

肺動脈高壓的治療：進階篇

台大醫院胸腔外科主治醫師 徐紹勳

(壹)、鈣離子阻斷劑(Calcium channel blocker, 簡稱 CCB)

現行使用於治療 PAH 之 CCB 藥物有以下幾種：Nifedipine (Procardia, Adalat), Amlodipine besylate (Norvasc), Diltiazem hydrochloride (Cardizem, cartia XT)。

若是在做心導管時，醫師判斷您對 CCB 藥物的治療有效，那 CCB 將會是最簡單也較無副作用的治療藥物，它的藥理機轉主要是使鈣離子進入動脈血管平滑肌細胞內的流速變慢，缺乏鈣離子輔助的平滑肌細胞收縮能力受阻，因此可以讓血管保持在擴張的狀況，達到舒張動脈血管、降低動脈壓的效果。CCB 一開始是用於全身性的高血壓，我們藉用它擴張動脈血管的效果，轉而治療肺動脈高壓的病患，在約 10%到 15%病人身上，可看到使用 CCB 後，肺動脈壓力下降，肺血管阻力降低，肺高壓症狀減緩，有時心輸出量也可以增加。Dr. Sitbon 認為使用 CCB 後，平均肺動脈壓及肺血管阻力均須下降 20%以上，對 PAH 病患的長期存活率才有助益。

對於次發性 PAH 病患而言，服用 CCB 的效果遠不如原發性肺高壓病患。CCB 的副作用有全身性低血壓、肺水腫、右心衰竭甚或死亡。事實上當肺高壓病患的病情太嚴重時，例如心臟超音波看到左心室變小或是心室中隔已被推擠至另一側，右心房壓力大於 15mmHg，

心輸出量每分鐘小於 2 公升時，使用 CCB 效果就十分有限，應儘早使用專門治療肺高壓的藥物治療，才能避免病情急速惡化。治療肺高壓時，CCB 的藥物劑量相對較治療全身性高壓的劑量為高，如 Procardia 每天 120mg 或是 Norvas 每天 10-30mg，服用大劑量之 CCB 常會引起一些副作用，包括下肢、足踝及雙腳水腫，有時同時投予一些利尿劑可以適度減緩這些副作用。若是對 CCB 的反應良好，多數 PAH 病患在服用 CCB 一段時間後，生活品質可獲得顯著改善，NYHA 功能分期也可達到第一或第二期。

(貳)、內皮激素接受阻斷劑(Endothelin Receptor Antagonist, 簡稱 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二種接受體(ET_A及ET_B)接合，引起血管收縮，內皮細胞增生及纖維化，而ERA被設計用來與ET_A與ET_B二種接受體結合，使內皮激素無法再與此二種接受體接合，於是便可達到舒張血管，抑制內皮細胞生長與增生的效果。臨床上服用ERA後約 1 到 2 個月後才能看到治療的效果，市面上目前已有二類的ERA藥物，現分述如下：

(一) 選擇性阻斷ET_A接受體之內皮激素阻斷劑：

因ET_A接受體目前被認為主要負責血管收縮與刺激細胞增生，因此目前有Ambrisentan與Sitaxentan二種專門針對ET_A接受體之ERA藥物，現在這二種藥都已在進行大型之臨床試驗，預計不久的將來應可

順利上市。

(二) 同時阻斷ET_A與ET_B之ERA：Bosentan (Tracleer)

Bosentan 是第一個獲美國食物暨藥物管理局(FDA)核准上市之 ERA，它於西元 2001 年獲准用於治療第三期及第四期之肺高壓病患；台灣地區則由衛生署於 2003 年公告為治療原發性肺動脈高壓之罕見疾病用藥。經過了多年的臨床研究，Bosentan 已被醫師認定為治療肺高壓之有效藥物，不僅可以減輕呼吸急促的症狀，增加生活品質與提高運動能力，更可減緩疾病惡化的程度。每天早晚各口服一次 125mg 之 Bosentan，即可達到治療肺高壓的效果。它主要是由肝臟代謝，因此服用 Bosentan 有時會引起肝功能異常(如 GOT 及 GPT 數值大幅升高)，嚴重時甚至須要暫時停藥或降低劑量；迄今所有因服用 Bosentan 所引發之肝功能異常皆為短暫性且多無症狀，停藥或減低 Bosentan 劑量後肝功能皆可恢復正常。所以，服用 Bosentan 之病患須定期抽血檢查，以確保服藥之安全性。

此外，常見的副作用還有腳腫與足踝腫(可服利尿劑改善症狀)、頭痛、臉潮紅、鼻炎、咽喉炎、低血壓、頭昏、反胃等。有一些特殊情況略說明如下：

- (1) 高劑量之 Bosentan 在動物實驗中會影響男性的生育能力，但在人類身上則尚未有定論。

- (2) 有少許病患在服用 Bosentan 後，會降低血中抗凝血劑之藥物濃度，所以併用 Bosentan 與抗凝血劑時，須定期監測血中的 INR 值。
- (3) 有些病患因右心嚴重衰竭，因此尚未用 Bosentan 治療前其血中之 GOT 及 GPT 數值就會因肝鬱血而偏高，此種情況使用 Bosentan 後，因右心衰竭情況改善，GOT 及 GPT 數值反而會下降。
- (4) Bosentan 有致畸胎的可能，所以服用 Bosentan 之女性病患，不可懷孕。
- (5) 已在服用 glybenclamide(又稱為 glyburide, 一種糖尿病用藥，國內之商品名有 Euglucon, Daonil, Gliben 等)或 cyclosporine 之病患，不可再服用 Bosentan，否則肝功能會急速惡化。

(參)、吸入性的一氧化氮(Nitric oxide, 簡稱 NO)

NO 最早被美國 FDA 認可適用於新生兒肺高壓之治療，但近年來已有不少肺高壓之成人病患依賴長期吸入氧氣與 NO 治療。吸入性的 NO 它的主要作用機轉為鬆弛肺血管，避免血小板凝集及阻礙血管平滑肌增生。NO 的半衰期只有 15 秒，藥理作用相當短，所以一停止吸入 NO 可能會引起肺動脈壓力突然竄昇之併發症。一般在使用 NO 時會合併氧氣一起使用，NO 的濃度約在 10-40ppm(parts per million)，如此可以增加治療的效果。使用 NO 治療最大的副作用是昏厥，特別是在一開始停止使用的時候或是準備換新的 NO 儲存瓶

時，它的發生原因主要與停用 NO 的剎那肺動脈壓急遽升高有關。為了避免這種嚴重的副作用發生，波士頓兒童醫院建議，兒童在停用吸入性 NO 時過程要很緩慢，可能須花上數天的時間將 NO 的濃度慢慢調低，或者給予威而剛來取代 NO 的效果。

短時間使用，NO 的確可降低肺高壓，但長期療效為何，尚待進一步證實。此外，吸入性 NO 有致癌的可能性。

(肆)、小腸磷酸二酯酶抑制劑 Phosphodiesterase inhibitor(Viagra, 威而剛)

威而剛是一種選擇性的 phosphodiesterase 抑制劑，高劑量時它可以鬆弛陰莖血管，低劑量時它可以讓肺血管擴張，達到治療肺高壓的效果。經過了許多的大型臨床試驗，目前 Viagra 已取得美國 FDA 的核准，可用於治療肺高壓之病患；治療上之建議劑量為 25~50mg，每天三次。服用 Viagra 後，血管內 NO 的作用會增強，讓血管擴張；同時因大量 CGMP 的作用，使得血管鬆弛效果可延長。服用 Viagra 時有幾點注意事項：

- (1) 因心臟疾病而在服用 nitrate 類藥物的病患，不可同時服用 Viagra。
- (2) 治療陽萎和治療肺高壓的 Viagra 劑量不同，病患須遵照醫囑服用。
- (3) 服用 Viagra 的可能副作用包括鼻充血、臉潮紅、頭痛、拉肚子、

泌尿道感染、眼睛畏光、短暫性視覺辨別力喪失(特別是無法分辨

藍色與綠色)、視力模糊等。

(伍)、前列腺素合成劑(Flolan, Ventavis, Remodulin)

在台灣目前已有長期靜脈滴注劑型之 Epoprostenol (Flolan)，吸入劑型之 Iloprost (Ventavis)，與長期皮下注射之 Treprostinil (Remodulin) 三種 Prostanoid 類的藥物可供醫師使用，視病患情況給藥來治療原發性肺動脈高壓。台大醫院胸腔外科先前已就 Flolan 及 Remodulin 分別為文介紹(如參考資料)，在此僅就 Ventavis 詳加說明。

Ventavis 為吸入劑型 Iloprost 之商品名，它已在 2003 年由歐盟核准可用於治療第三期之原發性肺動脈高壓病患，它的建議治療劑量為每次 5 microgram(百萬分之五公克)，一天吸 6 到 9 次，之所以須如此密集吸藥主要是因 Ventavis 的療效較短，吸藥後降肺動脈壓及肺血管阻力的效果，約只有 30 至 90 分鐘，因此須頻繁用藥，這也是使用 Ventavis 治療時最不方便的地方。Ventavis 的副作用類似 Flolan，主要是咳嗽、臉潮紅、頭痛還有下頷酸痛。德國漢諾威醫學院之 Hoepfer 教授報導，24 位 PPH 病患使用 Ventavis 一年後，其平均肺動脈壓力和肺血管阻力皆下降，心輸出量和六分鐘步行公數皆改善。除了吸入型的 Ventavis 後，歐盟另核准了靜脈注射劑型之 Iloprost 可用於治療罹患嚴重的雷諾氏症候群病患。此外，靜脈注射劑型之 Iloprost 較 Flolan 穩定，可於室溫下保存，且藥效半衰期也比 Flolan 長，因此許

多德國病人傾向使用 Iloprost 來取代 Flolan。在英國，Scorza 醫師報告 46 位硬皮症合併雷諾氏症候群的病患，在使用靜脈注射之 Iloprost 治療後，其病情都能獲得顯著的改善。此外，近期也研發出口服劑型的 Iloprost，英國正在進行一針對硬皮症所引發之肺高壓病患服用口服劑型的 Iloprost 治療之臨床試驗，相信不久的將來，口服的 Iloprost 應可核准用於治療肺高壓病患。

《編後語》

在李元麒教授和台大醫院各領域專家的指導下，作者投入肺高壓的治療已逾六年，見證了台灣治療 PPH 的歷史。這六年來，台灣在醫師、衛生署、健保局和罕見疾病基金會的共同攜手努力下，陸續自國外引進了數種治療 PPH 之新藥，讓國人能有更好的醫療資源。衛生署以專款全額補助 PPH 病患之巨額治療費用，其照顧罕疾病患之用心與立意實為亞洲地區其它國家所望塵莫及的。台大醫院胸腔外科自 2000 年開始以各種新藥依病患症狀和配合度治療 PPH 病患，六年來共醫治了 28 位病患，其一年、三年、五年存活率分別為 100%、87.2%、74.5%，成果與歐美各大型醫療機構相當(我們的治療成果已於 2006 年 12 月發表於美國國家衛生院所舉辦之肺高壓研討會)，由此可見，在醫師、病患和政府的共同努力下，雖然國內對此領域之治療起步較國外晚，但長期之治療成果仍可與歐美各國並駕齊驅。對病

患而言，治療的路雖漫長，治癒的明燈雖仍未點燃，但國內外仍有許多人不斷地投身於肺高壓領域之治療與研究，我深信在我們對肺高壓的病理機轉愈清楚後，未來必會有更多的治療藥物可供選擇，甚至合併使用，讓肺高壓患者的生活品質、運動能力與長期存活率獲得更多的改善。