

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十三年四月一日 出刊

第 104 期

本期內容：🌱 淺談注意力不足過動症 / 王亭又藥師

🌱 新藥介紹—Entyvio 安潰悠注射劑 / 張心倫藥師

🌱 原發性肺動脈高壓藥物治療簡介 / 許邵云藥師



淺談注意力不足過動症

王亭又 藥師

前言

注意力不足過動症（Attention deficit hyperactivity disorders, ADHD），也就是俗稱的過動症，是兒童精神疾病中最常見的疾病之一，好發於 6 至 18 歲學齡孩童與青少年，男性比例多於女性（約 3：1）。根據衛福部流行病學的統計，台灣約有 7 成的孩子患有過動症，若不及時治療約有 30%-70%的病童將持續病情至青少年及成人。

病因

目前過動症的確切的原因仍尚無定論

主要因素：

1. 神經傳導物質異常

目前研究結果顯示主要是大腦皮質區對於兒茶酚胺（catecholamine）的代謝異常，導致患者大腦分泌的多巴胺和正腎上腺素量相較於一般人偏低，無法有效篩選進入大腦中的訊息，因此造成注意力無法集中，也缺乏行為控制的能力，進而產生過動及衝動的症狀。

2. 腦部結構異常

患者的前額葉、大腦基底核、小腦都比一般人來得小，而且前額葉區的活動較不活潑

3. 遺傳

若父母本身患有過動症，孩子罹病機率會大幅提高

次要因素

1. 飲食習慣：食品添加物（如色素）、精製糖、缺鐵、缺鋅

2. 睡眠不足

3. 早產兒

4. 母親孕期使用特定藥物、接觸二手菸、酒精

5. 其他：罹患過腦腫瘤

症狀及診斷標準

主要症狀有三種：注意力不足（Inattention）、過動（Hyperactivity）／衝動（Impulsivity）

1. 注意力不足

- a. 經常無法仔細注意細節或者在做學校功課、工作或其他活動時，容易粗心犯錯。
- b. 工作或遊戲時難以維持持續注意力。
- c. 直接對話時，常好像沒在聽。
- d. 經常無法遵循指示而無法完成學校功課、家事或工作場所的責任（並非因為對立叛逆、或聽不懂指示的內容）。
- e. 經常在組織工作與活動上有困難。

- f. 經常逃避、討厭或不願從事需要持久心力的工作。
 - g. 經常遺失工作或活動所需的東西。
 - h. 經常容易受外在刺激而分心。
 - i. 在日常生活中常忘東忘西。
2. 過動／衝動
- a. 在座位上玩弄手腳或不好好坐著。
 - b. 在教室或是其他必須持續坐著的場合，會任意離開座位。
 - c. 在不適當的場合，亂跑或爬高爬低。
 - d. 很難安靜地玩或參與休閒活動。
 - e. 總是一直在動或是像被馬達所驅動。
 - f. 話很多。
 - g. 在問題還沒問完前就急著回答。
 - h. 在遊戲中或團體活動中，無法排隊或等待輪流。
 - i. 打斷或干擾別人。

根據美國精神科學會 DSM-5 診斷準則

- 1. 注意力不足，或過動／衝動性兩大項，小於 17 歲須至少符合其中一大項之六點以上（大於 17 歲之青少年至少符合五點以上）
- 2. 時常發生
- 3. 症狀持續超過六個月
- 4. 症狀開始的年齡小於 12 歲
- 5. 至少在兩種環境或情境下都有症狀（例如學校與家裡）
- 6. 已經影響到學業、職業功能，或社交人際
- 7. 上述症狀無法以其他心智疾患來診斷

常見併發症

對於 ADHD 病患而言，許多人會同時患有學習障礙、憂鬱症等其他精神方面的障礙。

- 1. 學習障礙

2. 對立反抗與行為規範障礙
3. 憂鬱症
4. 抽搐 (Tics) /妥瑞氏症 (Tourette' s Syndrome)
5. 躁鬱症
6. 睡眠障礙

治療

依治療方式分為藥物治療及非藥物治療

1. 藥物治療

可單用或合併非藥物治療，為學齡兒童的第一線治療，藉由藥物增加突觸間的神經傳導物質（多巴胺及正腎上腺素）來緩解症狀，食藥署核可的成分有兩種：是

Methylphenidate 與 Atomoxetine

A. Methylphenidate

- a. 屬於中樞神經興奮劑
- b. 機轉：抑制多巴胺及正腎上腺素再回收作用
- c. 學齡兒童（ ≥ 6 歲）及青少年的第一線用藥
- d. 作用快，效用短：服藥後約 30 分鐘發揮藥效，藥效持續 3-5 小時，透過藥物劑型改良可以製成長效劑型
- e. 劑量：應儘量在病人所受的學業、行為與社會壓力最大時給藥，投藥量應根據病人臨床上的需要及反應而定。由低劑量開始給與，每星期逐步增加，每日劑量不應超過 60 毫克，若在一個月的劑量調整後仍未見症狀的改善，則應予以停藥。

兒童：起始劑量為每天一或二次，每次 5 mg（如：在早餐或午餐時服用），每星期增加 5-10mg，每日劑量應分次投與

成人：平均每日劑量為 20-30mg，分 2-3 次投與

f. 藥物假期 (Drugs Holiday)

意旨在周末或寒暑假等不需要專注力的期間，暫停使用藥物，但過動症在臨床上屬於慢性疾病，因此通常不會建議這麼做，除非病患的症狀以注意力不集中為

主，且生長曲線下降至一個主要百分位。醫生會依照病患症狀不同給予不同的用藥建議。

g. 院內用藥：

利他能（Ritalin® 10mg）：短效型，一天需服用三次

專思達（Concerta® 18mg）：持續釋放劑型，約 20-60 分鐘發揮藥效，藥效可持續 12 小時

h. 屬於三級管制藥品，需有專用處方箋

由於 Methylphenidate 能增加腦內的多巴胺，刺激腦內「快感中心」（Nucleus accumbens 或 reward center），引起生理及心理上的上癮。長期濫用有成癮傾向，依醫師處方服用。

i. 常見副作用：抑制食慾、體重減輕、睡眠障礙、抽搐、血壓心跳偏高、自殺傾向

j. 禁忌症：心血管疾病、高血壓、青光眼、抽搐或妥瑞氏症、焦慮、曾有藥物濫用史、14 天內有服用過單胺氧化酶抑制劑

B. Atomoxetine

a. 非中樞神經興奮劑

b. 機轉：選擇性正腎上腺素再回收作用抑制劑

c. 是一個替代選擇藥物

當患者不能忍受 Methylphenidate 副作用，或有藥物濫用的風險時

d. 藥效長，約可持續 10-12 小時

e. 劑量

f. 常見副作用：體重減輕、腹痛、食慾減少、噁心嘔吐、頭痛、抽搐、自殺傾向、肝損傷

g. 禁忌症：14 天內有服用過 MAOI、青光眼、心跳血壓有嚴重變化者

2. 其他藥物

A. Clonidine

a. 機轉： $\alpha 2$ -腎上腺素受體刺激劑，抑制突觸間正腎上腺素的再回收

b. 當病患無法忍受 Methylphenidate 與 Atomoxetine 副作用時的替代用藥

- c. 需要較長時間才能發揮藥效（約兩星期）

B. 抗憂鬱劑

沒有被 FDA 證實可以治療 ADHD，但可以治療其焦慮及憂鬱之共病症

- a. 三環抗憂鬱劑：imipramine、desipramine、nortriptyline
- b. 多巴胺再回收抑制劑：Bupropion

3. 非藥物治療

包括行為治療、心理治療，是學齡前兒童的首選治療，大部分臨床上治療 ADHD 的方式是藥物合併非藥物治療；這種治療組合除了處理 ADHD 專有的症狀外，也處理常伴隨 ADHD 的症狀，例如焦慮、憂鬱、對立反抗抗性和攻擊性行為、同儕關係和學業表現。

A. 行為管理

有些患者的理解力有限、控制力薄弱，需由家長或主要照顧者引導正確合宜的社會行為，如：制定每日行程表、設定容易達成的目標、減少環境干擾、正向回饋等等。

B. 認知行為治療

主要在訓練患者的想法與思考方式，教導其自我控制與自我管理的技巧

C. 感覺統合訓練

ADHD 患者因腦部問題，常伴有前庭、觸覺、本體覺、動作協調等的功能性障礙，導致其易分心、煩躁與過動，因而建議利用感覺統合訓練，使中樞神經系統過度興奮或壓抑的狀態正常化

結語

注意力不足過動症是腦部發展異常或神經傳導物質失衡所導致的疾病，通常發生在幼年時期，若無及時治療可能會影響日後人際關係、學習表現及情緒問題，且症狀可能會延續到成年期，甚至衍伸出其他社會問題；若有出現相關症狀，應儘早就醫，藥物治療搭配其他行為訓練，早期介入且長期治療，可有效改善與預防日後的學習與行為問題。

參考文獻

1. 臺大醫院神經部. 成人之注意力不足及過動症. Online.
<https://www.ntuh.gov.tw/neur/Fpage.action?fid=4191> 10 Mar 2024.
2. 台北榮民總醫院精神部. 注意力不足/過動症. Online.
<https://wd.vghtpe.gov.tw/vghpsy/Fpage.action?muid=452&fid=108>
10 Mar 2024.
3. 張夢涵. 【衛教天地】成人也有注意力不足過動症?. 東元綜合醫院. Online.
https://www.tyh.com.tw/b_health_s.php?new_id=3427 10 Mar 2024.
4. 台灣兒童青少年精神醫學會. ADHD 注意力不足過動症資料網. Online.
http://www.adhd.club.tw/SiteMap/ugC_SiteMap.asp 10 Mar 2024.
5. 丘千慈. 注意力不足及過動症用藥介紹. 臺大醫院健康電子報. 2022 年 12 月 181 期.
6. 張學岑. 注意力不足過動症. 台灣兒童青少年精神醫學會. Online.
https://www.tscap.org.tw/TW/NewsColumn/ugC_News_Detail.asp?hidNewsCatID=6&hidNewsID=86 10 Mar 2024.
7. Kevin R Krull, PhD,Eugenia Chan, MD, MPH. Attention deficit hyperactivity disorder in children andadolescents: Epidemiology and pathogenesis. In: Marilyn Augustyn, MD. UpToDate, Inc. 2023.
8. Kevin R Krull, PhD,Eugenia Chan, MD, MPH. Attention deficit hyperactivity disorder in children andadolescents: Clinical features and diagnosis. In: Marilyn Augustyn, MD. UpToDate, Inc. 2023.
9. Kevin R Krull, PhD,Eugenia Chan, MD, MPH. Attention deficit hyperactivity disorder in children andadolescents: Overview of treatment and prognosis. In: Marilyn Augustyn, MD. UpToDate, Inc. 2023.
10. Kevin R Krull, PhD,Eugenia Chan, MD, MPH. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications. In: Marilyn Augustyn, MD. UpToDate, Inc. 2023.
11. Kevin R Krull, PhD,Eugenia Chan, MD, MPH. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. In: Marilyn Augustyn, MD. UpToDate, Inc. 2023.



前言

發炎性腸道疾病（Inflammatory bowel disease, IBD）是一種消化道的自體免疫性慢性發炎疾病，因腸道免疫系統反應過度，把腸道內消化一半的常見物質誤認為病菌或過敏毒素，引發免疫反應，造成腸子時常處在發炎狀態，包括潰瘍性結腸炎

（Ulcerative colitis, UC）和克隆氏症（Crohn's disease, CD）兩種，通常以腹瀉、腹痛、發燒、營養不良與貧血…等症狀表現，好發於二十至四十歲青壯族群。根據健保署統計，至 2022 年為止台灣約有 4500 人領有潰瘍性結腸炎重大傷病卡，盛行率大約是 10 萬分之 19.6；克隆氏症者約 1900 多人，盛行率約 10 萬分之 8.3。潰瘍性結腸炎主要侵犯由直腸往上，出現連續的發炎和潰瘍。克隆氏症往往影響較深入，侵犯位置從食道至直腸肛門都有可能，其中少數人也可能伴隨著其他器官（例如：關節、眼睛、皮膚…等）發炎的症狀。

隨著疾病嚴重程度不同，可使用皮質類固醇、免疫調節劑（例如：azathioprine、6-mercaptopurine、methotrexate…等）、抗發炎藥物 5-ASA、腫瘤壞死因子（TNF）阻斷劑…等藥物。然而，仍有些病人對藥物的療效反應不佳，需要進行手術治療。

Vedolizumab（Entyvio[®]）是一種腸道的選擇性抗淋巴球（anti-lymphocyte）藥物，為一全人源（humanized）單株抗體，為 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白（alpha-4-beta-7-integrin）阻斷劑，美國 FDA 於 2013 年核准上市，台灣食藥署（TFDA）也於 2016 年核准上市，並於 2017 年健保開始給付，適用於中度至重度活性潰瘍性結腸炎、中度至重度克隆氏症患者，對腫瘤壞死因子（TNF）阻斷劑或免疫調節藥物治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受；或對皮質類固醇治療反應不佳、無法耐受或證實發生依賴性之患者。

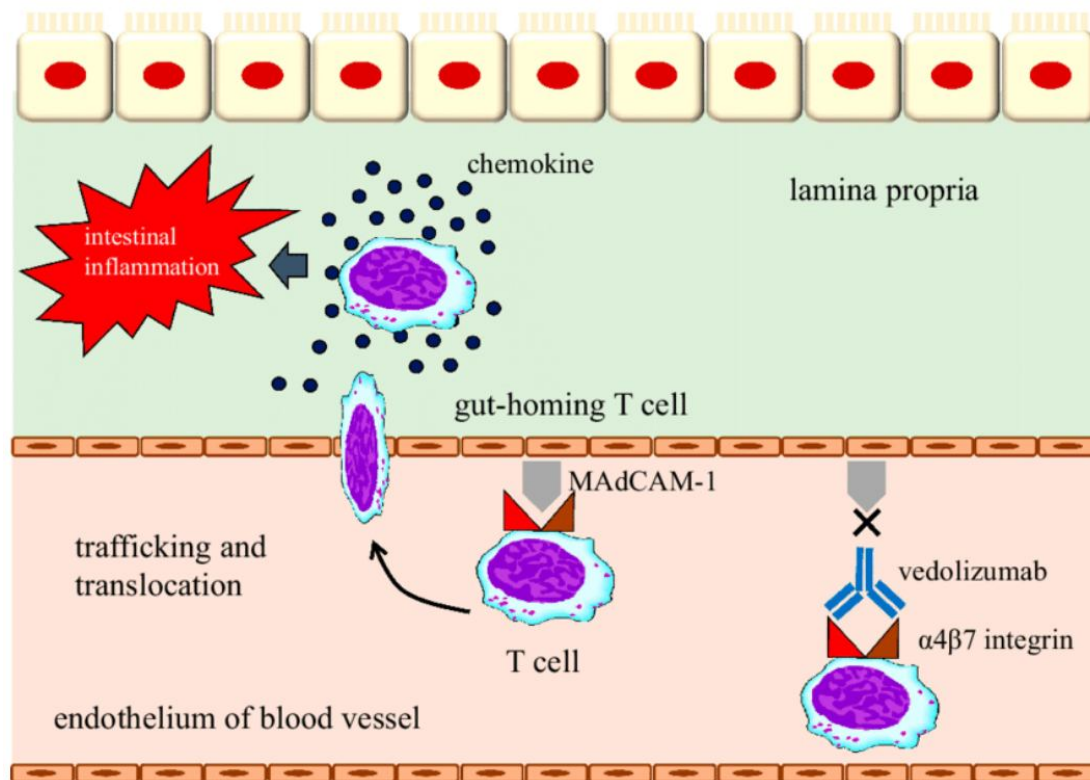
藥品基本資料

商品名	Entyvio
學名	Vedolizumab
適應症	中度至重度活性潰瘍性結腸炎 中度至重度活性克隆氏症 中至重度活動性慢性結腸袋炎（pouchitis）
用法用量	於第 0 週、第 2 週和第 6 週時以 靜脈輸注 30 分鐘給藥（劑量：300mg），之後每隔 8 週給藥一次（劑量：300mg），第 14 週未出現治療效益證據的患者應停止治療。 至少 2 次以 靜脈輸注 30 分鐘給藥後（劑量：300mg），也可轉換為 皮下注射 方式作為維持治療，每隔 2 週以 皮下注射 方式給藥一次（劑量：108mg）。
用量調整	腎損傷：無需調整劑量 肝損傷：無需調整劑量

藥理學介紹

Vedolizumab 是一種全人源（humanized）單株抗體，會專一結合 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白（integrin），並阻斷 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白和第一型腸黏膜細胞的黏合分子（mucosal addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1）的交互作用，抑制記憶 T 淋巴細胞穿越血管內皮遷移進入發炎的胃腸道薄壁組織，而不會與第一型血管細胞黏合分子（VCAM-1）結合影響腸道的屏障功能。

$\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白會表現在少量偏好移入胃腸道的記憶 T 淋巴細胞表面。MAdCAM-1 主要由腸道內皮細胞表現，在 T 淋巴細胞移向腸道淋巴組織的過程中，扮演重要角色。 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白和 MAdCAM-1 的交互作用，已被視為慢性發炎的重要促成分子，而慢性發炎為潰瘍性結腸炎和克隆氏症的重要標記。因此 Vedolizumab 藉由抑制 $\alpha 4 \beta 7$ 結合作用，能夠減緩白血球浸潤腸道引發的發炎情形。



藥品動力學

Vedolizumab 清除率依循線性和非線性路徑；非線性清除率會隨濃度升高而降低。族群藥物動力學分析顯示，線性清除率約為每天 0.157 公升，300mg 劑量下之血清半衰期約為 25 天，且分佈體積 (Vd) 約為 5 公升。

臨床療效及安全性

潰瘍性結腸炎臨床試驗：

一項第三期國際多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，評估 vedolizumab 對潰瘍性結腸炎成年患者做為誘導及維持治療之療效及安全性。評估指標包括達成**臨床治療反應**、達成**臨床緩解**、內視鏡檢查之黏膜外觀改善；**臨床治療反應**定義為 Mayo 總分減少 ≥ 3 分，且相較於基準點減少 $\geq 30\%$ ，且直腸出血子量表分數降低 ≥ 1 分，或直腸出血子量表絕對分數 ≤ 1 分。**臨床緩解**定義為 Mayo 總分 ≤ 2 分且無任何子量表分數 > 1 分。**內視鏡檢查之黏膜外觀改善**定義為 Mayo 內視鏡子量表分為 0

分（正常或未活化疾病）或 1 分（紅斑、血管型態減少、輕度脆弱性）。Mayo 分數是介於 0 至 12 分，有 4 個子量表，每項分數介於 0 分（正常）至 3 分（最嚴重）：排便頻率、直腸出血、內視鏡檢查和醫師整體評估。內視鏡子量表分數 2 分的定義為顯著紅斑、缺乏血管型態、脆弱性及糜爛；內視鏡子量表分數 3 分的定義為自發性出血和潰瘍。在美國收錄的患者，過去五年內對免疫調節療法（azathioprine, 6-mercaptopurine）治療反應不佳或無法耐受，或對 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，患者過去五年內仰賴皮質類固醇，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。

1. 誘導治療（induction therapy）試驗：

374 名患者以雙盲隨機分配（3:2），在第 0 週和第 2 週以靜脈輸注方式接受 vedolizumab 300 毫克或安慰劑，在第 6 週進行療效評估。第 6 週前允許併用穩定劑量之 mesalamine、皮質類固醇（prednisone 每日劑量 ≤ 30 毫克或等效劑量）及免疫調節劑（azathioprine, 6-mercaptopurine）。其中 39% 的患者對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。18% 的患者之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受。vedolizumab 組的基準點中位 Mayo 分數為 9 分，而安慰劑組為 8 分。

研究發現，第 6 週時，接受 vedolizumab 治療的患者達到臨床治療反應、臨床緩解及以內視鏡檢查之黏膜外觀改善的比率皆明顯高於安慰劑組，分別為 47.1% vs 25.6%、16.9% vs 5.4% 及 40.9% vs 24.8%；p 值皆 <0.001。

Endpoint	Placebo N=149	ENTYVIO N=225	p-value	Treatment Difference and 95% CI
Clinical response* at Week 6	26%	47%	<0.001	22% (12%, 32%)
Clinical remission† at Week 6	5%	17%	0.001	12% (5%, 18%)
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa‡ at Week 6	25%	41%	0.001	16% (6%, 26%)

2. 維持治療（maintenance therapy）試驗：

從誘導治療試驗中，在第 6 週時必須達到臨床治療反應的病人才能進入維持治療試驗，共有 373 名病人在第 6 週開始時，以雙盲隨機方式分配（1:1:1）至下列療法之一：靜脈輸注 vedolizumab 300 毫克每 8 週一次、vedolizumab 300 毫克每 4 週一次或安慰劑每 4 週一次；第 52 週進行療效評估。第 52 週前可併用 mesalamine 和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑（azathioprine, 6-mercaptopurine），但美國地區不得在第 6 週後使用。其中有 32% 的患者對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。第 6 週時，vedolizumab 每 8 週一次治療組、vedolizumab 每 4 週一次治療組和安慰劑組的中位 Mayo 分數為 8 分。第 6 週達成臨床治療反應，且接受皮質類固醇的患者，必須在第 6 週開始皮質類固醇劑量調降療程。

研究發現，第 52 週時，接受 vedolizumab 治療每 4 週一次及每 8 週一次的患者達到臨床緩解以及以內視鏡檢查之黏膜外觀改善的比率皆顯著高於安慰劑；分別為 44.8% 及 41.8% vs 15.9%；以及 56% 及 51.6% vs 19.8%， $p < 0.001$ 。在第 6 週達到臨床治療反應，且基準點接受皮質類固醇藥物的子群組患者中，相較於安慰劑組，接受 vedolizumab 治療的組別，第 52 週時停用皮質類固醇並達到臨床緩解的比率也明顯較高。另外，相較於 vedolizumab 每 8 週給藥一次，每 4 週給藥一次療法並未證實具有額外臨床效益。在 vedolizumab 治療組發生不良事件的頻次與安慰劑組相似。

Endpoint	Placebo [†] N=126	ENTYVIO Every 8 Weeks N=122	p-value	Treatment Difference and 95% CI
Clinical remission at Week 52	16%	42%	<0.001	26% (15%, 37%)
Clinical response at both Weeks 6 and 52	24%	57%	<0.001	33% (21%, 45%)
Improvement of endoscopic appearance of the mucosa [†] at Week 52	20%	52%	<0.001	32% (20%, 44%)
Clinical remission at both Weeks 6 and 52	9%	21%	0.008	12% (3%, 21%)
Corticosteroid-free clinical remission [§]	14% [§]	31% [§]	0.012	18% (4%, 31%)

由此臨床試驗可知在潰瘍性結腸炎成年患者 vedolizumab 做為誘導及維持治療，療效優於安慰劑。

克隆氏症臨床試驗：

一項第三期國際多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，評估 vedolizumab 對克隆氏症成年患者之療效及安全性。此試驗為一整合型研究包含誘導治療與維持治療。在美國收錄的患者，過去五年內對免疫調節療法（azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate）治療反應不佳或無法耐受，或對一或多種 TNF 阻斷劑治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。在美國以外地區，若患者過去五年內仰賴皮質類固醇，或對皮質類固醇的治療反應不佳或無法耐受，則之前使用過皮質類固醇即符合參加試驗資格。過去曾接受過 natalizumab 的患者，以及過去 30 至 60 天內接受過 TNF 阻斷劑的患者，排除在試驗之外。不得併用 natalizumab 或 TNF 阻斷劑。

1. 誘導治療（induction therapy）試驗：

368 名患者以雙盲隨機方式分配（3:2），在第 0 週和第 2 週以靜脈輸注方式接受 vedolizumab 300 毫克或安慰劑，第 6 週進行療效評估。第 6 週前允許併用穩定劑量之 mesalamine、皮質類固醇（prednisone 每日劑量 ≤ 30 毫克或等效劑量）及免疫調節劑（azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate）。其中有 48% 的患者對 TNF 阻斷劑治療的治療反應不佳、失去治療反應或無法耐受。17% 的患者之前僅對皮質類固醇治療的治療反應不佳、無法調降劑量或無法耐受。Vedolizumab 組的克隆氏症活性指數（Crohn's disease Activity Index, CDAI）基準點中位分數為 324 分，而安慰劑組為 319 分。CDAI 分數是 8 個因子的總分，分數愈高代表疾病嚴重度愈高（從 0 至 600 分）。

研究發現，第 6 週時，接受 vedolizumab 治療的患者達成臨床緩解（定義為 CDAI ≤ 150 分）的比率顯著高於安慰劑組（14.5% vs 6.8%， $p=0.02$ ）。但達成臨床治療反應（定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 100 分）的患者比率在兩組之間並無顯著差異（31.4% vs 25.5%， $p=0.23$ ）。

2. 維持治療（maintenance therapy）試驗：

維持治療試驗中接受隨機分配之患者，必須接受過 vedolizumab 治療，且在第 6 週達到臨床治療反應（定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 70 分）。患者可來自誘導治療試驗或以開放標記方式接受 vedolizumab 的群體。共有 461 名患者在第 6 週開始時，以雙盲隨機方式分配（1:1:1）至下列療法之一：vedolizumab 300 毫克每 8 週一次、vedolizumab 30 毫克每 4 週一次或安慰劑每 4 週一次，在第 52 週進行療效評估。第 52 週前可併用 mesalamine 和皮質類固醇。美國以外地區可併用免疫調節劑（azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate），但美國地區不得在第 6 週後使用。第 6 週時，vedolizumab 8 週治療組的中位 CDAI 分數為 322 分，vedolizumab 每 4 週治療組為 316 分，而安慰劑組為 315 分。第 6 週達成臨床治療反應（CDAI 分數較基準點減少 ≥ 70 分），且接受皮質類固醇的患者，必須在第 6 週開始皮質類固醇劑量調降療法。

研究發現，第 52 週時，相較於安慰劑組，接受 vedolizumab 每 4 週一次及每 8 週一次的患者，達成臨床緩解（定義為 CDAI ≤ 150 分）、達成臨床治療反應（定義為 CDAI 分數較基準點減少 ≥ 100 分）、及停用皮質類固醇之臨床緩解的患者比率明顯較高，分別為 36.4%及 39% vs 21.6%，p 值分別為 $p < 0.001$ 與 $p = 0.004$ ；45.5%及 43.5% vs 30.1%，p 值分別為 $p = 0.01$ 與 $p = 0.005$ ；以及 28.8%及 31.7% vs 15.9%；p 值分別為 $p = 0.04$ 與 $p = 0.02$ 。另外，相較於 vedolizumab 每 8 週給藥一次，每 4 週給藥一次療法並未證實具有額外臨床效益。約有 4% 的病人會產生對抗 vedolizumab 的抗體。

	Placebo [†] N=153	ENTYVIO Every 8 Weeks N=154	p-value	Treatment Difference and 95% CI
Clinical remission [‡] at Week 52	22%	39%	0.001	17% (7%, 28%)
Clinical response [§] at Week 52	30%	44%	0.013	13% (3%, 24%)
Corticosteroid-free clinical remission [#]	16% [#]	32% [#]	0.015	16% (3%, 29%)

使用注意事項

病患接受治療前，應先接受完整結核病（例如：結核菌素皮膚測試、胸部 X 光）與病毒性 B 型肝炎篩檢評估。活動性結核病患不可以使用。若診斷為潛伏性結核感染者，應採取適當的預防措施。並應指導患者，如果發生結核病感染的徵兆（例如：持續咳嗽、耗弱、消瘦、低度發燒…等），應及早就醫。而病毒性 B 型肝炎帶原者，應於治療期間和治療後數月密切監測活動性 HBV 感染的徵兆和症狀。當病患出現 HBV 再激活，應停止治療並開始有效的抗病毒治療和適當的支持療法。

另外，亦須注意進行性多病灶腦白質病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）之風險，不建議同時使用 Vedolizumab 與其他生物製劑治療潰瘍性結腸炎或克隆氏症。

交互作用

1. Natalizumab：可能增加進行性多病灶腦白質病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）及其他感染風險，故應避免。
2. TNF 阻斷劑：可能增加其他感染風險，故應避免。
3. 活毒疫苗：只有效益高於風險時，才能和活毒疫苗同時使用。

不良反應

噁心（9%）、關節疼痛（12%）、鼻咽炎（13%）、上呼吸道感染（7%）、頭痛（12%）、疲倦（6%）、發燒（9%）；較嚴重之副作用包括：嚴重感染（0.03%）、結核病、進行性多病灶腦白質病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）、輸注反應（4%）及過敏（0.07%）。

結語

Vedolizumab 是一種全人源單株抗體，為 $\alpha 4 \beta 7$ 整合蛋白（alpha-4-beta-7-integrin）阻斷劑，美國 FDA 及台灣 TFDA 皆已核准可用於治療潰瘍性結腸炎及克隆氏症。施打方式為在進行至少二次靜脈輸注後，以皮下注射作為維持治療。療效方面，vedolizumab 用於治療潰瘍性結腸炎及克隆氏症，做為誘導治療及維持治療，在達到臨床緩解和臨床治療反應都顯著優於安慰劑；唯獨用於治療過去曾使用 TNF 阻斷劑治療反應不佳之克隆氏症病人時，在第 6 週時達成臨床緩解方面與安慰劑並無統計上的差異，因此目前治療方式以升階治療為主，使用傳統藥物無效之後，才會考慮使用生物製劑。而根據 Benaroya Research Institute 的研究結果，在療效反應上 vedolizumab 相較於 TNF 阻斷劑是較為緩慢的，因此在療效以及副作用等因素都沒有絕對的優勢下，vedolizumab 屬於第二線的藥品選擇，儘管如此，vedolizumab 仍為經 TNF 阻斷劑治療無效或是 TNF 阻斷劑治療後作為維持治療之一新選擇。

參考資料

1. Feagan BG¹, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
2. Sandborn WJ¹, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
3. 7.James Lord, M.D., Ph.D.Controversy: Vedolizumab Should Not Be Used as a First Line Biologic in IBD. Benaroya Research Institute Virginia Mason Medical Center.
4. (1) Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults (2) Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. 2023 Uptodate®



前言

國內將原發性肺動脈高壓 Primary Pulmonary Hypertension (ICD-9:416.0; PPH) 公告為罕見疾病，國際上將此分類稱為原發性肺動脈高壓 Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension (IPAH)。臨床分類中將第一大類的原發性、遺傳性及不明原因的稱之為肺動脈高壓 (表一)。過去數年來，針對此類肺動脈高壓的治療方法有重大的突破，國內主管機關近年來亦針對此類肺動脈高壓核准了多項不同用藥途徑的特定治療藥物，且近期國際上也陸續有新的藥物核發及申請中。儘管如此，肺動脈高壓仍是一種缺乏解藥的慢性嚴重疾病，藥物治療可顯著改善患者症狀並降低臨床惡化速度，卻無法治癒它。

病理機轉

大部分的肺動脈高壓為其他疾病併發的病變，如血管重塑(remodeling)、血管收縮(vasoconstriction)、血小板功能異常與血栓生成。但原發性肺動脈高壓其致病機轉仍不清楚，以病理生理學的角度來看，認為與肺血管內皮細胞的功能失調有關，造成血管壁收縮、血管內皮細胞增生、血管內栓塞等病變。這些病變常造成右心室肥大，因為右心室連接肺動脈，當肺動脈發生病變後，肺小動脈中的血流受到阻礙，造成肺動脈壓力與肺血管阻力上升，因此右心室需以更大的壓力，才能將血液輸送至肺臟，隨著肺動脈壓力越來越高，導致右心負荷越來越重，最後造成右心室肥大與衰竭，甚至死亡。

臨床症狀

肺動脈高壓的症狀並不特定，在疾病第一至二級開始的症狀為慢性疲勞、沮喪、倦怠感、運動後呼吸困難或持續性氣喘等，隨著病程發展到了疾病等級第三至四級時，會出現呼吸困難、胸痛、乾咳、暈眩、昏厥、下肢腫脹、心悸、心絞痛等，當心臟負荷越來越重，會出現心肺衰竭症狀，甚至因此而死亡。因症狀和許多其他心血管疾病很類似，所以不少患者在發病多年後，才被正確診斷出來。依據世界衛生組織在1998年公佈的紐約心臟協會功能活動分級，將肺動脈高壓活動功能分級分為四級：

功能分級第一、二級之症狀容易被忽略或與其他心血管疾病混淆而難以被確定診斷，患者通常於第三、四級才被確定診斷。功能分級為預測存活率的重要依據，患者經藥物治療後，預期其功能分級可降至較低分級或維持，如果功能分級持續惡化，表示其治療效果不佳。此分級變異大，有經驗之醫師會依據臨床變化給予不同之治療建議，如已出現運動耐受力下降、暈厥、咳血、出現右心衰竭徵候的第四級患者建議接受靜脈注射治療，並開始等候肺臟移植或心肺移植手術。

診斷

肺動脈高壓的診斷須依據病患的臨床症狀、理學檢查、影像學檢查與右側心導管檢查的結果來綜合判斷(表二)。造成肺動脈高壓的原因可以約略分為兩大類，第一類是原發性肺動脈高壓（包括表一內文中的 1.1 原發性肺動脈高壓與 1.2 遺傳性肺動脈高壓），第二大類則是因其他因素所引起的次發性肺動脈高壓。診斷肺動脈高壓的相關檢查包括：血液與免疫檢驗、心電圖、胸部 X 光、心臟超音波、肺功能檢查與動脈血液氣體分析、運動心肺功能檢查、高層次電腦斷層掃描肺部通氣與灌流檢查、腹部超音波檢查、右側心導管檢查及血管反應性測試。其中，右側心導管檢查是診斷肺動脈高壓的標準檢測項目，當右側心導管檢查測量休息時的平均動脈壓力大於 25 毫米汞柱（mmHg），且肺動脈楔壓（又稱為肺微血管楔壓）小於 15 毫米汞柱時，就可診斷為「肺動脈高壓」。此外，在施行右側心導管檢查時亦可同時進行肺血管的血管反應性測試，以做為日後接受藥物治療的參考依據。若是經過心導管檢查後發現病患符合肺動脈高壓的診斷標準，且經詳查無其他的潛在性因素（如結締組織疾病、先天性心臟病等）與病患的肺動脈高壓相關，即可診斷為「原發性肺動脈高壓」。

治療原則

目前針對肺高壓的治療原則，是希望改善患者的生活品質，並延緩病程進展、提高存活率為主。由於大多數的病患，最後常因右心衰竭而死亡，故治療策略主要以降低肺血管阻抗、減少右心後負荷為目標。藥物使用方面，則可分為傳統輔助治療與新一代肺高壓標靶治療(詳見表三)。在疾病初期症狀輕微時，醫師通常以鈣離子阻斷劑治療患者，此類藥物為口服，服用簡易且價格不高，但只對少數患者有療效，應侷限使用在對血管反應陽性之患者，若無禁忌症亦應考量給予口服抗凝血劑、利尿劑、氧氣和毛地黃（Digoxin）等藥物。疾病分級第二級患者或進入第三級的患者，建議可用

口服、吸入型、皮下注射等特殊藥物治療（如內皮素受體阻斷劑、第五型磷酸二酯酶抑制劑）。若疾病已進展到第四級，除可合併兩種以上的藥物治療，或考慮使用靜脈皮下注射之前列腺環素類似物治療，但經藥物治療後疾病若仍持續惡化，則肺臟移植或心肺移植手術為療此類患者的最後一道防線。

一、傳統藥物治療

1. 抗凝血劑:

此類藥物（如 Warfarin）主要目的在避免血液凝集，減少血栓的發生。但須注意合併阿司匹靈（Aspirin）使用，易引起胃潰瘍。

2. 低鹽飲食或利尿劑:

低鹽飲食可減緩因藥引起的下肢及腹部水腫的副作用，若仍無法改善病情，可使用利尿劑如 Furosemide、Spironolactone 幫助體內水份排除。但服用利尿劑會有組織缺水、低血鉀、鎂離子濃度不足等副作用。

3. 強心劑（毛地黃 Digoxin）:

毛地黃可迅速改善原發性肺動脈高壓患者的心輸出量，不過長期使用的療效不明。對於心房心律過快的肺動脈高壓患者，毛地黃可用於減慢心室速率。使用毛地黃需定時監控血中鉀離子濃度，避免因藥物引起的心率不整等。

4. 鈣離子通道阻斷劑（Calcium Channel Blocker, CCB）:

鈣離子通道阻斷劑可使鈣離子進入動脈血管平滑肌細胞的流速變慢，使動脈血管保持在擴張的狀況，達到降低肺動脈壓的效果。此藥原為治療高血壓的藥物，後應用在肺動脈高壓的治療，對 10~15% 的病人具有療效，但治療劑量較一般高血壓高出許多，因此常引起下肢水腫等副作用，故可使用利尿劑減緩副作用。若對鈣離子通道阻斷劑反應良好，患者症狀分級可回到第一級或第二級。最常用的鈣離子阻斷劑為 Nifedipine、Diltiazem 與 Amlodipine 等藥物。

二、特定治療藥物

目前使用於肺動脈高壓之新型治療藥物共有三類：內皮激素接受阻斷劑（Endothelin Receptor Antagonist, ERA）、第五型磷酸二酯酶抑制劑（Phosphodiesterase type-5 inhibitors）、前列腺素合成劑（Prostacyclin analogs）。於健保制度下，此三類藥物限用於原發性肺動脈高血壓之治療，且須經事前審查核准後使用。除

Sildenafil（如 Revatio）用於原發性肺動脈高血壓 或結締組織病變導致之肺動脈高血壓及先天性心臟病 合併 Eisenmenger' s syndrome 之運動能力差（WHO 功 能分級中第三及第四級）患者。不得與任何有機硝 酸鹽藥物、其他治療肺動脈高壓藥物（如 Bosentan，Iloprost）合併使用。

1. 前列腺素（Prostanoids）：

前列腺環素主要由內皮細胞製造，具有強力的血 管擴張效果，為最強效的內生性血小板凝集抑制劑，同 時具有保護細胞及抗增生作用。目前使用之藥物如下：

(1) Epoprostenol（Flolan®）：

此藥物為人工合成的前列環素，被製造成穩定的凍晶乾燥劑型，使用前 需溶於鹼性緩衝液中，再行靜 脈滴注治療。半衰期很短，只有 3-5 分 鐘，且在室溫下只能維持穩定 8 小時，所以需要裝置永久性的導管，將 藥物低溫保存，並使用特殊的輸液幫浦連續滴注。

(2) Treprostinil（Remodulin®）：

為 Epoprostenol 的三環聯苯胺（tricyclic benzidine）類似物，化學性質安 定，可以在室溫下給藥，這些特性使 Treprostinil 可以採用靜脈注射或皮 下注射方式給藥。靜脈注射 Treprostinil 可以使用與 Epoprostenol 相同的輸 液幫浦連續滴注，而皮下注射 Treprostinil 則須使用微輸注幫浦與小型皮 下導管。皮下注射 Treprostinil 的起始劑量為 1.25 ng/kg/ 48 治療原則 min，調高劑量的速度應根據其副作用調節，常見的副 作用有注射部位 疼痛、臉潮紅、頭痛等；每位患者的 適合的劑量不同，範圍大多為 20-80 ng/kg/min。

(3) Iloprost：

為化學性質安定的前列腺環素類似物，可以靜脈注射、口服、或吸入給 藥。最常發生的副作用為 臉潮紅與下顎酸痛。連續靜脈輸注 Iloprost 的 療效與 Epoprostenol 相同。

2. 第五型磷酸二酯酶抑制劑（Phosphodiesterase type-5 inhibitors）：

藉由抑制 Phosphodiesterase(PDE) 使 cGMP 非活化，延長 cGMP 在血管平滑肌的作用時間，加強血管舒張效果。

(1) Viagra (威而鋼) :

為此類藥物，高劑量時可鬆弛陰莖血管，低劑量 可使肺血管擴張，因此 可用於治療肺高壓。建議治療 劑量為 25mg，每天三次；服用 Viagra 後，血管內一氧化氮(NO)的作用會增強，讓血管擴張。

(2) Sildenafil (Revatio®) :

為口服的強效選擇性第五型磷酸二酯酶抑制劑，與威而剛相同成分。

(3) Tadalafil(Cialis®):

為與威而剛相同機轉藥物。台灣未申請此適應症。

(4) Riociguat (Adempas®):

更為敏感。Riociguat 也可藉由另一個與 NO 無關的結合位置來直接刺激 sGC。Riociguat 能刺激 NO-sGC-cGMP 途徑，進而增加 cGMP 的生成並導 慮 0.5 mg 作為 起始劑量，每日三次。若收縮壓仍持續高於 95 mmHg，且 未有低血壓之徵兆症狀，可將劑量增加 0.5 mg 每日三次。劑量調升之時間間隔至少兩週以上，最高耐受劑量為 2.5 mg 每日三次。若在任何時候出現低血壓症狀，每次可將劑量降低 0.5mg，每日三次。

3. 內皮激素受體拮抗劑 (Endothelin Receptor Antagonist, ERA) :

內皮激素是由血管內皮細胞所分泌，它會和血管平滑肌細胞上的兩種接受體 (ETA、ETB) 結合，引起血管收縮、內皮細胞增生及纖維化，而此藥的作用 就是與內皮激素競爭，使內皮激素無法與 ETA、ETB 結合，達到抑制血管收縮等功能。

(1) Bosentan (Tracleer®) :

可同時阻斷 ETA、ETB，也是第一種被合成的內 皮素受體拮抗劑，目前 為公告的罕病用藥，限用於治療原發性肺動脈高壓 療原發性肺動脈高 壓。藥物作用在於減輕呼吸急促的 症狀、增加生活品質、提高運動能 力、減緩疾病惡化 等。因 Bosentan 主要由肝臟代謝，約 10%會引起肝功 能異常，需定期抽血確保用藥安全 性。

(2) Ambrisentan (Volibris®) :

為選擇性阻斷 ETA，ETA 主要負責血管收縮、刺激細胞增生，對於肝功 能影響較少。為公告的罕病用藥，限用於治療原發性肺動脈高壓。目前 核准的劑量為 5mg 及 10mg，每日服用 1 次。

(3) Macitentan (Opsumit):

Macitentan 是一種新型的雙內皮素受體拮抗劑(ERA：dual endothelin receptor antagonist)。具有高親和力和長期佔用人類肺動脈平滑肌上的內皮素(ET) 受體，可防止內皮素-1 及其受體(ETA/ETB)結合。用法用量：口服 10 mg， 每天一次，最大劑量 10 mg/day。

結語

目前所有的藥物，不論是傳統藥物或是新型藥物，都只能減緩疾病惡化的速度與暫時改善患者的臨床症狀；患者終究還是會因為疾病之持續進展而到必須接受肺臟移植或心肺移植的困境。當上述所有藥物都無法有效減輕肺高壓患者的症狀，或是患者在接受治療期間出現心肺功能急劇惡化的情形，肺臟移植或心肺移植手術為醫師治療此類患者之最後一道防線。但因為國內器官來源匱乏，建議當藥物治療無法有效改善症狀時，病患應儘早至肺移植中心就診，評估移植的可行性，才不至於延誤病情。

表一、 WHO 肺高壓分類準則

- | |
|---|
| 1. 肺動脈高壓(PAH) |
| 1.1. 原發性肺動脈高壓 |
| 1.2. 遺傳性 |
| 1.2.1. BMPR2 |
| 1.2.2. ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3 |
| 1.2.3. 未知 |
| 1.3. 藥物及毒品引起 |
| 1.4. 其他相關性肺動脈高壓 |
| 1.4.1. 結締組織疾病 |
| 1.4.2. 人類免疫不全病毒感染 |
| 1.4.3. 肝門靜脈高壓 |
| 1.4.4. 先天性心臟疾病 |

1.4.5. 血吸蟲病

- 1' 肺靜脈阻塞性疾病與/或肺微血管瘤
- 1" 新生兒持續性肺高壓
- 2. 左側心臟疾病相關之肺高壓
 - 2.1. 收縮性功能異常
 - 2.2. 舒張性功能異常
 - 2.3. 瓣膜疾病
 - 2.4. 先天/後天左側心臟流入/流出道阻塞與先天性心肌病
- 3. 肺部疾病與/或缺氧引起之肺高壓
 - 3.1. 慢性阻塞性肺病
 - 3.2. 間質性肺病
 - 3.3. 其他侷限性及阻塞性肺病
 - 3.4. 睡眠呼吸障礙
 - 3.5. 肺泡換氣不足症候群
 - 3.6. 長期處於高海拔地區
 - 3.7. 生長發育異常
- 4. 慢性血栓栓塞性肺高壓(CTEPH)
- 5. 不明多重原因之肺高壓
 - 5.1. 血液疾病：溶血性貧血、骨髓增生、脾臟切除
 - 5.2. 系統性疾病：類肉瘤、肺部蘭格罕氏組織細胞增生症、淋巴管瘤、神經纖維瘤病、血管炎
 - 5.3. 代謝性疾病：肝醣儲積症、高雪氏症、甲狀腺疾病
 - 5.4. 其他：腫瘤阻塞、纖維化縱隔腔炎、慢性腎衰竭、肺段高壓

表二、 肺動脈高壓的活動功能分級

第一級	患者身體活動沒有限制，一般的身體活動 不會造成過度的呼吸困難、疲勞、胸痛或 幾乎昏厥。
第二級	患者身體活動輕微受限制，休息時感到舒 適，但一般的身體活動將會導致過度的呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎昏厥。
第三級	患者身體活動明顯受限制，休息時感到舒 適，但稍微從事的一般身體活動將會導致過度的呼吸困難、疲勞、胸痛或幾乎昏厥。
第四級	患者從事任何的身體活動都會出現症狀。 這些患者有明顯的右心衰竭徵兆，就算是 休息時也會感到呼吸困難和 / 或疲勞；任何的身體活動皆會增加不舒服的程度。

表三、 原發性肺動脈高壓特殊治療藥物

	種類	藥品名	功能	副作用	備註
傳統治療	鈣離子阻斷劑	Norvasc Aldalat Cardiozem	血管舒張	下肢水腫	
	抗凝血劑	Warfarin	避免血液凝集、血栓	體內出血、凝血功能受影響	
	利尿劑	Furosemide Spironolactone	減少腹部、下肢水腫，減輕心臟負擔	組織缺水、且中鉀、鎂離子濃度過低	
	強心劑	Digoxin(毛地黃)	提升心輸出量	心律不整	
特定治療藥物	前列腺素	Epoprostenol(Flolan) Iloprost(Ventavis) Treprostinil(Remodulin)	血管舒張	咳嗽、臉紅、下頷痠痛	健保給付原發性肺動脈高壓
	內皮素受體拮抗劑	Bosentan(Tracleer) Ambrisentan(Volibris)	血管舒張	下肢水腫、影響肝功能	
特定治療藥物	第五型磷酸二酯酶抑制劑	Riociguat Tadalafil Sildenafil(Revatio)	血管舒張	頭痛、拉肚子，畏光、短暫視覺辨識力喪失、視力模糊	健保給付原發性及結締組織肺動脈高壓及先天性心臟病合併 Eisenmenger Syndrome

參考文獻

- 1.財團法人罕見疾病基金會. 原發性肺動脈高壓照護手冊 Brochure of Primary Pulmonary Hypertension. 財團法人罕見疾病基金會. Online.
https://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library_b1/34/tfrd_20170816165429.pdf. Google. 2 Apr 2024.
- 2.<https://epaper.ntuh.gov.tw/health/201604/pdf/%E8%AA%8D%E8%AD%98%E8%82%BA%E5%8B%95%E8%84%88%E9%AB%98%E5%A3%93.pdf>
3. <http://www.tsim.org.tw/journal/jour20-1/02.PDF>
4. OPSUMIT® (macitentan) 傲朴舒膜衣錠仿單