

三總 藥訊

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

發行人 王智弘

總編輯 李宜勳

主 編 何景良

編輯群 黃志偉、洪乃勻、王筱萍

藥物治療新知—

低劑量 colchicine 用於 降低心血管疾病風險

前言

動脈粥狀硬化是一複雜性發炎性疾病，而慢性發炎是冠狀動脈疾患如心肌梗塞的危險因子之一。即使病人冠狀動脈疾病狀況穩定，但因仍存有嚴重動脈粥狀硬化(atherosclerosis)事件風險，需要持續給予有效且安全的二級預防治療。

發炎與動脈粥狀硬化

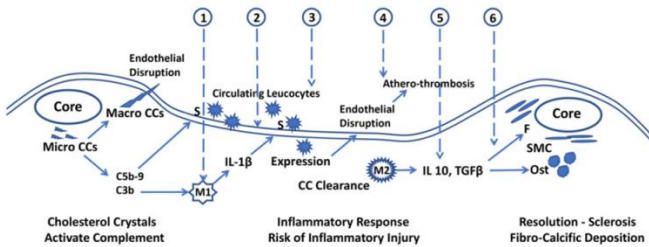
動脈粥狀硬化斑塊中發現有膽固醇晶體(cholesterol crystals, CCs)已經超過 150 年，但它們對動脈粥狀硬化的形成所扮演的角色卻一直沒被重視，直到最近，才逐漸清楚 CCs 導致發炎性損傷的機轉。微小的 CCs 可能會擴大形成較大的 CCs，可能導致血管內皮突發性的破壞；或者，CCs 藉著活化補體，例如直接活化上皮產生選擇素(selectins)或刺激促炎性巨噬細胞(M1)釋出 interleukin(IL)-1 β 來促進循環中的白血球進入血管床等，從而激活發炎反應。如未迅速清除 CCs，則發炎反應會持續進行，增加發炎損傷的風險，且可能破壞血管內皮並導致動脈粥狀栓塞(atherothrombosis)。隨著 CCs 的清除，抗發炎巨噬細胞 (anti-inflammatory macrophages，

M2)開始支配環境並釋放具抑制促炎訊息之抗炎細胞因子(cytokines)，包括 IL-10 和乙型轉化生長因子(transforming growth factor beta, TGF- β)並促進平滑肌細胞(smooth muscle cells, SMC)、纖維細胞(fibrocytes, F)向內生長，從而導致纖維性鈣化斑塊(fibrocalcific plaques)形成。

強力抗發炎藥物 — Colchicine

Colchicine 是一免疫調節藥物，傳統上用於治療痛風、家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever, FMF)、心包炎等，近期研究顯示 colchicine 因對細胞之發炎過程具有影響性，對其他系統性發炎疾病過程包括動脈粥狀硬化之心臟疾病具潛在效益。colchicine 口服後數小時內，廣泛分布於全身並迅速被細胞吸收，可藉由以下方式抑制對 CCs 的促發炎反應 (參閱圖一)：(1)減少發炎前期巨噬細胞(M1)釋放 IL-1 β 及多種細胞因子，如腫瘤壞死因子(TNF- α)等。(2)降低 selectins 在內皮上的表現。(3)抑制血液循環中白血球的作用，包括抑制白血球釋放裂解酶(lytic enzymes)，如基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase)和超氧化物(super-oxide)等。此外，colchicine 能阻礙會促進動脈粥狀血栓的血小板-白血球間的相互作用，且可藉著刺激 IL-10 和 TGF- β 的表現，以及限制 SMCs，纖維母細胞(fibroblast)等生長，促進動脈粥狀血

栓的分解及癒合。血小板盤狀結構由微管(microtubules)支持，並可能對血小板活化具影響性，colchicine 可破壞微管聚合和解離，因此可能會抑制血小板活化。



圖一、Colchicine 對動脈粥狀硬化斑塊發炎性損害和癒合的影響

低劑量 colchicine 用於降低心血管疾病風險之臨床試驗

LoDoCo-MI 為前導性(pilot)臨床試驗，主要探討冠狀動脈疾病者之疾病管理上，規律投予 colchicine 是否優於安慰劑組。本試驗納入過去曾有急性冠心症、接受過心臟繞道手術或經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary intervention, PCI)等共計 532 名病人，分為實驗組及安慰劑組，隨機分派人數分別為 282 及 250 名，實驗組每日服用 colchicine 0.5 毫克，試驗結果顯示在觀察性指標包括急性冠心症、心臟突發性停止及缺血性中風發生率，colchicine 組(5.3%)遠低於安慰劑組(16%)，HR:0.29; 95% CI:0.18-0.59; $p < 0.0001$ 。本研究中，最常見的不良反應是腹瀉($p=0.35$)、噁心($p=0.02$)，嚴重但少見的不良反應是肺炎($p=0.03$)。

LoDoCo2 試驗則納入 5522 名具穩定冠狀動脈疾病之病人，進行 colchicine 對降低心血管死亡、心肌梗塞、缺血性中風風險之研究。研究結果顯示，每日使用 0.5 毫克 colchicine，在複合式評估指標(composite endpoint)—因心血管疾患死亡、心肌梗塞、梗塞性中風等顯示，colchicine 對預防心血管性疾病是安全且有效的。中位追蹤期為 28.6 個月，發生評估指標之人數，colchicine 治療組有 187 名(6.8%)，

安慰劑組有 264 名(9.6%)，HR:0.69; 95% CI:0.57-0.83; $p < 0.001$ 。

2017 年 CANTOS 和 2019 年的 COLCO 研究結果與上述研究結果是一致的。這些研究結果顯示加入低劑量 colchicine 治療，對於降低病人發生急性冠心症、心臟突發性停止及缺血性中風上是有所助益的。

備註：

- 1) 前導性試驗(pilot trial): 是在正式大型研究計劃開始前，為了評估可行性、時間、成本、負面影響，事先進行的小型實驗或研究，其結果也可以改善正式的研究計畫。
- 2) 複合式評估指標(composite endpoint): 某些疾病的臨床試驗，可能會有數個重要的臨床測量，且這些測量值預期都會受到藥品治療介入的影響。此複合式評估指標中任何一個發生或達到，即視為此指標發生或達到。當治療目標為預防或延緩發病，或是事件為臨床上重要但不常見者，即可使用此類指標，如將心血管疾病造成的死亡、心肌梗塞及中風合併為一複合式事件評估指標，而其中任一事件發生即視為複合事件發生。

參考資料：

- 1) Nidorf, S. M., & Thompson, P. L. (2019). Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: an overview. *Clinical therapeutics*, 41(1), 41-48.
- 2) Nidorf, S. M., Eikelboom, J. W., Budgeon, C. A., & Thompson, P. L. (2013). Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 404-410.
- 3) Nidorf, S. M., Fiolet, A. T., Mosterd, A., et al. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1838-1847.

本院新進藥品介紹—

Evenity® (益穩挺)注射液

骨骼是一個不斷發生變化和再生的高度動態器官，具有專一性的骨細胞，礦化和未礦化的結締組織基質和包括骨髓腔、血管、小管 (canaliculi) 和骨細胞間隙 (lacunae)。

骨質疏鬆的治療藥物有二大類，分別為抗骨質吸收劑 (antiresorptive) 及促進合成的藥物 (anabolic agents)^[註-1]。抗骨質吸收劑主要是抑制骨細胞的再吸收作用，藉以減緩骨質流失的速度；促進合成的藥物，藉由刺激造骨細胞加速骨質生成。

Evenity® (romosozumab) 為單株抗體製劑，作用機轉屬於促進合成的藥物，目前 FDA 僅核准用於有高度骨折風險之停經後婦女骨鬆症治療。大家熟知的骨鬆治療藥 Prolia® 亦為單株抗體，但作用為抑制骨細胞的再吸收作用。



作用機轉

Romosozumab 是用哺乳類細胞株 (中國倉鼠卵巢) 以重組 DNA 技術產生的人類化單株抗體 (humanized monoclonal antibody, IgG2)，屬硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 抑制劑，硬化蛋白 (SOST) 受 SOST 基因所控制，會抑制成人對骨骼發育如骨骼恆定 (homeostasis) 和骨骼重塑有關之典型 Wnt 傳遞路徑 (canonical Wnt pathway)。

Romosozumab 的作用機轉為與 SOST 結合，抑制其活性，降低蝕骨細胞活動及骨質吸收作用，除此之外，亦能增加造骨細胞的骨質生成作用。

藥效學

Romosozumab 血中濃度隨劑量增加而增加，然清除率反而是隨濃度增加而降低，血清最高濃度落於皮下給藥後第一週。Romozozumab 促骨質生成的作用在使用 12 個月 (12 次劑量) 後會減弱，第 1 型前膠原蛋白氮端前勝鏈 (N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP) 是骨骼生成速度指標，開始治療後前期，P1NP 濃度大幅增加，治療後第 9 個月降回與安慰劑組相同，第 12 個月時則更低。所以此藥的治療期間建議不超過 12 個月，根據研究結果，連續投藥 12 個月，相較安慰劑組一年內明顯降低脊椎骨折 (RRR=73%， $P<0.001$)、臨床性骨折 (RRR=36%， $P=0.008$)。

治療建議

骨質疏鬆是一種慢性進行性疾病，需要持續性的治療，Evenity® 治療結束後應再接受抗吸收劑 (antiresorptive) 作為接續治療，以維持或進一步增加骨密度 (bone mineral density, BMD)。“FRAME” 是為期 36 個月，第三期之國際多中心雙盲試驗計劃。計畫內容主要針對使用 romosozumab 治療 12 個月後，接下來的 24 個月給予 denosumab 延續治療。研究結果顯示相較於前 12 個月未使用 romosozumab 的安慰劑組，romosozumab 治療 12 個月接續 denosumab 治療 24 個月這組在三年期間，均有較低的骨折發生事件率，且也觀察到新發生椎骨骨折等風險降低與 BMD 值增高有關。治療指南建議，骨折高風險病人需持續治療，一般建議使用 denosumab 持續治療最長可達 10 年，若病人有使用上的禁忌症，也可

考慮使用雙磷酸鹽類。

使用方式及注意事項

Evenity® 使用方法為每月一次皮下注射 210 mg (2 支 105 mg 預充填針筒)。停藥後若仍需繼續治療骨質疏鬆症，可考慮其他的抗骨質吸收劑。

曾有接受 Evenity® 治療的病人出現低血鈣症，所以開始使用 Evenity® 治療之前，應先矯正既有的低血鈣症。使用期間亦須監測病人是否出現低血鈣的症狀，並適量補充鈣質與維生素 D。

自發性顎骨壞死 (ONJ)，通常與拔牙及/或延遲癒合後的局部感染有關，也曾發生在接受 Evenity® 治療的病人。在開始使用 Evenity® 治療之前，應讓病人先做常規的口腔檢查，必要時先進行相關口腔齒科治療，再開始使用 Evenity® 治療。合併給予可能導致顎骨壞死相關的藥物 (化療、雙磷酸鹽類、denosumab、血管新生抑制劑和皮質類固醇) 可能會增加顎骨壞死發生的風險。其他顎骨壞死的危險因子包括癌症、放射線治療、口腔衛生不佳、既有的牙周病或感染、貧血和凝血病變。



給藥及建議注射部位

皮下注射，注射部位包括大腿、肚臍周圍 2 吋以外的腹部處、上臂外側。每次注射時選擇不同的位置。勿注射在皮膚有觸痛、瘀青、發紅或硬塊的地方並避免注射在有疤痕或妊娠紋的位置。

如果錯過一次 Evenity® 治療，應重新

安排門診時間儘快施打，再從最後一次注射的日期算起，重新排定每個月 Evenity® 的施打時間。

不良反應及黑框警語 (US Boxed Warning)

常見的不良反應為關節痛、頭痛、注射部位不適、注射部位疼痛、紅斑。

在臨床試驗中，romosozumab 增加了心血管死亡、心臟病發作和中風的風險。因此，FDA 提醒此藥用於心血管疾病病人的黑框警語 (US Boxed Warning) 如下：「一年間曾患有心肌梗塞或中風的病人不應開始 Evenity® 的治療。具其他心血管風險的患者使用 Evenity® 前應衡量利益是否大於風險。監測病人心肌梗塞及中風的徵候及症狀，並指導病人若症狀發生應適時就醫。病人若在治療期間發生心肌梗塞或中風，必須停用 Evenity®。」

[註一]：

抗骨質吸收劑(antiresorptive)：雙磷酸鹽類 (bisphosphonates, BPs)、RANK-ligand inhibitor、denosumab。

促進合成的藥物(anabolic agents)：teriparatide(PTH-1-34)、abaloparatide、romosozumab。

參考資料：

- 1) Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. [cited 2021 JAN 01]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- 2) Markham, A. (2019). Romosozumab: first global approval. *Drugs*, 79(4), 471-476.
- 3) Lv, F., Cai, X., Yang, W., Gao, L., Chen, L., Wu, J., & Ji, L. (2020). Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis:

Systematic review and meta-analysis. Bone, 130, 115121.

- 4) Lewiecki, E. M., Dinavahi, R. V., Lazaretti-Castro, M., Ebeling, P. R., Adachi, J. D., Miyauchi, A., ... & Grauer, A. (2019). One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(3), 419-428.

專題—

常見引發青光眼之藥物及處理原則

青光眼在全球是僅次於白內障導致視力喪失的主要原因。青光眼定義為視神經病變，包括視神經頭萎縮並伴有視野缺損。青光眼患者視神經盤(optic nerve)檢查結果呈杯狀 (cupping)，看起來像視神經頭凹陷。

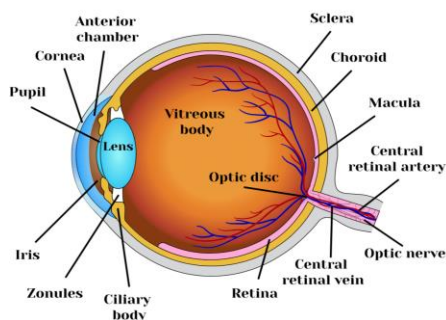
青光眼通常但並完全與眼內壓 (intraocular pressure, IOP) 升高有關。將青光眼列為禁忌症或不良反應的藥物資料大多與誘發急性隅角閉鎖性青光眼有關。隅角閉鎖性青光眼，其特徵是前房角變窄或閉合，致使前房水引流受阻，導致眼內壓升高，繼而傷害到視神經。正常 IOP 值介於 8 至 21 mmHg，急性隅角閉鎖性青光眼發作時，通常 IOP 會高達 30 mmHg，甚至

更高。

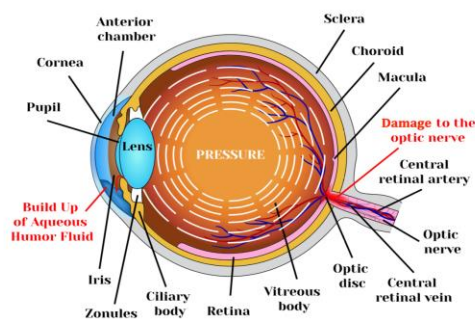
目前已知隅角閉鎖性青光眼發生的危險因子包括家族史、年齡大於 60 歲、女性、種族(好發於亞裔族群)、藥物等。表一列出的藥物有可能在已有前房角狹窄問題的族群中誘發急性隅角閉鎖性青光眼或加重慢性隅角閉鎖性青光眼。抗膽鹼或擬交感神經藥物是最常引起“瞳孔阻斷”(pupillary block) 型隅角閉鎖青光眼的藥物。磺胺類藥物則可能對有閉鎖或開放型青光眼病人誘發非瞳孔阻斷性青光眼之特異性反應(idiosyncratic reaction)。類固醇和一些抗腫瘤藥物可能誘發隅角開放性青光眼。類固醇誘發青光眼之時間點依類固醇的效力和劑量而有所差別，大部分研究結果顯示局部用藥後 3-6 週可能會使眼壓升高。抗憂鬱藥物引發青光眼的機轉，應與抗膽鹼作用引起的散瞳有關。與三環抗憂鬱藥物相比，抗精神病藥物之抗膽鹼作用是較弱的。

一旦藥物誘發青光眼，須立即進行處置，依序為停止可疑藥物使用，隨後給予治療青光眼用藥。急性青光眼發作，初步處置是給予 500 毫克 acetazolamide (IV/Oral)，投藥後 30 至 60 分鐘再次確認 IOP。除 acetazolamide 外，也可靜脈給予 mannitol，必要時進行雷射等手術介入治療。

Normal vision



Glaucoma



表一、常見與急性隅角閉鎖性青光眼發生有關的藥物

青光眼類型	典型表現	藥理分類	治療
急性隅角閉鎖性 —瞳孔阻斷型	原就存在的窄角 單側嚴重眼內壓升高 眼痛 紅眼和眼瞼腫脹 噁心和嘔吐 光暈	Antidepressants Monoamine oxidase inhibitors Antipsychotics Antihistamines Antiparkinson Sympathomimetics Parasympatholytics Parasympathomimetic agents Botulinum toxin Cardiac agents Anticoagulants Anesthetic agents	停止使用可疑藥物 給予局部和全身性抗青光眼藥物 雷射虹膜切開術(Laser iridotomy)
急性隅角閉鎖性 —非瞳孔阻斷型	雙側嚴重眼內壓升高 眼痛 紅眼和眼瞼腫脹 噁心和嘔吐 光暈 視力模糊伴隨誘發的近視	Sulfa drugs Topiramate Hydrochlorothiazide Acetazolamide Quinine Tetracycline	停止使用可疑藥物 外用和全身類固醇和局部的抗膽鹼藥 必要時外科引流脈絡膜的積液
隅角開放性	通常無症狀	All forms of steroids Antineoplastic agents Docetaxel and paclitaxel Imatinib mesylate	停用類固醇製劑或降低類固醇劑量，或以較弱效類固醇替代 若對抗青光眼藥物治療無反應，可採雷射小樑成形術(laser trabeculoplasty)或過濾手術(filtration surgery)

參考資料：

- 1) Razeghinejad, M. R., Myers, J. S., & Katz, L. J. (2011). 3) Iatrogenic glaucoma secondary to medications. The American journal of medicine, 124(1), 20-25.
- 2) Angle-closure glaucoma. [cited 2021 Apr 01]. Available from: <http://www.uptodate.com>