



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：張德明 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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年5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25卷第5期 編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如 翻印必究

藥品新知

Drug Update

慢性心衰竭新機轉藥-Ivabradine

陳佳慧

近代各種心血管疾病治療方式不斷進步，大幅延長病人壽命，然而心衰竭盛行率卻仍逐年增加。根據流行病學研究調查，全球有超過2,300萬人罹患心衰竭；心衰竭病人約佔已開發國家總人口2-3%。此外，美國心臟醫學會統計病人於心衰竭診斷後五年內死亡率高達50%，顯示降低病人死亡率為治療心衰竭之重點。目前心衰竭標準治療藥品中被證實能降低死亡率之藥品包含angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)、angiotensin II receptor blockers (ARB)、 β -blockers (e.g. carvedilol, bisoprolol, metoprolol) 及 aldosterone antagonist；其他治療心衰竭藥品包含利尿劑、digoxin等則用於症狀緩解，並無法提升存活率。

根據近年觀察性流行病學研究，發現休息時心跳速率快為增加心衰竭病人死亡率及住院率的危險因子，儘管在標準治療藥品中可選用 β -blockers降低心跳速率，但有許多病人使用後效果不佳或無法耐受副作用。新研發上市的ivabradine (Coralan[®]，康立來，5 mg/tab) 則為另一新機轉減緩心跳的心衰竭治療藥品，其抑制心臟竇房結(SA node)上的funny channel (I_f current) 達到降低心跳效果，具選擇性及專一性減緩心跳速率，對於心臟傳導或心肌收縮力則沒有影響。2010年Swedberg等人發表SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) 試驗，共收入6,558位有症狀之心衰竭病人，納入條件包含左心室射出率 (left ventricular ejection fraction) $\leq 35\%$ 、竇性心律 (sinus rhythm)、心跳每分鐘 ≥ 70 、曾經因為心衰竭住

院，且已使用標準治療藥品。此研究將病人隨機分派成兩組，分別於標準治療藥品外再加上ivabradine或安慰劑。結果顯示加上ivabradine組病人心血管死亡或心衰竭住院率相較於對照組可下降18% (HR 0.82, 95% CI 0.75-0.90)、心衰竭死亡率可下降26% (HR 0.74, 95% CI 0.58-0.94)，而所有死因與心血管死亡率雖有下降趨勢但未達統計學差異。次分析中發現病人年齡、性別、使用 β -blocker、紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA) 分級、糖尿病及高血壓皆不影響主要研究結果，惟服用藥品前心跳每分鐘 ≥ 77 組別治療效果更顯著。隨後研究者針對服用ivabradine前心跳速率與療效做進一步分析，將SHIFT trial 資料中使用藥品前心跳速率切點設定為每分鐘75下，結果顯示相較於控制組，心跳 ≥ 75 組病人使用ivabradine後可顯著降低各項死亡率，包含所有死因 (HR 0.83, 95% CI 0.72-0.96)、心血管死亡率 (HR 0.83, 95% CI 0.71-0.97) 以及心衰竭死亡率 (HR 0.61, 95% CI 0.46-0.81)，另外亦顯著降低心衰竭住院率、心血管疾病住院率等；每分鐘心跳 < 75 組病人用藥後則未顯著降低任何死亡率及心衰竭住院率。

因臨床試驗結果顯示ivabradine可降低心衰竭病人心血管死亡率或心衰竭住院率，歐洲EMA (European Medicines Agency) 率先於2012年核准於治療NYHA第II-IV級收縮性功能不全心衰竭，竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 ，可與標準治療藥品(含 β -blockers)併用，或用於對 β -blockers為禁忌症或不耐受時。臺灣衛福部亦於2013年核准ivabradine上市，適應症為NYHA

第II-III級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 75 之慢性心衰竭患者，且須使用於對 β -blockers為禁忌症或不耐受時（不可併用 β blockers），健保給付規定與適應症相同。美國FDA則緊接於2015年核准上市，用於穩定但有症狀之慢性心衰竭病人，左心室射血分數（left ventricular ejection fraction） $\leq 35\%$ ，竇性心律且每分鐘心跳速率 ≥ 70 ， β -blocker已使用至最高治療劑量或對其為禁忌症或不耐受時。歐洲及美國核准之 ivabradine 適應症皆未禁止與 β -blockers併用，與臺灣略有不同。

Ivabradine之一般成人建議起始劑量為5 mg bid，治療2週後，若靜態每分鐘心跳持續超過60，其劑量可以增加至7.5 mg bid；若靜態心跳持續低於50，或有與心跳緩慢的相關症狀如眩暈、疲倦或低血壓，其劑量可降低至2.5 mg bid；若心跳在50至60之間，應維持劑量5 mg bid。特殊族群如年齡 >75 歲老人，建議從低劑量2.5 mg bid開始使用。常見副作用包含光幻視（14.5%）、心跳緩慢（3.3%）、頭痛、視力模糊等；嚴重副作用包含QT prolongation，故先天性QT prolongation或已使用會造成QT prolongation藥品（如quinolone、macrolide 類抗生素、amiodarone、haloperidol等）之病患應避免使用此藥，如併用為必需則應密切監測心臟功能。Ivabradine主要由肝臟CYP3A4代謝，故不可與

CYP3A4強抑制劑併用，如azole類抗黴菌劑（如ketoconazole）、macrolide 類抗生素（如clarithromycin）、HIV蛋白酶抑制劑及nefazodone等，併用會導致ivabradine血漿濃度上升7-8倍。此外，併用diltiazem、verapamil 則會使心跳額外降低5下，故亦不建議併用。其餘使用禁忌包含心因性休克、急性心肌梗塞、不穩定或急性心衰竭、使用心律調節器、竇房阻斷、第三度房室傳導阻斷、懷孕婦女、嚴重肝功能不全等，皆須於使用此藥前詳細評估。

目前根據歐洲心臟學會治療指引，收縮性心衰竭且非 β -blockers使用禁忌者，降低心跳速率首選藥品仍是 β -blockers，當病人使用 β -blocker達目標建議劑量仍無法控制心衰竭症狀時可加上 ivabradine，或對 β -blockers為禁忌症或不耐受時，ivabradine可為新的用藥選擇。然目前臺灣衛福部核准適應症及健保給付規定ivabradine 僅可用於對 β -blockers為禁忌症或不耐受之病人，雖定義較嚴格但 ivabradine仍為控制不良之慢性心衰竭病人帶來一線曙光。

參考資料:

1. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
2. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*;102:11-22.

藥品新知

Drug Update

Regorafenib 轉移性大腸直腸癌治療新藥

吳建興

根據衛生福利部102年統計資料，大腸直腸癌（colorectal cancer, CRC）在十大癌症死因中排名第三，治療方式包括手術切除、放射線治療及化學治療等。而目前轉移性大腸直腸癌常用之化療組套為FOLFIRI〔5-fluorouracil (Fluorouracil[®])、folinic acid (Covorin[®]) 和irinotecan

(Campto[®])〕或FOLFOX〔5-fluorouracil、folinic acid和oxaliplatin (Oxalip[®]、Eloxatin[®])〕等，除了使用化療外，亦可併用bevacizumab (Avastin[®]) 或cetuximab (Erbix[®]) 等標靶藥品一起治療。過去經化療及標靶藥品治療失敗後，即缺乏有效治療方式，直到小分子口服標靶藥品regorafenib

(Stivarga[®], 癌瑞格, 40 mg/tab) 上市後, 才使得停滯多年的窘境露出一線曙光。

Regorafenib為多重標靶酪胺酸激酶抑制劑 (multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor, RTKI), 能抑制第1、2、3型血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、第1、2型纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF)、 α 及 β 型血小板衍生生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)、KIT (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog)、RET (rearranged during transfection) 等受體的訊息傳導, 達到抑制腫瘤血管新生進而抑制腫瘤生長。臺灣衛福部於2013年10月核准用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌患者, 包括fluoropyrimidine、oxaliplatin和irinotecan為基礎的化療和抗VEGF療法, 若k-ras (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 為原生型 (wild-type), 則須接受抗表皮細胞生長因子接受體 (anti-epidermal growth factor receptor, anti-EGFR) 療法。

Grothey等人針對regorafenib進行第三期隨機、安慰劑對照臨床試驗, 以評估經化療及標靶藥品治療過後仍失敗的轉移性大腸直腸癌患者臨床療效, 共納入760名患者, 平均年齡61歲, 其中男性為464人(61%), 女性296人(39%), 以1比2隨機分派接受安慰劑 (255人, 34%) 或regorafenib (505人, 66%) 治療, 兩組皆獲最佳支持性治療, 療程共四週, 前三週每天1次, 每次口服160 mg, 第四週不需給藥, 使用至病情惡化或無法忍受副作用止, 研究結果顯示相較於安慰劑, regorafenib能顯著延長病患整體存活期 (6.4個月vs. 5.0個月, HR 0.77, 95% CI 0.64-0.94, $p=0.0052$) 及無疾病惡化存活期 (1.9個月vs. 1.7個月, HR 0.49, 95% CI 0.42-0.58, $p<0.0001$)。

Regorafenib治療劑量為每日口服160 mg, 服用時應搭配低脂食物以利藥品吸收, 以連續服用三週再停藥一週之療程給藥。生體可用率為69-83%, 主要經由肝臟酵素CYP3A4代謝, 因此臨床上應避免與CYP3A4 強效誘導劑或抑

制劑併用, 輕、中度肝功能不全者不需調降劑量, 但嚴重肝功能不全者 (Child-Pugh class C) 不建議使用, 主要經由糞便排除, 腎功能不全者不需調降劑量, 懷孕分級為D級, 常發生的副作用包括疲倦 (47%)、手足症候群 (47%)、腹瀉 (34%)、厭食 (30%)、聲音改變 (29%)、高血壓 (28%)、口腔黏膜炎 (27%)、皮疹或脫屑 (26%)、血小板減少症 (13%)、高膽紅素血症 (9%)、蛋白尿 (7%)、貧血 (7%) 及低血磷 (5%) 等。由於使用regorafenib會增加高血壓的發生率, 在開始治療的前六週, 每週須監測一次血壓, 接下來每個治療週期至少須監測一次血壓, 嚴重或無法控制的高血壓須停止治療。此外, regorafenib會影響傷口癒合, 應於手術前至少停止使用兩週, 並於手術後傷口完全癒合再重新開始進行治療。另外, regorafenib亦會引起嚴重致命性肝損傷, 發生率為0.3%, 開始治療前須進行肝功能檢測 (AST、ALT及膽紅素), 且在治療期間的前兩個月至少每兩週監測一次, 之後至少須每月監測一次, 若AST或ALT大於5倍正常值上限, 臨床評估治療好處多於毒性風險, 可降低劑量至120 mg續治療; 但若AST或ALT大於20倍正常值上限、AST或ALT大於3倍正常值上限且膽紅素大於2倍正常值上限、降低劑量使用且AST或ALT仍高於5倍正常值上限者, 建議永久停止使用regorafenib。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療準則已將新藥regorafenib列為轉移性大腸直腸癌最後一線用藥, 但目前健保尚未給付, 須自費, 藥品單價2200元, 每個療程花費約18萬元, 倘若未來能納入健保給付, 可望能為更多轉移性大腸直腸癌病人帶來希望。

參考資料:

1. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-55.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年3月藥物安全警訊

王苾如、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
03/09	美國FDA更新varenicline仿單，新增 (1) varenicline與酒精之交相互作用可能降低病人對酒精之耐受性，加重酒醉反應，甚至伴隨攻擊行為或失憶。 (2) 少數個案於用藥後發生癲癇。並更新最高風險警示中關於嚴重神經精神事件風險 (包括情緒、行為及思考模式改變) 之相關研究資訊。	Varenicline為戒菸輔助藥。FDA表示病人若不確定服藥後對酒精耐受度之影響，應先減少酒精攝取。分析癲癇個案，包括無癲癇病史、或癲癇控制良好之病人，多數於服藥一個月內發生，FDA建議有癲癇病史或其他因素可能降低癲癇發作閾值之病人，處方前應審慎權衡利弊，發生癲癇應立即停藥就醫。針對嚴重神經精神風險，FDA持續進行評估，並再次提醒病人若出現情緒激動、敵意、攻擊行為、情緒低落、行為思考模式改變、或有自殺念頭及行為，應立即停藥。本院現有品項為Champix [®] tab 1 mg，輝瑞藥廠已依美國FDA建議辦理國內仿單變更。
03/23	美國FDA針對2013年2起 olanzapine pamoate (Zyprexa Relprevv [®]) 注射3至4日後死亡案件做出調查結論。死者經檢驗發現 olanzapine 血中濃度過高，根據現有研究，FDA未能排除藥物經肌肉注射後快速進入血中、但延遲反應致死之可能性。FDA目前並不建議變更使用，但提醒投予該藥品時應遵循既有之風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) 要求及仿單建議，給藥後應持續監測病人至少3小時，並有人陪伴返家。	Olanzapine pamoate為緩釋型肌肉注射懸浮液，用於治療精神分裂症及急性躁症，每2至4週注射一次。仿單最高風險警示標註可能發生藥物注射後譫妄鎮靜症候群 (post-injection delirium sedation syndrome, PDSS)，症狀與olanzapine過量一致，包括譫妄、鎮靜、昏迷，試驗顯示PDSS於給藥後3小時內發生，先前無致死案例，然為降低風險，上市時即要求制定REMS監控。為釐清該兩例死因，FDA要求Eli Lilly藥廠進行動物試驗，結果顯示olanzapine血中濃度於動物死後大幅增加，與該兩例死後血中濃度高於預期現象一致。經查衛福部原核准之olanzapine pamoate (Zypadhera [®]) 針劑 210 mg、300 mg及405 mg，許可證已於104年1月16日註銷。
03/24	美國FDA警告，sofosbuvir (Sovaldi [®]) 或 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni [®]) 合併其他C型肝炎直接抗病毒藥物 (direct acting antiviral，如 daclatasvir、simeprevir 等) 治療時，若再同時併用 amiodarone 可能造成嚴重心跳過慢。FDA新增此風險於 Sovaldi [®] 及 Harvoni [®] 仿單，同時建議使用含 sofosbuvir 之C型肝炎直接抗病毒藥物治療時，不得再併用 amiodarone。	Sofosbuvir為NS5B polymerase inhibitor，屬C型肝炎直接抗病毒藥物，美國FDA核准用於與其他直接抗病毒藥物合併治療C型肝炎。FDA回顧上市後不良反應發現，sofosbuvir合併其他C型肝炎直接抗病毒藥物治療且同時併用amiodarone，可能發生嚴重致命的心跳過慢，原因仍未確立。FDA建議若無替代治療必須併用前述藥物時，給藥後前48小時應留院嚴密監測心電圖，治療初期應持續每日監測心跳至少2週；因amiodarone排除半衰期長，若於併用前才停用，仍需依前述建議監測。併用病人若出現心跳過慢相關症狀，如昏倒、頭暈、疲倦、虛弱、呼吸短促、胸痛、意識混亂或有記憶問題，應立即就醫。經查sofosbuvir (Sovaldi [®]) 及 ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni [®]) 於國內尚未領有藥品許可證，本院目前經專案申請進口供病人自費使用。