

# 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 何景良

主 編 李宜勳

編輯群 黃志偉、洪乃勻、王筱萍

## 藥物治療新知—

### 有效維持減重策略：藥物與運動合併治療

在所有肥胖治療策略中，藥物治療是一個有效的介入措施，在開始治療前，仍應仔細評估所有減重策略的風險和利益，依個體訂出治療策略。藥物治療適用於 BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> 或 BMI 介於 27-29.9 kg/m<sup>2</sup> 並伴有與體重相關的合併症者(高血壓、高血糖、血脂異常)，且於三至六個月內，以其他方式減重未達減重 ≥ 5% 目標者。類升糖素樣肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受體作用劑(例如 liraglutide、semaglutide) 與 GLP-1 受體結合，刺激胰島釋放葡萄糖依賴性胰島素，當作降血糖藥時，通常會與 metformin 或其他降血糖藥物合併用於使用一種或兩種口服藥物治療失敗之第二型糖尿病患者。由於 GLP-1 受體作用劑通常會導致體重減輕，若是以體重減輕作為治療患者主要選用考慮因素時，可優先選用。美國食品藥物管理局已核准 GLP-1 受體作用劑包括 semaglutide (Ozempic<sup>®</sup>) 和 liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) 用於肥胖治療。GLP-1 透過位於腦部的受體，調節食慾和卡路里攝取。對大多數肥胖者而言，GLP-1 受體作用劑可做為減重首選的一線藥物。



#### GLP-1 受體作用劑

**Liraglutide (Victoza<sup>®</sup>)**：人類 GLP-1 類似物，與內生性人類 GLP 有 97% 相似度。初始劑量為每日一次，皮下注射 0.6 mg，依 1.2 mg → 1.8 mg → 2.4 mg → 3 mg 逐步增加劑量，當每日治療劑量達 3 mg，可達最大減重效果。常見副作用包括噁心及嘔吐，體重減輕的部分原因可能與直接抑制或間接因胃腸道副作用影響食慾有關。其它少見副作用包括腹瀉、低血糖和厭食。嚴重副作用如胰腺炎、膽囊疾病和腎損傷。



**Semaglutide (Ozempic®)**：長效 GLP-1 受體作用劑，分別有皮下注射及口服二種劑型，目前僅皮下注射核准用於肥胖治療。

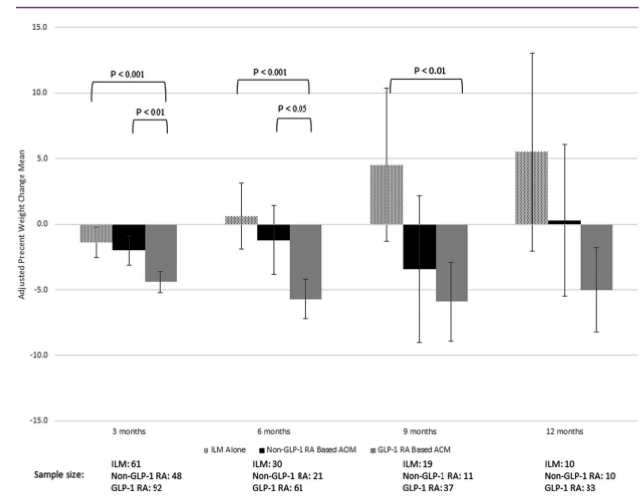
Semaglutide，初始劑量為每週一次，皮下注射 0.25 mg，依 0.5 mg→1 mg→1.7 mg→2.4 mg 逐步增加，每週施打一次，最大劑量達 2.4 mg，可達最大減重效果。一納入 1961 名 BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 無糖尿病成人受試者之隨機臨床試驗，探討連續每週皮下施打 semaglutide 68 週或安慰劑組合併生活方式介入在體重變化及降低上的效益。試驗結果，相較安慰劑組(-2.6 kg)，semaglutide 降低 15.3 kg，研究中也發現，相較安慰劑組，胃腸道副作用是受試者停止治療的原因(4.5% vs 0.8%)。<sup>[1]</sup>



當無法耐受 GLP-1 受體作用劑或反應不佳時，則考慮使用其他藥物治療，如 orlistat (Xenical®)。

### 復重 (weight regain)

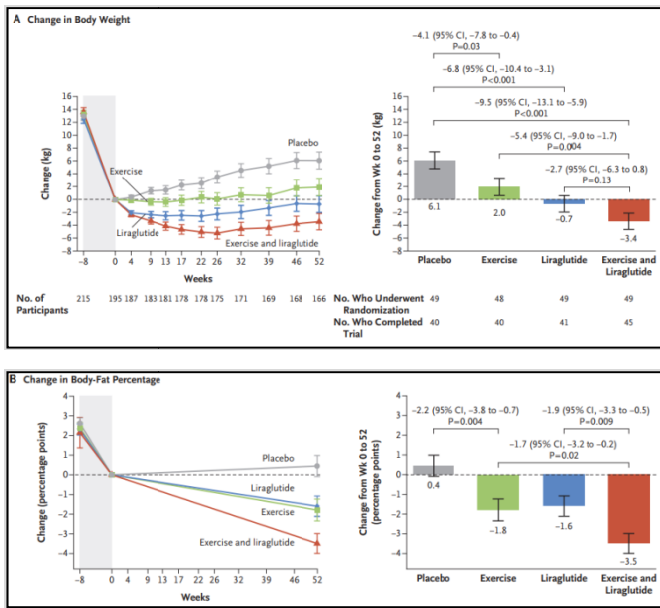
對於肥胖的人而言，即使是接受減重手術(bariatric surgery) 治療，減重後體重又回復是一個重要的問題。一觀察性研究比較接受袖狀胃切除術(Sleeve gastrectomy) 後，以 GLP-1 受體作用劑(GLP-1-RA)治療合併強化生活方式改變(intensive lifestyle modification, ILM)者，與僅執行 ILM，及使用非 GLP-1-RA 減重藥物治療合併 ILM，此三組在減重效果(體重減輕 $\geq 5\%$ ) 於術後第 3, 6, 9 個月上有明顯的差異。GLP-1-RA 治療合併 ILM 組明顯優於其他兩組。(圖一)



圖一、接受減重手術後，不同預防復重治療策略在體重百分比上的變化

近期一個隨機，直接比較(head to head)，安慰劑對照試驗組，納入沒有糖尿病 BMI 32-43 kg/m<sup>2</sup> 之肥胖者，予以 8 週低卡路里飲食後，受試者被隨機分配成四組，接受為期 1 年的減重策略，此四組分別為「運動組」：中至強度的運動方案(約 2.5 次/週)加安慰劑；「liraglutide 組」：liraglutide(每天 3.0 毫克)加一般活動；「聯合治療組」：運動方案加 liraglutide；「安慰劑組」：安慰劑加一般活動。主要研究標的為體重變化，次要標的為體脂肪百分比變化。經過 8 週低卡路里飲食，所有受試者平均減重 13.1 公斤。1 年後，相較於安慰劑組，其餘積極治療的各組均有較大的減重程度，運動組：-4.1 公斤 (95% CI: -7.8~-0.4; p=0.03)，liraglutide 組：-6.8 公斤 (95% CI: -10.4~-3.1; P < 0.001)，聯合治療組：-9.5 公斤 (95% CI: -13.1~-5.9; p < 0.001)；對體脂肪的影響以聯合治療組最為明顯，降低 3.9%，約為運動組(-1.7%; 95% CI: -3.2~-0.2; p= 0.02) 及 liraglutide 組(-1.9%; 95% CI: -3.3~-0.5; p=0.009) 的 2 倍。<sup>[2]</sup>(圖二) 此研究結果顯示，肥胖患者族群在低卡飲食改善體重後，每週固定進行中至強度的運動及施打 liraglutide，在接下來的一年中，可有效維持改善效果。相較於單一施行運動或 liraglutide 治療，結合

兩種治療在改善復重上有較佳的成效。



圖二、試驗中四組體重及體脂肪變化<sup>[2]</sup>

參考資料：

- Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I. Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*.
- Gazda, C. L., Clark, J. D., Lingvay, I. & Almandoz, J. P. (2021). Pharmacotherapies for Post-Bariatric Weight Regain: Real-World Comparative Outcomes. *Obesity*, 29(5), 829-836.
- Lundgren, J. R., Janus, C., Jensen, S. B., Juhl, C. R., Olsen, L. M., Christensen, R. M. & Torekov, S. S. (2021). Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *New England Journal of Medicine*, 384(18), 1719-1730.

本院新進藥品—

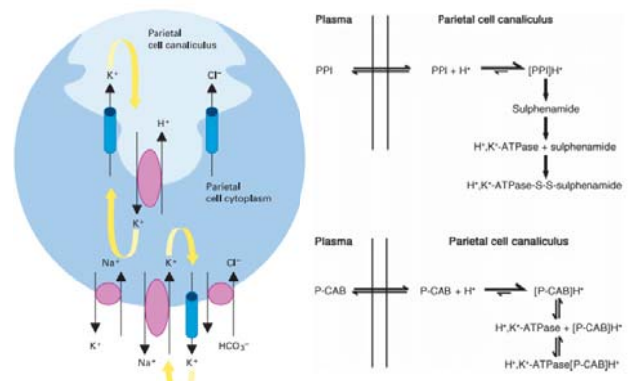
Vonoprazan (Vocinti®) 福星錠

前言

消化性潰瘍和胃食道逆流是與胃酸相關常見的疾病 (acid-related diseases, ARDs)，過往氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitors, PPIs) 可有效治療這些 ARDs，然而這類型藥品在治療上仍存在一些問題，如 PPIs 為前驅

藥物(prodrug)，需經由酸來活化，活化過後的 PPI 藉著雙硫共價鍵 (disulfide) 與壁細胞 (parietal cell) proton pump 上的  $H^+/K^+$  ATPase 進行不可逆結合以抑制胃酸分泌。所有 PPIs 皆為弱鹼性，於酸性環境不穩定，故需製成腸溶膜衣錠或腸溶微粒、生體可用率低、起始作用慢(3-5 天)、半衰期短(一般約為 1 小時)、易發生夜間酸突破、易與其他藥物產生交互作用，且由於主要的代謝酵素 CYP2C19 個體基因型態差異大，致使患者療效不一等問題。前述 PPIs 的各項缺點促使鉀離子競爭型酸阻斷劑 (potassium-competitive acid blockers, P-CABs) 的研發，目前上市藥品都僅在亞洲國家使用。2007 年第一個 P-CAB 由韓國開發的 revaprazan 問世，但整體治療 ARDs 效果並未比 PPIs 佳；2015 年日本武田製藥 (Takeda) 的 vonoprazan 上市。

相較於 PPI，vonoprazan 具有較高 pKa 值 (>9)，對酸安定不需做成腸溶劑型，吸收快速，循環至胃部後被酸快速質子化，高濃度累積於胃壁細胞小管膜的胃酸分泌處，可逆性高度選擇性結合在氫離子幫浦的  $H^+/K^+$  ATPase 上的鉀離子結合點，抑制此酵素被  $K^+$  陽離子激活 (圖一)，從而有效抑制胃酸分泌，且由於 vonoprazan 在氫離子幫浦解離的時間又比 PPIs 和 revaprazan (另一個 P-CAB) 慢，所以抑制胃酸分泌的作用期間也較長。



圖一、 $K^+$ 在  $H^+/K^+$  ATPase 功能以及 P-CAB 與氫離子幫浦  $H^+/K^+$  ATPase 上的鉀離子進行競爭性阻斷作用，抑制酸分泌。

Vonoprazan 在抑制胃酸分泌上，無論是速度、效果或持久度都優於 revaprazan 及 PPIs，如(表一)(表二)所示。

表一、PPIs 和 P-CABs 在 24 小時內維持胃內 pH>4 的時間比例(%)

PPIs/P-CABs	劑量(mg)	單劑量研究	多劑量
Esomeprazole	20	32.5±9.2	56.3±7.4
	40	43.1±17.8	64.6±15.2
Lansoprazole	15	28.1±10	45.9±14.3
	30	39.1±12.8	55.1±14.4
Rabeprazole	10	29.8±13.2	51.2±13.1
	20	42.8±15.9	57.7±14.2
Revaprazan	150	39.4±22.7	39.9±17.0
	300	61.7±14.2	65.6±12.0
Vonoprazan	10	38.4±22.3	63.3±19.1
	20	63.3±17.9	83.4±12.3
	40	85.3±8.3	100±0

說明：pH>4 的持續時間為糜爛性食道炎治療的重要預測指標

表二、PPIs 和 P-CABs 藥動學(單一口服劑量)

PPIs/P-CABs	劑量 (mg)	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μmol/L)	AUC (μmol·hr/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)
Esomeprazole	20	1-3.5	2.1-2.4	4.2	1.3-1.6
	40		4.7-5.1	12.6	
Lansoprazole	30	1.2-2.1	1.62-3.25	4.6-13.5	0.9-2.1
Rabeprazole	20	1.14	1.14	2.22	0.6-1.4
Revaprazan	200	2.1±1.3	361.4±124.1	1343.1±365.9	2.4±0.2
Vonoprazan	10	1.75	9.7±2.1	60.1±9.0	6.95±1.02
	20	1.5	25.0±5.6	160.3±38.6	6.85±0.80

### 與酸相關疾病之治療劑量：

- 1) 糜爛性食道炎(Erosive esophagitis, EE)：成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，每日一次，治療期間通常不超過 4 週。然而，當療效不完全時，可連續治療最多 8 週。維持治療，通常每日口服劑量為 10 mg，每日給藥一次，若效果不佳，則可增

加至 20 mg，每日給藥一次。目前臨床試驗中 vonoprazan 用於糜爛性食道炎維持治療的療效及安全性資料最多為一年。

- 2) 胃潰瘍/十二指腸潰瘍(Gastric ulcer, GU; Duodenal ulcer, DU)：成人每日口服劑量為 vonoprazan 20 mg，治療時間：胃潰瘍通常不超過 8 週，十二指腸潰瘍通常不超過 6 週。
- 3) 輔助根除幽門螺旋桿菌 (Adjunct to Helicobacter pylori eradication)：成人，vonoprazan 20 mg/dose，搭配 amoxicillin 750 mg/dose 及 clarithromycin 200-400 mg/dose，每天於固定時間服用二次，使用 7 天。PPI-amoxicillin-clarithromycin 三合一療法治療失敗改用 P-CAB 時：vonoprazan 20 mg/dose, amoxicillin 750 mg/dose 及 metronidazole 250 mg/dose 每天於固定時間服用二次，使用 7 天。

Vonoprazan 目前尚未核准健保給付，對於長期使用上的安全也未明確，使用上可考慮與 PPIs 相同的使用注意事項，例如其可能遮蔽胃癌症狀、骨鬆及致偽膜性腸炎等問題；在藥物交互作用上，除與透過肝臟藥物代謝酶 CYP3A4、CYP2B6、CYP2C19 及 CYP2D6 代謝的藥物需小心使用外，因其會使胃酸 pH 值升高，不建議與會受胃酸 pH 值影響吸收的藥物如 atazanavir、rilpivirine 一併使用。

### 參考資料

1. Kentaro Sugano. Vonoprazan fumarate, a novel potassium competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. Ther Adv Gastroenterol 2018, Vol. 11: 1-14
2. Marabotto et al. Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. Clinical and Experimental Gastroenterology 2020;13 99-104

## 專題—復發性困難梭狀桿菌感染治療

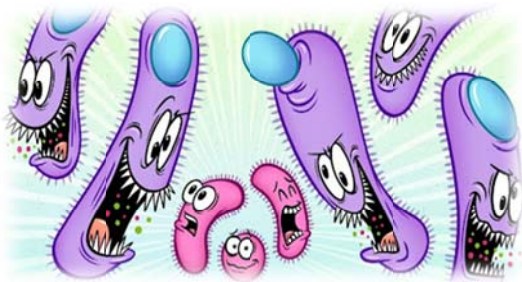
### 前言：

困難梭狀桿菌(*Clostridium difficile*)是一種厭氧革蘭氏陽性桿菌，在體外環境中會形成孢子體，可抵抗熱、化學藥劑、酒精及抗生素等之人類致病菌，會透過照護行為而傳播，在研究和防治上是比較困難。

造成困難梭狀桿菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的原因與體內微菌叢生長有關。微菌叢(microbiota)又稱作正常菌叢(normal flora)，指居住於宿主體內的生態群落(ecological community)，在人體內聚集最多的地方是腸道。健康的腸道菌叢有益於防範病原菌增殖，稱作定殖抗性(colonization resistance)。當正常菌叢(indigenous microbiota)因生理壓力、抗生素及氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors, PPIs)治療受到破壞，致使腸道內病態性菌種包括困難梭狀桿菌過度增長，即引發腹瀉。毒素 A 和 B 是決定困難梭狀桿菌感染毒性的主要因子。CDI 的症狀包括輕微腹瀉、偽膜性結腸炎(pseudomembranous colitis)和毒性巨結腸症(toxic megacolon)，嚴重時甚至會導致腸穿孔、死亡等。

CDI 通常是發生在年紀大或住院及長期使用抗生素、PPIs 的病人中。

困難梭狀桿菌感染後復發機率高，初次感染後復發機率為 15~35%，初次復發感染後，再次復發機會更高達 33~65%。



### 流行病學：

近年來西方國家困難梭菌感染個案數逐年增加，而在臺灣相關研究也呈現相同的情況。藉由疾病管制局 2007 年建置之台灣院內感染監視資訊系統，分析困難梭狀桿菌於台灣之流行病學概況，於 200 至 2007 年間，台灣 65 歲以上的病人罹患 CDI 感染之個案較過去增加 5 至 6 倍。<sup>[1]</sup>成大醫院回顧性研究發現困難梭菌感染發生率每十萬住院人日有 42.6 例或每一千出院病人有 3.4 例，加護病房發生率更高(每十萬住院人日有 110.6 例)。36.4%病人治療後仍有腹瀉問題，復發率約 8.1%。粗估 30 天死亡率為 23.3%。<sup>[2]</sup>

近期 CDI 治療指南更新。過去以停止不必要使用之抗生素為首要策略，再依 CDI 嚴重程度進行 metronidazole 及 vancomycin 藥物治療。2011 年 5 月美國食品藥物管理局(FDA)核准巨環類(macrolide) 抗生素 fidaxomicin (Dificid<sup>®</sup>)上市，可針對再復發之 CDI 做更有效的治療。2021 年 6 月美國傳染病學會(Infectious Diseases Society of America, IDSA)和美國胃腸病學會(American College of Gastroenterology, ACG)，於 2021 年 6 月發布關於困難梭狀桿菌感染(CDI)管理的新指南。對於非猛暴性(non-fulminant) CDI 患者，IDSA 學會認為使用 fidaxomicin 治療在降低復發率或嚴重感染上勝於 vancomycin；對於經常性(recurrent) CDI 和最近 6 個月內感染過者，學會建議輔助性使用 bezlotoxumab (併用標準抗生素治療)。<sup>[3]</sup> Bezlotoxumab (Zinplava<sup>®</sup>)於 2017 年經美國 FDA 核准上市，為單株抗體而非抗生素，可與困難梭狀桿菌的毒素 B 結合，中和毒性，僅作為輔助性治療，適用於 CDI 高復發族群，台灣目前尚未上市。

對於不是經糞便微生物群感染的經常性 CDI 患者，ACG 建議在完成治療後使用抑制性口服 vancomycin，降低 CDI 復發風險，特別是年齡大於 65 歲以上，曾患有嚴重 CDI 或免疫受抑制者。

### 藥物治療—Fidaxomicin (Dificid®)

Fidaxomicin 是一種屬於巨環類抗菌藥物的抗生素，可以殺菌和藉由抑制細菌的 RNA 聚合酶來抑制 RNA 合成。對芽孢梭菌屬 RNA 聚合酶的抑制濃度比其對大腸桿菌酶的抑制濃度低 20 倍(1 $\mu$ M 比 20 $\mu$ M)，可以部分解釋 fidaxomicin 的活性明顯具有專一性。Fidaxomicin 已證明在體外可以抑制困難梭狀桿菌孢子萌芽。Fidaxomicin 屬於局部作用藥物，全身吸收最小，全身性曝藥量極低，在直腸糞便中藥物濃度超過對 *C. difficile* 之最低抑菌濃度。而血清濃度幾檢測不到。

Fidaxomicin 用於 CDI 治療，不論是初次感染，或復發(含初次或續發)，建議劑量及給藥方法如下：口服，每天兩次，每次 200 毫克，持續治療 10 天，如果對治療之有效反應延遲，可以考慮延長治療時間(例如，最多 14 天)。

照顧困難梭狀桿菌感染病人時，應採感染管制措施，減少病原散播風險，這些措施包括定期監測困難梭狀桿菌菌發生率；照顧時戴手套和穿隔離衣；病人、家屬或醫護人員確實洗手；單人房隔離或與區域隔離；照顧感染腹瀉病人需採接觸隔離；醫護人員進行教育；抗生素管理計畫；及使用 5,000 ppm 次氯酸鈉 (hypochlorite sodium) 清潔環境。

### 參考資料

1. 張上淳、蘇秋霞、周偉惠等：困難腸梭菌院內感染流行病學研究。疫情報導 2009; 25(3): 163-177。
2. Chung CH, Wu CJ, Lee HC, et al: Clostridium difficile infection at a medical center in southern

Taiwan: incidence, clinical features and prognosis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010 ;43:119-25.

3. Johnson, S., Lavergne, V., Skinner, A. M., Gonzales-Luna, A. J., Garey, K. W., Kelly, C. P., & Wilcox, M. H. (2021). Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), e1029-e1044.