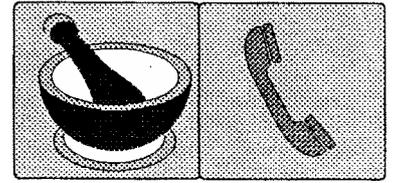


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源

(04)23592539

編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文

地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部 毒藥物諮詢中心

網址：<http://www3.vghtc.gov.tw> : 8082/pharmacy/pharmacy1.htm

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

第三期

β -blockers 用於心臟衰竭的比較

張銀鑽 藥師

傳統的 β -blockers 不曾被使用在治療心臟衰竭的病患乃是因為它們具備了 negative inotropic effect 的特性，然而來自於許多的臨床證據顯示 β -blockers 改善了慢性充血性心臟衰竭病患的死亡率。

一般 β -blockers 被建議併用於接受傳統的心臟衰竭治療藥物(例如 digitalis, diuretics, ACE-inhibitors)後仍然有持續輕微或嚴重症狀時的輔助治療藥物，當傳統的心臟衰竭治療藥物併用 β -blockers 時，可降低 20%-65% 的死亡率，並且減少因罹患心臟血管疾病而住院的住院率約 23%-32%。

在 β -blockers 中因藥理性質的不同對心臟衰竭的治療效果也有所差異，通常心臟選擇性的 β -blockers 及非心臟選擇性但具有血管擴張性的 β -blockers 比非心臟選擇性且不具有血管擴張性的 β -blockers 在治療心臟衰竭時呈現較好的療效。就降低整體的死亡率而言非心臟選擇性但具有血管擴張性的 β -blockers 優於心臟選擇性但不具有血管擴

張性的 β -blockers，其中因非缺血性心臟疾病所引起的心臟衰竭，具有血管擴張性質的 β -blockers 降低死亡率的幅度大於不具血管擴張性質的 β -blockers。若是因缺血性心臟疾病導致的心臟衰竭，那麼兩者的幅度是相當的，可能的原因是擁有血管擴張性質的 β -blockers 在治療心臟衰竭的初期需慢慢往上調高劑量，在調高劑量時能克服 β -blockers 本身的 negative inotropic effect 所帶來的負面影響，進而增加病患的適應能力以便達到藥物治療心臟衰竭所需的劑量。本身具有內生性交感性質的 β -blockers 對心臟衰竭的病患則產生負面的效果，因而不被使用在治療心臟衰竭。

由於 β -blockers 之間藥理性質的差異，是否意味著同性質的 β -blockers 在心衰的病患都具有相同的結果呢？或僅是同類性質中單一藥物在心衰病患的個別結果，到目前為止仍然不是很清楚，仍需要更進一步的研究。

TABLE-1 Major Placebo-Controlled Trials of β -Blockade in Heart Failure

Study	Drug	HF Severity	Patients (n)	Follow-up (mean years)	Target Dosage (mg)	Mean Dosage Achieved (mg/d)	Effect on All-Cause Mortality	Effect on All-Cause hospitalization
US Carvedilol ³	Carvedilol	Mild/Moderate	1094	6.5 months	6.25 to 50 bid	45	65% (P<0.001) ⁺	27% (P=0.036)
CIBIS-II ⁴	Bisoprolol*	Moderate/Severe	2647	1.3	10 qd	7.5	34% (P<0.0001)	20% (P=0.0006)
MERIT-HF ⁵	Metoprolol CR/XL	Mild/Moderate	3991	1	200 qd	159	34% (P=0.0062)	18% (P=0.004)
BEST ³¹	Bucindolol*	Moderate/Severe	2708	2	50 to 100 bid	152	NS	8% (P=0.08)
COPERNICUS ⁶	Carvedilol	Severe	2289	10.4 months	25 bid	37	35% (P=0.0014)	20% (P=0.002)

CIBIS-II indicates Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; MERIT-HF, MEtoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure; BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial; and NS, not significant.

*Not FDA approved in United States.

+Mortality not a planned end point.

TABLE-2 Beta-blockers 之間不同的藥理性質

Drug	β 1	β 2	α 1	ISA	Indication for CHF
Carvedilol	X	X	X		X
Bisoprolol	X				X
Metoprolol CR/XL	X				X
Propranolol	X	X			
Atenolol	X				
Xamoterol	X			strong	
bucindolol	X	X	x	weak	

參考資料：

1. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349–1355.
2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 9–13
3. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001–2007.
4. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651–1658.
5. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1659–1667.



藥物諮詢

Argatroban 取代 Heparin 用於 bypass 外科治療

李美利 藥師

問：Heparin 過敏病人可以何種藥物取代？

答：Heparin 過敏病人呈現遲發性過敏反應，通常發生於注射後 2-4 天，臨床上表徵為持續性紅斑 (persistent erythema)、紅斑塊 (erythema macules)、剝落脫屑 (peeling)。但發生過敏性休克的機率相當少，會於血栓性靜脈炎足部，有局部皮膚出血性壞死現象。因此為執行心肺血管外科手術，因過敏禁用 heparin 病患，可以 argatroban 取代。

Argatroban 在美國 FDA 通過用於因 heparin 引起之血小板減少症 (thrombocytopenia) 的病患。本藥衍生自胺基酸 L-arginine 之合成物，可逆性結合在凝血蛋白酵素 (thrombin) 活性部位而直接抑制凝血蛋白酵素而達到抗凝血效果。主要分佈於細胞外體液，分佈體積 174ml/kg，與蛋白質結合率 54%，主要在肝臟進行水解代謝，全身清除率 5.1ml/kg/min，排除半衰期 39-51 分鐘。最初藉由膽汁於糞

便中排除，未代謝藥物 16% 自尿液排出。凝血時間監測參數 aPTT、PT、ACT、INR 等會隨劑量增加而延長。建議劑量 0.54 to 0.96 ug/kg/minute 於術後首日，連續輸注 24 小時，直到 ACT (activated clotting time) 達 150 秒左右。腎功能不全病患不需調整劑量，但在本身肝功能失調病患必須小心且建議減低劑量 0.5ug/kg/minute 開始，再依 ACT 調整劑量達到治療目標。若用於血液透析取代 heparin 使用時，先一次輸注 10mg 後以 15-25mg/hr 持續輸注，維持 aPTT 1.5-2.5 倍。小兒科劑量 0.1 ug/kg/min，維持 ACT 為 150 秒左右。孕婦安全指數 B 級且哺乳安全性未明。與其他抗凝血劑併用，請小心出血之危險性。本藥因國內尚未進口，需用藥時必須經由衛生署核准，方能引進。

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2001/08/15]).



新藥新知

Raloxifene (Evista®), 鈣穩®)

劉嫻媚 藥師

Raloxifene 是屬於一種稱為“選擇性雌

激素受體調節劑”(selective estrogen

receptor modulator, SERM)類之藥物，可以減少骨質流失及整個骨質之更換率。

它在體內之作用類似雌激素，透過與雌激素受體之結合，而於不同組織產生不一樣之效果。臨床數據顯示，它對骨骼及脂質代謝具有雌激素樣之作用，因此可以增加骨礦物質密度(bone mineral density, BMD)及降低總膽固醇和 LDL；但對於子宮及乳房組織卻具有拮抗雌激素(estrogen antagonist)之作用。

於西元 1997 年 Raloxifene 為美國 FDA 通過，可用於預防及治療停經後婦女之骨質疏鬆症。建議劑量為一天一次，每次服用一粒，每粒含量 60mg。

在一項稱為 MORE(The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) 的研究報告中，發現 Raloxifene 對於患有骨質疏鬆症之停經後婦女，可以很明顯地增加其髖部及脊椎骨之 BMD，以及降低新發生與再發性脊椎骨骨折之風險，但不會降低非脊椎骨骨折之風險。因對子宮內膜具拮抗作用，因此不會引起陰道出血或增加子宮內膜癌之危險性。對於膽固醇似乎具有類似雌激素之作用，可降低 LDL 約 8~10%，但對 HDL 及 TG 沒有影響。另外也發現 Raloxifene 不影響停經後婦女的認知能力，不會增加心臟血管方面疾病之危險性，甚至在高危險群患者可降低其心臟血管疾病之發生(4 年之研究報告)。其中最令人興奮的是使用 Raloxifene 治療之婦女其乳癌發生率降低了，主要原因是它讓 estrogen-receptor-positive 之乳癌減少 90%。

口服後 Raloxifene 的吸收迅速，約 60% 被吸收，但由於會先經過 presystemic glucuronide conjugation，因此其絕對生體可用率只有 2%。它在體內的分佈體積很大，2348 L/kg，但與使用劑量無關。Raloxifene 及其 monoglucuronide conjugates 與血漿蛋白結合高達 95% 以

上，主要與 albumin 及 α -1 acid glycoprotein 結合；但不與 sex steroid binding globulin 結合。

在體內 Raloxifene 絕大部分是進行 first-pass 代謝，而成為 glucuronide conjugates；它不經由 CYP-450 酵素代謝。Raloxifene 及其 glucuronide conjugates 藉由可逆性之全身性代謝及腸肝循環，而可以相互轉換，因此其血漿排除半衰期延長至 27.7 小時。代謝後 Raloxifene 大部分從糞便排出，< 6% 以 glucuronide conjugates 型態從尿液排出，極少數(< 0.2%) 以原型從尿液排出。

使用 Raloxifene 必須特別注意的是，它會增加靜脈血栓栓塞疾病發生之危險性高達三倍，因此對於曾有靜脈血栓病史或目前正發生之婦女，絕對不可以使用。產生血栓栓塞疾病最大危險期是在治療的最初四個月內。遇到身體長期不能活動時(例如手術後復原期 長期臥床) 在之前 72 小時及此期間應停用 Raloxifene，等到患者能完全活動時再重新用藥。Raloxifene 最常見之副作用是熱潮紅與腿部抽搐，停經後婦女若有熱潮紅現象，最好不要使用，因它會使得症狀更加惡化。此外，此藥不能用於孕婦及可能受孕之婦女，對於停經前婦女不建議使用，肝功能不好之患者需調整劑量。藥物交互作用方面，若與 cholestyramine 一起服用，Raloxifene 之吸收及腸肝循環會減少 60%。與 warfarin 併用時應密切監測 prothrombin time。

美國 FDA 通過可用於預防或治療停經後婦女骨質疏鬆症之藥物有以下五種：Alendronate sodium (Fosamax®)、Risedronate sodium (Actonel®)、Raloxifene hydrochloride (Evista®)、Calcitonin (Miacalcin®)、及 estrogen(各種劑型)。當患者對雙磷酸鹽類藥物之耐受性差或有禁忌時，可考慮使用 Raloxifene，故它通常被當作第二線選擇用藥。

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2000/08/15]).