



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：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

109年5月
第30卷第5期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

藥品新知

Drug Update

Dapagliflozin 用於心室射出分率降低之心衰竭

胡藜方

心衰竭為糖尿病患者常見之併發症，降血糖藥之使用亦關乎病人心衰竭治療預後，經rosiglitazone所引起的心血管事件爭議後，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於2008年7月發佈指引，要求之後上市的降血糖新藥皆須進行心血管風險評估相關研究 (cardiovascular outcome trial, CVOT)，並明定檢核標準應包含心血管死亡 (cardiovascular death)、非致死性心肌梗塞 (non-fatal myocardial infarction)、非致死性缺血性中風 (non-fatal ischemic stroke)，以及不穩定心絞痛住院率 (hospitalization for unstable angina)，其中前三者為必要評估項目，又稱為3P-MACE (3-point major adverse cardiovascular events)。第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑為新機轉降血糖藥品，透過抑制腎小管腔之SGLT2減少被過濾之葡萄糖再吸收，藉以增加葡萄糖經由尿液排除，過去針對此類藥品所執行之CVOT研究如EMPA-REG OUTCOME、CANVAS和DECLARE-TIMI 58分別顯示empagliflozin、canagliflozin、dapagliflozin組之主要評估指標3P-MACE皆優於或不劣於安慰劑組，其中DECLARE-TIMI 58研究亦證實dapagliflozin相較於安慰劑可有效降低第二型糖尿病病人之心衰竭住院率，然機轉似乎與血糖無關，為進一步了解其對心衰竭是否具直接效用，故McMur-

ray等人設計了一項第三期臨床試驗作為驗證。

DAPA-HF (dapagliflozin in patient with heart failure and reduced ejection fraction) 為前瞻性研究，納入4744名美國紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 分類II-IV級且心室射出分率 $\leq 40\%$ 之心衰竭病人，隨機分配成兩組，在標準治療上額外接受dapagliflozin 10 mg qd或安慰劑，追蹤中位數為18.2個月，綜合評估病人心衰竭惡化率 (包括住院或使用針劑治療) 及心血管相關死亡率，研究顯示使用dapagliflozin組病人相較於安慰劑組可降低26%上述風險 (16.3% vs. 21.2%, HR 0.74, 95% CI 0.65-0.85, $p < 0.001$)，益一需治數 (number need to treat, NNT) 為21 (95% CI 15-38)，其中單就心衰竭惡化率 (10.0% vs. 13.7%, HR 0.70, 95% CI 0.59-0.83)、心血管相關死亡率 (9.6% vs. 11.5%, HR 0.82, 95% CI 0.69-0.98) 或總死亡率 (11.6% vs. 13.9%, HR 0.83, 95% CI 0.71-0.97) 來看，dapagliflozin組之發生風險皆顯著低於安慰劑；而常見副作用如體液容積缺損、腎功能不全及低血糖等，兩組間則無差異。此研究結果在糖尿病及非糖尿病病人間均相似，顯示病人具糖尿病此共病症與否並不影響dapagliflozin減少心室射出分率降低之心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 病人的惡化或心血管相關死亡風險，此意味著未來dapagliflozin的臨床應用將不僅限於控制血

糖，更可直接用於改善心衰竭病人之預後與存活率，這也是第一個明確指出SGLT2抑制劑具備治療心衰竭好處之研究。

基於此篇研究發現，2020年1月美國臨床內分泌專家協會暨美國內分泌學會 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE) 及美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA) 所發佈之糖尿病治療指引均提及dapagliflozin對於HFrEF之治療成效；美國FDA更於同年5月核准dapagliflozin用於治療HFrEF之成年病人，為第一個獲得此適應症之SGLT2抑制劑，期能降低病人心衰竭住院率及心血管死亡風險。唯目

前dapagliflozin在臺灣尚未取得治療心衰竭之適應症，健保給付規定亦僅限糖尿病病人使用，故現階段針對心室射出分率降低但無糖尿病病史之患者，如欲使用每日10 mg的dapagliflozin治療心衰竭，必須自費開立，以提供額外治療選擇。

參考資料：

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patient with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
2. FDA News Release: FDA approves new treatment for a type of heart failure. Retrieved May, 2020, from the World Wide Web: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>.

藥品新知

Drug Update

Aripiprazole長效針劑用於思覺失調症

童聖鈞

思覺失調症 (schizophrenia) 為腦部功能障礙引起的慢性精神疾病，臨床上的症狀包含妄想、幻覺、思維障礙、社交功能障礙、抑鬱及缺乏應有的積極性與主動性等，這些症狀對於病人的日常生活與社交活動產生極大的影響。引起思覺失調症的確切原因至今尚不明確，該疾病的發生可能與基因遺傳、心理及環境因素有關，目前全球盛行率約為1%，平均年發生率為萬分之1.5；在臺灣，根據衛生福利部統計，思覺失調症病人約有13萬人。男性罹病比例稍高於女性，約為1.4：1，多數病人約在青少年時期發病，少部份於童年時期或中老年約45歲後產生症狀，而女性發病時間通常較男性晚。自1950年代至今已發展出多種抗精神病藥物，可分為第一代及第二代藥物，其中第二代抗精神病藥物為目前治療思覺失調症主要的第一線用藥，可大幅減少症狀干擾病人日常生活的程度，但也因為其所產生的副作用如錐體外症候群與體重上升等，導致病人醫囑遵從性不佳使疾病反覆發作。為增進病人服藥順從性，抗精

神病長效針劑long-acting injectable (LAIs) 逐漸成為臨床上的新選擇，建議用於無法依照醫囑規律使用口服藥物的思覺失調症病人，如曾發生服藥順從性不佳、無病識感、認知功能障礙與藥物濫用高風險等。

為了提升病人用藥的便利性與改善因服藥順從性不佳導致治療效果差，長效針劑藥物逐一問世。隨著抗精神病藥物長效針劑的持續發展，思覺失調症的藥物治療選擇也愈來愈多，目前本院現有的抗精神病藥物長效針劑包括第一代抗精神病藥物flupenthixol decanoate (Fluanxol depot[®]，福祿安) 與第二代抗精神病藥物risperidone microspheres (Risperdal Consta[®]，維思通)、paliperidone palmitate (Invega Sustenna[®]、Invega Trinza[®]，善思達)、aripiprazole monohydrate (Abilify Maintena[®]，安立復美達)，目前所有的抗精神病藥物長效針劑皆為肌肉注射，可選擇注射在三角肌或臀部肌群，但不可由靜脈注射給藥。在選擇針劑時，需考慮病人目前疾病所表現的症狀、共病症、併用藥物之交互作

用與個別藥物所產生的副作用，例如體重過重或糖尿病的病人需避免使用olanzapine等易產生體重上升與代謝性症候群副作用的藥物；而piperidone、risperidone發生錐體外症候群與泌乳激素升高的風險則較其他藥物顯著。除了考量副作用以外，也可從長效藥物給藥間距長短來選擇，大多數的長效抗精神病藥物給藥頻次皆為每2-4週施打一次，唯Invega Trinza[®]為每三個月施打一次，對於已使用Invega Sustenna[®]充份治療至少4個月後之思覺失調症病人，可考慮改用Invega Trinza[®]作為選擇。

Aripiprazole長效針劑 (Abilify Maintena[®]，安立復美達[®]) 主成份aripiprazole以單水化合物多晶型 (monohydrate polymorphic form) 呈現。Fleischhacker等人於2014年針對aripiprazole長效針劑進行多中心、隨機分派、雙盲型、持續38週之非劣性臨床試驗，比較aripiprazole長效針劑與aripiprazole口服劑型的療效、安全性與耐受性，共納入1,118名18至60歲、符合精神疾病診斷與統計手冊 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 第五版，思覺失調症診斷超過三年，且在未接受抗精神病藥物治療前曾有發病史、對於aripiprazole治療有反應的病人，經過三階段審核後以2:2:1隨機分配至每月施打aripiprazole 400 mg，每日口服aripiprazole 10-30 mg與每月施打aripiprazole 50 mg (靈敏度測定) 三組。研究結果顯示每月施打一劑aripiprazole 400 mg效果不劣於每日口服aripiprazole 10-30 mg。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於2013年3月核准Abilify Maintena[®]用於治療思覺失調症，臺灣食品藥物管理署也於2017年2月核准其臨床應用。

Abilify Maintena[®]為預充填雙腔注射筒 (pre-filled dual chamber syringe)，筒內含aripiprazole凍晶粉末及滅菌注射用水，使用前需依照指示將兩者混合後才可進行肌肉注射，藥品需儲存於30°C以下，不可冷凍，並以原包裝保存，建議劑量為 四週施打一劑400 mg。對於從未使用過aripiprazole的病人，建議先使用aripiprazole口服劑型並依照病況調整劑量，持續至少兩週後

確定病人對於此藥物的耐受性後再開始轉換。初次給予Abilify Maintena[®]長效針劑後，須合併每日口服aripiprazole 10-20毫克持續14天，若病人是以其他的口服抗精神病藥物治療，且已知可耐受aripiprazole，則需持續合併使用原先的口服藥物14天，以確保Abilify Maintena[®]在初始治療期間維持抗精神病藥物的治療濃度。Abilify Maintena[®]目前共有300 mg與400 mg/pre-filled syringe (PFS) 兩種劑量，其中每月施打一次Abilify Maintena[®] 400 mg其療效約等同於每日口服 aripiprazole 10-30 mg。若有漏打的情況需依照距離上次注射的時間與預定注射第幾劑進行調整。若遺漏的劑量為第二或第三劑，且距離上次注射時間未超過5週，應立即補打；距離上次注射時間若已超過5週，除立即施打外，也需同時併用口服aripiprazole 10-20毫克持續14天。遺漏含第四劑後之劑量，且距離上次注射時間未超過6週，應盡速補打；距離上次注射時間已若超過6週，需補打下一量同時給予口服aripiprazole 10-20毫克持續14天。由於aripiprazole主要經由肝臟酵素代謝，故對於同時併用CYP2D6/3A4抑制劑或代謝不良者，應調整劑量 (如表所示)。Aripiprazole長效針劑之耐受性與口服劑型相似，常見的副作用包括頭痛 (27%)、錐體外症候群 (5-13%)、嗜睡 (8-13%)、靜坐不能 (akathisia, 6-11%)、體重上升 (17-22%)、三酸甘油酯上升 (7-20%)、噁心 (15%)、嘔吐 (3%) 及便秘 (2-3%) 等。

抗精神病藥物長效針劑的問世，改善病人因服藥順從性差導致疾病控制不佳而反覆住院之情形；對於無病識感的病人，也可共同討論使用長效針劑的可能性，達到減少症狀干擾，穩定控制病情與降低復發機率的治療目標，提供臨床治療的另一種選擇。

參考資料：

1. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205:135-44
2. 藥品仿單

表、Abilify Maintena[®]各臨床狀況對應之建議劑量

臨床狀況	建議劑量 (每月1次)
每月施打400 mg無法耐受不良反應者	300 mg
併用強效CYP2D6或CYP3A4抑制劑超過14天	300 mg
同時使用CYP2D6與CYP3A4抑制劑超過14天	200 mg
CYP2D6代謝不良者	300 mg
CYP2D6代謝不良同時併用CYP3A4抑制劑者	200 mg

用藥新警訊

Medication Watch

2020年4月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澧

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
04/24	美國FDA發佈警訊，非住院病人或臨床試驗服用hydroxychloroquine或chloroquine治療嚴重特殊傳染性肺炎COVID-19可能引發心律異常 (abnormal heart rhythms)。	Hydroxychloroquine及chloroquine原用於治療及預防瘧疾，hydroxychloroquine另核准用於圓盤狀及全身性紅斑性狼瘡、慢性多形日光疹及慢性風濕性關節炎，兩者目前用於治療或預防嚴重特殊傳染性肺炎COVID-19仍在臨床試驗階段，尚未證實療效與安全性。因應疫情，美國FDA授權緊急使用 (emergency use authorizations) hydroxychloroquine及chloroquine於大流行期間治療嚴重特殊傳染性肺炎住院患者。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS)、醫學文獻及美國毒物控制中心協會 (AAPCC) 數據，指出hydroxychloroquine及chloroquine用於治療或預防嚴重特殊傳染性肺炎可能引發心臟問題，包括出現心電圖波形間距延長 (QT interval prolongation) 及心室心搏過速 (ventricular tachycardia)。若同時併用具QT interval prolongation副作用藥品，如用於治療COVID-19的azithromycin，以及罹患心、腎臟疾病患者皆會增加副作用發生風險。美國FDA據此提醒醫療人員，服藥期間應監測患者心電圖變化、電解質以及肝腎功能；另提醒病人，服用hydroxychloroquine或chloroquine治療瘧疾及自體免疫疾病等核准適應症，應遵醫囑按時服藥，若無醫師指示，切勿擅自停藥；切勿自行購買擅自服用於治療或預防嚴重特殊傳染性肺炎，若遵醫囑服藥時發生心跳異常、頭暈或暈倒，應立即撥打緊急救助電話。本院進用品項為Plaquenil [®] tab 200 mg。

