



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：梁雅惠

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

108 年 12 月第 177 期

## 本期專題

1. 戒菸後體重上升之心血管疾病風險與治療
2. 藥物安全資訊：末期肝疾病患者服用 C 型肝炎治療用藥 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 及 Vosevi<sup>®</sup> 可能會發生罕見的嚴重肝損傷

## 戒菸後體重上升之心血管疾病風險與治療

撰稿：張仁銘總藥師；校稿：許舒涵總藥師

### 壹、前言

我們都知道抽菸對身體的危害有巨大的影響，但是一談到戒菸，部份菸癮患者即使知道戒菸的好處遠大於壞處，卻因為過往自身的失敗經驗讓他們望之卻步。根據統計，若僅靠意志力戒菸，成功率約為 2~3%<sup>1</sup>，而戒菸成效不佳的主因是尼古丁成癮及尼古丁戒斷症狀。

尼古丁戒斷症狀包含各種身體及心理不適<sup>2</sup>，如失眠/睡眠紊亂、食慾增加或體重增加、煩躁或抑鬱情緒、焦慮、坐立不安或急躁、集中注意力困難等。戒菸後的體重增加，是許多菸癮患者拒絕戒菸或是戒菸失敗的關鍵因素之一，尤其是對於女性族群而言更是如此。Lorcaserin 屬於選擇性的 5-HT<sub>2C</sub> 受體致效劑，確切機轉不明，目前認為可能透過降低食慾達到減重效果<sup>3</sup>，對於心血管系統之影響尚未確立。本篇主要針對戒菸後體重上升造成心血管疾病之影響，及探討 lorcaserin 用於輔助治療戒菸後之體重增加。

### 貳、戒菸後體重上升之心血管疾病風險<sup>4</sup>

2019年由日本發表的一篇回顧性世代研究，在18,562名日本中年男性（30到64歲）群體樣本中，顯示戒菸與降低10年心血管疾病風險（10-year CHD risk）有相關性。值得注意的是，該研究為目前所知唯一針對戒菸後體重增加，對於10年心血管疾病風險之追蹤研究。

該項研究在長達8年的追蹤中，戒菸者無論體重是否增加，其10年心血管疾病風險，相較持續吸菸者，皆有顯著的降低（ $p=0.001$ ）。對於體重沒有增加的戒菸者，戒菸後第一年的10年心血管疾病估計風險，比體重增加的戒菸者下降更快（[95% CI（信賴區間）]  $-0.90 [-1.04 \sim -0.75]$ 與 $-0.40 [-0.60 \sim -0.19]$  % per year,  $p < 0.0001$ ）。但是，不管是戒菸後第一年至第二年的10年心血管疾病風險（ $-0.07 [-0.21 \sim 0.07]$ 與 $0.11 [-0.09 \sim 0.30]$  % per year,  $p = 0.16$ ），或者戒菸後第二年至第八年的10年心血管疾病風險（ $0.01 [0.05 \sim 0.15]$ 與 $0.11 [0.04 \sim 0.18]$  % per year,  $p = 0.80$ ）則兩組均無顯著差異。

### 參、吸菸與肌肉蛋白質合成之關聯<sup>5</sup>

在2007年一項由美國衛生研究院（National Institutes of Health, NIH）所贊助的小型臨床實驗（實驗組四位男性和四位女性，及其配對之對照組）指出，雖然吸菸對於骨骼肌的生長代謝機轉不明，但是吸菸可能會降低骨骼肌的蛋白質合成，並增加肌肉生長抑制素（myostatin）和泛素蛋白連接酶（ubiquitin ligase）在肌肉組織中的活化。

肌肉生長抑制素和泛素蛋白連接酶於正常人體內的作用為抑制骨骼肌的生長發育<sup>6</sup>。在本次小型的臨床試驗研究，每個受試者均接受靜脈注射具同位素標記的亮氨酸（leucine），觀察其於血漿和肌肉中的分布情形，主要測量肌肉蛋白片段合成率（fractional synthesis rate, FSR）和亮氨酸在血漿中的出現率（全身肌肉蛋白水解指數）。結果顯示，在吸菸和非吸菸兩組中，血漿中亮氨酸濃度、出現率並沒有顯著差異；但是肌肉蛋白片段合成率，吸菸組低於非吸菸組（分別是 $0.037 \pm 0.005$  vs.  $0.059 \pm 0.005$  %/h,  $p = 0.004$ ）；至於肌肉生長抑制素和泛素蛋白連接酶的表現，吸菸組則是高於非吸菸組（分別是33%和45%,  $p < 0.05$ ）<sup>5</sup>。

本實驗雖僅為小型臨床實驗，但根據其結果可以推斷，若一個人戒菸前後表面上比較起來雖然是體重上升了，實際上在吸菸的時候，反而才是因為下降肌肉量，降低了基礎代謝率而造成了易胖體質；而戒菸後，表面上體重雖然上升了，實際上有可能是因為恢復或增加了肌肉量而造成體重上升。1公升肌肉重約1.05公斤，而1公升脂肪重約950公克<sup>7-8</sup>，因為肌肉與脂肪密度上的差異（差距約為10-15%左右），即使體重數字增加了，外觀上看起來可能會比一般認知的體脂上升，導致的體重上升還要來得更緊實，而非臃腫。

### 肆、Lorcaserin 用於戒菸以及輔助治療戒菸後體重增加<sup>9</sup>

一項在美國30個醫學中心進行，為期12週雙盲隨機分派的臨床試驗（Trial Registration: ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02044874），研究收納條件為在過去一年中，平均每天至少抽10支香煙，且從未戒菸成功超過3個月，共納入603名成年吸煙者，起始的BMI指數為18.5-35 kg/m<sup>2</sup>。隨機分為lorcaserin 10 mg 每天一次（QD組）、10 mg 每天兩次（BID組）及安慰劑（PBO組）共三組。三組均接受標準化步驟的戒菸諮詢，接受諮詢後的第15天訂為戒菸日。在第9-12週（第3個月）的實驗終點，測量呼出的一氧化碳確認持續戒斷率（Continuous Abstinence Rate）與各組體重變化。

實驗結果PBO組、QD組和BID組的第3個月持續戒斷率分別為5.6%、8.7%和15.3%。BID組的持續戒斷率是PBO組的3.02倍（95% CI 1.47 ~ 6.22,  $p = 0.0027$ ），BID組與QD組是1.89倍（95% CI 1.01 ~ 3.56,  $p = 0.0477$ ）。由研究知道，使用lorcaserin對戒菸有幫助，並且

BID 使用比 QD 使用效果好。另外，在第 12 週追蹤體重結果，這三組的體重變化分別為-0.01、-0.35 和-0.98 kg (BID 組 vs PBO 組， $p = 0.0004$ )，若將這三組人中持續戒菸成功到第 3 個月的受試者獨立出來測量體重，其體重上升分別為+ 0.73、+ 0.76 和-0.41 kg。使用 lorcaserin 結合戒菸諮詢，在提高戒菸成功率及預防戒菸後的體重增加是與 lorcaserin 劑量有相關。

直到目前為止，這也是第一個實驗證實血清胺 5-HT<sub>2C</sub> 受體致效劑，與調節人體中樞神經的報酬迴路可能具有相關性<sup>9</sup>。

## 伍、結論

一般而言，一旦開始戒菸後，5 年內體重可能開始上升 3 到 4 公斤不等或甚至更多一些，這也是因為人體內減少了尼古丁導致全身基礎代謝漸趨正常(戒菸後的基礎代謝低於吸菸時)。再者，很多人戒菸後不單是為了滿足原本吸菸時口腔咀嚼的心理依賴，由於不再吸菸後嗅覺與味覺都變得更加敏銳，因此食物也變得更加可口而導致食慾上升，這些因素或許也跟體重上升有因果關係。

根據文獻顯示，這些一時的體重上升並不會對心血管疾病造成風險上的增加，何況與戒菸成功的好處相比，體重上升(也可能只是回復原本正常體重)或許也不應視為一個壞處。何況透過飲食、運動等自我調控生活方式，也可以達到明顯的效果。如果有因為擔心戒菸會帶來體重上升，又認為自己沒有信心透過生活方式調整控制體重的民眾，醫療上目前文獻顯示 lorcaserin 除被認為可以控制戒菸後的體重上升，甚至對吸菸後帶來的心理成癮可能也有戒癮的效果，雖然仍需要更進一步及更多的研究，但此一消息或多或少也可以讓對自己沒有信心自我控制的民眾帶來些許福音，也讓醫師們在輔助戒菸治療的用藥選擇上多一種選擇。

## 陸、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OBELV1	Belviq tab 10 mg / 沛麗婷膜衣錠 10 毫克	Lorcaserin

## 柒、參考文獻

1. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 5: CD000165. doi: 10.1002/14651858.
2. 吳映萱、黃柏誠。成人戒菸藥物治療。基層醫療。2019；34(10)：292-297。
3. 藥品仿單：BELVIQ®. Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027218> Accessed 11/2019
4. Chen S, Kawasaki Y, Hu H, et al. Smoking Cessation, Weight Gain, and the Trajectory of Estimated Risk of Coronary Heart Disease: 8-Year Follow-up From a Prospective Cohort Study. Nicotine & Tobacco Research. 2019. doi: 10.1093/ntr/ntz165. [Epub ahead of print]
5. Petersen AM, Magkos F, Atherton P, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 293(3): E843–E848.

6. Liu Xiujuan. Research Progress on the Effects of Physical Exercise on Myostatin. Hubei Sports Science. 2015; 34(8): 690-693..
7. Ward SR, Lieber RL. Density and hydration of fresh and fixed human skeletal muscle. J. Biomech. 2005; 38(11):2317-20.
8. Martin AD, Daniel MZ, Drinkwater DT, et al. Adipose tissue density, estimated adipose lipid fraction and whole body adiposity in male cadavers. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994; 18(2):79-83.
9. Shanahan WR, Rose JE, Glicklich A, et al. Lorcaserin for Smoking Cessation and Associated Weight Gain: A Randomized 12-Week Clinical Trial. Nicotine & Tobacco Research. 2017; 19(8):944-951.

## 藥物安全資訊

### 末期肝疾病患者服用 C 型肝炎治療用藥 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 及 Vosevi<sup>®</sup> 可能會發生罕見的嚴重肝損傷

撰稿：郭琬蓉總藥師；校稿：方喬玲主任

#### 壹、背景

世界衛生組織指出，全球約有 7 千 1 百萬人口感染慢性 C 型肝炎病毒，如未加以治療將會進展成嚴重肝臟併發症，例如肝硬化，肝癌和死亡，估計每年約有 39 萬 9 千人死於 C 型肝炎相關疾病<sup>1</sup>。慢性 C 型肝炎盛行率一般隨區域不同而有相當大的差異，根據文獻資料，台灣地區的感染率約為 1.3~3.7%，病毒基因型以第 1b 型及第 2 型為主<sup>2</sup>。過去傳統治療方式主要為合併使用 peginterferon (Peg-IFN) 與 ribavirin (RBV)，而自 2011 年起，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 陸續核准多種口服劑型的直接抗 C 型肝炎病毒藥物 (direct-acting antiviral, DAA) 上市，C 型肝炎的治療正式進入全口服抗病毒藥物的時代。

DAA 藥物作用機轉為干擾 C 型肝炎病毒複製之過程，例如抑制 NS3/4A protease、NS5A protein 以及 NS5B polymerase 等病毒蛋白，依藥物作用機轉共可分作四類：NS3/4A 蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、NS5B 核苷聚合酶抑制劑 (nucleoside polymerase inhibitors, NPIs)、NS5B 非核苷聚合酶抑制劑 (non-nucleoside polymerase inhibitors, NNPIs) 及 NS5A 抑制劑<sup>3</sup>。2019 年台灣納入健保的 DAA 藥品如下：daclatasvir (Daklinza<sup>®</sup>) 及 asunaprevir (Sunvepra<sup>®</sup>)、ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax<sup>®</sup>)、dasabuvir (Exviera<sup>®</sup>)、elbasvir/grazoprevir (Zepatier<sup>®</sup>)、sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni<sup>®</sup>)、sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>)、glecaprevir/pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup>) 及 sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa<sup>®</sup>)<sup>4</sup>。在使用 DAA 藥品治療 C 型肝炎之前，必須完整評估肝功能；美國肝病研究學會 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 和美國感染疾病研究學會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 指引明確指出，肝功能中重度損傷的病人 (Child Pugh B/C 級)，不建議使用含有蛋白酶抑制劑成份之處方 (例如 glecaprevir、grazoprevir、paritaprevir、simeprevir，以及 voxilaprevir) 進行治療<sup>5</sup>。

#### 貳、FDA 對使用 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 或 Vosevi<sup>®</sup> 病人之警訊<sup>6,7</sup>

美國 FDA 核准 Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup> 或 Vosevi<sup>®</sup> 於治療無肝功能不全或輕度肝功能不全 (Child-Pugh A) 的慢性 C 型肝炎。在藥物臨床試驗中，對於代償性肝硬化或輕度肝功能不全病人而言，這些藥物具有良好的耐受性和有效性。

2019 年 8 月 28 日發布的安全性警告，提醒含蛋白酶抑制劑的 C 肝藥物 (Mavyret<sup>®</sup>、Zepatier<sup>®</sup>、Vosevi<sup>®</sup>) 可能導致罕見的嚴重肝損傷<sup>6</sup>。美國 FDA 從不良事件報告系統 (FAERS) 及相關文獻中收集了 63 件疑似使用 Mavyret<sup>®</sup> (n=46)、Zepatier<sup>®</sup> (n=14) 及 Vosevi<sup>®</sup> (n=3) 發生肝功能代償不全 (liver decompensation) 之不良反應案例，包含肝衰竭與死亡。在這些患者中，13 位無肝硬化，18 位有代償性肝硬化 (compensated cirrhosis)，21 位有失償性肝硬化

(decompensated cirrhosis)，11 位無肝臟相關檢驗數據。

在無肝硬化或代償性肝硬化 (Child-Pugh A) 的病人中，有一半以上病人的肝損傷嚴重度未被正確分類，並已出現晚期肝病變症狀或危險因子 (例如血小板減少，肝門靜脈高壓和酒精濫用)，或在接受治療前已有其他影響肝功能的疾病存在 (例如肝細胞癌)。這些案例大多於給藥後 2 天~16 週內發生肝功能惡化 (中位數為 22 天)，其中最常報告的肝臟不良反應事件是高膽紅素血症 (n=42)，黃疸 (n=32)，腹水 (n=27) 和肝性腦病變 (n=12)。停藥後，有 39 位症狀得到緩解或肝生化值降低，但有 2 位在重新開始治療後症狀復發。

## 參、建議<sup>6,7</sup>：

### 一、醫療人員應注意事項

1. 在開立藥物前應評估肝功能，並密切監測肝功能惡化情況，例如肝臟酵素值上升、黃疸、腹水、腦病變和靜脈曲張破裂出血。尤其對於先前已存在嚴重肝臟問題或危險因子 (例如肝細胞癌或酒精濫用) 的病人更是重要。一旦出現肝代償失調的症狀時，建議應停用這些藥物。
2. Glecaprevir 100 mg/pibrentasvir 40 mg (Maviret®) 不建議用於中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh B)，且禁用於重度肝功能不全的患者 (Child-Pugh C)。Elbasvir 50mg/grazoprevir 100mg (Zepatier®) 禁用於中度或重度肝功能不全 (Child-Pugh B 或 C) 的患者。
3. 務必提醒病人若出現疲倦、虛弱、食欲不振、噁心嘔吐、皮膚或眼部黃疸、淺色糞便等嚴重肝功能異常症狀，務必儘速就醫。

### 二、病人應注意事項<sup>4</sup>

1. 如果本身有肝功能不全或是其他惡化肝功能的危險因子時，應主動告知醫師，例如：酒精濫用、是否曾經罹患 B 型肝炎、肝癌或其他肝臟疾病等，以利醫師評估用藥，並請與醫療人員討論使用含 Maviret®、Zepatier® 或 Vosevi® 成分藥物的效益及風險。
2. 一般來說藥物引起的嚴重肝臟損傷是相當罕見的，不必過於擔心，但是當使用含 Maviret®、Zepatier®，或 Vosevi® 成分藥物時，如果出現疲倦、虛弱、食慾下降、噁心、嘔吐、眼睛或皮膚呈現黃色或糞便顏色變淡等症狀，應立即尋求醫療協助。
3. 對於用藥有任何問題時，請勿自行停藥，應諮詢專業醫療人員，避免因藥物治療濃度不足，造成 HCV 復發以及慢性併發症 (例如肝硬化、肝癌、死亡)。

## 肆、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OZEPA1	Zepatier tab 50/100mg/ 賀肝樂膜衣錠 50/100 毫克	Elbasvir, Grazoprevir

## 伍、參考文獻

1. World Health Organization (WHO): Hepatitis C. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> Accessed 11/2019.
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2(3): 161-176.
3. Uptodate: Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. Available at [https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection?search=daa%20hcv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/direct-acting-antivirals-for-the-treatment-of-hepatitis-c-virus-infection?search=daa%20hcv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Accessed 11/2019.
4. 衛生福利部中央健康保險署。C型肝炎全口服新藥專區。 Available at [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=A4EFF6CD1C4891CA&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=A4EFF6CD1C4891CA&topn=5FE8C9FEAE863B46) Accessed 11/2019.
5. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (Patients With Decompensated Cirrhosis). Available at <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/decompensated-cirrhosis> Accessed 11/2019.
6. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about rare occurrence of serious liver injury with use of hepatitis C medicines Mavyret, Zepatier, and Vosevi in some patients with advanced liver disease. Available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-hepatitis-c-medicines-mavyret-zepatier-and> Accessed 11/2019.
7. 財團法人藥害救濟基金會：Maviret®、Zepatier®及Vosevi®藥品安全資訊風險溝通表。 Available at <https://www.tdrf.org.tw/2019/09/27/safety02-30/> Accessed 11/2019.