



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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：李發耀 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

105年8月  
第26卷第8期

主編：周月卿 網址：www.vgthpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vgthpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

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

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## 新一類抗HIV藥物

# Integrase Inhibitor - Dolutegravir

陳慶鴻

隨著分子生物學日新月異，愛滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 感染途徑及病毒複製侵襲免疫系統的過程已逐漸為人掌握，而HIV複製過程中所需的酶，是目前研發治療藥物的作用標的，包含核苷酸反轉錄酶抑制劑(nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs，如 tenofovir/emtricitabine, abacavir/lamivudine)、非核苷酸反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs，如efavirenz, nevirapine)、蛋白酶抑制劑(protease inhibitors, PIs，如darunavir, ritonavir)及融合抑制劑(fusion inhibitors)。然因HIV極易在複製過程中發生突變，臨床治療合併3種以上治療藥物以提升有效性，稱為高效能抗愛滋病毒療法(highly active anti-retroviral therapy, HAART)。透過HAART能有效減緩病毒在細胞中複製及感染其他細胞，以保存免疫功能，降低伺機性感染、癌症和死亡，使病人維持幾近正常的生活品質。但這些藥物因具有許多副作用且使用方式複雜，臨床上治療效果不彰大都因產生抗藥性，深究原因大多無規律服藥，導致藥物血中濃度不足。為解決這些問題，研發療效佳、副作用低的新型複方藥品可望提高病患服藥順從性。

Integrase inhibitors (IIs) 包括 raltegravir (Isentress<sup>®</sup>，宜昇瑞，400 mg/tab)及dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>，汰威凱，50 mg/tab) (見附表)，主要作用機轉為阻斷HIV integrase，進而抑制HIV的cDNA嵌合至人類細胞DNA，因作用機轉不同於

其它傳統抗病毒藥物，且副作用少、藥品間交互作用風險低，在其他抗HIV藥物出現抗藥性時仍可能有效，目前已是抗HIV藥物治療的重要機轉，也是歐美地區治療指引建議的第一線用藥。因raltegravir療效顯著，促成了dolutegravir的研發，於2013年2月美國FDA核准其上市。

SPRING-1研究結果顯示，病人分別以dolutegravir或efavirenz治療，併用tenofovir/emtricitabine或abacavir/lamivudine，在第48週時dolutegravir達到病毒抑制之比率和efavirenz相似(87% vs. 82%)，而CD4淋巴球上升數則以dolutegravir較多(231 cells/ $\mu$ L vs. 174 cells/ $\mu$ L)。而根據SINGLE研究結果，比較複方藥品dolutegravir/abacavir/lamivudine和efavirenz/tenofovir/emtricitabine療效，在第48週時dolutegravir/abacavir/lamivudine組有較佳的抗病毒反應(88% vs. 81%,  $p=0.003$ )、CD4增加亦較多(267 cells/ $\mu$ L vs. 208 cells/ $\mu$ L,  $p<0.001$ )，且在dolutegravir組，並未發現任何IIs或NRTIs類藥品的抗藥性。另外，FLAMINGO研究團隊於2013年比較dolutegravir或darunavir/ritonavir併用tenofovir/emtricitabine或abacavir/lamivudine的療效，結果在第48週時，含dolutegravir的處方顯著優於darunavir/ritonavir。針對上述各臨床試驗的結果發現，與NRTIs併用時，IIs相較於NNRTI類藥品efavirenz，在第48週病毒抑制反應較佳(odds ratio 0.67, 95% CI 0.54-0.84)，原因在於較佳的藥物耐受性且較強的抗病毒效果。

然而，raltegravir及dolutegravir在療效上是否存在差異性？根據SPRING-2研究，直接比較dolutegravir 50 mg qd po和raltegravir 400 mg bid po，兩組皆併用tenofovir/emtricitabine或abacavir/lamivudine，在第48和96週兩組測不到血中病毒量的比率相似，且皆很少發生藥物相關的副作用；而在抗藥突變部份，dolutegravir組未發現相關的變異，但在對照組有1個raltegravir和4個NRTIs類藥品相關的抗藥突變。基於此試驗結果，美國衛生部 (The Department of Health and Human Services, DHHS)於2013年10月30日發佈的指引中，將含dolutegravir處方列為優先使用之第一線藥物組合，而併用的NRTIs則是tenofovir/emtricitabine或abacavir/lamivudine。根據疾管署於105年5月3日公佈之最新「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，將複方藥dolutegravir/abacavir/lamivudine列為第一線推薦處方。

由於HIV複雜多變，對於因副作用難受、忘

記服藥等因素常未按時服藥的病人，發生基因突變導致抗藥性的頻率相當高，且部份病人經過長期治療後，體內的病毒早已對三大類抗HIV藥物(NRTIs、NNRTIs、PIs)產生多重抗藥性，導致免疫系統逐漸惡化而難以治療。IIs為目前新發展的藥物，對於已試過多種藥物、產生抗藥性的患者，是治療的新希望，對於現階段使用的HAART能提供更多元的藥物組合、更好的療效、更低的抗藥性及更少的副作用，提供患者更佳的治療選擇。

#### 參考資料：

1. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:111-8.
2. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35.

#### 表、本院嵌入酶抑制劑之比較

學名	Dolutegravir <sup>®</sup>	Raltegravir <sup>®</sup>
英文商品名	Tivicay <sup>®</sup>	Isentress <sup>®</sup>
中文商品名	汰威凱	宜昇瑞
劑型含量	Tab, 50 mg	Tab, 400 mg
衛福部適應症	與其他抗反轉錄病毒藥物併用於治療成人及12歲以上青少年的HIV感染症	與抗反轉錄病毒藥物併用，適用於愛滋病毒 HIV-1 感染患者
劑量頻次	50 mg qd	400 mg bid
腎功能不全	無需調整	無需調整 (洗腎後給藥)
肝功能不全	輕至中度：無需調整 重度：不建議使用	無需調整
懷孕分級	B	C
不良反應	肝指數上升、高血糖	肝指數上升
健保單價	355元	175元

## 處方討論

### Rx Focus

# Nitroglycerin貼片用於仰臥高血壓

黃詩惠

案例：C女士，58歲，64公斤，因近兩個月曾多次昏厥而入院，主訴2年前開始出現步態不穩、排便困難、頻尿等症狀，曾服用過Madopar<sup>®</sup> (levodopa + benserazide) 但

效果不彰，初步診斷為多發性系統退化症 (multiple system atrophy, MSA)，測得血壓波動大 (收縮壓58-195 mmHg，舒張壓34-103 mmHg)，推測是姿態性低血壓 (orthostatic hypotension) 造

成的昏厥，同時合併仰臥高血壓 (supine hypertension)，因此白天給予Midorine® (midodrine) tab 2.5 mg 1# qidprn治療姿態性低血壓，睡前搭配Nitroderm® TTS 5 (護心貼片，nitroglycerin, 25 mg/tape) 0.5 tap qn預防仰臥高血壓，病人血壓控制良好且未再出現昏厥情形，於治療10天後出院。

討論：MSA是一種成人發病型且致命性的多重神經系統退化疾病，依其病變發生位置及症狀，概分為MSA-P型 (parkinsonian subtype) 及MSA-C型 (cerebellar dysfunction subtype)，分別以帕金森及小腦退化症狀為臨床表現。這類病人對levodopa反應不佳，目前無根治療法，但可藉由藥品控制症狀。MSA病人常伴隨自主神經失調問題，而以姿態性低血壓為主要臨床症狀，其定義為由平躺或坐姿改為站立後第3分鐘時，收縮壓至少下降20 mmHg或舒張壓至少下降10 mmHg，經常造成暈眩、昏厥情形。其中又有50%的病人同時合併仰臥高血壓，即仰臥時收縮壓大於150 mmHg或舒張壓大於90 mmHg，導致治療比一般姿態性低血壓更加複雜，且因仰臥高血壓可能增加左心室肥大的風險，因此必須給予適當治療。

依2015年Isaacson等人建議，治療姿態性低血壓可選擇的藥品包括擬交感神經藥品，例如：midodrine、droxidopa；或使用mineralcorticoid，例如：fludrocortisone，其作用為增加血鈉和體液滯留以維持血壓。然而，若病人合併有仰臥高血壓，則應避免選擇fludrocortisone，因為其作用時間長，可能會惡化仰臥高血壓；若使用midodrine亦建議最後一次劑量應在睡前至少4小時前給予，以減少仰臥高血壓發生風險。針對此類合併仰臥高血壓的病人，1999年Jordan等學者以劑量0.025-0.2 mg/hr之nitroglycerin貼片，與短效nifedipine口服30 mg比較控制仰臥高血壓的效果，結果顯示兩者皆能有效

控制仰臥高血壓，但nifedipine因藥效仍較長可能會惡化白天的姿態性低血壓。2002年Jordan等學者建議可於睡前使用短效降血壓劑，如nitroglycerin貼片或口服短效nifedipine、minoxidil、hydralazine，惟後兩者降壓效果較nitroglycerin貼片差，但仍對部份病人有效。

Nitroglycerin經皮吸收貼片在皮膚上可經由釋放膜持續釋放nitroglycerin，血中濃度與皮膚接觸面積呈正比，因此不論貼用於何部位，均可達相同之血中濃度。目前本院品項為Nitroderm® TTS 5，每片以0.2 mg/10 cm<sup>2</sup>/hr固定速率釋出nitroglycerin。一般用於預防及治療冠狀動脈疾病引起之狹心症發作，以每日一片Nitroderm® TTS 5為起始劑量，依據臨床反應可提高每日劑量至0.8 mg/hr，為防止耐受性，建議每24小時中有8-12小時不使用貼片 (通常是晚上)；然而，用在自主神經失調患者仰臥高血壓的建議劑量則為0.025-0.2 mg/hr。Nitroglycerin之代謝產物硝化甘油、二硝酸甘油酯及甘油基單硝酸鹽半衰期分別為10分鐘、30-60分鐘及5-6分鐘，移去貼片後，血中濃度在1小時內降至偵測濃度以下，故用於仰臥高血壓為睡前貼用，早晨起床前撕除，以降低姿態性低血壓的風險。

本例醫師處方Nitroderm® TTS 5 0.5 tap qn，即0.1 mg/hr，符合文獻建議之用法用量，然而，此經皮吸收貼片若經切割或裁剪可能造成不可預期的藥品釋放速率改變，導致劑量過量，故不可擅自裁剪。因考量臨床需要，故建議貼片摺半使用，治療期間病人血壓控制良好且未再出現昏厥，於治療10天後出院，但Nitroderm®摺半使用亦非常規使用方式，臨床仍應密切監測其療效與副作用。

#### 參考資料：

1. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *Am J Manag Care*. 2015;21(13 suppl):S258-68.
2. Jordan J, Shannon JR, Pohar B, et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:35-42.
3. Jordan J, Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:139-45.

## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2016年6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
6/02 6/13	美國FDA發佈警訊，正調查Zecuity <sup>®</sup> patch (sumatriptan)可能造成嚴重灼傷和永久性疤痕之風險，Teva Pharmaceuticals決定暫時中止銷售Zecuity <sup>®</sup> patch並針對上述風險進行根本原因分析。	Zecuity <sup>®</sup> patch (sumatriptan iontophoretic transdermal system) 用於偏頭痛，該貼片使用電池供電方式遞送劑量，貼片建議黏貼於上臂或大腿，每次使用不超過4小時。自2015年9月上市以來FDA已接獲眾多病人通報貼布黏貼處造成灼傷和疤痕，症狀包括皮膚嚴重發紅、疼痛、變色、起泡、破裂，雖然許多個案於數小時至數週後緩解，然有部份案例於數月後仍未能緩解，特別是皮膚變色反應。美國FDA原建議，使用貼片後若出現中重度疼痛，應立即移除貼片以避免灼傷，並提醒使用貼片時應避免淋浴、泡澡及游泳。Teva Pharmaceuticals決定暫時中止銷售後，FDA建議醫師應停止處方Zecuity <sup>®</sup> patch，病人亦應停止使用。FDA表示目前正深入調查此風險事件之成因，將於調查結束後公告相關資訊。經查Zecuity <sup>®</sup> patch於國內尚未取得許可證。
6/06	美國FDA發佈警訊，提醒含aspirin制酸劑之市售成藥可能造成嚴重出血風險。	含aspirin制酸劑市售成藥主要用於胃灼熱，胃酸過多或胃不適等症狀。2009年FDA曾發佈警訊要求所有含NSAIDs成藥 (亦包括含aspirin之制酸劑) 均應加註可能造成嚴重出血風險之警語，然FDA不良反應通報系統 (FAERS) 資料庫顯示，加註警語後仍接獲8例嚴重出血個案通報，且所有案例均須住院治療。因此FDA表示將持續評估此安全問題，並計劃召開外部專家諮詢委員會，以決定是否需採取進一步行動。FDA表示具有下列危險因子之病人 (1) 60歲以上之高齡者；(2) 曾有胃潰瘍或出血病史者；(3) 服用抗凝血劑、類固醇、或其他NSAIDs者；(4) 每天飲酒超過3杯者，使用含aspirin制酸劑有更高之嚴重出血風險。FDA強調市售緩解胃部不適之成藥，仍有許多不含aspirin成份品項可供病人選擇。
6/07	美國FDA警告，使用高於建議劑量之loperamide可能造成嚴重之心臟問題，包括QT間期延長、Torsades de Pointes、其他心室心律不整、暈厥、心跳驟停，甚至致死。這些風險亦可能因為併用交互作用藥品而增加。	Loperamide作用於腸道之opium受體，可減緩腸道蠕動，核准用於治療腹瀉，成人最高核准劑量於成藥為每日8 mg、處方藥為每日16 mg，且2歲以下兒童不建議使用。FDA不良反應通報系統 (FAERS) 資料庫顯示，1976年至2015年共有48例服用loperamide造成嚴重心臟問題之個案，半數以上發生於2010年後，其中31例需要住院治療，10例死亡。通報個案平均服用劑量為195 mg/day (劑量範圍1-1600 mg/day)，使用時間為1天至18月，其中22例蓄意使用超高劑量來緩解opioid戒斷症狀或獲取欣快感，甚至併用其他具交互作用之藥品 (CYP3A4 inhibitor、CYP2C8 inhibitor、P-glycoprotein inhibitor) 企圖增加吸收及血腦障壁通透性、抑制代謝、增加其欣快反應。美國毒物控管中心 (U.S. poison control call center) 資料顯示，自2006年起，特別是2010年後，這類蓄意服用高劑量loperamide之個案大幅增加，FDA針對此一現象正研議是否需採具進一步之管制措施。此外，部份個案雖使用正常劑量卻同時服用具交互作用之藥品 (例如，cimetidine、ranitidine、clarithromycin、erythromycin、gemfibrozil、itraconazole、ketoconazole、quinidine、quinine、ritonavir)。美國FDA提醒服用loperamide時 (1) 務必依建議劑量使用，用藥後若仍持續腹瀉超過兩天，應停藥並就醫；(2) 若發生昏厥、心跳快速或心律不整、或對叫喚無反應，應立即送醫急救。(3) 如果懷疑為loperamide造成之心毒性應立即停藥，並給予必要治療，若藥物治療無法緩解Torsades de Pointes，則必須使用心律調節器 (electrical pacing) 或心律調復術 (cardioversion)。本院現有品項為Loperam <sup>®</sup> cap 2 mg。
6/14	美國FDA表示，因近期報告顯示服用canagliflozin (Invokana <sup>®</sup> 、Invokamet <sup>®</sup> )、dapagliflozin (Farxiga <sup>®</sup> 、Xigduo XR <sup>®</sup> ) 可能增加急性腎損傷之風險，遂強化仿單現有警語。	Canagliflozin和dapagliflozin核准用於治療第二型糖尿病，屬sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors。自2013年5月至2015年10月間，FDA接獲101例確定因服用canagliflozin (73件) 和dapagliflozin (28件) 造成急性腎損傷 (acute kidney injury, AKI) 之個案通報，部份案例需住院及接受透析治療。約半數個案於開始用藥1個月內發生AKI，多數個案停藥後改善。可能引起AKI之危險因子，包括：低血容、慢性腎功能不全、鬱血性心衰竭，及併用利尿劑、ACEIs、ARBs、NSAIDs。FDA提醒病人若發現尿量減少或下肢水腫時，應立即就醫；醫師處方前應評估病人腎功能，並於用藥期間定期監測，如發生AKI應停藥並治療。經查dapagliflozin (Farxiga <sup>®</sup> ) 已於國內上市，其中文仿單於「警語和注意事項」處已刊載「5.3 腎功能不全：Forxiga 增加血清肌酸酐並減少eGFR。老年患者和腎功能不全患者可能對這些變化更敏感。開始Forxiga 後可能發生與腎功能有關的不良反應。開始Forxiga前和治療期間應定期評估腎功能。」，惟尚未提及「急性腎損傷」。有關是否將急性腎損傷之風險新增於該藥品之中文仿單，衛福部食藥署現正評估中。而canagliflozin於國內尚未取得許可證；本院現有SGLT2 inhibitors則為empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )。