

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊俊佑
總編輯：葉鳳英
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
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：Riociguat

邱祺芬¹、藥品諮詢組

前言

肺高壓是我國主管機關公告之罕見疾病，定義為病人在休息狀態下，經右側心臟導管檢查之平均肺動脈壓（resting mPAP） ≥ 25 mmHg。世界衛生組織(WHO)與 2013 年第五屆肺高壓論壇，依據病因將肺高壓分為五大類(Group 1-5)。美國食品藥物管理局（FDA）於 2013 核准 riociguat 用於肺動脈高血壓（Group 1）及慢性血栓栓塞性肺高壓（Group 4），藉由使血管擴張及降低血管阻力來達到治療肺高壓。

肺動脈高壓（pulmonary arterial hypertension, PAH）的發生為肺血管由於內皮細胞過度增殖、凋亡速率減少，導致血管重塑、血管腔縮減，使阻力增加及右心衰竭，最後使肺動脈循環血流受限所造成。目前 PAH 的治療策略包括支持性處置、或提供特定分子路徑的藥品進行治療。慢性血栓栓塞性肺高壓症（chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH）的發生則是因為肺動脈內產生的機化血栓（organized thrombi）引起肺動脈閉塞、狹窄而呈現肺高壓。目前治療主要是以手術為主，如果無法手術或術後效果不佳的病人可以使用藥物進行治療。

機轉與適應症

Riociguat 是新一類可溶性一氧化氮（NO）受體-鳥苷酸環化酶（soluble guanylate cyclase, sGC）促進劑，具有雙重刺激 sGC 機制，藉由穩定 NO 跟 sGC 結合，使 sGC 對內生性 NO 更敏感；也可直接刺激 sGC，增加環鳥嘌呤核苷單磷酸鹽（cGMP）形成，因此維持 cGMP 在血管平滑肌的活性，並加強及延長 NO 與 prostacyclin 的血管擴張作用。

用法用量

建議起始劑量為 1 mg，每日三次，可以依照病人的耐受程度調整。如果收縮壓持續高於 95 mmHg 且沒有發生低血壓的徵狀，則每兩週增加單次劑量 0.5 mg，最大劑量可至每次 2.5 mg，每日三次。

劑量調整

老年人使用 riociguat 不需要調整劑量；嚴重腎功能不全（Clcr<15 mL/min）或重度肝功能不全者（Child-Pugh class C），其安全性和療效尚未證實。

藥物動力學

Riociguat 絕對身體可用率達 94%，且不受食物影響；半衰期約 12 小時。CYP1A1 是 riociguat 形成主要活性代謝物 M1 的代謝

¹ 嘉南藥理大學藥學系實習生

酶，M1 血中濃度約為 riociguat 的一半。吸菸產生之多環芳香烴 (polyaromatic hydrocarbons) 會誘導 CYP1A1 的形成，增加 riociguat 之代謝，因此有吸菸習慣的病患，可能須調高劑量至 2.5 mg tid。

臨床療效

在一隨機分派、雙盲、安慰劑對照的研究 (CHEST-1)，試驗對象為無法手術，或施行血栓內膜摘除術 (pulmonary endarterectomy) 後仍持續或復發之 CTEPH 病人，共納入 261 位受試者。結果顯示，在治療 16 週後，riociguat 組之六分鐘步行距離增加 39 公尺，而安慰劑組減少 6 公尺。和安慰劑組相比，riociguat 組平均增加 46 公尺 (least-squares mean difference; 95% CI, 25-67; $P < 0.001$)。其他如血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 及 WHO 功能層級也都有明顯的改善

PATENT-1 為另一第三期的隨機分派、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，收納族群為診斷為肺動脈高壓的病人。結果顯示，在治療 12 週後，riociguat 組之六分鐘步行距離增加 30 公尺，而安慰劑組減少 6 公尺，和安慰劑組相比 riociguat 組平均增加 36 公尺 (least-squares mean difference; 95% CI, 20-52; $P < 0.001$)。實驗組不論在 PVR 阻力值或於檢測心衰竭的指標- N 端腦鈉前體 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NTproBNP)，皆優於對照組。

注意事項及禁忌

1. 低血壓之發生：Riociguat 禁止與硝酸鹽類或 NO 類似物 (如亞硝酸戊酯) 及 phosphodiesterase 抑制劑 (如：sildenafil、tadalafil 或 vardenafil) 併用，因會增加低血壓的風險。

2. Riociguat 血中濃度增加：Riociguat 本身為 P-glycoprotein (P-gp) 及 breast cancer resistance protein (BCRP) 的受質，若與azole 類抗黴菌藥 (如 ketoconazole、itraconazole) 或蛋白酶抑制劑 (如 ritonavir) 等強效 CYP 及 P-gp/BCRP 抑制劑併用時，會延長 riociguat 清除半衰期，因此建議 riociguat 以 0.5 mg 為起始劑量。
3. Riociguat 併用氫氧化鋁及氫氧化鎂等制酸劑時，平均 AUC 及 Cmax 會各減少 34% 及 56%，應避免於服用 riociguat 一小時內使用制酸劑。
4. 胎兒、新生兒毒性：Riociguat 的孕婦用藥分級為 X 級，因此禁用於懷孕婦女。具生育能力的女性病人於開始治療前、治療期間的每個月及停藥後一個月應進行避孕措施並執行懷孕檢測。

副作用

常見副作用包括頭痛 (27%)、頭暈 (20%) 和消化不良 (13-19%)，其他副作用尚包括胃炎、噁心、腹瀉、嘔吐、貧血、胃食道逆流疾病和便秘等。嚴重副作用有低血壓 (3-10%) 和出血 (2.4%)，治療期間應密切監測低血壓症狀。

結論

Riociguat 是新一代可溶性 sGC 促進劑，經健保事前審查後可用於治療原發性肺動脈高壓，及不適合手術或術後仍復發肺高壓的慢性血栓栓塞性肺高壓的病人。本藥品可能造成低血壓，因此劑量調整時需評估病人低血壓風險。

(本院治療肺動脈高壓口服藥品詳見表一)

表一、本院治療肺動脈高壓口服藥品比較表

學名	Riociguat	Macitentan	Ambrisentan	Bosentan	Sildenafil
商品名	Adempas 愛定保肺	Opsumit 傲朴舒	Volibris 肺博舒	Tracleer 愛可泰隆	Revatio 瑞肺得
含量	1 mg/tab 2 mg/tab	10 mg/tab	10 mg /tab	62.5 mg/tab 125 mg/tab	20 mg/tab
藥理分類	sGC stimulator	Endothelin receptor antagonists			Phosphodiesterase type 5 inhibitors
適應症	1. 慢性血栓栓塞性肺高壓 (CTEPH, WHO Group 4) 2. 肺動脈高血壓 (PAH, WHO Group 1)	適用於 WHO Class II 至 IV 的原發性肺動脈高血壓患者	原發性肺動脈高血壓(PAH), 藉以改善運動能力及延緩臨床惡化	原發性肺動脈高血壓。或治療因先天性心臟病續發 WHO Class III 肺動脈高血壓患者	成人肺動脈高血壓(WHO Group I) 之治療以改善運動能力
建議劑量	2.5 mg TID	10 mg QD	5 mg QD 或 10 mg QD	62.5 mg 或 125 mg BID	20 mg TID
孕婦安全分級	X	X	X	X	B
副作用	低血壓、消化不良、貧血、腹瀉、嘔吐、噁心、頭痛、頭暈	支氣管炎、泌尿道感染、貧血、鼻咽炎、頭痛、類感冒症狀	四肢末梢水腫、便秘、貧血、腹痛、鼻塞、潮紅、頭痛、體液滯留、心悸	下肢腫脹、心搏過速、低血壓、肝功能異常、搔癢、頭痛	短暫視覺障礙、腹瀉、潮紅、頭痛
腎功能調量	CrCl<15 mL/min 不建議使用	不建議使用於洗腎患者*	輕至中度腎功能不全者不需要調整劑量；嚴重腎功能不全者，無資料可提供	腎功能不全者，不需要調整劑量	腎功能不全者，不需要調整劑量
肝功能調量	重度肝功能不全者不建議使用	ALT 或 AST 基礎值為 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 者，不建議使用*	中至重度肝功能不全者，不建議使用	中至重度肝損傷或 aminotransferase $> 3 \times \text{ULN}$ 患者，不可服用	輕至中度肝功能不全者 (Child-Pugh class A、B)，不需要調整劑量；嚴重肝功能不全者，無建議劑量可提供

*加拿大仿單

ULN: upper limit of normal

參考文獻

1. Micromedex® 2.0 : riociguat 、 macitentan 、 ambrisentan 、 bosentan 、 sildenafil.
2. Riociguat (Adempas®)藥品仿單 2014 年
3. Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4): 330-40.
4. D'Armini AM et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319-29.