



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

103年9月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第24卷第9期 編輯：張豫立、何沁沁、陳奇良、王斯郁、周千溦、李婉詩、王苾如 翻印必究

藥品新知

Drug Update

Roflumilast (Daxas[®]) 選擇性 PDE4 抑制劑

盧孟穗

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 為一種慢性發炎所造成之漸進式呼吸道阻塞疾病，典型症狀為呼吸困難、慢性咳嗽、多痰、哮鳴及胸悶，好發於中老年吸菸男性。目前已知造成COPD急性惡化原因以細菌或病毒感染最常見，可能導致病人呼吸道症狀急速加重、肺功能下降、影響生活品質及增加死亡率。根據世界衛生組織統計，2011年全球約300萬人死於COPD，且預估將在2020年攀升至全球第三大死因。COPD治療以延緩病人肺功能惡化、降低急性發作頻率及改善生活品質為目標，長期控制藥品以乙二型交感神經致效劑(β_2 -agonists)、抗膽鹼(anticholinergics)、茶鹼(methylxanthines)及類固醇(glucocorticoids)為主。而近年多項研究顯示，選擇性第四型磷酸雙酯酶抑制劑 (phosphodiesterase type 4 inhibitor, PDE4 inhibitor) 雖沒有直接支氣管擴張作用，但有助於改善肺功能及中重度病人之急性發作次數，因此2013年全球COPD治療指引GOLD (global initiative for chronic obstructive lung diseases) 已將選擇性PDE4抑制劑納入標準治療建議藥品。

磷酸雙酯酶有十多種同功酶(isoenzyme)，茶鹼類藥品如theophylline因非選擇性的抑制PDE導致其易發生顫抖、心跳過快、噁心嘔吐等副作用，臨床主要用於對長效支氣管擴張劑效果

不佳病人之替代用藥。2010年6月於歐洲上市之roflumilast (Daxas[®]，迪開舒，500 μ g/tab)為一高選擇性PDE4抑制劑，對於腸胃及中樞神經刺激之副作用較茶鹼低，其可選擇性抑制PDE4代謝酶，進而抑制腺苷酸環化酶(adenylate cyclase)及呼吸道發炎細胞中最重要之環單磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)分解，減少巨噬細胞、嗜中性白血球及嗜酸性球等細胞釋放發炎介質，有效抑制細胞發炎反應。2009年Calverley等學者進行多中心、雙盲、為期52週之M-124及M-125試驗，納入2099名嚴重氣道阻塞〔第一秒呼氣量 (forced expiratory volume in the first second, FEV₁) \leq 50% 預期值〕、一年內曾急性發作一次以上且須使用全身性類固醇或入院接受治療之重度COPD患者，受試者隨機投與口服roflumilast 500 μ g或安慰劑一天一次，結果顯示roflumilast組相較於安慰劑組可顯著降低一年內急性發作次數(1.14 vs. 1.37, $p < 0.0003$)及改善病人肺功能〔包括使用支氣管擴張劑前後之FEV₁、用力呼氣肺活量 (forced vital capacity, FVC) 及使用支氣管擴張劑後的尖峰呼氣流速 (peak expiratory flow, PEF)〕，但整體生活品質改善及死亡率兩組無顯著差異。2011年Rennard等人針對M2-111及M2-112試驗進行回顧分析，兩試驗共納入2686名COPD病人，隨機投予roflumilast 500 μ g或安慰劑一天一次，進行為期52

週的多中心、隨機、雙盲試驗，發現僅在合併有慢性氣管炎且併用吸入性類固醇之嚴重COPD患者，於接受roflumilast治療後可顯著降低急性發作次數。而2013年Oba等人將先前8項試驗所進行的系統性回顧研究顯示，roflumilast組相較安慰劑組有較高不良事件發生率 (RR 1.11, 95% CI 1.03-1.19) 及因不良事件而停藥機率 (RR 1.63, 95% CI 1.45-1.84)，雖然在嚴重不良事件發生率並無統計上差異，但roflumilast組相較安慰劑組發生較多心房纖維顫動 (0.4% vs. 0.2%, $p=0.02$) 及自殺 (0.08% vs. 0%) 等不良反應。2011年3月美國FDA核准roflumilast上市，臺灣於2011年11月上市，適應症為重度慢性阻塞性肺病(使用支氣管擴張劑後FEV₁低於預期數值的50%)，並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。由於roflumilast沒有直接擴張支氣管效果，因此不可作為急性惡化之支氣管擴張劑使用，且因目前缺乏臨床證據支持，故亦不建議與茶鹼併用。此外，雖然在幾項第二、三期臨床試驗中曾發現roflumilast可改善氣喘病人的FEV₁ ($p<0.001$) 及PEF，但因目前此藥尚未核准用於COPD以外之其他肺部疾病，其在氣喘治療的臨床角色與安全性仍需更多研究來確立。

Roflumilast建議劑量為500 μ g 每日一次，可隨餐或空腹服用。口服生體可用率約80%，約1小時可達最高血中濃度，半衰期17小時，主要藉由肝臟CYP3A4及CYP1A2酵素代謝為亦具PDE4抑制效果的活性代謝物 roflumilast N-oxide，中度或重度肝功能不全者(Child-Pugh分

級B或C)應避免使用，腎功能不全者不需調整劑量，懷孕分級為C級。若與CYP450誘導劑併用，可能降低藥品活性約60%，造成roflumilast療效下降，因此不建議與CYP450誘導劑併用。常見副作用為腹瀉(5.9%)、體重下降(3.4%)、噁心(2.9%)、腹痛(1.9%)、頭痛(1.7%)等，亦有少數案例產生自殺傾向或行為等精神性嚴重不良反應，因此不建議用於有自殺行為或憂鬱病史之患者。

GOLD指引依據病人症狀嚴重度、急性惡化頻率及肺功能從輕度至重度分為Group A至D族群，並將roflumilast合併LABAs或長效抗膽鹼藥物列為症狀輕微但急性惡化風險高之C類病人的替代用藥。若高風險且症狀嚴重之D類病人之第一線治療(併用吸入性類固醇及LABAs ± 長效抗膽鹼藥物)效果不佳時，則建議加入roflumilast合併治療，此藥提供臨床醫師對於重度COPD病人治療另一選擇。由於臨床試驗僅證實roflumilast對於改善肺功能及減少急性惡化次數有顯著差異，但對於降低死亡率或生活品質則未有顯著改善，且臨床試驗中曾觀察到精神相關不良事件，使得此藥在英國、加拿大、澳洲等國仍未獲得許可證，在臺灣雖已有許可證但亦因經濟考量目前尚未取得健保給付。

參考資料：

1. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
2. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:13-24.

藥品諮詢

Question & Answer

胰島素在第二型糖尿病治療之角色

陳美瑜

問：我今年52歲，三年前被診斷為第二型糖尿病，平常口服metformin(Glucophage®) 500 mg tid 及 glimepiride (Amaryl®) 2 mg tid。

近半年因血糖控制不好，糖化血色素(HbA1c) 7.5-8.5%，這次看診醫師建議開始打胰島素。打胰島素好嗎？有什麼副作用？

答：胰島素的使用對象及時機為第一型、第二型糖尿病使用口服降血糖藥物無法達到治療目標、懷孕、肝腎功能不全、急性壓力期（例如外傷、感染、手術、新診斷糖尿病等）。由於第二型糖尿病之特徵為胰臟β細胞功能逐漸缺失，多數病人最終仍須使用胰島素治療。根據美國糖尿病醫學會（American Diabetes Association, ADA）於2014年發表的糖尿病治療指引及2012年與歐洲糖尿病研究學會（European Association for the Study of Diabetes）共同發表的第二型糖尿病高血糖治療指引，當生活型態調整合併metformin治療無法達到治療目標（HbA1c<7%）時，建議開始給予第二線降血糖藥物或基礎胰島素（basal insulin）。若預期單一藥物治療無法達到治療目標，或是病人已出現顯著高血糖症狀時，胰島素應及早使用。

胰島素治療目的為模擬正常生理胰島素分泌，分為基礎胰島素及餐食胰島素（bolus or prandial insulin）。基礎胰島素係指未進食及睡眠期分泌之少量胰島素，約佔每日所需胰島素的50%，臨床以每日一至二次注射中效（NPH）或長效型胰島素模擬分泌，起始劑量長效型10 units或0.2 units/kg/day給予。餐時胰島素係指餐後血糖上升時，胰島素的大量分泌，臨床以餐前注射速效型胰島素模擬分泌，總合約佔每日所需胰島素的50%，可依每餐碳水化合物含量做劑量調整。混合型胰島素（premixed insulin）以特定比例混合基礎及餐食胰島素，一般於每天的第一餐及第三餐或每餐前施打，相較於分別單獨施打基礎及餐食胰島素，可減少施打次數，但無法彈性順應血糖變化做劑量調整是其缺點。胰島素依來源可分為人類胰島素（human insulin）及人類胰島素類似物（human insulin analog）。人類胰島素類似物透過對特定胺基酸修飾，進而調整胰島素的作用快慢，相較於人類胰島素，具有較穩定的作用速率和較低的低血糖發生機會。本院現有胰島素品項及特性比較如表所示。

著名的Action to Control Cardiovascular

Risk in Diabetes (ACCORD)試驗納入第二型糖尿病HbA1c>7.5%，合併已知有心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）或大於等於兩個CVD危險因子的病人，分成積極血糖控制組（HbA1c<6%）和標準血糖控制組（HbA1c 7-7.9%）。結果指出積極血糖控制可以延緩microalbuminuria（22.2% vs. 25.3%, $p=0.0012$ ）及macroalbuminuria（6.0% vs. 8.2%, $p<0.0001$ ）的發生，對於其他小血管（microvascular）及大血管（macrovascular）併發症的發生則沒有顯著影響。U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) 臨床試驗則是納入新診斷的第二型糖尿病人，試驗結束後十年的追蹤結果顯示，使用sulfonylurea或胰島素積極血糖控制組（HbA1c平均7%）和標準血糖控制組（HbA1c平均7.9%）相比可以顯著降低24%小血管併發症（ $p=0.001$ ）、15%心肌梗塞（ $p=0.01$ ）及17%糖尿病相關死亡（ $p=0.01$ ）等風險。前述二研究皆證實於病程早期積極的控制血糖對於延緩糖尿病相關併發症的發生有助益。

胰島素是目前臨床降低血糖及糖化血色素最有效的藥物，然而體重增加及低血糖風險較高為其缺點，臨床使用仍須考量病患共病症及服藥順從性等因素選擇最佳治療策略，並指導病人正確用藥技巧及觀念以避免相關副作用的發生。

本病例為第二型糖尿病患者，病程僅三年，且預期壽命長，積極控制血糖對於降低後續併發症的風險有助益。藥師應衛教病人胰島素的使用和病況嚴重與否並不一定相關，胰島素可幫助血糖控制達到治療目標（HbA1c<7%），降低日後相關併發症風險，另亦需建議病人定期監測記錄空腹及餐後血糖值，維持良好飲食及生活習慣，預防低血糖發生，並於門診定期追蹤以確保療效及安全。

參考資料：

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-80.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

表、本院現有胰島素品項之比較

英文商品名	Apidra [®]	NovoRapid [®]	Humulin-R [®]	Humulin-N [®]	Lantus [®]	Levemir [®]	NovoMix [®] 30	HumaLOG [®] Mix25 [™] KwikPen [™]	HumaLOG [®] Mix50 [™] KwikPen [™]
中文商品名	愛胰達	諾和瑞	優泌林-常規型	優泌林-中效型	蘭德仕	瑞和密爾諾易	諾和密斯30	優泌樂混合型25	優泌樂混合型50
學名	Insulin Glusine	Insulin Aspart	Insulin Regular	Insulin NPH	Insulin Glargine	Insulin Detemir	30% Aspart 70% Aspart Protamine	25% Lispro 75% Lispro Protamine	50% Lispro 50% Lispro Protamine
分類	超短效	超短效	短效型	中效型	長效型	長效型	混合型	混合型	混合型
Onset	0.2-0.5 hrs	0.2-0.3 hrs	0.5 hrs	1-2 hrs	3-4 hrs	3-4 hrs	0.2-0.3 hrs	0.2-0.5 hrs	0.2-0.5 hrs
Peak	1.6-2.8 hrs	1-3 hrs	2.5-5 hrs	4-12 hrs	不顯著	3-9 hrs	1-4 hrs	1-6.5 hrs	0.8-4.8 hrs
Duration	3-4 hrs	3-5 hrs	4-12 hrs	12-24 hrs	≥24 hrs	6-23 hrs	18-24 hrs	14-24 hrs	14-24 hrs
來源	Insulin analog	Insulin analog	Human insulin	Human insulin	Insulin analog	Insulin analog	Insulin analog	Insulin analog	Insulin analog
懷孕分級	C	B	B	B	C	B	B	B	B
外觀	澄清	澄清	澄清	白色混濁	澄清	澄清	白色混濁	白色混濁	白色混濁

用藥新警訊

Medication Watch

2014年7月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

日期	摘要	說明
7/11	因有黴菌污染，Hospira藥廠主動回收一批Lactated Ringers and 5% Dextrose Injection, USP, 1000 mL, Flexible Container (批號35-118-JT)。	本次回收源於使用者通報溶液中有可見微粒，經確認為黴菌。該批產品之留存樣品並無相關品質問題，此瑕疵肇因於原始容器和外包裝同時被刺穿後造成之滲漏所致，但Hospira藥廠仍採取預防性措施回收該批號所有產品。經查該品項並未取得台灣許可證。
7/18	因有可見顆粒物質，Baxter International公司全球性回收四批靜脈輸注液，包括0.9% Sodium Chloride 100 mL (批號P298190)、0.9% Sodium Chloride 100 mL MINI-BAG Plus (批號P308650)、0.9% Sodium Chloride, 50 mL (批號P309187)、Highly Concentrated Potassium Chloride Injection, 20 mEq/50 mL, VIAFLEX Plus Container (批號P309476)。	本次回收源於半年內有4件使用者通報溶液中有可見微粒，經確認為纖維或塑膠，造成原因尚在調查中。經查國內Baxter公司領有之0.9% Sodium Chloride許可證於103年8月3日到期，Highly Concentrated Potassium Chloride Injection, 20 mEq/50 mL, VIAFLEX Plus Container許可證於104年5月13日到期，然目前並無銷售上述產品。