



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[®]，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[®]，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 ± 2.5 ，最終評估時 37.5 ± 5.3 ，變化量 -5.01 ± 0.64 ；安慰劑: 投藥前ALSFRS-R分數 41.9 ± 2.2 ，最終評估時 35.0 ± 5.6 ，變化量 -7.50 ± 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 (≤6%)、缺氧 (≤6%)、呼吸衰竭 (≤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®	Rilutek®
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 & 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 m² 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LVEF³ 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HFfrEF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.