急便、油便、排油、排便增加及排便失禁。而上述這些副作用通常在初期（三個月內）較易發生；且若飲食中含油脂量越高則越容易發生，故在病患衛教時必須告知病患此種情況的發生，並建議控制飲食中的油脂攝取。其他少見的不良反應有：上呼吸道感染、下呼吸道感染、流行性感冒、頭痛、月經失調、焦慮、疲倦、尿道發炎。

藥物交互作用

Orlistat 並未發現與口服避孕藥、digoxin、phenytonin、warfarin、furosemide、captopril、nifedipine、statin 類、酒精等有明顯交互作用。曾有研究發現 orlistat 與 cyclosporin 併用時會造成 cyclosporin 濃度下降，所以若兩者一起服用時，必須監控 cyclosporin 濃度；由於 Orlistat 主要是減少脂肪吸收，因此可能會對於脂溶性維生素 A、D、E、K 的吸收造成影響，此外對於患者服用 warfarin，維生素 K 的減少可能需要減少 warfarin 的劑量，或是在治療期間可以適當補充此類維生素，但服藥時機，應在服用 orlistat 後至少兩小時後或睡前服用。

結語

台灣地區約每 3 人中即有 1 人體重過重或肥胖，而根據國外研究報告指出，肥胖與許多合併症密切相關，肥胖個案罹患糖尿病、膽囊疾病和高血脂的危險性為正常人的 3 倍；發生高血壓、冠狀動脈心臟病、高尿酸血症（痛風）、骨關節炎和癌症等風險則為正常人的 2 倍，因此肥胖防治之主要目的，就是為了預防這些慢性疾病的發生。

體重管理主要藉由飲食介入、促進運動、生活行為改變及心理建設等方法來進行健康體重管理目的。但如這些生活型態修正無法達到目標才輔以藥物治療。手術治療則是針對重度肥胖且有糖尿病之對象進行治療。目前國內核准的減重藥物選擇僅有 Orlistat 一種，其他類型藥物部分在國外有核准上市，期許日後肥胖者能有更多的藥物選擇。

參考文獻

1. Bray GA, Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125:1695.
2. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311:74.
3. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65:79.
4. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374:1677.
5. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:1153.
6. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii.

藥劑部 104 年 10 月-104 年 12 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Kai-Ho 950mg (Calcium citrate) (OKAIH)	Gaining tab. 500mg (CaCO ₃) (OGAI)	1.適應症：緩解胃部不適或灼熱感、或經診斷為胃及十二指腸潰瘍、胃炎、食道炎所伴隨之胃酸過多。 2.本品項成分為：CaCO ₃ ，500mg/tab。 3.本品項為不同成分、不同劑量取代。