



# 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

107年1月  
第28卷第1期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、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

## Levosimendan 具血管舒張效果之強心劑

翁如潔

心衰竭是指心臟功能或結構異常導致心輸出量下降或心內壓力 (intracardiac pressures) 上升，通常伴隨呼吸困難、水腫、頸靜脈壓升高等症狀。急性心衰竭則是指急性發作或症狀惡化的心衰竭，送醫後除了鑑別且排除誘發因子如急性冠心症、感染、服用NSAID等，藥品治療則須根據有無鬱血 (congestion)、有無灌流不足 (hypoperfusion) 的臨床表現選擇利尿劑、血管舒張劑、強心劑或升壓劑等來緩解症狀。

若病人血容量低下且灌流不足，或水腫但週邊灌流仍不足時，可考慮短期使用強心劑來增加心輸出量、提升血壓、改善週邊灌流及維持重要器官血流量。本院強心劑品項分為：adrenergic agonist，如dobutamine (Butamine<sup>®</sup>)、dopamine (Dopamin<sup>®</sup>)、Gipamine<sup>®</sup>、epinephrine (Epinephrine<sup>®</sup>)、norepinephrine (Norepinephrine<sup>®</sup>)；phosphodiesterase-3 enzyme inhibitor 如 milrinone (Primacor<sup>®</sup>)；及 cardiac troponin C calcium sensitizer 如 levosimendan (Simdax<sup>®</sup>，心得適，12.5 mg/5 ml/vial)。

Levosimendan可提高心肌收縮蛋白troponin C與鈣離子結合之敏感度而增加心臟收縮，與其他強心劑增加細胞內cAMP或鈣離子濃度的機轉不同，因此較不增加心肌耗氧量且可降低心律不整風險。此外，levosimendan藉由打開血管平滑肌上的ATP敏感型鉀離子通道使血管舒張，有保護心肌細胞之功用，故取其具強心劑 (inotrope) 及血管舒張劑 (vasodilator) 之特性，將其稱為inodilator。

根據系統性回顧文獻，急性心衰竭病人選用levosimendan之死亡率較dobutamine低，雖未達統

計學上差異，但與使用dobutamine相比，可有效縮短2.3天住院天數 ( $p < 0.05$ )。另有統合分析研究指出晚期心衰竭病人平均每2至4週定期施打一劑levosimendan，與常規照護之病人相比，可顯著降低死亡率 [risk ratio 0.47 (0.32-0.70)， $p = 0.0002$ ]。除了用於心衰竭，亦有文獻指出，低心輸出量的病人接受冠狀動脈繞道手術或心臟瓣膜置換手術前施打 levosimendan可有效提高病人術後之心跳輸出量、減少術後再次給予強心劑、提高病人脫離體外心肺循環 (cardiopulmonary bypass) 的成功率。綜合以上可知，levosimendan適用於急性或晚期心衰竭病人，有降低死亡率趨勢並可縮短住院時間，用於開心手術病人身上亦可有效改善其臨床症狀。值得注意的是，在REVIVE II 試驗中以事後檢定分析發現收縮壓小於100 mmHg或舒張壓小於60 mmHg是增加致死的風險因子。故收縮壓小於100 mmHg或舒張壓小於60 mmHg之病人不建議使用此藥。Ccr <30 ml/min、重度肝功能不全的病人亦不建議使用。

此藥為呈現亮黃至橘色之濃縮液，須冷藏，不可冷凍。使用前再稀釋，將12.5 mg/5 ml 之 levosimendan以500 ml 5%葡萄糖溶液稀釋成0.025 mg/ml輸注液，在室溫可保持安定24小時。給藥時，以週邊或中央靜脈點滴輸注，可給予速效劑量6-12 mcg/kg輸注超過10分鐘，接續以0.1 mcg/kg/min連續輸注，於24小時輸注完畢。若病人有低血壓、心跳過速則可調降輸注速率至0.05 mcg/kg/min，若療效不佳，在可耐受的情況可增加輸注速率至0.2 mcg/kg/min。

Levosimendan常見副作用為低血壓、心搏過速、心房顫動、低血鉀、血紅素降低、血容積比降低和頭痛。建議應監測血壓、心跳及尿量至輸注完畢後至少3天，輕至中度肝腎功能不全的病人則建議至少5天，或直到病人臨床表現穩定為止。輸注期間如發生低血壓應降低或停止輸注本藥，並給予必要的治療；若監測期間血壓持續下降，則需再延長5天監測期。有心房顫動、心律不整、冠狀動脈疾病、QT期間延長病史者屬心臟相關副作用發生之高風險族群，用藥期間除了監測血壓心跳，應採取連續心電圖監測。若有torsade de pointes病史者則不建議使用。Levosimendan可能造成低血鉀，給藥前應先監測並校正血鉀後始得輸注，治療期間亦須追蹤血鉀。此外，此藥亦可能造成血紅素和血容積比降低，對於貧血的病人亦須謹慎給藥。

本藥會被完全代謝，54%由尿液排泄，44%由糞便排泄。半衰期約1小時，然其活性代謝物OR-1855及OR-1896之半衰期可長達75-80小時，輸注完畢後藥效可持續7-9天。藥物動力學試驗顯示，台灣人對此藥的排除半衰期顯著長於高加索

人 ( $1.18 \pm 0.18$  hr vs.  $0.76 \pm 0.10$  hr)，清除率亦較差，故用藥監測需延長至給藥後。

此藥可與digoxin 0.25 mg/ml、furosemide 10 mg/ml、nitroglycerin 0.1 mg/ml在5%葡萄糖溶液經Y-site一起給藥，惟與isosorbide mononitrate併用會增加姿勢性低血壓症狀，臨床上須謹慎使用。

Levosimendan為自費藥品且價格昂貴，儲存、配製、安定性及輸注速率皆有明確的建議，其活性代謝物半衰期長，輸注完畢後建議至少持續監測3天。醫療人員應了解此藥的特性，方能給病人最適切的照護。

#### 參考資料：

1. Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:230-7.
2. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014;174:360-7.
3. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol* 2015;184:323-36.

#### 藥品新知

#### Drug Update

## Albumin-bound Paclitaxel 合併Gemcitabine用於轉移性胰臟癌

邱予芹

胰臟癌主要可分為外分泌腫瘤 (pancreatic exocrine tumor) 及神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor, NET)，外分泌腫瘤中的胰臟腺癌 (pancreatic adenocarcinoma) 是最常見的型態，約占胰臟癌的95%。胰臟癌是高度惡性疾病，存活率是所有癌症中最低的，絕大多數病人發現時已經是局部侵襲性疾病或已發生轉移進展至末期，一年死亡率高達73%以上，五年存活率小於6%，即使接受輔助治療後仍有高復發率。2016年胰臟癌已成為台灣癌症十大死因第八位，每年約有1,200人死於胰臟癌，發病後平均存活期僅有5.5個月。早期胰臟癌以手術及放射線治療為主，而轉移性胰臟癌因手術及放療效果不佳，故以化學治療為主，但預後不佳。目前治療的標準化療藥物是gem-

citabine，臨床結果顯示，gemcitabine能有效改善生活品質及稍微延長存活期。其他常用的化療藥品包括fluorouracil、capecitabine也可以改善治療反應但效果較差。而標靶藥物erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) 與gemcitabine合併使用或bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) 配合化療藥物，皆被證實可改善病人的存活期。

傳統的太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 因在胰臟癌的療效太差，過去並無治療角色。新發展的Abraxane<sup>®</sup>是由白蛋白 (albumin) 與paclitaxel所組成的奈米微粒，此技術為奈米微粒白蛋白結合 (nanoparticle albumin-bound, nab) 技術。由於紫杉醇類化合物難溶於水通常需要溶劑助溶，目前有兩種溶劑已被用於上市藥品，包括蓖麻油 (castor oil) 和 polysorbate 80，其中蓖麻油本身可能

導致過敏反應或神經毒性。Abraxane<sup>®</sup>藉nab技術以白蛋白做為疏水性藥品的載體，以可逆的非共價結合攜帶藥品，相較於以蓖麻油做為溶劑的紫杉醇，不僅毒性低且血漿曲線下濃度較高。雖然Abraxane<sup>®</sup>副作用低於傳統紫杉醇，但因療效不同無法以同劑量直接互換使用。Abraxane<sup>®</sup>於2005年1月在美國首先獲准用於過去接受過小紅莓類 (anthracycline) 治療，無臨床禁忌症之轉移性乳癌，或輔助化學治療6個月內復發的乳癌。2012年10月，美國FDA核准Abraxane<sup>®</sup>合併carboplatin用於不適合治癒性手術或放療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的第一線治療。

依據Von Hoff等人於2013年進行的第3期隨機開放試驗，納入861位未曾治療的轉移性胰臟癌病人，依1:1比例隨機分配接受Abraxane<sup>®</sup>和gemcitabine的合併療法或單用gemcitabine，併用組共431位，單用組為430位，28天為一個療程，劑量及療程如下：第1、8及第15天，注射Abraxane<sup>®</sup> 125 mg/m<sup>2</sup> 和 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>；或單獨注射 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>，治療持續到疾病惡化或發生不可接受的副作用。結果發現合併Abraxane<sup>®</sup>與gemcitabine比單用gemcitabine能顯著提高治療效果 (23% vs. 7%,  $p < 0.0001$ )，並顯著延長整體存活期 (8.5個月 vs. 6.7個月, HR=0.72,  $p = 0.000015$ ) 和無疾病存活期 (5.5個月 vs. 3.7個月, HR=0.69,

$p = 0.000024$ )。安全性方面，Abraxane<sup>®</sup>治療相關的不良事件包括嗜中性白血球低下、疲勞、週邊神經病變、骨髓毒性、敗血症、肺炎、血小板減少、關節痛、肌痛、胃腸道疾病和貧血等均有較高的發生率。因不良事件導致死亡的病人二組均約4%，敗血症和肺炎是Abraxane<sup>®</sup>併用組死亡的常見原因。

基於上述試驗結果，美國FDA於2013年9月6日核准Abraxane<sup>®</sup>用於轉移性胰臟癌第一線治療，臺灣衛福部也於2015年3月核准Abraxane<sup>®</sup>合併gemcitabine做為轉移性胰腺癌之第一線治療、用於以含anthracycline合併化療治療失敗之轉移乳癌、合併carboplatin用於不適合手術或放療的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的一線治療。另外NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 治療指引中，更將Abraxane<sup>®</sup>合併gemcitabine列為轉移性胰腺癌第一線治療之優先建議，但Abraxane<sup>®</sup>目前尚未納入健保給付，每一療程約四萬元。

#### 參考資料：

1. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
2. FDA approves Abraxane for late-stage pancreatic cancer. Retrieved Sept. 6, 2013, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm367442.htm>.

### 預防用藥疏失

#### Medication Error Alert

## Ferrous citrate sodium (鐵劑) vs. Ferric citrate (磷結合劑)

蕭振智

案例：73歲缺鐵性貧血女性，醫生欲開立鐵劑 ferrous citrate sodium (Foliromin FC<sup>®</sup>)，誤開立為 ferric citrate (Nephoxil<sup>®</sup>)，經藥師聯繫確認後更改處方為 ferrous citrate sodium (Foliromin FC<sup>®</sup>) 1 tab bid，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：Ferrous citrate sodium (Foliromin FC<sup>®</sup>) 主成份為非離子型鐵複合物，含有 sodium fer-

rous citrate 470.9 mg (相當於元素鐵50 mg)，此藥溶解度高、吸收率佳，可提供身體製造紅血球所需的鐵，用於治療缺鐵性貧血。成人劑量為每日100-200 mg元素鐵 (2-4錠)，分1-2次飯後服用，劑量可依年齡、症狀而增減。常見不良反應為服用期間糞便可能呈黑色、偶有噁心、嘔吐、食慾不振、胃痛、下痢、便秘、上腹部不適、胃灼熱、腹部膨脹感等。

Ferric citrate (Nephoxil<sup>®</sup>) 為含鐵的磷結合劑，每顆含有105 mg的三價鐵 (Fe<sup>3+</sup>) 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 (Fe<sup>3+</sup>) 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。Nephoxil<sup>®</sup>起始劑量建議為4 g/day，最高劑量為6 g/day，每日三次隨餐或餐後立即服用。治療期間應根據病人血磷增減劑量，每次調整以每日1 g (2顆) 增減且需間隔至少一週，直到血磷達到目標值。常見不良反應為服用期間糞便可能呈黑色、偶有腹痛、便秘、腹瀉、

腹脹等，Ferric citrate目前未獲健保給付，需自費使用。

Ferrous citrate sodium與ferric citrate字型相似，但兩藥臨床適應症迥異，藥品含量亦不相同，藥學部已修改藥檔限制腎臟專科醫師才能開立ferric citrate，醫師開立處方及藥師審核處方時應確認藥品與適應症是否相符，以避免此類疏失案件再次發生。

表、Ferrous citrate sodium 與 Ferric citrate 對照

學名	Ferrous citrate sodium	Ferric citrate
英文商品名	Foliromin FC <sup>®</sup>	Nephoxil <sup>®</sup>
中文商品名	服樂明	拿百磷
規格含量	Tab, 50 mg	Cap, 500 mg
用法	成人每日100-200 mg元素鐵 (2-4錠)，分1-2次飯後服用。劑量可依年齡、症狀而增減。	起始劑量：4 g/day，最高劑量：6 g/day。依病人血磷增減劑量。
臨床用途	治療缺鐵性貧血	治療成人接受血液透析之高血磷
藥價	2.24元/tab (健保)	60元/tab (自費)

## 用藥新警訊

### Medication Watch

# 2017年11月藥物安全警訊

王苾如、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
11/15	美國FDA發佈警訊，提醒febuxostat可能增加心臟疾病相關的死亡風險。	Febuxostat為降尿酸藥品，上市前臨床試驗結果顯示febuxostat與allopurinol相較有較高之心臟疾病相關死亡風險，2009上市時已於仿單警語標示相關風險，包括：心臟病發、中風、心臟疾病相關之死亡；為評估此一風險，美國FDA要求Takeda Pharmaceuticals進行上市後安全性研究。該研究近期剛結束，納入超過6000名使用febuxostat或allopurinol之痛風病人，主要試驗終點為心血管死亡、非致死性心臟病發、非致死性中風、心臟供血不足需緊急手術之合併終點。初步結果顯示，整體而言febuxostat與allopurinol之心血管風險並無顯著差異；但若獨立分析個別終點，則發現使用febuxostat顯著增加心血管死亡與總死亡風險。FDA表示將於收到正式最終報告後進行全面性審查，並更新後續最新資訊。FDA提醒醫師，處方febuxostat前應考量相關安全資訊。本院現有品項為Feburic <sup>®</sup> FC tab 80 mg。
11/6	因無法確保品質，Ridge Properties DBA Pain Relief Naturally主動全國性回收所有效期內之Naturally HL Bedsore Relief Cream、Extra Strength PreTAT by TAT Balm Carbomer Free Gel、Extra Strength Naturally HL Hemorrhoid Numbing with Lidocaine。	本次回收肇因於FDA稽查時發現該藥廠嚴重違反GMP規範，因而進行回收。目前Extra Strength PreTAT by TAT Balm Carbomer Free Gel已接獲效價不足之通報。相關產品經由網路販售，民眾可透過amazon.com、ebay.com、naturallyhl.com、tatbalm.net等通路購買。經查國內無此品項。