



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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年12月
第27卷第12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

國內郵資已付
北投郵局證
許可
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

Sacubitril/Valsartan Sodium 心衰竭治療新藥

趙凡琇

心衰竭是具高失能性及高死亡率的慢性病，根據一項包含台灣的東亞研究顯示，心衰竭盛行率約為1.3-6.7%，且與年齡呈正比，疾病相關死亡率約為2-9%。近20年來臨床已證實，於左心室射出分率降低型之心衰竭病人併用ACEIs (angiotensin-converting enzyme inhibitors)、ARBs (angiotensin II receptor blockers)、 β -blockers (β -adrenergic receptor blockers) 及MARs (mineralocorticoid/aldosterone receptor blockers) 等藥品可降低發病率與死亡率，但出院30天內再住院率仍高達25%。心衰竭病人於北美地區之醫療花費每年支出高達400億美金、英國則為7.2億英鎊，造成醫療照護龐大負擔。因此新藥研發遂以降低住院率及延長存活率為首要目標。

排鈉利尿肽 (natriuretic peptides, NPs) 負責調控體內鈉鹽及水分平衡，分為心房排鈉利尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)、腦排鈉利尿肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 及C型排鈉利尿肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP與BNP藉促進排鈉利尿、抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、增加血管擴張以維護心血管功能；CNP對排鈉及利尿的效果有限。腦啡肽酶 (neprilysin) 是一種天然內生性肽酶，負責代謝前述三種排鈉利尿肽，對ANP及CNP尤具高結合力，另可分解endothelin-1、angiotensin II和血管舒張素如bradykinin、substance P。研發初衷希望藉由投予neprilysin抑制劑達到強化體內排鈉利尿肽

的作用，但因neprilysin受抑制後會導致angiotensin II血中濃度增加而產生血管收縮的反效果，故neprilysin抑制劑不宜單獨使用。

第一個血管收縮素受體腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 複方新藥Entresto[®] (健安心) 在2015年7月經美國FDA核准上市，同年9月亦通過歐洲藥品管理局核准。Entresto[®]為sacubitril/valsartan鈉鹽複合物 (supramolecular sodium salt complex以1:1分子比例組合而成)，其中sacubitril為neprilysin抑制劑之前驅物，可有效降低因心衰竭惡化之住院率及死亡率。2016年美國心臟醫學會更新心衰竭治療準則，建議慢性心衰竭[紐約心臟學會 (NYHA)第II-III級]且心室射出分率降低的病人，經ACEI或ARB治療後可轉換至ARNI以減少心血管死亡和心衰竭住院風險 (建議強度第一級，證據等級B-R級)。衛福部亦於2016年12月核准Entresto[®] 50 mg/錠、100 mg/錠、200 mg/錠等規格上市，本院已常備進用200 mg/錠之品項。

2014年McMurray等人發表之Paradigm-HF試驗，收錄NYHA第II-IV級、EF \leq 35%、BNP \geq 150 pg/ml 或 NT-proBNP (N-terminal pro-BNP) \geq 600 pg/ml、近12個月內曾因心衰竭而住院且BNP \geq 100 pg/ml 或 NT-proBNP \geq 400 pg/ml之慢性心衰竭患者，病人須穩定服用一種 β -blocker及與enalapril 10 mg qd等量之ACEI或ARB達4週以上，進行ARNI跟enalapril對此類病人的存活率比較。試驗初期所有受試者以單盲方式轉成enala-

pril 10 mg bid達2週後，再改以sacubitril/valsartan 100 mg bid治療1-2週，最後增加至200 mg bid再治療2-4週；雙盲研究期間以1:1比例隨機分派至sacubitril/valsartan (n=4187位) 及enalapril (n=4212位) 兩組，轉換藥品前，病人皆須配合短暫停藥一天以降低血管水腫的發生率。本試驗自2009年12月8日起進行，因臨床療效及安全性評估提前達到預定成效而提早於2012年11月23日終止，病人平均追蹤至27個月。主要療效指標為因心血管疾病而死亡或心衰竭而入院之比例，sacubitril/valsartan組顯著優於enalapril組 [914例 (21.8%) vs. 1117例 (26.5%)]，風險比值為0.8 (95% CI 0.73-0.87, $p<0.001$)，因心血管疾病而死亡之人數各為558例 (13.3%)與693例 (16.5%)，風險比值為0.8 (95% CI 0.71-0.89, $p<0.001$)，因心衰竭而入院之人數各為537例 (12.8%)與658例 (15.6%)，風險比值為0.79 (95% CI 0.71-0.89, $p<0.001$)。兩組總死亡人數各為711例 (17%) 與835例 (19.8%)，風險比值為0.84 (95% CI 0.76-0.93, $p<0.001$)。另以KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) 量表 (0-100分) 比較自試驗初期至治療達第8個月之評分，若得分愈高則判別其心衰竭症狀較低且活動力較佳，結果顯示sacubitril/valsartan組降低2.99分、enalapril組降低4.63分，兩組分數差為 1.64分 (95% CI 0.63-2.65, $p=0.001$)，代表sacubitril/valsartan組治療後之整體生活品質較佳，且統計學上具顯著差異。整體安全性報告顯示sacubitril/valsartan組較少發生因不良反應而停藥之事件 (10.7% vs. 12.3%, $p=0.03$)，亦較不易發生腎損傷 (0.7% vs. 1.4%, $p=0.002$)。

Sacubitril/valsartan鈉鹽複合物具高度親水性，口服進入體內後可分解成sacubitril及valsartan。Sacubitril的生體可用率 $\geq 60\%$ ，經酯酶切斷乙酸乙酯後形成活性代謝物LBQ657而抑制neprilysin，52-68%的LBQ657經尿液排除；Entresto[®]中valsartan之生體可用率高於單分子valsartan之生體可用率 (25%)，故兩者劑量並不相等，Entresto[®]三種規格中各含valsartan 26 mg、51 mg、103 mg相當於單分子valsartan 40 mg、80 mg、160 mg。Entresto[®]中valsartan約有20%經肝臟CYP2C9代謝後形成不具活性代謝物，約86%經糞便排除。LBQ657半衰期約為11.5小時、valsartan半衰期約為9.9小時。一般建議起始劑量為100 mg bid；經低劑量ACEIs或ARBs治

療慢性心衰竭且耐受者，建議起始劑量為50 mg bid；若病人耐受良好，每2-4週可增倍劑量至最高200 mg bid。重度腎功能不全 (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) 與中度肝功能不全 (Child-Pugh class B) 者，建議起始劑量為50 mg bid，輕至中度腎功能不全及輕度肝功能不全者不需調整起始劑量，前述情形均可依病人耐受狀況，每2-4週加倍劑量達200 mg bid之維持劑量，重度肝功能不全者則不建議使用此藥。副作用包括低血壓、高血鉀、肌酸酐升高、咳嗽、貧血、血管水腫等。因妊娠第二、三期婦女使用作用於RAAS的藥品會降低胎兒腎功能及增加胎兒死亡率之風險，故孕婦應改用其他藥品，並立即停藥。臨床試驗顯示ACEI合併neprilysin抑制劑與enalapril對慢性心衰竭病人的療效雖相似，但血管水腫發生率較單獨投與enalapril顯著增加，原因為neprilysin抑制劑同時抑制代謝bradykinin的輔酶amiopeptidase P，導致血中bradykinin上升而增加血管水腫的機率，可能發生致命之上呼吸道血管水腫。值得注意的是，即使以ARB替換ACEI與neprilysin抑制劑的組合，仍無法避免血管水腫，僅能降低其發生率。因此本藥與ACEI絕對不可併用，且若欲改變治療時，須停用原本治療中的ACEI至少達36個小時，待藥品自體內排除後才可開始轉換。

Entresto[®]的上市對於左心室射出分率不足的慢性心衰竭病人帶來一線曙光。仿單之適應症載明用於治療慢性心臟衰竭 (NYHA 第II-IV級) 且心室射出分率降低之病人。健保署於2017年3月1日通過sacubitril/valsartan的給付，不論規格含量，每錠健保價為76元，每日藥費為152元，惟限制須符合(1)NYHA第II-III級之慢性心衰竭患者。左心室收縮功能不全，左心室射出分率(LVEF) $\leq 35\%$ 。(2)經ACEI或ARB，及合併 β -blockers穩定劑量治療達4週以上，仍有症狀者。(3)每日最多使用2粒。期待未來能有更多臨床研究證實sacubitril/valsartan在心衰竭的療效，逐步放寬健保給付，以嘉惠更多病人。

參考資料：

1. McCormack PL. Sacubitril/Valsartan: A review in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Drugs* 2016;76:387-96.
2. Ansara AJ, Kolanczyk DM, Koehler JM. Neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:119-27.

藥品諮詢

Question & Answer

巨環類抗生素用於瀰漫性泛細支氣管炎

樊蓉

問：我因瀰漫性泛細支氣管炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) 及肺部感染入院治療，出院帶藥 azithromycin tab 250 mg 1# qd，若無感染症狀是否可以停藥？

答：DPB為一種較少見的疾病。好發於日本人並少有東亞以外的案例，男性比例稍高，男女比約2.1比1.4，大部份病人為非吸菸者。確切發病原因不明，推測與基因、環境因素及潛在的全身性疾病相關。DPB的症狀常出現在40歲左右並逐漸惡化。其臨床表現為慢性鼻竇炎、咳嗽伴有大量膿痰、呼吸困難費力、有喘鳴聲，如果病情加重可能導致體重下降。肺部理學檢查會聽到粗濕囉音 (coarse crackles)，如未及時治療，痰液量每天可能超過 50 ml。痰液培養結果 *Haemophilus influenzae* 和 *P. aeruginosa* 分別佔44%和22%，少數會培養出 *Streptococcus pneumoniae* 和 *Moraxella catarrhalis*，然而罹病4年後痰液培養出 *P. aeruginosa* 的機率可能增加至 60%。肺功能檢測顯示顯著的氣流限制，初期階段 FEV1/FVC (forced expiratory volume in one second/forced vital capacity) 會小於70%，進一步導致肺活量 (vital capacity) 降低及殘氣容積 (residual volume) 提高，肺瀰散量檢查 (diffusing capacity) 在疾病初期可能不受影響，但隨著疾病進展可能有下降情形。動脈血氧檢查可以觀察到低血氧症，疾病後期更有高碳酸血症、肺動脈高壓，甚至出現肺心症 (cor pulmonale)。

DPB發病特徵為細支氣管聚集大量的 lymphocyte 和 macrophage。病人的肺活組織檢查樣本常觀察到支氣管相關的淋巴組織增生，表面 immunoglobulin M 呈陽性的 B 淋巴球分佈在濾泡區 (follicular area)，CD4+ 的 T 淋巴球分佈在濾泡旁區 (parafollicular area)，進一步研究指出 CD8+/CD11b 細胞毒性 T 細胞被活化。另一特徵為支氣管液裡的中性粒細胞數量、彈性蛋白酶活性及趨化因子如 interleukin-8 和 leukotriene B4 等活性顯著提升。DPB 病患週邊血液及支氣管液的中性粒黏附表面分子 macrophage-1 及血清中可溶性黏附分子、selectin 家族和免疫球蛋白超家族 (immu-

noglobulin superfamily) 數量皆顯著提升。此外，DPB 病患的支氣管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 亦觀察到 human beta-defensin-1 和 2 增量，且血清中 human beta-defensin-2 增加。

1984 年，Kudoh 等人首先發表低劑量、長期使用 erythromycin 可有效治療 DPB。目前治療建議給予巨環類抗生素，除了抗菌亦有抗發炎及免疫調節作用，以及損毀 *P. aeruginosa* 生物膜合成及抑制鞭毛運動達到治療 DPB 效果。其抗發炎機轉包含放大 superoxide dismutase 活性而減少 neutrophil superoxide 產生、降低 BALF 嗜中性白血球相關的彈性蛋白分解活性 (elastolytic activity)、降低醣結合物的分泌來減少黏膜分泌物、藉由肺泡巨噬細胞刺激吞噬作用、加速淋巴球凋零、降低全身循環的 T 淋巴球、MMP (matrix metalloproteinase)-2 和 MMP-9 的表現。巨環類抗生素，特別是 azithromycin 和 clarithromycin 在肺泡巨噬細胞內的濃度通常是血清濃度的 400 至 800 倍，即使是低濃度依然可以達到殺菌及抗發炎的作用。Erythromycin 作為治療 DPB 首選藥品因其有較多臨床使用經驗及價格便宜，多數病人給予一天 400 到 600 mg 時達治療效果。如服用 erythromycin 出現腹瀉、腸胃不適及肝毒性等副作用無法耐受或治療數週後症狀沒有改善時，建議改換其他巨環類抗生素，如 clarithromycin 口服一天 200-400 mg、roxithromycin 口服一天 150-300 mg 或 azithromycin 皆有治療效果。Li 等人於 2011 年發表一研究收錄 51 名 DPB 病患。前 1-2 週靜脈注射給予 azithromycin 500 mg/day，之後以相同劑量改口服治療持續 3 個月，最後改為一週 3 次持續治療 6-12 個月。結果顯示臨床治癒率達 27.5%，而臨床症狀改善達 70.6%，五年存活率為 94.1%。另一回顧性研究顯示，29 名 DPB 病患靜脈注射或口服給予 azithromycin 500 mg/day 治療 6-17 個月後，呼吸困難、肺功能及高解析度電腦斷層呈現的小結節陰影、週邊支氣管擴張、氣管壁增厚及樹枝發芽狀形態等皆有改善。

目前 DPB 尚未有標準治療療程，但多數案例顯示巨環類抗生素治療最少需要 6 個月，通常會持續 2 年直到臨床症狀、肺部影像學及肺功能改善或穩定為止；然而若為嚴重支氣管擴張的病人則需要繼續治療。當停止巨環類抗生素治療時，病患須持續監測是否有呼吸困難及咳嗽有痰的情形，

如症狀產生則須藉由痰液培養及胸部X光來評估是否為DPB復發或併發支氣管擴張及鼻竇炎等，決定是否重新使用巨環類抗生素。因此建議病人，持續服用azithromycin並按時回診追蹤，直到肺功能及斷層掃描結果顯示病情穩定控制後再停藥。

參考資料：

1. Li H, Zhou Y, Fan F, et al. Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. Intern Med 2011;50:1663-9.
2. Hui D, Yan F, Chen RH. The effects of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: a retrospective study of 29 cases. J Thorac Dis 2013;5:613-7.

用藥新警訊

Medication Watch

2017年10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
10/03	美國FDA於2017/8/14接獲一例眼內注射triamcinolone、moxifloxacin、vancomycin (TMV) 混合製劑後造成雙眼出血性阻塞視網膜血管炎(hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV)之不良反應通報。	美國FDA接獲不良反應通報，一病患於雙眼白內障術後接受眼內注射triamcinolone、moxifloxacin、vancomycin (TMV) 混合製劑，兩眼白內障手術間隔2週，雙眼皆發生出血性阻塞視網膜血管炎(hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV)。該TMV混合製劑由位於New Jersey之Imprimis Pharmaceuticals調製。HORV為罕見但可能導致失明之術後併發症，過去曾有數十名病人於白內障術後眼內注射vancomycin後發生HORV。許多眼科醫生於白內障手術時給予眼內注射vancomycin以預防術後眼內炎，然FDA表示目前未有任何適當之控制試驗證實其療效及安全性，亦未核准任何vancomycin製劑用於眼內注射。目前眼內注射vancomycin被認為和HORV相關，症狀可能延遲至術後3週才發生，包括突發性無痛性視力減損、眼內發炎、視網膜內出血、視網膜炎、視網膜血管阻塞、視網膜缺血，若雙眼均給予vancomycin，發生HORV可能導致雙眼失明。回溯分析2013/11-2015/12共922名病人(1541隻眼睛)於白內障手術時給予玻璃體內注射TMV混合製劑之病歷紀錄，並未發現發生HORV之個案。然而無對照組之病歷回顧對於鑑別罕見不良事件的能力是受限的，且無法外推於廣大的白內障手術族群，因此FDA提醒醫療人員，眼內注射vancomycin或含vancomycin之複方注射劑可能導致HORV之發生，且不建議白內障手術時給予眼內注射vancomycin以預防術後眼內炎。
10/06	因運送及配送過程產品暴露於低溫下，Baxter International主動回收一批配送之INTRALIPID 20% IV Fat Emulsion, 100 mL (批號：10LE9597)。該批貨品於2017/8/11至2017/8/31間於美國境內配送，該批號其餘藥品非當次裝運者則非屬回收品項。	該配送溫度低於產品標示可接受之貯存溫度範圍。脂肪乳劑受到冷凍時，乳滴體積會變大，形成聚集體，輸注時可能阻塞肺循環，導致嚴重不良反應，甚至可能危及生命。如果INTRALIPID 20%IV脂肪乳劑意外凍結，不應再使用。截至目前為止，Baxter並未收到任何相關不良反應通報。