

多發性硬化症的傳統治療及第一個口服治療藥物 Fingolimod (Gilenya[®])

～ 王以均 藥師 ～

前 言

多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)為慢性自體免疫性及發生在中樞神經系統的疾病，且會造成不可逆性的失能。長久以來，MS的治療都是經由注射途徑來給藥，最少每兩至三天注射一次。若病人對藥物排斥或忘記施打藥物，容易造成病情惡化。於2010年9月美國FDA核准了第一個治療復發型多發性硬化症的口服藥物 Gilenya[®] (Fingolimod/FTY720)。其治療MS的作用機制尚不完全清楚。已知此口服用藥可減少淋巴細胞移往至中樞神經系統，並具有神經保護的特性。

認識多發性硬化症

多發性硬化症是一種中樞神經系統(指大腦和脊髓)中產生大小不一的塊狀髓鞘脫失的慢性疾病。所謂「硬化」指的是這些髓鞘脫失的區域因為組織修復的過程中產生的疤痕組織而變硬。這些硬塊可能會有好幾個，隨著時間的進展，新的硬塊也可能出現，所以稱作「多發性硬化症」。

多發性硬化症好發在20至40歲的年輕成人，在台灣女性發生的比例約為男性的4至5倍。一般認為這是一種自體免疫性疾病，致病原因可能和基因、遺傳、環境或幼年期病毒感染等因素有關，但目前尚無法確知真正的發生原因。此疾病的症狀端視其所影響的神經組織而定，其會影響肌肉協調能力、導致視力減弱、阻塞或延遲神經訊號的發出和接收。此疾病的進展可簡略的分為兩階段，在復發-緩解期(relapsing - remitting phase)主要為免疫引起的發炎反應，而在漸進期(progressive phase)包含了神經的退化。MS的病人約85%為復發性(relapsing form)的發病型態，約半數以上的病人在診斷之後的10至20年間會因急性發作與轉移至次級性多發性硬化症而出現殘疾現

象，且症狀會持續惡化。

傳統藥物及單株抗體的治療

雖然到目前為止根治多發性硬化症的藥物尚未被發現，但是對於控制病情疾病所帶來的症狀，如僵硬、痙攣、疼痛、大小便機能失常等，合併藥物及復健的治療都可使症狀改善。傳統治療多發性硬化症的藥品為疾病緩和治療，可分為免疫調節劑(Immunomodulators)，免疫抑制劑(Immunosuppressants)，皮質類固醇藥(Corticosteroids)。如果患者對此三款藥物反應不佳時，可使用Tysabri[®] (Natalizumab)的靜脈注射，減少復發的次數及嚴重程度。

※ 類固醇藥物(Corticosteroids)

類固醇藥品在此被用來作為抗發炎藥物，同時免疫身體的免疫反應。雖然類固醇可以縮短症狀持續的時間，但是它們並不能治癒MS。常用的類固醇藥物有：methylprednisolone、prednisone和腎上腺皮質素。

※ 免疫調節劑(Immunomodulators)

◎ 干擾素 (Interferons)

乙型干擾素藥物(Interferon β)常用者有：Rebif[®]、Avonex[®]為Interferon β -1a，Betaferon[®]屬Interferon β -1b。干擾素藥物除了可以抑制發炎反應之外，它同時也可以作為抗病毒藥物。雖其治療多發性硬化症真正的機轉尚未明確，但已知interferon β 可用以抑制T細胞的增殖及移動，減少T細胞移動至腦血管障壁BBB(blood-brain barrier)，對於治療復發型MS有很好的療效。大致上乙型干擾素的治療效果約可降低30%復發次數，然而其價格不斐，一年大約需三、四十萬費用。

◎ Glatiramer Acetate (Copaxone[®])

Copaxone[®]的活性成分Glatiramer Acetate，包括天然氨基酸：L-谷氨酸，L-丙氨酸，L-酪氨酸和L-賴氨酸合成多肽，是構成神

髓鞘的成分。當病人皮下注射這種藥物時，免疫系統會轉而攻擊它，而不攻擊體內原有的髓鞘質，使得某些病人的症狀可以因此得到緩解。用在復發-緩解期患者的臨床試驗近年才完成，台灣較少用 Glatiramer acetate。

※ 免疫抑制劑(Immunosuppressants)

使用免疫抑制劑會阻斷或是抑制免疫系統，如此一來可以減少身體繼續攻擊自體的髓鞘質。

◎ 常用的免疫抑制藥物包括：Mitoxantrone、methotrexate、cyclosporine，以及 cyclophosphamide。

Mitoxantrone 使用的最大限制是心肌毒性，當累積劑量大於 140mg/m² 時，較容易發生心肌毒性，建議當成第二線治療。若以每三個月使用 12mg/m² 來算，最多只能使用三年。雖然研究發現停用一年內仍有免疫抑制療效，但以 MS 病程平均 30 年來看，mitoxantrone 可以使用的期限顯然太短了。

除了 mitoxantrone，其他的數種免疫抑制劑亦都有短期的試驗證實對 MS 的療效。但是這些藥品都必須監測其副作用，如 cyclophosphamide 會引起出血性膀胱炎 (hemorrhagic cystitis)。methotrexate 即使低劑量下仍會造成肝毒性。mycophenolate mofetil、tacrolimus 及 azathioprine 會造成骨髓抑制的作用。

◎ 單株抗體

FDA 在 2004 年 11 月核准了合成的單株抗體 Natalizumab (Tysabri[®]) 用來治療多發性硬化症。Natalizumab 可與白血球上的 α 4-integrin 結合，進而阻擾 α 4-integrin 與血管壁上的血管細胞黏著分子-1 (VCAM-1) 的相互作用，使白血球較不易鑽出血管內皮到組織中引起發炎反應。另外它也可影響 α 4-integrin 與其它分子的作用，進而抑制吸引更多的發炎細胞。在動物實驗中發現使用 natalizumab 可減少白血球進入腦實質細胞，並且減少了核磁共振偵測到的病變。

Tysabri[®] 不與其他 MS 藥物併用，每四週注射一次，靜脈輸注時間為 1 小時，輸注完畢後再觀察 1 個小時以確保病患無沒有過敏反應或其他不適症狀即能返家。此藥品對於多發性硬化症此一難纏的疾病提供了另一個治療的選擇。不過其長期的療效仍未有定論，必須等累積更多的臨床經驗才有結論。

Fingolimod 藥物介紹

2010 年 9 月諾華藥廠的藥品 Gilenya[®] (fingolimod/FTY720) 獲得 FDA 核准在美國上市，成為第一個通過核准的 MS 口服藥，此口服藥能有效降低年復發率及延後下一次復發時間，亦能抑制由核磁共振(MRI)所出現新的病灶數目和減緩腦部萎縮，延緩殘疾進展 (progression of disability)。

◎ 成份及作用機轉

Fingolimod (2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propanediol 是鞘氨醇(sphingosine) 結構類似物，為 S1P(sphingosine 1-phosphate) 受體調節劑，它可與 5 個 S1P 受體中之 4 個 (S1P1, 3, 4, 及 5) 結合作用。fingolimod HCL 在體內肝臟中，進行快速的磷酸化，由 sphingosine kinase 代謝成活性代謝產物 fingolimod phosphate。

Fingolimod 的藥品適應症為治療復發型多發性硬化症(前一年有 1 次復發或前兩年有 2 次復發者)。對於 MS 的真正作用機轉仍未知，但已確定在淋巴結中 fingolimod 作為淋巴球上 S1P 受體功能性拮抗劑的方式，可使淋巴細胞封存於淋巴結內，藉此減少淋巴細胞滲透至中樞神經系統引起去髓鞘作用。fingolimod 會干擾淋巴球在淋巴組織及血管之間的移動，但卻並不抑制 T 細胞及 B 細胞的活化、增殖、記憶和抗體形成等功能(意即不抑制後天免疫)。此外，親脂性的 fingolimod 能穿越血-腦屏障，有研究指出，其神經保護特性可能就是由於它能夠直接與神經元和神經膠質細胞的特異性受體相互作用所致。

◎ 相對療效與安全性

與 interferon beta-1a 相比

TRANSFORMS 試驗：自 2006 年 5 月至 2007 年 9 月，在 18 個國家，多中心之一雙盲、雙模擬(double-dummy)研究，隨機分派 1292 位最近病史中至少復發一次的復發緩解型病人，接受每日口服 fingolimod 劑量為 1.25mg 或 0.5mg，或每週肌肉注射 interferon β -1a 劑量為 30mcg 的治療。

主要療效指標：

年復發率，使用口服 fingolimod 組在年復發率部分相較於干擾素組顯著降低(P<0.001)。

次要療效指標：

※ MRI 的結果，在新(或最近)擴大的 T2 病灶數，接受 fingolimod 治療組，皆顯著低於接受干擾素組。

※ 殘疾進展部份，使用 fingolimod 及干擾素組之間無顯著性差異。

※ 不良事件發生比率：使用 fingolimod 0.5mg 組有 86%，注射干擾素組有 91.6%。

※ 因不良事件退出研究者—使用 fingolimod 0.5mg 組是 10.5%，干擾素使用組是 4.6%。

※ 有兩名接受口服 1.25mg fingolimod 的病人死於濾過性病毒感染，但在接受 0.5mg fingolimod 及 interferon β -1a 的病人組並無觀察到有死亡的案例。

◎ 藥品治療劑量

建議劑量：每日一次，口服 0.5 mg。首次用藥需觀察 6 小時是否發生心律緩慢。輕至中度肝功能不全者，不需調整劑量。

◎ 藥物動力學

1. 吸收：口服絕對生體可用率 93%。fingolimod 藥物的母化合物或其活性代謝產物 fingolimod phosphate 不受食物影響，所以可與食物併用或分開使用。

2. 分布：蛋白質結合率大於 99.7%。分布體積約為 1200 L/kg。

3. 代謝：主要經由肝臟酵素 CYP450 的 CYP4F2 進行氧化性生物轉換代謝作用，其他的代謝酵素則為 CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及 CYP4F12。

4. 排出：Fingolimod 母化合物或其活性代謝產物 fingolimod phosphate 的未結合型藥物皆未經尿液排出。糞便排出小於 2.5%。Fingolimod HCl 總清除率 6.3 L/hr。排出半衰期：母化合物為 6 至 9 天。

5. 給藥後，血中藥物濃度 12-16 小時可達到高峰值。約 1-2 個月可達穩定血中濃度。

◎ 副作用

相關副作用報告流感病毒感染(13%)，泡疹病毒感染(9%)，心跳過緩(4%)，房室傳導阻滯(AV block) (3.7%)，腹瀉(12%)，頭痛(25%)，背痛(12%)，肝臟指數上升(14%)，咳嗽(10%)，眼部黃斑部水腫(0.4%)，淋巴球減少(4%)，白血球減少(3%)。

◎ 交互作用

Fingolimod與CYP4F抑制劑ketoconazole併用因代謝減少，血中濃度增加達70%。併用 β 阻斷劑可能有加乘性心跳緩慢現象。抗心律

不整 Class Ia 或 III 藥物 (如 amiodarone、quinidine)併用增加torsades de pointes危險。

◎ 懷孕/授乳分級

美國 FDA 懷孕分級：C 級；澳洲 ADEC：D 級。授乳分級：安全性及療效尚未被建立。

◎ 健保給付規定

1. 限用於雖已接受乙型干擾素或glatiramer治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人，但排除使用於：

(1) EDSS (Expanded Disability Status Scale) 大於5.5之患者。

(2) 視神經脊髓炎(Neuromyelitis Optica, NMO)，包括：

I 有視神經及脊髓發作。

II 出現下列2種以上症狀：

i. 脊髓侵犯大於3節

ii. NMO-IgG or Aquaporin-4抗體陽性

iii. 腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2. 須經事前審查核准後使用，每年需重新申請。使用兩年後，年度復發率無法減少時，應停止本藥品之治療。

結 語

口服新藥的發展，對長期以來只能依靠注射干擾素或其他免疫調節劑的多發性硬化症病患，無疑是一個全新的希望寄託；但仍需注意會有罕見且嚴重的副作用風險存在，包括濾過性病毒感染，心血管事件：AV block、心律過緩，及肝功能指數上升等，提升用藥安全。

參考文獻

1. Gilenya[®]藥品仿單
2. 社團法人中華民國多發性硬化症協會全球資訊網
3. 行政院衛生署中央健康保險局-全球資訊網
4. 中央健康保險局-Gilenya醫療科技評估報告
5. Micromedex 2013
6. Claudio G, Serena R. Development of oral agent in the treatment of multiple sclerosis: how the first available oral therapy, fingolimod will change therapeutic paradigm approach. Drug Des Devel Ther.2012;6: 175-186.
7. Jerold C, Volker B. A Mechanistically Novel, First Oral Therapy for Multiple Sclerosis: The Development of Fingolimod (FTY720, Gilenya). Discov Med.2011 September;12(64): 213-228.

高血脂

～ 孫維儀 藥師 ～

前言

近日，全民健康保險再次修訂降血脂藥物給付標準之際，再來關切高血脂的控制與治療。

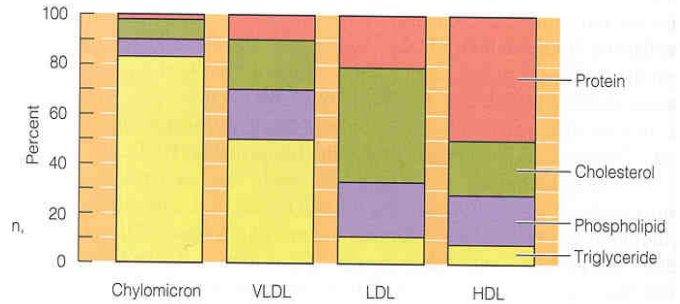
高血脂症是血液中過高脂肪物質所產生的疾病，脂肪物質中主要由膽固醇、三酸甘油酯與磷脂質組成；膽固醇是構成人體細胞膜的重要成份，也是生成各種荷爾蒙、維生素 D、膽汁的重要原料，而三酸甘油酯是人體能量的重要來源，所以膽固醇和三酸甘油酯都是維持生命活動力所不可缺少。但是當血清中濃度太高時，就容易堆積在血管內壁上，形成斑塊稱為動脈粥樣硬化，久而久之，造成動脈硬化，引起血栓形成，使血管狹窄、彈性及張力減小、血液循環供應不足，甚至造成血管阻塞，引發各種心臟血管疾病，以及腦血管病變。所以高脂血症，與其說是病，不如說是致病因素，反而更恰當。

病理生理學

膽固醇和三酸甘油酯的脂質就像油一樣不溶於水，在進入血液此親水性媒介之前必須與特殊蛋白質結合，形成複合體稱為「脂蛋白 lipoprotein」，才能隨著血液循環到身體各組織。與脂質結合的特殊蛋白叫做載脂蛋白 (apoprotein, Apo)。載脂蛋白依組成功能不同可分為 ABCDE 五個類型，每一型又可分為若干亞型，例如 Apo B 可分為 B-48、B-100、Apo C 可分為 C-1、C-2、C-3。這些載脂蛋白除了和脂質結合形成水溶性物質的功能外，還可活化酵素系統以及和細胞受體結合脂蛋白依照其組成比重、所含蛋白的不同分為四大類：乳糜微粒、VLDL、LDL 和 HDL。參閱量表圖可以清楚看出各種脂蛋白的成份含量。

乳糜微粒 (CM, chylomicron) 和極低密度脂蛋白 (VLDL) 主要的脂質是三酸甘油酯 (TG)，而低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 主要是膽固醇，脂質含量越多比重越輕。若以高速離心機分離，離心管底部的就是

量表圖



HDL-LDL-VLDL 最上面就是乳糜微粒。

LDL 含 50% 的膽固醇是脂蛋白中膽固醇濃度含量最高，小顆粒的 LDL 容易滲入血管壁中，對血管粥狀硬化的形成有極大關係。因此 LDL 俗稱為「壞的膽固醇」。HDL 由肝臟和小腸合成，含很多的磷脂類及少量膽固醇，主要功能將周邊組織的膽固醇運回肝臟代謝，具有清潔血管壁的作用，有助於保護心臟和血管，俗稱「好的膽固醇」。

脂蛋白有外源性和內源性 2 種代謝途徑。

1. 內源性：代謝人體自行產生的脂質。從肝臟合成富含 TG 的 VLDL，進入血管後 Apo C-2 會活化血管內皮細胞上的脂蛋白脂解酶 LPL (Lipoprotein lipase)，將 VLDL 大部份三酸甘油酯分解成游離脂肪酸和甘油，FFA 進入脂肪組織回收儲存和提供肌肉細胞能量來源。在卸下大部份的三酸甘油酯後，顆粒變小載脂蛋白 C-II 也用掉形成 VLDL 殘餘物 IDL (intermediate-density lipoprotein)，約有 50% 的 IDL 會直接到肝臟的 LDL 受體上被移除。另外 50% 會更進一步分解成 LDL。LDL 一部分會直接到肝臟 LDL 的受體被移除，另一部份 LDL 進入到周邊組織去利用。
2. 外源性：代謝自飲食攝取的脂質，食物中的膽固醇及三酸甘油酯都在小腸被吸收，在小腸黏膜形成富含 TG 的乳糜微粒，CM 進入淋巴系統，再經由胸管進入血液循環，進入血管後 Apo C-2 會活化血管壁上的脂蛋白脂解酶 LPL，大部份所含的三酸甘油酯即被分解成脂肪酸和甘油，進入周邊組織細胞和脂肪細胞，而 CM 也轉變為乳糜微粒殘體，並大部分又輸送回肝臟代謝。CM 在餐後最常見，正常人空腹 12 小時後就可以清除。

高血脂分類

根據血中不同種類的脂蛋白異常把高血脂症分為六種類型：

- I 型 因 CM 過高而造成 TG 過高症
- Ila 型 因 LDL 過高造成膽固醇過高症
- Ilb 型 除 LDL 過高造成膽固醇過高外，伴有輕-中度 VLDL 過高造成的 TG 過高症
- III 型 因 CM 殘餘物與 IDL 累積造成的膽固醇及三酸甘油脂過高症
- IV 型 因 VLDL 升高造成的 TG 過高症
- V 型 因 CM 與 VLDL 過高造成 TG 過高症

隨著治療而血脂改善時，高血脂症的分類即有變動，例如Ilb 型(VLDL 及 LDL 均高)經治療後可能變成Ila 型(僅 LDL 高)，亦有可能變成第IV 型(僅 VLDL 高)，所以學者提出較簡易之分類法：

- (1) 高膽固醇血症 (Total cholesterol, TC ≥ 200 ，只有膽固醇值升高)
- (2) 高血三酸甘油脂症 (Triglyceride, TG ≥ 200 ，只有三酸甘油脂值升高)
- (3) 混合型高血脂症(TC ≥ 200 與 TG ≥ 200 ，膽固醇及三酸甘油脂值均高)

依 ATP III 分類

	Total Cholesterol	LDL	HDL	TG
Desirable	< 200*			
Optimal		<100*		
Normal				< 150*
Borderline high	200-239*	130-159*		150-199*
High	≥ 240 *	160-189*	≥ 60 *	200-499*
Low			<40*	

病 因 學

高血脂的成因分為原發性和續發性，原發性大都和基因遺傳有關，可分為下列幾種類型：

一、高膽固醇血症型

a. 家族性高膽固醇血症

高膽固醇血症是因為 LDL 受體的基因發生缺陷。LDL 受體功能是将 LDL 自血液中清除，若功能不良就会造成有膽固醇堆積。膽固醇在皮膚下沉澱就会形成黃疣，在虹膜沉澱造成瞳孔周圍有不透明環稱為老人環，也會在肌腱中沉澱導致肌腱黃色瘤形成。若身上只有一種 LDL 受體缺陷基因者稱為異質接合體

(Heterozygotes)，LDL 受體數僅為正常者的 1/2，因此 LDL 濃度約為正常人的 2 倍，發生率約為 1/500，這類病人沒有適當的治療，約 30-40 歲就會發生冠狀動脈心臟病。如果二種 LDL 受體基因突變者，稱為同質結合體或同核質(Homozygotes)，非常罕見，其發生率為百萬分之一；基本上這種病人沒有正常功能的 LDL 受體，血中膽固醇約為正常人的 4 倍。在孩童或青少年時期體內就會有大量的膽固醇堆積，在 10-20 歲就會導致早發性冠心病。

b. 家族性載脂蛋白 Apo B-100 缺陷

家族性 Apo B-100 載脂蛋白缺陷和家族性高膽固醇血症中的異質接合體很相似，Apo B-100 缺陷使得 LDL 和 LDL 受體結合率下降，造成血液中 LDL 的堆積，也會出現黃疣和黃色肌腱瘤。

c. 多基因型高膽固醇血症

此種類型是最常見的家族性高膽固醇血症。它並沒有特別的單一基因缺陷，而是多重基因異常，常合併飲食和其他環境因素所造成的脂肪代謝異常。

二、高三酸甘油脂血症型

高三酸甘油脂血症發生原因有家族性高三酸甘油脂血、脂蛋白脂解酶 LPL 缺乏和 Apo C-II 載脂蛋白缺乏，典型特徵是血中 TG 含量高(增加 VLDL 的關係)，總膽固醇無顯著的增加，HDL 則低於正常值，嚴重的患者，還會合併乳糜粒增加。罹患這種疾病的患者也會增加早發性冠心病的致病危險。家族性脂蛋白脂解酶缺乏和家族性載脂蛋白缺乏 LPL 需要 Apo C-2 活化才會水解 VLDL 和 CM 的 TG，所以當 C-2 或 LPL 缺乏的話，血中 TG 就會增加。

三、合併高膽固醇與高三酸甘油脂血症型

a. 家族性混合型高血脂症：

混合型家族性高血脂症是最常見的原發性高血脂，約 200 人中就有一位，這也是早發性心肌梗塞最常見的原因之一，因肝臟過度製造 VLDL，而膽固醇、低密度膽固醇及三酸甘油酯值都會過高。

b. 家族性 β 脂蛋白異常：

主要是表面 Apo E 的基因發生缺陷，Apo E 為 VLDL 與 IDL 受體所辨識之蛋白可促進 VLDL 與 IDL 代謝成 LDL 或自血漿中被清除。

產生續發性高血脂症的原因，可能是甲狀腺低下、阻塞型肝病、腎病症候群肥胖、糖尿病、慢性腎衰竭及藥物如黃體

素、β 受體阻斷劑、類固醇及利尿劑等。

高血脂症的治療

初期治療應以改變生活型態為主，減少脂肪攝取、飲食控制、減重、運動和戒菸，建議 3~6 個月為非藥物的治療。若血脂未達目標值則考慮藥物治療。降血脂藥物分類與健保給付；

一、Statins：
 本院用藥有 simvastatin、fluvastatin、atorvastatin、rosuvastatin 主要機轉在肝細胞中藉著抑制膽固醇合成中的速率決定步驟，也就是 HMG - CoA reductase，代償性增加肝細胞 LDL，進而降低血中 LDL 受體。statins 降低密度脂蛋白的效果最佳，通常用於高膽固醇血症以及混合型高血脂症的首選治療。副作用常是隨治療劑量增加而增加，有 1~2% 使用高劑量治療的病人會有肝功能指數輕微上升，而小劑量較少發生。然而在慢性肝病盛行的台灣，使用此藥必須小心謹慎。與 CYP3A4 抑制劑併用時，可能因代謝減少而使 statins 的作用增加，同時肌病變發生的機率也增加。pravastatin 外，其他的 statins 蛋白結合率都很高，故若病人本來併用 warfarin 及 pravastatin，若將 pravastatin 改成其他 statins 時，需特別小心留意病人的 INR 必須於用藥前後偵測其凝血時間，以免發生出血的危險。

二、Fibrates：

此類藥物 gemfibrozil 與 fenofibrate 的作用，可提升脂蛋白脂解酶 LPL 的活性，加速 VLDL 和 IDL 代謝，而降低三酸甘油酯的濃度。常見副作用胃腸不適(噁心、氣脹、腹瀉、腹痛)；少數有皮疹、肌肉痠痛、肝功能異常；罕見的則有肌病變及橫紋肌溶解。

三、Nicotinic acid：

Acipimox[®] 作用在肝臟抑制極低密度脂蛋白合成，也減少週邊游離脂肪酸產生。常見副作用有胃腸不適、高尿酸、痛風、紅疹、肝功能指數增加等。

四、膽酸(bile-acid) resins：

主要作用機轉是離子交換樹脂功能，其在小腸與膽酸結合，阻斷膽酸的腸肝循環而促進肝內的膽固醇轉變成膽酸，降低肝細胞內的膽固醇含量，進而促進低密度脂蛋白膽固醇接受體合成增加。Cholestyramine 不會由胃腸道吸收，且無全身性副作用，優點是長期使用的安

全性，但會造成別的藥物吸收的阻礙，所以使用時，記得錯開與其他藥物的服用時間，最好是本藥使用前一小時或之後 4 小時。

五、Ezetimibe：

干擾膽固醇穿過腸道障壁以抑制膽固醇吸收。健保給付規定為「對 statins 類藥品發生無法耐受藥物不良反應(如嚴重肌痛、肌炎)者；或經使用 statins 類藥品單一治療 3 個月未達治療目標者，得合併使用本藥品與 statins 類藥品」。Ezetimibe 具有獨特的作用機轉、能有效降低膽固醇吸收，為治療高血脂症之另一項用藥選擇。

六、全民健康保險降血脂藥物給付(修正)規定

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂目標值	處方規定
心血管疾病或糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC ≥ 160mg/dL 或 LDL-C ≥ 100mg/dL	TC < 160mg/dL 或 LDL-C < 100mg/dL	第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，
2 個危險因子或以上	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC ≥ 200mg/dL 或 LDL-C ≥ 130mg/dL	TC < 200mg/dL 或 LDL-C < 130mg/dL	第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如
1 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC ≥ 240mg/dL 或 LDL-C ≥ 160mg/dL	TC < 240mg/dL 或 LDL-C < 160mg/dL	肝功能異常，橫紋肌溶解症。
0 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	LDL-C ≥ 190mg/dL	LDL-C < 190mg/dL	

- 心血管疾病定義：
 - (一) 冠狀動脈粥狀硬化病人：心絞痛病人，有心導管證實或缺血性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者(附檢查報告)
 - (二) 缺血型腦血管疾病病人包含：
 1. 腦梗塞。
 2. 暫時性腦缺血患者(TIA)。(診斷須由神經科醫師確立)
 3. 有症狀之頸動脈狹窄。(診斷須由神經科醫師確立)
- 危險因子定義：
 1. 高血壓
 2. 男性 ≥ 45 歲，女性 ≥ 55 歲或停經者
 3. 有早發性冠心病家族史(男性 ≤ 55 歲，女性 ≤ 65 歲)
 4. HDL-C < 40mg/dL
 5. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。

全民健康保險降三酸甘油酯藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療三酸甘油酯值	三酸甘油酯目標值	處方規定
心血管疾病或糖尿病病人	與藥物治療可並行	TG ≥ 200mg/dL 且 (TC/HDL-C > 5 或 HDL-C < 40mg/dL)	TG < 200mg/dL	第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功
無心血管疾病病人	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TG ≥ 200mg/dL 且 (TC/HDL-C > 5 或 HDL-C < 40mg/dL)	TG < 200mg/dL	能異常，橫紋肌溶解症。
無心血管疾病病人	與藥物治療可並行	TG ≥ 500mg/dL	TG < 500mg/dL	

結 語

高血脂的早期治療對於心血管疾病的發生是可預防的。定期檢查血脂，正常的生活型態都非常重要。降血脂藥物治療，是高脂血症治療的最後防線。藥物治療的長期追蹤監測，危險因子的減少及非藥物性治療皆須持續努力，那麼理想的血膽固醇值應是指日可待。

扶正沖劑對癌症患者的照護

～黃義時 藥師～

前言

國人十大死因的排名，連續 31 年癌症(惡性腫瘤)都蟬聯冠軍，平均每百人中，就有 28 人死於癌症。目前在西方國家的報告，因癌症死亡者，佔所有死亡人數的 25%，而且每年約有 0.5% 人口被診斷出罹患癌症。癌症在已開發國家中已經超過心血管疾病成為死亡的主要原因，全世界每年因癌症而死亡的人數也與日俱增。

癌症有許多類型，而病症的嚴重程度取決於癌細胞所在部位以及惡性生長的程度，以及是否發生遠端轉移。而作為治療首選的現代醫學，醫生可以根據受檢查者的活體組織切片或經手術取得的組織，甚至是生物標記的含量做出診斷。一旦診斷確定，多數癌症可根據其類型、所處的部位和發展的階段以結合手術、化學療法和放射療法的方式進行治療。雖然目前對於癌症治療方法的尋找，均是基於徹底清除癌細胞而不損害到其他的細胞的想法，因為「癌症」這個疾病包含許多不同種細胞產生的腫瘤，因此不會像治療一般疾病時會有單一的治療處方，然而不管選擇哪種治療方式，破壞的不只癌細胞，對正常細胞也會造成損傷，以致引起許多生理、心理不適的副作用。

中醫藥應用在癌症的作用

目前中醫藥應用在癌症的作用分為二方面：輔助性治療(或稱支持性治療)和積極性治療。本文中我們僅就中醫藥對癌症患者的照護方面作探討，包括中醫藥可以 1.提高癌細胞對放化療的敏感性 2.降低化療及放療的毒副作用 3.中藥止痛提高生活品質 4.提升免疫能力預防轉移 5.抑制血管增生。

中醫藥對於癌症病患的體質調理及生活品質改善已經是不爭的事實，在許多方面都能提供有效的幫助，值得進一步推廣及應用。放療

及化療，幾乎是所有癌症患者都要面對的，但是這些治療不只破壞癌細胞，對正常細胞也會造成損傷，以致引起許多不適的副作用。一般接受過放射治療或化學治療的患者也經常表現出體質消瘦、乏力、消化功能障礙、貧血及身體機能衰弱等不良反應，直接威脅患者生命。

臨床研究顯示透過益氣養血、健脾和胃等扶正培本中藥，確實可以增加和穩定體重、改善食慾以及增強活動力，使癌症患者的體能狀態趨於穩定，以提高生活品質。

扶正沖劑的組成

本院在 25 年前由中醫博士陳榮洲醫師提供以補中益氣湯為基礎的經驗方，交由中藥局設計製作成中藥製劑『扶正沖劑』，在臨床上提供中醫師經過辯證後，給予放射治療或化學治療的患者服用，以改善身體的不適症狀。

『扶正沖劑』主要組成有白朮、黨參、黃耆、甘草、廣陳皮、柴胡、升麻、枸杞、淫羊藿、黃精、山藥、紅棗、乾薑等藥物所組成。¹此方經過長期使用經驗之結果顯示，對於患者腸胃功能障礙，白血球、血小板、血色素下降，體質消瘦、乏力、掉髮等不良反應，均有良好的改善效果。今就其藥物組成內容的臨床效用再詳加介紹。

組成藥物的功能與主治

『扶正沖劑』中主要組成藥物其藥理作用分析如下：

1. 白朮：

【功能主治】健脾益氣，燥濕利水，止汗，安胎。用於脾虛食少，腹脹泄瀉，痰飲眩暈，水腫，自汗，胎動不安。在此方中與黨參、甘草等配伍可補脾胃，用於脾胃虛弱，食少脹滿，倦怠乏力，泄瀉。

2. 黨參：

【功能主治】補中益氣，健脾益肺。用於脾肺

虛弱，氣短心悸，食少便溏，虛喘咳嗽，內熱消渴。黨參既能補氣，又能補血，常用於氣虛不能生血，或血虛無以化氣，在此方中用於氣血兩虛證，而見面色蒼白或萎黃，乏力，頭暈者。

3. 黃耆：

【功能主治】溫分肉、實腠理，能益衛固表，利水消腫，托毒，生肌。在此方主用於補中益氣。

4. 甘草：

【功能主治】補脾益氣，清熱解毒，祛痰止咳，緩急止痛，調和諸藥；用於脾胃虛弱，倦怠乏力，心悸氣短。在此方中具有解毒、祛痰、止痛、解痙以至抗癌等藥理作用。

5. 廣陳皮：

【功能主治】有理氣，健脾，燥濕，化痰之功，能散、能瀉、能溫、能補、能和、化痰治咳、順氣理中。在此方用於行氣止痛、健脾和中。

6. 柴胡：

【功能主治】疏散退熱，疏肝解鬱，升陽舉陷。在此方用於升舉脾胃清陽之氣，治氣虛下陷神倦發熱，食少便溏，常配黨參、黃耆、升麻等同用，如補中益氣湯。

7. 升麻：

【功能主治】入脾胃經，善引清陽之氣上升，而為升陽舉陷之要藥。

8. 枸杞：

【功能主治】補肝腎，明目。含甜菜鹼、多糖、粗脂肪、粗蛋白、硫胺素、核黃素、胡蘿蔔素、抗壞血酸、尼克酸及鈣、磷、鐵、鋅等元素。在此方用於升高外周白細胞、增強網狀內皮系統吞噬能力，有增強細胞與體液免疫的作用；對造血功能有促進作用；還能抗衰老、抗突變、抗腫瘤、保肝及降血糖等。

9. 淫羊藿：

【功能主治】溫腎壯陽，強筋骨，祛風濕。主要有效成分為淫羊藿總黃酮、淫羊藿甙及多糖。在此方用於提高機體免疫功能，特別是對腎虛病人免疫功能低下有改善作用；能擴張外周血管，改善微循環，增加血流量。

10. 黃精：

【功能主治】有補氣血而潤，安五臟，益脾胃，潤心肺，填精髓，助筋骨，除風濕。現代藥理研究黃精能提高機體免疫功能，故在此方用於增強癌症患著的抵抗力。

11. 山藥：

【功能主治】用於脾胃虛弱症。山藥能平補氣陰，且性兼澀，故凡脾虛食少，體倦便溏者均可加黨參、白朮等改善。現代藥理研究山藥具有滋補、助消化、止咳、祛痰、抗過敏和降血糖等作用。

12. 紅棗：

【功能主治】味甘性溫、益脾胃，有補中益氣，養血安神，緩和藥性的功能。現代藥理研究顯示，紅棗能使血中含氧量增強、滋養全身細胞，是一種藥效緩和的強壯劑。

13. 乾薑：

【功能主治】主入脾胃而長於溫中散寒、健運脾陽。用於脾胃虛寒，脘腹冷痛，嘔吐泄瀉等症，多與黨參、白朮等同用。²

結 論

補中益氣湯是金元時代李東垣所創制，為《脾胃論》中著名的方劑之一，它具有調補脾胃、升陽益氣的功能。用於治療勞倦內傷，氣虛發熱，脾虛下陷，中氣不足等證奏效甚捷，為歷代醫家所推崇。整體而言，『扶正沖劑』從處方的藥物組成可視為加味的補中益氣湯，處方中黃耆，味甘微溫，入脾、肺經，補中益氣，升陽固表，為君藥。配伍黨參、甘草、白朮、山藥補氣健脾為臣，與黃耆合用，以增強其補益中氣之功。廣陳皮、乾薑理氣和胃，使諸藥補而不滯，共為佐藥。並以少量升麻、柴胡升陽舉陷，協助君藥以升提下陷之中氣，《本草綱目》謂：“升麻引陽明清氣上升，柴胡引少陽清氣上行，此乃稟賦虛弱，元氣虛餒，及勞役饑飽，生冷內傷，脾胃引經最要藥也”，共為佐使。甘草調和諸藥，亦為使藥。諸藥合用，使氣虛得補，氣陷得升則諸症自愈。氣虛發熱者，亦借甘溫益氣而除之。³紅棗、枸杞、黨參、黃精在此方中均有提升造血功能，淫羊藿則能擴張外周血管，改善微循環，增加血流量。所以『扶正沖劑』可改善因化療或放射治療所引起的副作用和種種不適。

參考文獻

1. 中國醫藥大學附設醫院 藥劑部。中藥常備藥品手冊第五版。2009；157。
2. 戴新民。中藥臨床應用。台灣 知音出版社，2010；10-31，77-78。
3. 顏正華。中藥學。台灣 知音出版社，2009；105-107。