

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Bosentan

周千惠/藥品諮詢組

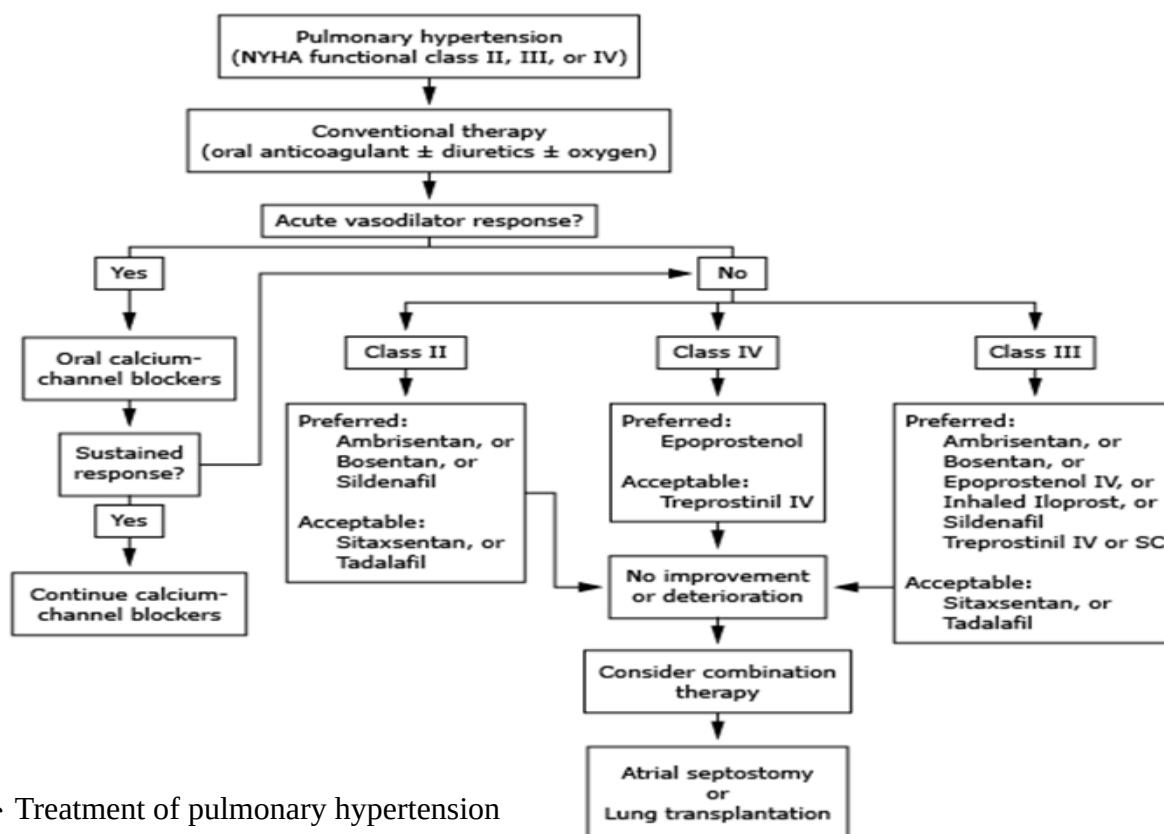
Bosentan (Tracleer)[®] 中文名為「全可利」膜衣錠，每錠含量 125mg，屬於神經荷爾蒙-內皮素(endothelin-1, ET-1)的競爭性拮抗劑，具血管擴張作用。Bosentan 於 2001 年 FDA 核准用於治療第三期和第四期的肺動脈高血壓；衛生署在 2003 年核准用於原發性肺動脈高血壓。健保給付規定：適用罕見疾病防治及藥物法，免健保事前審查。

肺動脈高壓簡介

肺高血壓(Pulmonary hypertension, PH)是一種肺動脈壓不正常上升繼而導致右心室衰竭的疾病。肺動脈壓的上升與肺血流容積、肺血管阻力及肺靜脈壓力的增高有關，一般正常人在休息時之平均肺動脈壓為 8-20 mmHg，但若大於 25 mmHg 則被定義為肺高血壓。一旦產生肺高血壓，將會增加右心室的負荷，若沒有治療，最後可能導致右心室衰竭。其致病原因，可能是心因性、肺臟器質性或肺動脈及肺靜脈相關的疾病所導致。PH 可分為原發性肺動脈高壓(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)或繼發性肺高血壓(secondary PH)；依 2003 年世界衛生組織更新的肺高血壓分類(共五類)，第一類為肺動脈高血壓(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)、第二類為與左心疾病相關之肺靜脈高血壓、第

三類為肺臟呼吸疾患或缺氧造成肺高血壓、第四類為慢性血栓栓塞疾患導致肺高血壓、第五類則為其他原因導致的肺高血壓。而紐約心臟學會(NYHA)和世界衛生組織(WHO)則依病況嚴重程度，將肺高血壓分為四級(functional class I~IV)。治療建議流程如圖一所示，初期治療方式包括給予利尿劑、氧氣、抗凝血劑、digoxin 及適量運動。積極治療則針對降低肺動脈高壓給予降壓藥，包括 prostanoids、endothelin receptor antagonists、phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors、或鈣離子阻斷劑(Calcium channel blockers, CCB)。上述藥物作用機轉簡述如下：

- (1) Prostanoids：為強力的血管擴張劑，此外還可抑制血小板凝集、降低 thrombogenesis。但此類藥品特性為半衰期非常短，所以治療反應的差異很大。如 epoprostenol、treprostinil、iloprost。
- (2) Endothelin receptor antagonists：ET-1 為血管收縮劑及平滑肌的促細胞分裂劑(mitogen)，所以此類藥品可拮抗其作用，如 bosentan、ambrisentan。
- (3) PDE5 inhibitors：可延長一氧化氮的血管擴張作用(nitric oxide, NO)，如 sildenafil。
- (4) CCB：對一些具有血管反應(vasoreactive)的 PH 病患，發現給予 dihydropyridine CCB 或 diltiazem 可延長其存活期、改善臨床症狀及血行狀態，其中以 nifedipine 最被建議，此外 amlodipine 也有研究認為可用來治療 PH。



圖一、Treatment of pulmonary hypertension algorithm (From: UpToDate 18.3)

目前本院備有品項為 bosentan、iloprost、epoprostenol、sildenafil、CCB (如 nifedipine、amlodipine、diltiazem...等)(比較表見表一)。

Bosentan 作用機轉

內皮素屬於神經荷爾蒙，由血管內皮細胞分泌，是人體內最強的血管收縮劑，它會和血管內皮細胞上的 endothelin-A (ETA) 及 endothelin-B (ETB) 受體結合，造成血管細胞增生、肥大及纖維化。在肺動脈高血壓患者的血液及肺組織中，endothelin 的濃度相對過高(尤其是 IPAH 及 group 1 PAH)，故這些患者血管壁的肌肉增多，血管管徑相對減小，造成肺部血管有更高的血流阻力。此時，心臟須更用力工作才可將血液送出，若病情控制不良，長期右心負荷過度的結果會導致右心室肥大、衰竭甚至死亡。

Bosentan 為專一競爭性的內皮素拮抗劑，作用在內皮素受體 ETA 及 ETB 上(對 ETA

親和力微高於 ETB)，可阻斷內皮素的作用，進而抑制因內皮素引起的血管平滑肌收縮，減低血管阻力而降低血壓。

藥物動力學

Bosentan 口服 3-5 小時後可達最高血中濃度，健康受試者之持續時間(duration)約 24 hr；生體可用率約 50%，食物不會影響吸收，蛋白質結合率約 98%。主要由肝臟 CYP2C9 及 CYP3A4 代謝、膽道排除(腎臟排除< 3%)，排除半衰期為 5-8 hr。

劑量及用法

成人之建議起始劑量，前四週為每次 62.5 mg，每日二次；待出現臨床療效後再增加至每次 125 mg，每日二次。仿單資訊顯示，當劑量超過每次 125 mg、每日二次時，療效不但不會增加，而且會增加肝損害的危險性。

Bosentan 用於≥ 3 歲兒童之建議劑量如下：

體重	起始劑量(前四週)	維持劑量
10-20 kg	31.25 mg qd	31.25 mg bid
20-40 kg	31.25 mg bid	62.5 mg bid
> 40 kg	62.5 mg bid	125 mg bid

注意事項

Bosentan 常見的副作用為頭痛、鼻咽炎、臉潮紅、肝功能指數異常、下肢水腫、低血壓、心悸、搔癢與貧血等。

禁忌症包括：

- (1) 併用 glibenclamide 可能會增加肝功能指數異常的危險性。
- (2) 併用 cyclosporine A 會明顯增加 bosentan 血中濃度。
- (3) FDA 懷孕安全分級為 X 級，所以對懷孕是禁忌使用；且本藥會影響荷爾蒙避孕藥的效果，建議用藥期間應併行其他避孕方式，bosentan 停藥後 3 個月內亦不可懷孕。
- (4) 中重度肝功能受損者使用可能增加肝毒性發生的危險性，故不建議使用。

Bosentan 可能會造成肝傷害，用藥前應檢測肝功能，使用期間也應每個月做一次肝功能檢查，若為重度肝功能異常(Child-Pugh Class B 或 C)則不建議使用，使用準則如下：

AST/ALT 值	治療與監測方式
> 3 至 ≤ 5 倍正常值上限	降低劑量或暫停 bosentan，之後每兩週監測 AST/ALT，待回復治療前的數值則可再使用 bosentan
> 5 至 ≤ 8 倍正常值上限	暫停 bosentan，之後每兩週監測 AST/ALT，若回復治療前的濃度，則可考慮再開始使用 bosentan
大於 8 倍正常值上限	不建議再使用 Bosentan

交互作用方面：因 bosentan 主要由肝臟 CYP2C9 和 CYP3A4 代謝，因此併用 CYP2C9 和 CYP3A4 的抑制劑會增加 bosentan 的血中

濃度與作用，包括：ketoconazole、fluconazole、clarithromycin、erythromycin、protease inhibitors、nefazodone 和 verapamil。併用 sildenafil 則會使 bosentan 血中濃度增加而 sildenafil 濃度降低。

使用 bosentan 期間建議監測(1)運動能力的改善及肺動脈高血壓惡化的降緩程度，(2)每月做一次肝功能檢查，(3)血液檢驗應於使用前、使用後一個月及三個月各測一次，之後每三個月常規檢測。

結論

FDA 建議 bosentan 用來治療第一類 PAH 且為 WHO functional class II~IV 之肺動脈高壓，可改善病患運動能力(exercise capacity)及減緩臨床症狀的惡化。至於 WHO class II 治療藥物可選用 bosentan 或 sildenafil，class III 則選用 bosentan、epoprostenol、iloprost 及 sildenafil，class IV 則使用 epoprostenol 來治療。若單一藥物治療無效，併用不同機轉藥品是否具有加成作用？目前雖然有 bosentan 或 sildenafil + epoprostenol、sildenafil + bosentan 或 iloprost、bosentan + iloprost 之併用研究，但因受試人數及研究數不多，故尚未有明確的併用療程或治療劑量之建議。而目前根據健保之規定，sildenafil 與有機硝酸鹽藥物、bosentan 或 iloprost 併用並未給付。

參考文獻

1. Bosentan. UpToDate online 18.3, 2010.
2. Bosentan. Micromedex 1.0, 2010.
3. Bosentan package insert.

表一、本院肺動脈高壓藥比較

藥名	Epoprostenol	Bosentan	Sildenafil	Iloprost
商品名	Flolan	Tracleer	Revatio	Ventavis
劑型	500 mcg/vial	125 mg/tab	20 mg/tab	20 mcg/2ml/amp
作用機轉	Prostacyclin analouge	Endothelin-1 競爭性拮抗劑	Selective PDE5 inhibitor	Prostacyclin PGI ₂ analogue
衛生署適應症	原發性肺動脈高血壓	原發性肺動脈高血壓	肺動脈高血壓(WHO Group I)之治療以改善運動能力	原發性肺動脈高血壓
給藥途徑	Continuous infusion	口服	口服	Nebulizer solution
用法	成人	Initially, 2 ng/kg/min；之後每15 分鐘增加 2 ng/kg/min	Initially, 62.5 mg bid then 125 mg bid	每次 20 mg，每日三次（每次間隔 4-6 hr）
	兒童	尚無資訊	如內文	每次 2.5-5 mcg，6-9 次/日（給藥間隔不宜小於 2 hr）
代謝 T _{1/2} 排泄	Hydrolysis 3-5 min Urine (84%)	CYP 2C9/3A4 5 hr Feces	CYP 3A4 4 hr Feces (80%), urine (13%)	CYP 2D6/3A4 1-2 hr Urine (58%), feces (20%)
健保價	650 元	1892 元	256 元	1105 元
健保給付規定	-	1.限用於原發性肺動脈高血壓之治療。 2.需經事前審查核准後使用。	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之運動能力差 (WHO functional class III & IV) 患者*	限用於原發性肺動脈高血壓之治療
注意事項	1.須長期由攜帶式pump透過port A 給藥，故須特別進行無菌觀念及操作方式衛教 2.具抑制血小板凝集作用，須注意因藥物交互作用產生出血性併發症風險的發生	1.中重度肝功能障礙者不建議使用 2.孕婦禁忌使用	1.禁忌併用有機硝酸鹽(如：nitroglycerin、isosorbide dinitrate)或 HIV protease inhibitors (如：ritonavir) 2.有休息狀態低血壓(BP<90/50 mmHg)、體液枯竭、嚴重左心室出口阻塞或自主神經功能障礙者須審慎使用	1.可能降低血壓，故收縮壓<85 mmHg 者不建議使用；與其他降壓藥併用時應小心監測血壓 2.可能會引起支氣管痙攣，所以有急性肺部感染、慢性肺阻塞性肺部疾病及氣喘者應小心使用
孕婦安全分級	B	X	B	C

*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。