



# 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：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年8月  
第34卷第8期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>  
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Edaravone

### 用於肌萎縮性脊髓側索硬化症

吳建興

肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)，又稱為「漸凍人」，屬運動神經元疾病中最常見的一類，其特徵在於上運動神經元與同側肢體的下運動神經元逐漸退化，造成如肌腱反射上升、肌躍症、無力、萎縮、肌束抽搐等臨床表現，病人會逐漸全身癱瘓、無法言語及呼吸困難。致病機轉與環境、疾病及基因有關，最常見的基因缺陷是第21對染色體上製造超氧化歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD 1) 的基因突變造成蛋白沉積進而導致下游興奮毒性glutamate生成過多並誘發運動神經元的功能喪失，因而使glutamate的生合成異常並惡化疾病的發展，另外自由基會因細胞膜脂質的不飽和脂肪酸過氧化作用，提高氧化壓力而傷害細胞膜。目前主要治療原則是以延緩疾病進展為首要目標，故應及早診斷與治療。

過去用於治療ALS只有glutamate抑制劑riluzole (Rilutek<sup>®</sup>，50 mg/tab，銳力得)，阻斷因基因調控異常導致過多的glutamate堆積，以延緩疾病進展。新一類治療藥品edaravone (Radicut<sup>®</sup>，30 mg/amp) 為自由基和過氧亞硝酸鹽 (peroxynitrite) 清除劑，可防止神經元的氧化傷害，延緩ALS病人功能障礙情形的惡化。本院治療ALS藥品比較如附表。此外，臨床常用Co-enzyme Q10、creatine、Vit. E及Vit. C作為輔助治療。

2017年發表一隨機、雙盲、針對edaravone進行安慰劑對照的臨床試驗，以評估edaravone相較安慰劑臨床療效，共納入137名20-75歲確診或極可能的ALS病人且嚴重程度為1級或2級，用力肺活量80%以上及罹病期間2年內，91%病人正使用riluzole，以1比1隨機分派edaravone或安慰劑治療，為期24週，研究結果顯示edaravone組在ALS功能評估量表修訂版 (ALS Functional Rating Scale Revised, ALSFRS-R) 分數變化量相較安慰劑組可以少2.49分 ( $p=0.0013$ ) (Edaravone: 投藥前ALSFRS-R分數  $41.9 \pm 2.5$ ，最終評估時  $37.5 \pm 5.3$ ，變化量  $-5.01 \pm 0.64$ ；安慰劑: 投藥前ALSFRS-R分數  $41.9 \pm 2.2$ ，最終評估時  $35.0 \pm 5.6$ ，變化量  $-7.50 \pm 0.66$ )。總結來說，edaravone可抑制ALS病人功能障礙情形的惡化。

Edaravone以投藥期加停藥期共28天為1個週期，重複週期作治療。第1個週期連續投藥14天 (投藥期) 後停藥14天，第2個週期以後則於14天中投藥10天 (投藥期)，之後停藥14天，劑量為每天1次，每次60 mg，靜脈注射60分鐘，不建議用含糖輸液稀釋，否則可能導致藥品濃度下降。此藥蛋白質結合率92%，達到最高血中濃度時間為1小時，排除半衰期 (elimination half-life) 為4.5-9小時，主要經由尿液排除，腎功能不全者 ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 無資料，肝功能不全者不須劑量調整，但應謹慎投藥於

肝、腎功能不全、脫水、感染、心臟疾病、嚴重意識障礙的病人。其它較常發生副作用包括瘀傷 (15%)、步態異常 (13%)、頭痛 (10%)、皮膚炎 (8%)、濕疹 (7%)、呼吸困難 ( $\leq 6\%$ )、缺氧 ( $\leq 6\%$ )、呼吸衰竭 ( $\leq 6\%$ )、癱 (4%)、尿糖 (4%) 等，建議使用edaravone時仍需監測相關副作用。Edaravone用於兒童，因沒有使用經驗故安全性尚未確立；對於孕婦或可能懷孕之婦女，則因孕期投藥之相關安全性尚未確立，故不建議使用；而哺乳婦應於投藥療程中避免母乳哺餵。

Edaravone為自由基和過氧亞硝酸鹽清除劑，可防止神經元的氧化傷害，延緩疾病進展。此藥尚未獲得臺灣食品藥物管理署核准，藥品售價1373.75元，目前臨床確診ALS病人為先使用riluzole，待edaravone專案進口後再合併使用，期許未來被核准並納入健保給付。

#### 參考文獻：

Abe K, Tsuji S, Aoki M, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:505-12.

表、本院治療ALS藥品之比較

學名	Edaravone	Riluzole
英文商品名	Radicut <sup>®</sup>	Rilutek <sup>®</sup>
中文商品名	無	銳力得
規格含量	Amp, 30 mg	Tab, 50 mg
藥理分類	自由基和過氧亞硝酸鹽清除劑	Glutamate 抑制劑
用法用量	靜脈注射，每天1次，每次60 mg 第1個週期連續投藥14天 (投藥期) 後 停藥14天 第2個週期以後則於14天中投藥10天 (投藥期)，之後停藥14天	口服，每12小時 50 mg (進食前1小時或進食後2 小時)
腎功能不全	eGFR <30 : 無資料	eGFR <60 : 不建議使用
肝功能不全	無	使用應特別審慎
健保給付規定	無	1. 經兩位神經科專科醫師診斷為運動神經元疾病，且未氣管切開或使用人工呼吸器之病人 2. 遺傳性運動神經元萎縮症，幼年性遠端肢體萎縮症，感染性神經元疾病不適用 3. 限使用於無裝置鼻胃管或胃造瘻餵食之病人
副作用	瘀傷、步態異常、頭痛、皮膚炎、 濕疹、呼吸困難、缺氧、呼吸衰 竭、癱、尿糖等	乏力、噁心、頭暈、腹痛、嘔吐、失眠、 脹氣等
每28天藥費 (第2個週期起)	27475元 (自費)	7392元 (健保)



## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

## 第二型鈉-葡萄糖轉運通道抑制劑 用於正常收縮分率心衰竭

陳柏璋

問：醫師開立empagliflozin 25毫克一天一次，但病人沒有糖尿病病史，想詢問使用是否合適？

答：此病人病史有正常收縮分率心衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)，因此醫師開立第二型鈉-葡萄糖轉運通道 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制劑empagliflozin是針對心衰竭治療，惟empagliflozin用於心衰竭治療劑量為10毫克一天一次，故建議可修改處方。

心衰竭是指心臟的結構性或功能出現異常，導致心輸出量減少或心內壓力增加，使心臟無法有效提供身體的血液循環，進而產生一連串症狀；常見症狀包含容易疲倦、呼吸困難、心搏過速、四肢水腫、夜頻尿症等。導致心衰竭的原因有很多種，包含冠狀動脈心臟病、高血壓、瓣膜性疾病、心律不整、感染、心肌病變、藥物引起、自體免疫疾病等原因。心衰竭可透過心臟超音波、抽血檢查、心電圖及胸部X光等檢查診斷，並藉由左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 將心衰竭分成了三類，LVEF  $\leq 40\%$  為低收縮分率心衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)，LVEF  $\geq 50\%$  則為正常收縮分率心衰竭 (heart failure with preserved

ejection fraction, HFpEF)，而LVEF在41-49%之間者稱為介於正常與異常左心室射出率的心臟衰竭 (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)。而HFpEF在診斷上較具挑戰性，因LVEF正常，且有些HF的症狀不具有特異性，故診斷需具備：(1) 有心衰竭症狀；(2) LVEF  $\geq 50\%$ ；(3) 心臟結構或功能異常且伴隨有B型利納肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 和氮端B型利納肽 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-pro-BNP) 上升等現象才可診斷為HFpEF。

心衰竭藥物治療方面以阻斷心臟重塑的神經內分泌路徑、減少臨床症狀、住院次數及死亡率為目標，在治療HFrEF方面，可使用藥物包含乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers)、血管張力素轉化酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker, ARB)、血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor-nepri-lysin inhibitor, ARNI)、利尿劑 (diuretics)、礦物皮質素受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 及SGLT2抑制劑等，其試驗證實對治療HFrEF有效。而在治療HFpEF方面，beta-blocker、ACEI/ARB、ARNI、diuretics、MRA等臨床試驗結果皆未有顯著差異，但臨床若病人合併高血壓或冠狀動脈疾病仍會使用。而SGLT2抑制劑的empagliflozin及dapagliflozin則分

別藉由EMPEROR-Preserved及DELIVER試驗被證實可用於治療HFpEF，故2023年歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 心衰竭治療指引更新將empagliflozin及dapagliflozin列為可用於治療HFpEF的藥品選項 (Class I)。

EMPEROR-Preserved為一隨機分派、雙盲的研究，共收錄5988位紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 分級 II-IV 且 LVEF $\geq$ 40%的病人，合併糖尿病病史者約占49%。2997名病人每天給予empagliflozin 10毫克一天一次，2991名病人給予安慰劑，追蹤中位數為26.2個月，其主要試驗終點為心血管死亡或因心衰竭住院，次要試驗終點分為兩個，一個為因心衰竭住院的發生事件數，另一個為腎絲球過濾率eGFR下降比率。根據試驗結果顯示，在主要試驗終點empagliflozin組為13.8%、安慰劑組為17.1%，可降低約21%風險 (HR 0.79, 95% CI 0.69-0.90,  $p<0.001$ )，其中因心衰竭住院empagliflozin組為8.6%、安慰劑組為11.8% (HR 0.71, 95% CI 0.60-0.83)；而因心血管死亡empagliflozin組為7.3%、安慰劑組為8.2% (HR 0.91, 95% CI 0.76-1.09)。在次要試驗終點中，因心衰竭再住院次數，empagliflozin組407次優於安慰劑組541次 (HR 0.73, 95% CI 0.61-0.88,  $p<0.001$ )；eGFR下降比率，empagliflozin組亦優於安慰劑組 (-1.25 vs. -2.62 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> per year, HR 1.36, 95% CI 1.06-1.66,  $p<0.001$ )。故EMPEROR-Preserved試驗結果證實empagliflozin用於無論有無糖尿病的HFpEF病人，皆可減少心衰竭住院和心血管死亡綜合風險。

DELIVER為一隨機分派、雙盲的研究，共收錄6263名40歲以上且LVEF<sup>3</sup> 40%之心衰竭

患者，合併糖尿病史者約占45%，3131人給予dapagliflozin 10毫克一天一次，3132人則給予安慰劑，追蹤中位數為2.3年，其主要試驗終點為心衰竭惡化率合併心血管相關死亡率，其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。在主要試驗終點dapagliflozin組為16.4%，安慰劑組19.5%，可降低約18%風險 (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.92,  $p<0.001$ )；其中dapagliflozin組之心衰竭惡化率為11.8%，安慰劑組為14.5% (HR 0.79, 95% CI 0.69-0.91) 顯著低於安慰劑，而心血管相關死亡率dapagliflozin組為7.4%，安慰劑組為8.3% (HR 0.88, 95% CI 0.74-1.05)。故DELIVER試驗結果證實dapagliflozin可減少無論有無糖尿病的HFmrEF、HFpEF病人心臟衰竭惡化或心血管死亡的綜合風險。

Dapagliflozin及empagliflozin已被證實可以使用於無論有無糖尿病的HFpEF、HFmrEF及HFrEF病人，且ESC治療指引及美國心臟病學院 (American College of Cardiology, ACC) 和美國心臟協會 (American Heart Association, AHA) 治療指引皆建議使用，故若無相關禁忌症如洗腎等應考慮給予，惟目前健保給付尚未核准用於HFpEF，故使用時需自費使用。此諮詢案例欲治療HFpEF，故開立empagliflozin 25毫克一天一次，惟empagliflozin針對心衰竭治療劑量為10毫克一天一次，故建議調整劑量。

#### 參考文獻：

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-39.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.