



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

107 年 03 月第 156 期

本期專題

1. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 抑制劑治療指引更新
2. Loperamide 使用不當會導致嚴重的心臟節律問題

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 抑制劑治療指引更新

撰稿：林家聿藥師；校稿：陳佩君藥師、許舒涵總藥師

壹、前言

隨著生活型態和飲食習慣的改變，高血脂症（hyperlipidemia）的盛行率也隨之增加。低密度脂蛋白膽固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）和非高密度脂蛋白膽固醇（non-high density lipoprotein cholesterol, non LHL-C）通常是一般冠狀動脈疾病（coronary artery disease）的二項重要預測因子，³對於冠狀動脈疾病（coronary artery disease, CAD），缺血性中風（ischemic stroke）和周邊動脈疾病（peripheral artery disease, PAD）等動脈粥樣硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）的患者，這些血脂的控制尤其重要。另一方面，對於 ASCVD 有高風險的糖尿病（diabetes mellitus, DM）、慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）和家族性高膽固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）患者，亦需進行血脂控制。¹

控制血脂的第一步是改變生活型態，減輕體重、定期鍛鍊身體和限制飲酒都會降低三酸甘油脂（triglyceride, TG）。若無法單獨由改變生活型態來控制血脂，則需搭配降血脂藥物的使用，包括 HMG-CoA 還原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase）抑制劑（statins）、膽固醇吸收抑制劑（ezetimibe）、菸鹼酸（niacin）、纖維酸衍生物（fibrates），長鏈 omega-3 脂肪酸以及新核准的 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）抑制劑（表一）。¹

表一、降血脂藥物比較¹

藥物分類	學名及日劑量	對脂質/脂蛋白影響	副作用	其他考量
Statins	Lovastatin (20-80mg) Pravastatin (20-40mg) Simvastain (20-40mg) Fluvastatin (20-80mg) Atorvastatin (10-80mg) Rosuvastatin (5-40mg) Pitavastatin (1-4mg)	LDL↓20-60% HDL↑5-15% TG↓7-30% Non-HDL↓15-50%	肌痛 肌炎 血清轉氨酶升高	1.罕見的橫紋肌溶解症 2.認知能力下降 3.可能會增加新診斷糖尿病的發生
Cholesterol absorption inhibitor	Ezetimibe 10mg	LDL↓15-22% HDL↑1-2% TG↓5-10% Non-HDL↓14-19%	頭痛 肌肉疼痛	需與 statins 類藥物合併使用才有效
PCSK9 inhibitors	Evolocumab (140mg, s.c., Q2W) Alirocumab (75mg, s.c., Q2W)	LDL↓50-70% HDL↑4-7% TG↓6-19% Non-HDL↓20-50%	注射部位反應 (5%)	1.不會增加血清轉氨酶 2.可能因皮下注射而降低服藥順從性
Nicotinic acid	IR nicotinic acid (1.5-3g) ER nicotinic acid (1-2g) SR nicotinic acid (1-2g)	LDL↓15-18% HDL↑~25% TG↓20-40% Non-HDL↓8-23%	菸鹼酸潮紅 高血糖 高尿酸血症 腸胃道症狀 肝毒性	葡萄糖不耐症
Fibric acids	Gemfibrozil, 600mg bid Bezafibrate, 200mg bid/tid Fenofibrate, 200mg qd Fenofibric acid, 135mg qd	LDL↓10-15% HDL↑10-20% TG↓20-50% Non-HDL↓5-19%	消化不良 血清轉氨酶升高 膽結石 肌肉病變	1.可能使肌酐酸和 homocysteine 上升 2.Gemfibrozil 不能和 statin 合併治療
Omega-3 fatty acids	Omega-3 fatty acids 2-4g	LDL↓6%-↑25% HDL↓5%-↑7% TG↓20-45% Non-HDL↓5-14%	魚腥味 皮疹	和 statin 合併使用可改善餐後 TG 值

ER = extended-release; IR = immediate-release; SR = sustained-release; s.c. = subcutaneous

貳、PCSK9 抑制劑

PCSK9 抑制劑是新一類降血脂藥物，屬於絲胺酸蛋白酶中，枯草桿菌蛋白酶家族中的一種分泌型絲氨酸蛋白酶，主要由肝臟合成，在腸道及腎臟也可發現。本藥由 signal peptide (SP)、pro-domain (PRO)、catalytic domain (CAT) 和 C-terminal cysteine and histidine rich domain (CHRD) 所組成，於內質網產生，在高基氏體被修飾成 pro-domain 後被釋放到循環系統。⁵

在正常情況下，肝細胞表面的 LDL-R (LDL-receptor) 會與血液中的 LDL-C 結合後進入肝細胞內，接著 LDL-C 在溶酶體 (lysosome) 內被代謝掉；而 LDL-R 經過回收後再回到肝細胞表面重新循環，因此 LDL-R 數量越多，則 LDL-C 值越低。而 PCSK9 會在肝細胞表面與 LDL-R 結合後，再與 LDL-C 結合形成不可逆的複合體進入肝細胞內。此複合體會在溶酶體中被代謝掉，導致 LDL-R 無法被再回收到肝細胞表面循環使用，因此肝細胞表面的 LDL-R 數量減少，也代表降低了清除血中 LDL-C 的能力。反之當 PCSK9 的活性被抑制時，LDL-R 就可以被再回收到肝細胞表面繼續清除 LDL-C。⁵

家族性高膽固醇血症診斷分為異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous FH, HeFH) 和同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous FH, HoFH)。目前已上市的 PCSK9 藥品 evolocumab (Repatha) 用於治療 HeFH 和 HoFH，而 alirocumab (Praluent) 僅適用於 HeFH 的治療，但可與其他降血脂療法合併使用。PCSK9 抑制劑通過每 2-4 週注射一次，在不同的患者群體中 (使用或不使用 statins)，可使 LDL-C 降低多達 50-70%。¹

Alirocumab 是全人類基因重組的單株抗體 (fully human monoclonal antibody)，FDA 於 2015 年 7 月核准上市，是第一個上市的 PCSK9 抑制劑。核准適應症為用於治療原發性高膽固醇血症 (Primary hypercholesterolemia)、異合子家族性高膽固醇血症及動脈粥樣硬化性心血管疾病患者，經過飲食控制及服用最高可容忍劑量的 statin 後，仍需額外再降低 LDL-C 時使用，使用劑量為每兩週皮下注射 75-150mg。Evolocumab 和 alirocumab 一樣是全人類基因重組的單株抗體，FDA 於 2015 年 8 月核准上市，所核准適應症除了與 alirocumab 相同外，還增加了同合子家族性高膽固醇血症，使用劑量為每兩週皮下注射 140mg 或每四週皮下注射 420mg。¹

歐洲藥品管理局的使用規定是用於已接受最大耐受劑量 statins 治療，但無法達到可接受的血脂控制患者、同合子家族性高膽固醇血症患者，和對 Statins 類藥物不能忍受的患者。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2015 年核准 PCSK9 抑制劑之 evolocumab 和 alirocumab 之使用原則，必須為飲食控制和使用 statins 最大耐受劑量外，仍需要額外再降低 LDL-C 的家族性高膽固醇血症或心血管疾病患者。¹

參、臨床研究

PCSK9 抑制劑除了 alirocumab、evolocumab，還有 bococizumab。其中 bococizumab 在 2016 年 Pfizer 藥廠終止了試驗，因為接受 bococizumab 治療的患者中有很大比例出現了高度免疫抗原性 (immunogenicity)，會引發免疫反應，進而明顯減弱了 LDL-C 值的下降程度及下降持續時間。在 evolocumab、alirocumab 的試驗中則沒有發現此反應，這也可以解釋 bococizumab 的注射部位反應比率 (~10%) 較 evolocumab 及 alirocumab (<5%) 高的原因。²

在 ODYSSEY long term trial 的臨床研究，在有效性方面，在第 24 週時 alirocumab 組的 LDL-C 降低了 61%，安慰劑組則稍微上升了 0.8%；到了第 78 週時，alirocumab 組的 LDL-C 降低了 52.4%，安慰劑組則上升了 3.6%，不論是單獨使用 alirocumab 或併用 statin 都有不錯的降 LDL-C 效果。在安全性方面，alirocumab 組在重大心血管事件，如因冠狀動脈疾病死亡、非致死性心肌梗塞、致死或非致死性的缺血性腦中風、不穩定型心絞痛送醫發生率低於安慰劑組 (1.7% v.s. 3.3%)。在不良反應事件發生率方面，兩組相當 (81% v.s. 82.5%)，而在注射部位的疼痛、肌痛、神經認知，和眼科事件方面則是 alirocumab 組有較高的發生率。⁴

此外，在 FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) 對 evolocumab 的臨床試驗中，ASCVD 患者的 LDL-C 值下降了 59% (從平均 93mg/dl 至 55mg/dl)，並顯著降低主要的心血管事件風險 15%。使用 evolocumab 治療的臨床益處是減少了非致命的事件 (nonfatal events)，主要是心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 和冠狀動脈重新灌流 (coronary revascularization)。在所有主要組別的次群組中，包括年齡、性別和 ASCVD 臨床表徵的形式 (有 MI 病史的 CAD、缺血性中風、和有症狀的 PAD)，所得到的結果是一致的。³

儘管對於 CV 和死亡率 (all-cause mortality) 沒有明顯益處，但該研究結果與四項高劑量和低劑量 statin 藥物試驗的統合分析結果一致，皆在高劑量組的非致命性心血管事件發生率有降低。³

肆、PCSK9 抑制劑的建議適用對象及監測 LDL-C 值的時機³

2017 年歐洲心臟學會/歐洲動脈粥樣硬化學會 (ESC/EAS) 更新使用的指引，建議 PCSK9 抑制劑使用注意事項及適用對象：

- 一、在單獨接受最大耐受劑量的 statin 類藥物或加入 ezetimibe 治療後，LDL-C 值仍偏高的 ASCVD 患者。
- 二、在適當劑量下，無法耐受至少 3 種 statin 類藥物。
- 三、沒有 ASCVD 的 FH 診斷患者，有著高 CV 風險並且 LDL-C 明顯升高。
- 四、如果存在其他風險因子，則考慮使用 PCSK9 抑制劑的 LDL-C 閾值須降低。

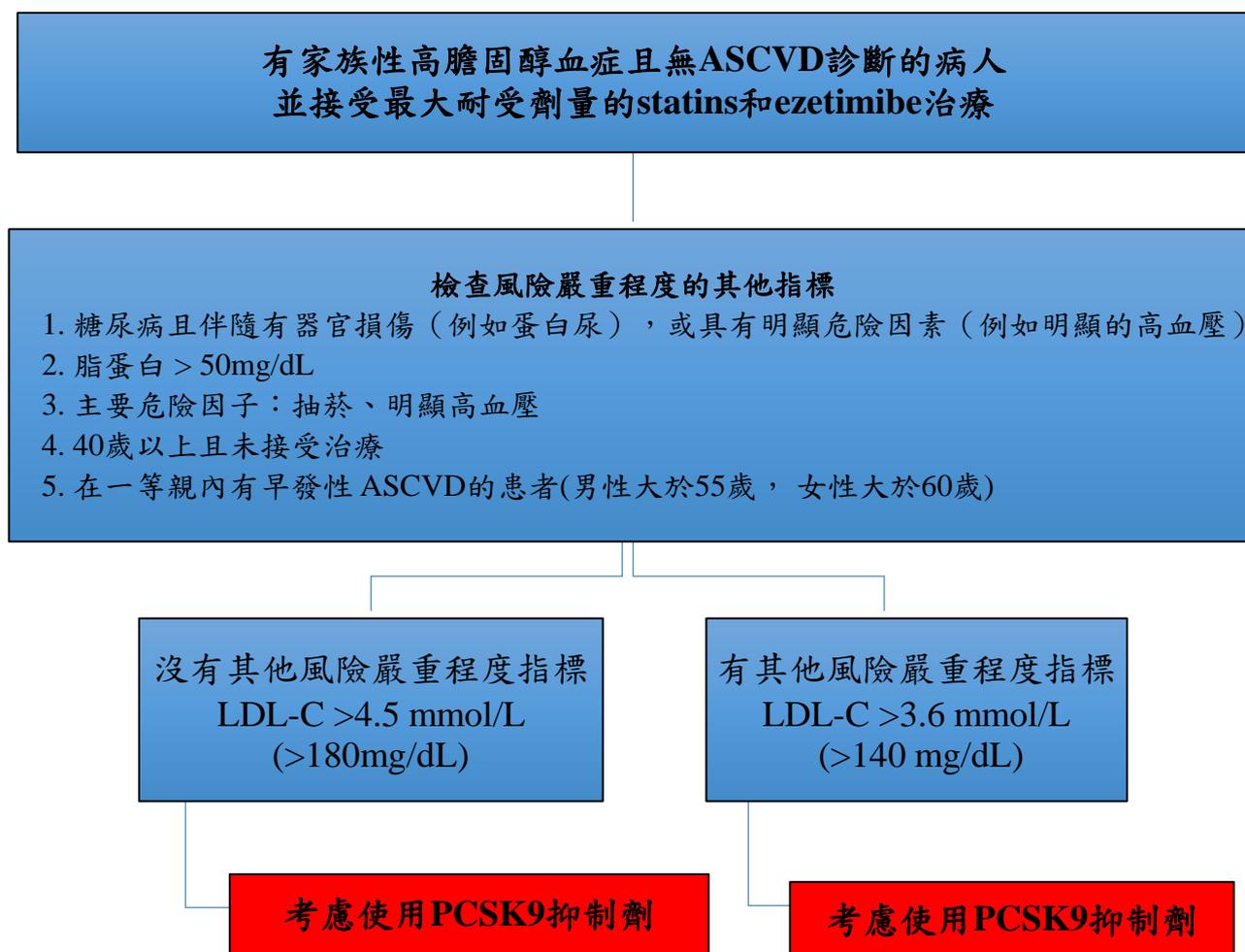
ESC/EAS 建議患有 ASCVD 的病人開始使用 PCSK9 抑制劑治療的 LDL-C 閾值為 140mg/dl，這種療法將 LDL-C 值降低 50%，將可以達到指引推薦的 LDL-C 治療目標或 70mg/dl，絕對 CV 風險每年降低大於 1%。此外，如有其他風險嚴重程度指標，像是快速進展的 ASCVD，特別是 ACS、糖尿病或複雜性多血管、多血管動脈粥樣硬化性疾病等會加重絕對風險，此時可將 LDL-C 閾值降低至 100mg/dl。而有家族性高膽固醇血症且無 ASCVD 診斷的病人，則可依照有沒有其他風險嚴重程度指標來考慮使用 PCSK9 抑制劑的閾值 (圖一)。²

檢查 statins 和 ezetimibe 的治療效果需監測 LDL-C 值，時機為在使用 statin 和 ezetimibe 第四週時監測 LDL-C 下降的幅度，如下降幅度未達到預期或 LDL-C 值仍大於目標值，則考慮使用 PCSK9 抑制劑，在這之前還需確認病人的服藥順從性。而確認病人對 PCSK9 抑制劑的反應也需監測 LDL-C 值，時機為首次注射 PCSK9 抑制劑 2 週後，評估 PCSK9 抑制劑對降低 LDL-C 的反應。²

伍、使用 PCSK9 抑制劑尚不明確的地方

以下說明使用 PCSK9 抑制劑尚有一些不確定的因素，提醒臨床人員在治療時可能的用藥限制。

- 一、Alirocumab 和 evolocumab 對於降 LDL-C 反應的個體差異性。
- 二、短期 (<1 個月) 心血管事件的試驗。
- 三、慢性腎臟疾病 (無須透析) 對 PCSK9 抑制劑的影響。
- 四、長期使用 PCSK9 抑制劑的有效性和安全性。
- 五、長期處在非常低 LDL-C 值的安全性。
- 六、抑制 PCSK9 對失能和心血管死亡率的長期影響。
- 七、第二型糖尿病風險的長期評估。
- 八、持續並顯著地降低 LDL-C 值至非常低後對斑塊的組成和穩定性的影響。
- 九、使用 PCSK9 抑制劑降低脂蛋白的長期影響。
- 十、PCSK9 抑制劑加上最大耐受劑量的 statin 的成本效益。²



圖一、非 ASCVD 的 FH 患者使用 PCSK9 抑制劑的時機²

陸、結論

ESC/EAS 沒有提供成本效益的討論，但強調絕對 CV 風險和絕對 LDL-C 值是需要被治療的病人數(number needed to treat, NNT)及預防 CV 事件的關鍵決定因素。在 ASCVD 患者中，即使用了最大耐受劑量的 statins 加上 ezetimibe，其 LDL-C 值也明顯偏高；或對 statins 類藥品不耐受的患者，在 FOURIER 試驗的數據顯示，可能需要添加 PCSK9 抑制劑以降低 LDL-C 值 50%，預期以 LDL-C<140mg/dl 為基準的 5 年 NNT 將可以降至小於 30，因此 PCSK9 抑制劑可以提供頑固型高血脂病人多一個用藥選擇，以期達到 LDL-C 治療有效目標及降低病患風險。³

柒、參考資料

1. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2017; 116: 217-248.
2. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical

clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2017; 0, 1-13

3. ESC/EAS Update on Practical Guidance for PCSK9 Inhibition. Available at <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2017/11/03/10/47/2017-update-of-esc-eas-task-force-on-practical-clinical-guidance>. Accessed 02/2018
4. Jennifer G Robinson, Michel Farnier, Michel Farnier, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489-99.
5. John JK, Erik SS, Lotte CS, et al. PCSK9 inhibitors: Pharmacology, adverse effects, and use. UpToDate. Accessed 03/2018

藥物安全資訊

撰稿：林依儂藥師；校稿：方喬玲主任

Loperamide 使用不當會導致嚴重的心臟節律問題

壹、背景介紹

Loperamide 在醫療指示下使用，是一種安全的止瀉劑，但由於病人可能因為使用不當或濫用，造成服用劑量過高而導致心臟問題、甚至死亡，因此美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 與藥廠合作，推出單一劑量的包裝，以期減少相關問題的產生。

貳、美國食品藥物管理局於 2018 年 1 月針對止瀉劑 loperamide 發布警訊¹

Loperamide 是 FDA 核准用來控制腹瀉症狀的藥品，也用於治療旅行者腹瀉 (Travelers' Diarrhea)，成人非處方藥 (over-the counter, OTC) 的每日最大劑量為 8 mg、醫師處方的每日最大劑量為 16 mg。Loperamide 會作用在腸道的鴉片類受體上 (opioid receptors)，以減緩小腸的蠕動及減少大腸蠕動次數。若在核准的劑量下使用，loperamide 是安全的，當超過使用建議劑量時，則會引起嚴重的心臟節律問題，甚至造成死亡。

參、建議

一、醫療專業人員需注意事項：

1. 不管是有意的或無意的調高劑量，應當注意病人劑量是否過高，導致嚴重的心臟相關副作用，包括 QT interval prolongation、Torsades de Pointes 或其他心室心律不整、暈厥及心跳停止。
2. 針對某些病人，醫師可能會使用高劑量的 loperamide 來治療鴉片戒斷症狀，如果懷疑已產生毒性反應時，請立即停用，並採取必要措施；若引發無法以藥物治療的不正常心臟節律問題，必要時則需置入心臟節律器。
3. 教導病人使用 loperamide 的正確劑量，並評估病人日常使用的藥物中，是否會與 loperamide 產生交互作用，例如 cimetidine、clarithromycin、erythromycin、gemfibrozil、itraconazole、ketoconazole、quinidine、quinine、ranitidine 和 ritonavir²，而引起嚴重的心臟相關的問題。

二、病人需注意事項：

1. 要在醫療專業人員的指示下服用正確的劑量，或依照非處方藥品的藥品說明書來使用。
2. 當使用非處方藥的 loperamide，而腹瀉症狀已持續 2 天以上，則需停用藥品並請求醫療專業人員的協助。

3. 在服用 loperamide 後，若發生昏暈、心跳過速或心跳不規律、反應遲緩（即無法喚醒病人或病人無法正常回應），請緊急就醫。

肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OLOPE1	Loperam 2mg cap/肚倍朗膠囊 2 公絲	Loperamide

伍、院內與 loperamide 交互作用品項

處置代碼	商品名	成分
OKLAR1	Klaricid 500mg tab/開羅理黴素膜衣錠 500 公絲	Clarithromycin
OKLAR4	Klaricid 125mg/5mL/開羅理黴素懸液劑	Clarithromycin
OKLAR5	Klarith 500mg tab/克羅利黴素膜衣錠 500 公絲	Clarithromycin
OGEMD6	Gemd 600mg tab/脂福膜衣錠 600 公絲	Gemfibrozil
OICOM1	Icomein 100mg cap/易克黴膠囊 100 毫克	Itraconazole
OSPOR1	Sporanox 100mg cap/適撲諾膠囊 100 公絲	Itraconazole
ONORV3	Norvir 100mg tab/諾億亞膜衣錠 100 毫克	Ritonavir
ORANI1	Ranidine 150mg/利爾錠膜衣錠 150 公絲	Ranitidine
ORANI2	Ranitidine 150mg tab/悅擬停膜衣錠 150 毫克	Ranitidine

陸、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA limits packaging for anti-diarrhea medicine Loperamide (Imodium) to encourage safe use. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm594232.htm>. Accessed 02/2018
2. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.htm>. Accessed 03/2018