



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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年5月
第27卷第5期

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

編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千濛、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

新型磷結合劑—Ferric Citrate

盧志嘉

腎臟為體內磷離子主要的排泄器官，當腎臟功能受損時會造成高血磷，慢性腎臟病人高血磷發生率高達70%，為常見的併發症，當血磷值越高，死亡率亦隨之增加。長期高血磷常會伴隨低血鈣及活性維生素D3 (calcitriol)的不足，甚至誘發次發性副甲狀腺機能亢進，可能導致腎性骨病變及心血管併發症，主要治療方式包括低磷飲食、透析與服用磷結合劑來改善高血磷。目前常用磷結合劑主要分為含鈣及新一代未含鈣兩大類，含鈣的磷結合劑如calcium carbonate (Top-cal[®])與calcium acetate (Calowlin[®])，新一代未含鈣的磷結合劑如lanthanum carbonate (Fosrenol[®])、sevelamer carbonate (Renvela[®])及ferric citrate (Nephoxil[®])，比較如附表。Ferric citrate為目前國內第一個含鐵的磷結合劑，被核准用於治療成人接受血液透析之高血磷，於腸胃道會解離為三價鐵(Fe³⁺)與檸檬酸(citrate)，其中三價鐵可與食物中的磷結合，形成磷酸鐵沈澱物後由糞便排出，達到降血磷作用。

Ferric citrate因要結合食物中的磷，故應每日三次隨餐或餐後立即服用。每顆膠囊含ferric citrate 500 mg，建議起始劑量為每日4 g，每日最高劑量為6 g，治療期間應根據血磷值適度調整劑量，每次調整以每日1 g增減且需間隔至少一週。目前並無藥物動力學相關研究，由於每顆相當於含有三價鐵105 mg，部份未與磷結合的鐵離子，長期服用下會被吸收，使血清中鐵含量上升，當ferritin > 800 ng/ml或transferrin saturation (TSAT) > 50%時，應評估患者整體狀況而謹慎使用；但鐵代謝異常或鐵過多症狀者，如血色素沈著症患者則不應使用此藥。

Ferric citrate因含有鐵離子，與下列藥品併用可能降低其吸收，如bisphosphonates、levothyroxine、levodopa、methyldopa與fluoroquinolone、tetracycline類抗生素，故建議與本藥應間

隔2小時服用。此外，本藥因含有citrate，可能促進鋁離子吸收而導致鋁中毒，故應避免與含鋁藥物(例如Gowell[®]、Strocain[®]等)同時服用。本藥常見副作用為輕至中度腸胃道不適，其中以黑便發生率最高，其次如便秘、腹脹、腹瀉及腹痛等，由於黑便會使正在發生之消化道出血之判斷困難度增加，對於曾有消化道出血病史者服用此藥時需特別留意。

根據一項針對國內183位、18歲以上、正在接受血液透析治療且具高血磷(血磷> 5.5 mg/dL)病人的多醫學中心、雙盲第三期臨床試驗，以1:2:2隨機分派為安慰劑組、每日服用ferric citrate 4 g及6 g共3組，治療期間為8週，主要試驗目標為評估血磷值，在服藥1週後，血磷值分別為7.53 ± 1.6、5.58 ± 1.72及4.94 ± 1.54 mg/dL，結果顯示用藥組之血磷值明顯下降；用藥8週後，接受ferric citrate 4 g及6 g用藥組之血磷值平均降幅分別為1.6與2.27 mg/dL，皆可有效降低血磷值(p<0.001)。此外，ferritin值於第0週及第8週之平均值，於安慰劑組分別為393.5、402.4 ng/mL，ferric citrate 4 g組分別為354.6、436 ng/mL，ferric citrate 6 g組分別為351.2、427.5 ng/mL；TAST值於第0週及第8週之平均值，於安慰劑組分別為30.2、25.6%，ferric citrate 4 g組分別為27.2、31.7%，ferric citrate 6 g組分別為26.7、31.9%，結果顯示用藥組的ferritin與TSAT皆有增加的趨勢。此外，根據一項國外針對441位正在接受透析治療且具高血磷病人的開放性第三期臨床試驗，以2:1隨機分派為服用ferric citrate組與安慰劑組，治療52週，結果顯示用藥組所需補充鐵劑的量較少(12.95 mg/wk vs. 26.88 mg/wk; p<0.001)，亦可減少紅血球生成刺激素(erythropoietin-stimulating agent, ESA)用量(5306 units/wk vs. 6951 units/wk, p=0.04)。

Ferric citrate為不含鈣，以三價鐵為主的磷

結合藥物，臨床證實可穩定控制血磷，不會增加血鈣濃度，並且能改善慢性腎衰竭常見的貧血症狀，但本藥目前尚未獲健保給付，需自費使用，每顆費用約52元。目前含鈣的磷結合劑仍是治療高血磷的首選用藥，但對於治療成效不佳、併有高血鈣或嚴重血管鈣化病人而言，則可考慮不含鈣的磷結合劑，其中ferric citrate為新型含鐵之磷結劑，相較於lanthanum、sevelamer

er能減少紅血球生成刺激素之使用量，提供高血磷合併貧血之透析病人另一項用藥選擇。

參考資料：

1. Lee CT, Wu IW, Chiang SS, et al. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Nephrol* 2015;28:105-13.
2. Cada DJ, Cong J, Baker DE. Ferric citrate. *Hosp Pharm* 2015;50:139-51.

表、本院磷結合劑比較

學名	Cal. acetate	Cal. carbonate	Lanthanum	Sevelamer	Ferric citrate
英文商品名	Calowlin®	Top-cal®	Fosrenol®	Renvela®	Nephoxil®
中文商品名	鈣絡磷	佳鈣	福斯利諾	磷減樂	拿百磷
藥理分類	含鈣磷結合劑	含鈣磷結合劑	不含鈣磷結合劑	不含鈣磷結合劑	含鐵、不含鈣磷結合劑
規格含量	Tab, 667 mg	Tab, 500 mg	Tab, 750 mg	Susp, 0.8 g	Cap, 500 mg
健保價	1.82元	N/A	N/A	N/A	N/A
自費價	2元	1元	115元	34.73元	52.1元
每日費用	約11-22元	約≤4元	約115-460元	約104-208元	約417-625元
用法用量	隨餐口服 2-4# tidcc	隨餐口服 ≤2000 mg/day	隨餐口服 750-3000 mg/day	隨餐口服 0.8-1.6 g tidcc	隨餐口服 4-6 g/day
FDA懷孕分級	C	N/A	C	C	B
主要副作用	噁心、嘔吐、腸胃不適、高血鈣	便秘、高血鈣、鹼中毒、milk-alkali syndrome	噁心、嘔吐、消化不良、腹痛、便秘、腹瀉	嘔吐、噁心、腹瀉、消化不良、腹痛、脹氣、便秘	黑便、便秘、腹脹、腹瀉、腹痛
優點	價格便宜、健保給付	價格便宜、味道佳	不含鈣	不含鈣、腸胃道不吸收、降低低密度膽固醇	不含鈣、減少紅血球生成刺激素與鐵劑之使用
缺點	味道不佳、高血鈣、組織或心血管鈣化	高血鈣、組織或心血管鈣化	價格昂貴、仍有微量鏽會吸收至體內	價格昂貴、影響脂溶性維生素吸收	價格昂貴、黑便

藥品評估

Drug Evaluation

非類固醇抗發炎藥之心血管風險評估

王怡晴

2015年7月9日美國FDA 加強警示非類固醇抗發炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 可能增加心臟病發作或中風之風險 (aspirin除外)。NSAIDs主要用於抗發炎、解熱及鎮痛。體內的發炎反應會增加血管通透性及白血球聚集，促使如前列腺素 (prostaglandin, PG) 等激素釋放，引起一連串的化學反應。前列腺素在發炎反應中佔有非常重要的角色，從arachidonic acid 經由cyclo-oxygenase (COX) 作用所

產生。COX有2種異構體：COX-1為生理所需要的酶，負責保護胃壁不受胃酸侵蝕等功能；而COX-2為病理性，發炎反應時才被誘導出來。NSAIDs為非選擇性抑制COX，其抑制COX-2時可減少發炎、減輕疼痛而被廣泛應用，卻因COX-1也被抑制，使胃壁少了前列腺素保護而造成胃黏膜之損傷。選擇性COX-2抑制劑則較少胃腸道副作用。經由COX-2作用的產物，如PGE₂及PGI₂ (prostacyclin) 在不同的生理和病生理過程

中扮演重要角色，包括腎血流動力學和血壓控制、內皮血栓抗性、疼痛、發炎和結腸直腸腫瘤生成。PGI₂是強效血小板聚集抑制劑及血管擴張劑，抑制COX-2會減少血管內皮產生PGI₂，影響腎血流、血壓或減少抗血栓作用，可能增加心血管風險。

回顧NSAIDs與心血管疾病之相關性，可回溯至2004年9月rofecoxib (Vioxx[®]，偉克適) 主動下市，主要是根據一項隨機分派對照試驗APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx)，發現接受每日rofecoxib 25 mg 治療長達18個月後約增加2倍栓塞性心血管事件風險，如心肌梗塞與中風等 (relative risk 1.92, 95% CI 1.19-3.11; $p=0.008$)。另一項臨床試驗APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) 探討選擇性COX-2抑制劑之心血管死亡風險，追蹤2.8-3.1年，與安慰劑相比celecoxib 200 mg每日二次之風險比 (hazard ratio) 為2.3 (95%CI 0.9-5.5)，celecoxib 400 mg每日二次風險比為3.4 (95% CI 1.4-7.8)。2005年4月美國FDA針對celecoxib發佈警訊，警告長期使用celecoxib與嚴重心血管事件風險增加有關，同時FDA要求所有NSAIDs仿單需加註「可能提高心血管疾病風險」之警語，另剛做完冠狀動脈繞道手術 (coronary artery bypass, CABG) 則列為使用禁忌。除了選擇性COX-2抑制劑會造成心血管副作用，非選擇性NSAIDs也同樣有心血管方面不良反應。2013年Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration發表的統合分析研究，討論NSAIDs對血管及胃腸道的影響，總共收納280個NSAIDs與安慰劑比較的臨床試驗 (共124,513位受試者) 與474個單一NSAID與其他NSAID比較的試驗 (共229,296位受試者)，結果顯示和安慰劑相比，選擇性COX-2抑制劑 (如celecoxib、rofecoxib、etoricoxib、lumiracoxib等) 會增加重大心血管事件風險，如非致死性心肌梗塞、非致死性中風或心血管導致的死亡 (RR 1.37, 95%CI 1.14-1.66; $p=0.0009$)；diclofenac也會增加重大心血管事件風險 (RR 1.41, 95%CI 1.12-1.78; $p=0.0036$)，其中主要是因冠狀動脈事件增加；而ibuprofen只顯著增加冠狀動脈事件風險 (RR 2.22, 95%CI 1.10-4.48; $p=0.0253$)。Naproxen則未顯著增加重大心血管事件。每1000

名患者使用選擇性COX-2抑制劑或diclofenac一年，會有三人以上遭遇重大心血管事件，其中一人可能致命。所有的NSAIDs皆顯著增加約2倍心衰竭風險 (COX-2抑制劑 RR=2.28, diclofenac RR=1.85, ibuprofen RR=2.49, naproxen RR=1.87) 及胃腸道併發症風險 (COX-2抑制劑 RR=1.81, diclofenac RR=1.89, ibuprofen RR=3.97, naproxen RR=4.22)。由此可知高劑量diclofenac和ibuprofen的心血管風險與COX-2抑制劑相當，而高劑量naproxen與其他NSAIDs相比具有較小的心血管風險。

2015年美國FDA再度針對aspirin以外之NSAIDs加強警示，要求aspirin以外NSAIDs應於仿單中更新下列訊息：心臟病發作或中風風險，在使用該類藥品的第一週即可能發生，且風險隨用藥時間增加；使用劑量越高，風險越高；現有資料仍無法證實是否所有成份風險高低均相同；不論是否有心臟疾病或相關危險因子，用藥都可能增加其風險；有心臟疾病或相關危險因子者，風險較無危險因子者高；初次心臟病發作後曾使用該類藥品者，發病第一年內的死亡率較未使用者高；使用該類藥品，可能增加心衰竭風險。

NSAIDs為常用之消炎止痛、解熱劑，其引起的腸胃不適、胃潰瘍及影響腎功能等副作用較被大家熟悉且注意，心血管方面的不良反應較容易被忽略。故醫療人員於處方所有NSAIDs時，應權衡利弊得失，用藥後應監測腎毒性、胃潰瘍等可能副作用，亦需提醒病人留意心臟病或中風的症狀，若出現胸痛、呼吸急促或困難、突發的單側或部分身體無力或麻木及口齒不清，應立即就醫。

參考資料：

1. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Retrieved November, 2015, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm451800.htm>.
2. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.



預防用藥疏失

Medication Error Alert

AFINITor[®]
(Everolimus)
(標靶治療藥品)

Giotrif[®]
(AFaTINib)
(標靶治療藥品)

魏芷筠

案例：41歲乳癌合併骨轉移及肺轉移病人，入院進行治療，醫師處方afatinib (Giotrif[®]，妥復克，40 mg/tab) 1# qd，經藥師聯繫確認後更改為癌伏妥 Afinitor[®](everolimus，5 mg/tab) 2# qd。根據美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會(National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP)用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：Afatinib是一種具選擇性、不可逆的ErbB類受體阻斷劑。由ErbB類受體成員EGFR (epidermal growth factor receptor)、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 及ErbB4所形成的所有同型二聚體及異型二聚體會與afatinib形成共價鍵結，進而不可逆地阻斷這些二聚體的訊號傳遞；臨床上用於EGFR tyrosine kinase突變之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病人之

第一線治療，一般建議劑量為每日口服40 mg，健保價1438元，最佳服藥時間為餐前至少1小時或餐後至少2小時，常見不良反應為腹瀉、皮疹、口腔炎、甲溝炎等。Everolimus是mTOR抑制劑，藉由抑制mTOR而抑制細胞生長及細胞合成蛋白質，進一步抑制癌細胞生長，或促使癌細胞凋亡；臨床上用於 (1) 合併exemestane 用於曾使用letrozole或anastrozole 復發或惡化之荷爾蒙接受體陽性、HER2受體陰性的停經後晚期乳癌病人；(2) 進展性、無法切除或轉移性分化良好或中度分化之胰臟神經內分泌腫瘤之成人；(3) Sunitinib或sorafenib 治療無效後之晚期腎細胞癌病人。建議劑量為每日口服10 mg，健保價1807元，建議每日固定時間服用；常見不良反應為高血脂症、口腔炎、貧血等。商品名Afinitor[®]與學名afatinib字型相似，但兩藥品主成份與臨床用途完全不同，藥師審核處方時應確認處方藥品是否與適應症相符，以避免類似疏失案件發生。

用藥新警訊

Medication Watch

2017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
3/15	美國FDA發佈警訊，無膽囊之患者若使用Viberzi [®] (eluxadoline)可能增加發生嚴重胰臟炎之風險，因此不可用於無膽囊之患者。	Eluxadoline作用於opioid receptor，為 mu opioid receptor agonist、delta opioid receptor antagonist、kappa opioid receptor agonist，核准用於治療腹瀉型大腸激躁症，藉由減少腸道收縮作用減緩腹瀉。根據美國FDA不良反應通報系統(FAERS)資料顯示，2015/5至2017/2共有120例服用eluxadoline之患者發生胰臟炎，76例需住院治療，其中2例死亡；68例通報膽囊狀態的患者中有56例沒有膽囊；無膽囊且不喝酒之病人，可能於服用1-2個建議劑量就會發生胰臟炎症狀。FDA提醒醫療人員，不應處方eluxadoline予下列病人，包括 (1) 沒有膽囊的患者、(2) 有膽囊堵塞或Oddi括約肌問題者、(3) 有胰臟炎或其他胰臟問題者、(3) 嚴重肝疾患病史者、(4) 慢性或嚴重便秘者、(5) 腸阻塞者、(6) 酗酒，酒精成癮，或每天喝三種以上酒精飲料者。同時提醒服用eluxadoline之病人，若出現胰臟炎症狀應立即停藥並緊急就醫。相關症狀包括新發生或惡化的胃痛或腹痛，由胃部或右上腹轉移到背部或肩部的疼痛，並可能伴隨噁心、嘔吐。針對此安全問題，目前FDA與Viberzi [®] 製造商Allergan正合作進一步了解中。經查Viberzi [®] (eluxadoline)並未取得衛福部之許可證。