



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：侯明志 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

112年10月
第33卷第10期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千澐、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

消息報導 News Watch

智慧化用藥與個案疾病管理系統

林子瑄、周千澐、張豫立

為提升藥師及醫療團隊評估病人用藥的效率，降低不必要的重複處方，增進病人正確服藥知識與技能，達到藥品治療的最大效益，本部規劃智慧化用藥與個案疾病管理系統，利用藥品編碼重整個案用藥資料，以圖像化方式呈現使用藥資訊一目瞭然，佐以整合性用藥衛教指導單及藥物濃度檢測數據，期能為本院病人提供更完整專業的服務。

整合用藥圖像化：本系統可彙整本院健保及自費門診、急診、住院處方用藥及健保雲端藥歷共計四種處方用藥資訊來源。由使用者自行選擇欲整合的處方日期區段，以世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 制定的解剖學及化學分類系統 (anatomical therapeutic chemical [ATC] classification system) 藥品編碼 (ATC code) 篩選特定藥理分類組套，完整且系統性呈現評估個案的用藥歷程。為能同時適當呈現評估個案的門急住診與外院健保用藥，本系統設定無論本院或外院健保用藥，圖像化呈現門診處方用藥一欄為一個月、急住診處方用藥一欄



圖1、整合並圖像化呈現本院門急住診及雲端藥歷處方

為一天，降低不同類型處方時程造成的判讀困擾。(圖1)

多重用藥指導單：本系統為提升服藥個案遵醫囑性、降低個案或照護者頻繁查詢藥袋的困擾，以資訊系統整合產出多重用藥指導單，將多張處方藥品用法統一呈現，包括處方來源、外觀、商品名、用途、服藥途徑、使用方法及數量、特殊用法或醫師指示事項 (圖2)，以降低病人因用藥品項較多或頻次用法較複雜而導致的服藥錯誤的風險。

藥物濃度監測：對於院內可監測血中濃度的藥品，本系統自動匯入藥物濃度監測報告、實際給藥時間、處方內容並計算實際給藥與抽血檢測藥物濃度的時間差，免去藥師需頻繁向護理師確認給藥時間而干擾臨床作業。此外，



臺北榮民總醫院藥學部 用藥指導單
多重用藥指導單



姓名： 病歷號：**** 日期：2023/09/21

您的用藥包括：

處方起訖日：2023年9月13日至2023年10月11日

來源	外觀	商品名	用途	途徑	使用方法及數量				其他
					早上	中午	晚上	睡前	
本院門診		加利美 粉 5公克	降血鉀	口服	1	1	1		
本院門診		康芮 錠 5毫克	降血壓、抗心絞痛、抗心律不整、及其他用途	口服	1		1		
本院門診		阿斯匹林 膜衣錠 100毫克 (阿斯匹林、乙醯水楊酸)	預防血栓、退燒、止痛	口服	1				飯後立即服用
本院門診		百抑濱 腸溶膜衣錠 20毫克	治療消化性潰瘍	口服	1				飯前服用 (30分鐘前)

圖2、多重用藥指導單範例 (節錄)

為提升藥師進行臨床藥物動力學服務的精確度與效率，本系統具備依時序性、藥品特性及藥品組套繪製濃度-時間圖譜的功能，可同時呈現波峰 (peak) 和波谷濃度 (trough)，設定個人化理想濃度範圍，提升醫療團隊及臨床藥師連續性服務效率。

本系統於111年開發完成，112年開始使用並持續優化。期待本系統能為醫療團隊及多重用藥病人/照顧者提供有效益的用藥整合工具及衛教資源，建立智慧化與自動化用藥整合和藥物濃度監測資料庫，提升藥物治療效益與安全

性。感謝院部長官支持、智慧醫療委員會指導及財務支援、資訊室協助程式設計、檢驗部提供諮詢服務，使本系統順利上線。

參考資料：

1. Meng LC, Kojima T, Suzuki Y, et al. Medication overload: A closer look at polypharmacy and potentially inappropriate medications among older people in Taiwan and Japan. Arch Gerontol Geriatr 2023;115:105100.
2. Guo JY, Chou YJ, Pu C. Effect of continuity of care on drug-drug interactions. Med Care 2017;55:744-51.
3. Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, et al. Medication review and reconciliation in older adults. Eur Geriatr Med 2021;12:499-507.

藥品新知

Drug Update

Dapagliflozin 用於正常心室射出分率之心衰竭

胡藜方

Dapagliflozin為第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑，屬新機轉降血糖藥品，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。因其於上市後之心血管風險評估相關研究DECLARE-TIMI 58中發現，相對於安慰劑組，dapagliflozin組可有效降低第二型糖尿病病人之心衰竭住院率及心血管相關死亡率達17%，其中對心衰竭住院率更可顯著降低27%，顯示dapagliflozin可能對於心衰竭病人帶來好處，故進一步執行心衰竭病人相關試驗。DAPA-HF試驗納入NYHA (New York Heart Association) 分類II-IV級且左心室射出分率 $\leq 40\%$ 之心衰竭病人，研究結果顯示使用dapagliflozin組病人相較於安慰劑組可降低26%心衰竭惡化率及心血管相關死亡率。基於上述研究，2021年ESC (European Society of Cardiology) 之急性及慢性心衰竭之診斷與治療指引，以及2022年ACC/AHA/HFSA (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America) 所發佈之心衰竭治療指引中指出，不論病人是

否具有糖尿病共病症，均建議加上dapagliflozin (或empagliflozin) 治療低心室射出分率心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 病人。

由於各項研究已證實dapagliflozin用於左心室射出分率低於40%之心衰竭病人具良好療效，又目前正常心室射出分率之心衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 盛行率增加且尚無有效之治療藥品，為進一步了解dapagliflozin對此類病人之效用，Nassif及Solomon等學者分別執行了PRESERVED-HF和DELIVER試驗進行驗證。

PRESERVED-HF (The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial) 為隨機雙盲研究，納入324名NYHA分類II-IV級且LVEF $\geq 45\%$ 之心衰竭患者，其心衰竭病程中位數為3年、左心室射出分率中位數為60%、合併糖尿病史者約占56%，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，主要試驗終點為用藥第12週之KCCQ-CS分數 (Kansas

city cardiomyopathy questionnaire clinical summary score), KCCQ-CS量表包含心衰竭症狀、生理狀態、生活品質及社交情况等共23個項目,由病人自我評估,問卷結果可轉換為0-100分,分數越高表示健康狀況越好。研究顯示使用dapagliflozin組病人相較於安慰劑組可增加5.8分KCCQ-CS分數(95% CI 2.3-9.2, $p=0.001$);另對於病人6分鐘步行測試(six minute walk test, 6MWT)之成績, dapagliflozin組亦平均增加20.1公尺(95% CI 5.6-34.7, $p=0.007$),副作用部分兩組間並無差異。上述結果顯示, dapagliflozin可有感改善病人症狀及運動功能,但因樣本數較少、追蹤時間較短,尚需其他研究加以佐證。

DELIVER (Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction) 為隨機雙盲研究,納入6263名40歲以上且LVEF \geq 40%之心衰竭患者,合併糖尿病史者約占45%,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2.3年,主要試驗終點為心衰竭惡化率合併心血管相關死亡率,其中心衰竭惡化定義為因心衰竭導致非預期住院或至急診就醫。研究顯示使用dapagliflozin組病人相較於安慰劑組可降低18%上述風險(16.4% vs. 19.5%, HR 0.82, 95% CI 0.73-0.92, $p<0.001$);其中dapagliflozin組之心衰竭惡化率(11.8% vs. 14.5%, HR 0.79, 95% CI 0.69-0.91)顯著低於安慰劑,然心血管相關死亡率(7.4% vs. 8.3%, HR 0.88, 95% CI 0.74-1.05)與安慰劑組無明顯差異。而在副作用(如截肢風

險、糖尿病酮酸中毒、低血糖、體液容積缺損等)及停藥比例,兩組間並無差異。

上述研究於糖尿病及非糖尿病病人間結果一致,顯示病人具糖尿病與否並不影響dapagliflozin降低病人心衰竭惡化及心血管相關死亡風險;另進一步指出dapagliflozin的臨床應用將不侷限於過去之HFrEF病人,更可擴大至所有心衰竭病人,未來不論心衰竭病人之心室射出分率高低、是否具糖尿病共病症,均可使用dapagliflozin來改善心衰竭病人之預後與存活率。2022年ACC/AHA/HFSA之心衰竭治療指引亦首度新增dapagliflozin(或empagliflozin)為HFpEF之治療藥品(證據等級2a),可降低病人之心衰竭住院率及心血管相關死亡風險。目前dapagliflozin在臺灣亦已取得治療心衰竭之適應症及相關健保給付,故現階段針對心衰竭患者,不論其是否具有糖尿病共病症,如無禁忌症,皆建議使用每日10 mg的dapagliflozin治療心衰竭,以提供額外治療益處。

參考資料:

1. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021;27:1954-60.
2. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-1032.

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

疑似Pembrolizumab引起糖尿病

林聖凰

案例: L小姐, 46歲, 152公分, 40公斤, 無過去病史及藥物過敏史。111年診斷為膀胱上皮癌, 接受經尿道膀胱腫瘤切除術(transurethral resection of bladder tumor, TURBT), 術後加入臨床試驗進行pembrolizumab 400 mg q6w IV合併卡介苗

(BCG) 灌注治療, 共執行了9次療程, 最後一次療程為4月8日。5月3日因下腹疼痛、腹瀉及嚴重噁心嘔吐入急診, 抽血發現白血球14770/uL、血糖420 mg/dL、血清酮體5.4 mmol/L, 血液氣體分析呈現代謝性酸中毒pH=7.017, 懷疑為糖尿病酮酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA), 隨即

給予連續靜脈胰島素注射及生理食鹽水輸液補充治療，5月5日血清酮體降至正常值 (0.3 mmol/L)，胰島素由靜脈注射轉為皮下注射 (Novorapid[®] tidac及Levemir[®] bid)。後續進行糖尿病鑑別診斷的檢查，HbA1c=6.2%，升糖素刺激測驗 (glucagon test) 顯示空腹時C-peptide=0.02 ng/mL，經1 mg升糖素刺激6分鐘後，C-peptide值仍為0.02 ng/mL，血糖值分別為325及312 mg/dL，Anti-GAD自體抗體檢測結果為陰性，因此診斷為疑似pembrolizumab引起之其他型糖尿病，出院後穩定使用一天四次皮下注射胰島素治療 (Novorapid[®] tidac及Tresiba[®] qn)，後續沒有再施打pembrolizumab。本例Naranjo scale 5分，屬「可能」案例。

討論：Pembrolizumab為一種免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)，此類藥品透過抑制免疫T細胞上的檢查點蛋白如CTLA-4、PD-1或其配體PD-L1，使T細胞的活性不被腫瘤細胞抑制，活化T細胞進而攻擊腫瘤細胞，達到治療癌症的目的。這類藥品透過阻斷抑制T細胞的關鍵調節因子來誘發抗腫瘤免疫反應，然而其作用機轉亦可能引起類似自體免疫反應，此種副作用稱為免疫相關不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)，irAE可能發生在任何器官系統中，包括皮膚、肺部、肝臟、胃腸道和內分泌系統等，其中內分泌系統相關的包括甲狀腺低下或甲狀腺毒症 (thyrotoxicosis)、腦下垂體炎 (hypophysitis)、腎上腺機能不全 (adrenal insufficiency) 或糖尿病。

ICI引起的糖尿病 (簡稱ICI-DM) 從功能上定義為使用ICI治療後發生嚴重且持續的胰島素缺乏，是一種相對罕見的irAE，在接受ICI治療的病人中平均發生率約為1%，其中76%是由抗PD-1單一治療引起，僅4.2%是由抗CTLA-4單一治療引起。動物實驗發現抑制PD-1或PD-L1會使自體反應性T細胞增殖，導致小鼠的胰島細胞快速被破壞而誘發糖尿病。ICI-DM的臨床表現與自體免疫第一型糖尿病

相似，起因於胰島β細胞被破壞導致胰島素缺乏。從ICI治療開始到DM發病的中位數時間為7至17週，最久曾有228週才發病的案例，38-71%的病例是以DKA表現，而HbA1c僅輕微升高，顯示胰島素分泌能力急劇下降且血糖快速升高。

在每個ICI治療周期測量隨機或空腹血糖是主要的監測方法，並教導病人在出現高血糖或酮酸中毒的症狀 (多尿、多渴、嘔吐、腹痛、脫水或換氣過度) 時盡快就醫，針對有這些臨床表現的病人應更進一步檢查，包括血糖、基本生化檢查、C-peptide、HbA1c、尿液或血清酮體、陰離子間隙 (anion gap) 和血液氣體分析等，同時排除其他導致高血糖的原因，例如第二型糖尿病惡化、壓力性高血糖、類固醇誘發等。一般而言，ICI-DM是不可逆的傷害，治療方式與第一型糖尿病一樣需終生使用胰島素，若發生DKA則需給予持續靜脈輸注胰島素、輸液補充及矯正電解質異常等治療。與其他irAE的治療不同的是，ICI-DM不建議使用類固醇，因為沒有證據證實其療效，並且可能會加劇高血糖。另外，可以根據高血糖的嚴重度及是否發生DKA評估是否需要暫停ICI治療，待症狀和檢驗數據恢復後，可考慮重新開始ICI治療，不需永久停用。

本案例使用pembrolizumab治療膀胱上皮癌，經歷9次療程後發生DKA，經胰島素治療後血糖逐漸得到控制，後續沒有再接受pembrolizumab治療，但需長期藉由皮下注射胰島素來取代已被破壞的胰臟功能。隨著ICI於癌症治療的應用越來越普及，應於ICI治療前及每次回診時監測病人的血糖及可能的酮酸中毒症狀，以及早發現ICI-DM這種罕見但嚴重的不良反應，給予治療並評估是否需暫停ICI療程，避免發生危及生命的結果。

參考資料：

1. Wright JJ, Johnson DB. Approach to the patient with immune checkpoint inhibitor-associated endocrine dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1514-25.
2. Zheng Z, Liu Y, Yang J, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37:e3366.
3. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:389-99.