



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

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2月
第28卷第2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

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Idarucizumab

新型口服抗凝血劑Dabigatran解毒劑

胡藜方

近年來陸續上市之新型口服抗凝血劑如直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor, DTI) 之dabigatran (Pradaxa[®])，或是凝血因子Xa抑制劑 (factor Xa inhibitor) 之rivaroxaban (Xarelto[®])、apixaban (Eliquis[®])、edoxaban (Lixiana[®]) 及研發中的betrixaban等藥品，雖具有固定劑量、不需定時抽血監測療效等優點，但因其不若傳統抗凝血劑warfarin具有解毒劑vitamin K可逆轉抗凝血作用，當使用新型口服抗凝血劑之病人發生嚴重出血時，只能停藥靜待身體代謝排除或給予輸血等支持療法，使其臨床應用受到侷限。

Idarucizumab (Praxbind[®]，達栓普，2.5 g/50 ml/vial) 於2015年10月經美國FDA核准上市，是第一個新型口服抗凝血劑之解毒劑。Idarucizumab是一種人源性 (humanized) 的單株抗體片段 (monoclonal antibody fragment)，可以準確結合dabigatran及其主要活性代謝物，其親和力約為dabigatran與凝血酶 (thrombin) 的350倍，能快速並有效地逆轉dabigatran之抗凝血作用。Pollack等人進行一項多國多中心的前瞻性世代研究 (RE-VERSE Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran, RE-VERSE AD)，納入使用dabigatran之心房顫動病人並分成兩組，A組為發生無法控制之嚴重出血、B組為須於8小時內執行緊急處置的病人，兩組均投予idarucizumab IV 2.5 g兩劑，2015年發表之期中報告共分析90位病人，以dTT (dilute thrombin time) 及ECT (ecarin clotting time) 檢驗值監測dabigatran之抗凝血功能，

結果顯示idarucizumab給藥後4小時逆轉抗凝血作用之最大百分比中位數為100% (95% CI 100-100)，其中大於89%的病人其dabigatran的抗凝血作用在給予idarucizumab的4小時內完全被拮抗，88-98%的病人凝血功能可在idarucizumab注射結束後數分鐘內迅速校正至正常範圍；79%的病人其未結合游離態dabigatran在給藥後24小時內持續低於20 ng/ml，幾乎不具抗凝血作用。療效方面，給予idarucizumab後，A組能評估出血嚴重程度之病人共35名，其止血中位數時間為11.4小時；36名執行緊急處置之B組病人中，有33人 (92%) 凝血功能於術中恢復至正常範圍，分別有2人與1人呈現輕微及中度凝血功能異常。值得注意的是，有1位病人在給藥後72小時內發生栓塞事件，當時尚未重新給予抗凝血劑使用。作者隨後於2017年發表期末報告，研究期間為2014年6月至2016年7月，RE-VERSE AD研究共收錄39個國家173處醫療機構總計503位病人，結果發現idarucizumab給藥後4小時逆轉抗凝血作用之最大百分比中位數同樣為100% (95% CI 100-100)；77%的病人其未結合游離態dabigatran在給藥後24小時內持續低於20 ng/ml。療效方面，給予idarucizumab後，A組能評估出血嚴重程度之病人共203名，其止血中位數時間為2.5小時 (95% CI 2.2-3.9)；197名執行緊急處置之B組病人中，給予第一劑idarucizumab到執行緊急處置的中位數時間為1.6小時，其中93.4%的病人凝血功能於術中恢復至正常範圍，另有5.1%

及1.5%的病人呈現輕微或中度凝血功能異常。在給藥後90天內，A組有19位(6.3%)、B組有15位(7.4%)病人發生栓塞事件，死亡率則分別為18.8%和18.9%。

Idarucizumab適應症為逆轉dabigatran於危急情況(如無法控制的嚴重出血或緊急手術)時的抗凝血作用，成人建議劑量為單次5 g，不需根據病人凝血功能或dabigatran使用劑量調整用量；如病人仍有使用抗凝血藥品需求，可於投予idarucizumab 24小時後開始抗凝血藥品治療。本藥不可與其他藥品混合，使用前請先用生理食鹽水沖洗管路，無須稀釋可直接以靜脈推注(IV bolus)給藥，每次推注時間≤5-10分鐘，兩瓶施打間隔不應超過15分鐘。本藥可立即作用，到達最高血中濃度時間約為0.167小時，半衰期為47分鐘，藥效可持續24小時。常見副作用(發生率≥5%)有低血鉀、譫妄、困惑、便秘、發燒和肺炎；本品賦型劑含sorbitol，具遺傳性果糖不耐症者宜謹慎使用。本品需貯存於2-8°C，不

可冷凍且應避免搖晃瓶身，25°C室溫下於原包裝避光保存可放置2天，一旦開封未避光只能存放6小時，抽取溶液後須於1小時內使用完畢。

新型口服抗凝血劑之解毒劑對於嚴重出血、須緊急手術或是抗凝血劑過量的病人甚為重要，除了DTI之解毒劑idarucizumab，目前發展中的藥品尚有凝血因子Xa抑制劑之解毒劑andexanet alfa (PRT064445)，以及機轉涵蓋DTI、凝血因子Xa抑制劑、heparin和低分子量heparin的廣效抗凝血劑解毒劑ciraparantag (PER977)，未來可望增進新型口服抗凝血劑之用藥安全。

參考資料：

1. FDA News Release: FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. Retrieved October, 2015, from the World Wide Web: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>.
2. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.

處方討論

Rx Focus

Tetrabenazine 於遲發性運動障礙之臨床應用

王明業

案例：C女士，79歲，診斷為失智症伴隨有精神行為症狀，持續使用donepezil (Aricept[®]) tab 5 mg bid減緩失智症惡化，5年前出現妄想症狀，因此以aripiprazole (Abilify[®]) tab 5 mg qn治療。但2年前開始出現做鬼臉、吐舌與靜坐不能的症狀，診斷為抗精神病藥物引起的遲發性運動障礙(tardive dyskinesia, TD)。近期由於2週內2次跌倒，伴隨夜間睡眠間斷、躁動，入院檢查與調整用藥，停止服用aripiprazole改開立quetiapine (Seroquel[®]) tab 12.5 mg qd & noon / 50 mg hs和zolpidem (Stilnox[®]) tab 5 mg hs，並開立clonazepam (Rivotril[®]) tab 0.5 mg qn用以改善TD症狀，但效果不彰。病患家屬評估照護品質後考慮自

費使用tetrabenazine (Xenazine[®])，藥師依據TD治療實證建議以tetrabenazine tab 25 mg 0.5# bid做為起始劑量，並觀察可能的不良反應如帕金森氏症和憂鬱症等，經評估後無不良反應且TD症狀有改善，緩慢調整用量至tetrabenazine tab 25 mg 1#/0.5#/0.5# tid後症狀控制穩定，出院後於門診追蹤。

討論：TD是一種因藥物引起的運動障礙，引發原因為長時間使用多巴胺受體阻斷劑(dopamine receptor blocking agents, DRABs)所導致，常見DRABs為抗精神病藥物、metoclopramide (Primperan[®])和prochlorperazine (Novamin[®])，症狀發生可能較緩慢，多數患者是在接受DRABs

治療1到2年後產生症狀，但也有些患者在治療3個月後發生，危險因子為女性、年長者，長期以DRABs治療的患者近20-50%會發生TD，一旦發生即使停用DRABs症狀仍會持續數年至數10年。臨床上病患會有臉、口、舌綜合症狀，如伸長、扭曲舌頭、咀嚼、扮鬼臉等，頸部協調異常而表現出斜頸，也可能出現四肢不規則運動如跺腳、手指扭曲，當症狀嚴重時會影響說話和吞嚥功能，甚至呼吸不順，確切的致病機轉仍未明瞭，最被接受的假說為長期阻斷D2受體而導致受體敏感化，進一步影響中樞神經傳導物質活性，使得腦幹與運動功能失調。

治療上首先要盡可能停止DRABs的使用，但由於患者中樞神經受體敏感化，貿然停藥可能導致TD症狀惡化，因此需要緩慢調降劑量。對於仍然需要抗精神病藥物治療的患者，可以考慮從第1代抗精神病藥物轉換為第2代，第2代抗精神病藥物中quetiapine、clozapine (Clozaril[®])對D2受體親合度較低，可能是較好的選擇，不過長期服用clozapine需注意顆粒性白血球減低的不良反應。

根據美國神經學會 (American Academy of Neurology, AAN) 於2013年發表的TD治療指引，建議等級依強至弱分Level A、B、C、和U。Clonazepam和gingko biloba (Giko[®]) 同為Level B，amantadine (Amantadine[®]) 和tetrabenazine列為Level C、levetiracetam (Keppra[®]) 列為Level U，上述藥品可能可以改善TD的不自主運動症狀，但仍缺乏大型臨床試驗確立Level A的證據等級。Tetrabenazine目前核准的適應症只有亨丁頓舞蹈症 (Huntington's disease)，根據2012年Chen等學者發表的系統性回顧收錄了11篇試驗討論tetrabenazine在TD的治療效果，收錄的實驗中包含了前瞻性和回溯性的設計，雖然只有2篇達統計上意義，不過整體來看有9篇研究顯示對TD的症狀能有改善。其中追蹤時間最長為20週，該篇單盲開放性試驗結果顯示能改善異常不自主運動，但更長時間的使用沒有證據能證實療效和安全性。Tetrabenazine是一種高度選擇性且可逆的中樞單胺消耗劑 (monoamine depleting agent)，服用後經肝臟代謝成活性代謝物hydroxytetrabenazine (HTBZ)，能抑制VMAT-2 (vesicular monoamine transporter type 2)，導致突

觸囊泡單胺類神經傳導物質 (如dopamine、serotonin、norepinephrine及histamine) 回收減少，而耗盡單胺儲存量。Valbenazine機轉同為可逆性抑制VMAT-2，美國FDA於2017年4月已核准於TD的治療，目前台灣仍未上市。

由於tetrabenazine藥理機轉上會使dopamine和serotonin排空，因此在TD治療初次服用時建議以12.5 mg bid為起始劑量，經數星期微調劑量達最佳治療效果，若每日劑量大於50 mg以上應分為3次投予，通常有效治療範圍在50-75 mg/day。Tetrabenazine在服藥後1小時可達最高血中濃度，持續時間約16-24小時。由於未有腎功能不全劑量調整相關的研究報告，因此腎功能不全患者需謹慎使用，而肝功能不全者服藥後血中活性代謝物HTBZ半衰期延長，可能導致體內濃度過高而出現中樞神經副作用，然目前無相關劑量調整之建議，故肝功能不全者禁用。治療期間需密切觀察可能的副作用，如靜坐不能、帕金森氏症、鎮靜、憂鬱等。FDA警示服用tetrabenazine可能有增加自殺傾向的風險，對曾有憂鬱症病史的患者於治療期間尤需特別注意。目前tetrabenazine未取得TD的適應症且在台灣屬於治療亨丁頓舞蹈症之罕見疾病藥品，需自費治療，本院目前有25 mg的品項，自費價每錠約107元，此患者每月治療花費約為6420元。

本案例為高齡女性，因長期服用DRABs藥物aripiprazole而產生TD不良反應，aripiprazole為第2代抗精神病藥物，由於對D2受體有部分促效作用，被認為有較低的運動障礙風險，然而近年來仍有不少aripiprazole引起TD的案例報告，臨床上仍需注意可能風險。處理TD的原則應停止DRABs的使用，但由於患者於臨床上無法完全脫離抗精神病藥物的控制，因此改選用第2代抗精神病藥物中對D2受體親合度較低的quetiapine，並調整至患者的最低有效劑量。患者因嚴重的TD症狀影響溝通與進食，且家屬希望有更高的照護品質，經過討論相關副作用與風險，決定使用tetrabenazine治療。本案例服藥首日出現鎮靜副作用，之後反應良好，經2週後每週微調12.5 mg達tetrabenazine 25 mg 1#/0.5#/0.5# tid後症狀控制良好，且無不良反應，出院後於門診追蹤。由於貿然增減劑量皆可能引起副作用，建議在照護上需注意每天定時服藥，並觀察患

者的肢體動作變化與心理狀態，定期回診評估用藥安全。AAN的TD指引認為仍無證據支持長期使用tetrabenazine，且可能引起帕金森氏症，相關試驗追蹤時間最長為20週，如需長期使用應審慎評估利益與風險。

參考資料：

1. Bhidayasiri R, Fahn S, Gronseth GS, et al. Evidence-

based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81:463-9.

2. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, et al. Tebrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther.* 2012;34:1487-504.
3. Cloud LJ, Zutshi D, Factor SA, et al. Tardive dyskinesia: therapeutic options for an increasingly common disorder. *Neurotherapeutics* 2014;11:166-76.

用藥新警訊

Medication Watch

2017年12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
12/19	針對gadolinium類顯影劑(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)長期殘留於體內之安全事件，美國FDA要求GBSAs新增警語並制定新的病人用藥指南等安全性措施。	含gadolinium類顯影劑(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)係用於磁振造影(magnetic resonance imaging, MRI)，主要經由腎臟排除，依化學結構可分為線狀(linear)或巨環狀(macrocyclic)兩類。美國FDA於2015/7/27及2017/5/22陸續發佈警訊，指出重複使用GBCAs後gadolinium可能蓄積於體內，蓄積部位包括腦部、骨頭和皮膚，且線狀結構GBCAs較巨環狀GBCAs蓄積較多較久。FDA表示，截至目前為止，已知與gadolinium蓄積相關之不良反應為罕見之NSF (nephrogenic systemic fibrosis)，且發生於已有腎臟衰竭病史之病人；對於腎功能正常之病人並未有直接關連之不良反應。整體而言FDA認為GBCAs的臨床效益仍超過潛在風險，但FDA要求制定病人用藥指南，讓病人於給藥前能充分了解相關風險；此外要求GBSAs製造商進行人體及動物試驗，以進一步評估其安全性。FDA同時建議，對於gadolinium蓄積風險較高的患者，包括多次使用終生累積劑量較高之患者、孕婦、兒童和有發炎性疾患者，醫療人員可依據GBCA之個別蓄積風險選用不同GBCA。此外，應盡可能減少重複的GBCA影像檢查，特別是間隔時間太近時，但不應避免或延遲必要的GBCA MRI檢查。FDA亦提醒病人，在進行GBCA MRI檢查前，應主動告知醫療人員是否懷孕、是否有腎臟疾病、前次GBCA MRI檢查之日期。針對gadolinium蓄積腦部之安全事件，FDA於106年11月23日公告，(1) 依現有資料尚無法認定該類藥品蓄積於腦部具有危害情形，且臨床仍有使用之必要，故暫不限縮該類藥品之使用。(2) 惟該類藥品，不論線性或環狀結構成份皆可能蓄積腦部，故使用前應審慎評估病人使用之臨床效益及風險，並使用最低有效劑量。本院現有巨環結構GBCAs包括Dotarem [®] 、Gadovist 1.0 [®] ，線狀結構GBCAs包括Magnevist [®] 、Multihance [®] 、Omniscan [®] 和Primovist [®] 。
12/20	美國FDA回顧相關研究後發現，ICS (inhaled corticosteroids) 合併 LABA (long-acting beta agonists) 定量組合 (fixed-dose combination) 與單獨使用 ICS 相較，並不會顯著增加嚴重氣喘風險，因此宣佈移除 ICS/LABA 定量組合藥品仿單中氣喘相關死亡之最高風險警語 (Boxed Warning)。	因研究發現使用LABA (long-acting beta agonists)治療氣喘可能會增加嚴重氣喘發作的危險，進而導致住院或死亡，為確保安全使用這類藥品，美國FDA於2010年更改LABA用於氣喘的使用建議，並要求廠商更新所有含LABA藥品之仿單，新增相關建議與警語，強調LABA禁止單獨使用於氣喘治療。2011年FDA要求GlaxoSmithKline、Merck、AstraZeneca藥廠針對 ICS (inhaled corticosteroids) 合併 LABA定量組合 (fixed-dose combination) 進行上市後之安全性試驗。本次FDA回顧4個為期26週之大型隨機雙盲活性對照試驗 (共41,297位氣喘病人)，結果顯示LABAs合併ICS治療氣喘與單獨使用ICS相較，並不會顯著增加嚴重氣喘風險。而性別、12-18歲青少年、非裔美國人的次族群分析結果亦一致。上述試驗同時評估ICS / LABA的功效，結果顯示，與ICS相比ICS / LABA組合可減少氣喘惡化。前述試驗結果均已新增於仿單資料中。本院現有之ICS / LABA 定量吸入劑包括：Foster [®] (beclomethasone 100 mcg + formoterol 6 mcg)、Symbicort [®] Rapihale [™] (budesonide 160 mcg + formoterol 4.5 mcg)、Symbicort [®] Turbuhaler [®] (budesonide 160 mcg + formoterol 4.5 mcg)、Seretide [®] 125 Evohaler [®] (fluticasone 125 mcg + salmeterol 25 mcg)、Seretide [®] 250 Evohaler [®] (fluticasone 250 mcg + salmeterol 25 mcg)、Relvar [®] Ellipta [®] 92/22 (fluticasone 92 mcg + vilanterol 22 mcg)。