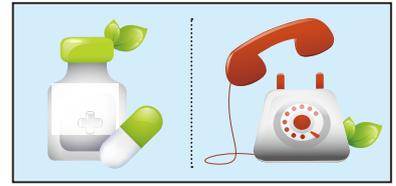


# 臺中榮總藥訊

## VGHTC Drug Bulletin



(04)23592525

發行人：許惠恒 總編輯：劉文雄  
編輯：吳明芬、劉嫵媚、陳宇婷、宋惠琳、林宜蓁  
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥學部  
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw/pharmacy/index.htm>  
電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)  
創刊日期：八十三年一月二十日

第三期

### 新藥介紹

## Olaparib

陳宇婷 藥師

### 前言

在已開發國家，卵巢癌是婦科第二常見的惡性腫瘤，每十萬女性就有九人被診斷出卵巢癌，且每十萬女性就有五人死於卵巢癌。導致卵巢癌的原因可能有以下兩種：(1) 不斷的排卵 (incessant ovulation)：反覆的排卵會對卵巢上皮細胞造成傷害，進而導致癌變。(2) 長期暴露於促性腺激素 (gonadotropins)：可能原因為卵巢腫瘤上具有促性腺激素受體，長期暴露於促性腺激素以及升高的雌二醇濃度可能會導致癌變。危險因子有：(1) 年齡：卵巢癌發生率隨著年齡升高。五十歲以下，每十歲間距會增加 2% 的風險；五十歲以上，每十歲間距會增加 11% 的風險。(2) 生育以及賀爾蒙因子：發生卵巢癌的比率會因為沒有生育而提高，因為使用口服避孕藥或是有生產而降低。(3)

基因：大約有四分之一的卵巢癌患者是由於基因突變所造成，具有敏感性的基因主要為 BRCA1(BREAST CANCER 1) 以及 BRCA2(BREAST CANCER 2)。(4) 環境因子：抽菸、工業汙染 (石棉、滑石粉)。(5) 飲食：高熱量飲食 (如：大量動物來源脂肪的攝取)。

卵巢癌根據國際婦產科聯盟 (FIGO, International Federation of Gynaecology and Obstetrics) 分四期。第一期：腫瘤局限於單側或雙側卵巢。第二期：腫瘤出現在單側或雙側卵巢，且有侵犯至骨盆腔。第三期：腫瘤出現在單側或雙側卵巢，且有侵犯至腹腔以及 / 或淋巴結。第四期：腫瘤有遠端轉移。根據不同的分期，會有不同的治療選擇。

治療包括手術、使用含鉑化療以及標靶治療，外科手術是幾乎所有早期卵巢

癌患者的主要治療方法，在手術後大部分會採取合併化療。但當對化療產生抗藥性時，則會加上標靶治療。本文將介紹的新藥 Olaparib (Lynparza) 是一種新型作用機轉的口服標靶藥物，美國 FDA 於 2014 年 12 月核准上市，可用於治療具 BRCA1 或 BRCA2 基因突變及晚期的卵巢癌病人，他們都已接受過先前 3 次以上的化學治療。食藥署於 2018 年 6 月核准的適應症為做為單一療法 Lynparza 可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應 (完全反應或部分反應) 之成人病人，作為維持治療。

### 作用機轉

Olaparib 是聚腺嘌呤二磷酸核糖聚合酶 (polyadenosine 5-diphosphoribose polymerase (PARP) enzyme, 包括 PARP1、PARP2 和 PARP3) 的抑制劑。PARP 酵素會參與正常細胞功能，例如 DNA 轉錄和 DNA 修復。Olaparib 作為單一療法或在含鉑化療之後施用，均證實會在體外抑制選定腫瘤細胞株的生長，並在人類癌症的小鼠異種移植模型減緩腫瘤生長。在缺乏 BRCA 以及非 BRCA 蛋白參與 DNA 損傷的同源重組修復基因 (HRR) 的細胞株和小鼠腫瘤模型中，使用 olaparib 後細胞毒性和抗腫瘤活性會增加，且與含鉑療法反應具有關聯性。體外試驗顯示，olaparib 誘發的細胞毒性可能與 PARP 酵素活性被抑制及 PARP-DNA 複合物形成增加有關，因而造成 DNA 損傷和癌細胞死亡。

### 藥物動力學

Olaparib 口服後吸收快速，一般情況下會在給藥後 1.5 小時達到最大血漿濃度。Olaparib 在 25mg 至 450mg 劑量範圍下，全身暴露量 (單一劑量 AUC) 大致上隨劑量等比例增加。搭配高脂肪飲食服用 olaparib 會減慢吸收率 ( $t_{max}$  延緩 2.5 小時)，但不會顯著改變 olaparib 吸收幅度 (平均 AUC 大約增加 8%)。Olaparib 的體外蛋白結合率約為 82%。

體外研究已證實 CYP3A4/5 是主要負責 olaparib 代謝的酵素。使用單次 300mg 劑量 olaparib 後，平均血漿末相半衰期 (+ 標準差) 為 14.9+8.2 小時，擬似血漿清除率為 7.4+3.9L/h。

### 臨床試驗

SOLO-2(NCT01874353) 試驗是一項多國、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，納入 295 名帶有 BRCA1 或 BRCA2 基因突變的卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌病人，經隨機分配 (2:1) 分別接受 Lynparza 每日兩次口服錠劑 300 mg(n=195) 或安慰劑 (n=99)，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次接受含鉑化療之療效反應情況 (完全反應或部分反應)，以及之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間 (6-12 個月或 >12 個月) 進行分層。所有病人先前都曾接受至少兩種含鉑療程，並且對最近一次的含鉑療程具療效反應 (完全反應或部分反應)。主要療效評估指標為試驗主持人依實體腫瘤治療反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)1.1 版

評估之無惡化存活期 (PFS)，其他評估指標則包括整體存活期 (OS) 等。

試驗結果顯示，由試驗主持人評估之無惡化存活期中位數在 Lynparza 組病人為 19.1 月 (95%CI: 16.3 – 23.7)，顯著優於安慰劑組病人 (5.5 月，95%CI: 5.2 – 5.8)，HR: 0.30(95%CI: 0.22 – 0.41,  $p < 0.0001$ )。而盲性獨立審查評估亦有一致性的結果。在進行 PFS 分析時，因整體存活率 (OS) 資料只收集到總需要事件數之 24% 尚不完整，故無法分析。造成 Lynparza 中斷給藥或降低劑量的最常見不良反應是貧血 (22%)，嗜中性白血球減少 (9%)、及倦怠無力 (8%)。

試驗 19(NCT00753545) 為一項雙盲、安慰劑對照的第二期臨床試驗，有 265 名對含鉑藥物具敏感性、且先前曾接受 2 種以上含鉑療程的卵巢癌病人，經隨機分配 (1:1) 分別接受每日兩次口服 Lynparza 膠囊 400 mg ( $n=136$ ) 或安慰劑 ( $n=129$ )，直到無法耐受毒性或發生疾病惡化為止。隨機分配依之前最後一次含鉑化療之療效反應 (完全反應或部分反應)、之前倒數第二次接受含鉑化療的疾病惡化時間 (6-12 個月或  $>12$  個月) 及族裔 (猶太裔或非猶太裔) 進行分層。本試驗的主要療效評估指標為試驗主持人依 RECIST 1.0 版評估之無惡化存活期 (PFS)。

試驗 19 結果顯示，無惡化存活期中位數在 Lynparza 組顯著優於安慰劑組病人 (8.4 月 vs 4.8 月，HR: 0.35(95%CI: 0.25 – 0.49,  $p < 0.001$ )。相對於安慰劑組病人，在 Lynparza 組最常見不良反應是噁心 (68% vs 35%)，倦怠 (49% vs 38%)，嘔吐 (32% vs 14%)，以及貧血

(17% vs 5%)，大部分的不良反應屬 1 級或 2 級。在中期的整體存活率分析，兩組之間並無顯著差異性存在。

### 劑量與用法

Lynparza 的建議劑量為 300 mg (應使用兩粒 150 mg 錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。需完整吞服整粒錠劑，不可咀嚼、壓碎、溶解或剝半。病人應持續接受 Lynparza 治療，直到疾病惡化或出現無法耐受的毒性為止。

輕度腎功能不全病人 (依 Cockcroft-Gault 公式計算 CLcr 51-80 mL /min) 不需要調整 Lynparza 劑量。對於中度腎功能不全病人 (CLcr 31-50 ml/min)，建議將劑量減少至 200 mg (兩粒 100 mg 錠劑)，每日兩次，每日總劑量 400 mg。尚未評估過 Lynparza 用於重度腎功能不全或末期腎病病人 (CLcr  $\leq$  30 mL /min) 的藥物動力學。

如果必須併用強效 CYP3A 抑制劑 (例如：Itraconazole)，則須將 Lynparza 劑量減少至 100 mg (一粒 100 mg 錠劑)，每日兩次 (相當於每日總劑量 200 mg)。如果必須併用中效 CYP3A 抑制劑 (例如：Fluconazole)，則須將 Lynparza 劑量減少至 150 mg (一粒 150 mg 錠劑)，每日兩次 (相當於每日總劑量 300 mg)。

### 不良反應與注意事項

1. 常見的副作用包含：噁心 (58%~76%)、嘔吐 (30%~43%)、腹瀉 (21%~33%)、食慾降低 (21%~22%)、貧血 (23%~44%)、鼻咽炎 (~43%)、關節痛 (21%~32%)。較嚴重的副作用包含第

三、四級貧血 (4%~20%)、骨髓性白血病 (~2%)、非感染性肺炎 (<1%)。

2. Lynparza 併用強效或中效 CYP3A 抑制劑會使血中濃度大幅度上升，應考慮使用對 CYP3A 抑制作用較弱的其他藥物或降低 Lynparza 的劑量。
3. Lynparza 治療期間，避免食用葡萄柚、葡萄柚汁、苦橙和苦橙汁，因為它們是 CYP3A 抑制劑，會使 Lynparza 血中濃度上升。
4. Lynparza 治療期間應每個月監測血球計數，監測是否有血液毒性發生。
5. 若病人出現新的呼吸症狀或症狀惡化，例如呼吸困難、咳嗽和發燒，或是發生胸腔放射影像異常，須中斷 Lynparza 治療並立即評估症狀來源。如果確診為非感染性肺炎，則應停用 Lynparza 治療，並適當治療病人。

### 結語

Olaparib (Lynparza ) 是一種新型作用機轉的口服標靶藥物，美國 FDA 於 2014 年核准可用於治療 BRCA 基因突變的卵巢癌。針對鉑類化療藥物敏感的復發性卵巢患者，使用 olaparib 做為維持治療可以增加無惡化存活期。在使用時應注意避免與強效或中效 CYP3A 抑制劑併用，且需監測是否有血液毒性以及非感染性肺炎的發生。在正確的使用下，Lynparza 可以作為再復發後卵巢癌患者維持治療的新選擇。

### 參考資料

1. Lee-may Chen, MD Jonathan S Berek, MD, MMS. (2018). Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis. 2018, UpToDate database.
2. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Aug; 70(2):209-62.
3. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et.al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive,relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284.
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et.al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12; 366(15):1382-92.
5. Product Information: Lynparza Film-coated Tablets 100 mg &Lynparza Film-coated Tablets 150 mg. AstraZeneca UK Limited, 2018.

 專題報導

## 慢性心臟衰竭之藥物治療

宋惠琳 藥師

### 前言

心衰竭是一種病理生理狀態，是由於心臟收縮功能不良，心臟幫浦無法打出足夠的血量輸送到全身，導致身體各器官無法維持正常的生理機能，病患容易感到疲倦、呼吸短促、漸漸活動力受限，影響生活品質。

### 心臟衰竭之病理機轉

缺血性心臟病、高血壓、瓣膜閉鎖不全、心律不整、心肌病變或病毒、細菌感染等都可能造成心肌缺氧、壞死，使心臟收縮功能不良，無法輸出足夠的血量供應到身體各部分，此時身體內會啟動代償的機制，活化神經內分泌系統，包括腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (Renin-angiotensin-aldosterone, RAA)、交感神經系統及抗利尿激素的分泌增加，這些機轉的主要作用是為了促進鹽類及水份的再吸收，增加血管內的血液容積及靜脈回流心臟的血量以增加心輸出量，同時加強心臟收縮力及周邊血管阻力以維持血壓，也因為這些代償機制的運作，所以很多慢性心衰竭患者可以維持一段時間沒有症狀，但長期下來心臟的負荷量增加且不斷的重塑，就會導致心臟衰竭甚至死亡，所以阻斷神經內分泌系統的藥物就可以改善存活率。

### 藥物治療

藥物治療的主要目的是 (1) 緩解症狀 (2) 延緩病情惡化、降低死亡率。常見的心衰竭治療藥物分為下列幾種：

#### 利尿劑 (Diuretic)

作用在腎小管，藉由排除體內鈉及多餘的水分，改善心衰竭病人周邊水腫及呼吸困難等症狀，可增進病人日常的活動能力。利尿劑可以減少體液滯留的情況，但不會改善死亡率，首選藥物為 Loop 利尿劑，遇頑固性水腫時可併用 thiazide 類的利尿劑。為了避免因增加夜間排尿次數而影響睡眠品質，一般建議於晚上六點前服用，此藥物劑量可能會因為病人的症狀或是每日體重而做調整。

#### 血管收縮素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) / 血管收縮素 II 受體阻斷劑 (Angiotensin II receptor blocker, ARB)

ACEI 及 ARB 的機轉都是藉由減少 Angiotensin II 的合成與作用來擴張血管、降低血壓及負荷量，以減少心臟的做工，同時抑制 RAA 系統，防止心臟發生重塑，研究證實長期使用可以降低心衰竭病人的住院率及死亡率。因此治療指引建議所有沒有禁忌症的心衰竭病人都應該要使用

ACEI(首選)，可以和 beta-blocker 併用並從低劑量開始慢慢增量。而因為 ACEI 會明顯地阻斷 bradykinin 的水解，所以可能會出現血管性水腫、乾咳的副作用，若病人無法耐受乾咳的副作用時可以改用 ARB，其他副作用還包括低血壓、高血鉀，也有可能造成病人腎功能惡化，必須小心監測。而對於雙側腎動脈狹窄、懷孕、或是同時併用 Aliskiren 的糖尿病患者則為禁忌。

### 乙型交感神經阻斷劑 (beta-blocker)

beta-blocker 用於治療心衰竭的主要機轉是藉由減少交感神經活化，降低心跳速率、血壓以及心收縮力，來減輕心臟的負荷量，並具有抗心律不整的作用，另外也可以減少 renin(腎素)的分泌，因此也可以抑制 Renin-angiotensin-aldosterone(RAA)系統，防止心臟重塑，故研究指出 beta-blocker 可以降低心衰竭病人的住院率與死亡率。治療指引建議對於所有沒有禁忌症且穩定的心衰竭病人，beta-blocker 在診斷初期就應該和 ACEI 併用，可以從低劑量開始給予。對於休克、沒有使用節律器的第二度或第三度房室傳導障礙、支氣管痙攣的病人就是禁忌，而由於它會收縮支氣管及周邊血管，所以對於氣喘、慢性阻塞性肺病或是有周邊動脈疾病的病人則是要使用具選擇性的 beta1-blocker 會比較安全，其他副作用包括心跳過慢、低血壓、疲倦、體液滯留等。

礦物皮質酮受體拮抗劑 (Mineralocorticoid receptor /aldosterone antagonist,MRA)

又稱為保鉀利尿劑，它會藉由與 aldosterone 競爭受體來抑制 RAA 系統，可以減少心臟的工作負擔並有輕微的利尿作用，長期使用可以降低心衰竭病人的住院率及死亡率。因此治療指引中建議使用了 ACEI 和 beta-blocker 後左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction,LVEF) 仍  $\leq 35\%$  的紐約心臟學會 NYHA class II-IV 心衰竭病人，應該要使用礦物皮質酮受體拮抗劑，但要小心腎功能惡化及高血鉀的副作用，需要定期的監測。

常用藥物包括 spironolactone 和 eplerenone，由於 spironolactone 還具有抗雄性素的作用，會抑制睪固酮結合到雄性素的接受體，此外還會增加睪固酮轉化為雌二醇，減少睪固酮的合成，增加睪固酮的代謝清除率，若病人使用 spironolactone 後出現男性女乳症無法耐受的話可以改用 eplerenone。相較於 spironolactone，eplerenone 對於 aldosterone 受體的選擇性較好。

### 血管擴張劑 Hydralazine + 硝酸鹽類 Isosorbide dinitrate

有小型研究發現對於已經使用 ACEI,beta-blocker,MRA 標準治療，症狀仍持續的 NYHA class III-IV 的非裔美國籍心衰竭病人，加上血管擴張劑 hydralazine 合併硝酸鹽類 isosorbide dinitrate 可以更進一步減少死亡率。另外在治療指引中也提到此兩藥可以合併用於因為藥物不耐受、低血壓或是腎功能不全等原因無法使用 ACEI 或是 ARB 的心衰竭病人。

## 毛地黃 (Digoxin)

digoxin 可以抑制鈉鉀 ATP 幫浦 ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase)，進而活化  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  的主動運輸，增加心肌細胞內  $\text{Ca}^{2+}$  的濃度，以增加心臟收縮力，使得心臟排出的血量增加，另外它也可以增加迷走神經對心臟的刺激與減少交感神經活性，降低竇性節律。對於心臟衰竭合併心房顫動的病人，digoxin 可以用來降低心室速率，而對於正常竇性心律的病人，digoxin 能治療心臟衰竭，防止症狀惡化，並改善運動耐受性和減少住院率，但它對於改善存活率並無效果，加上治療區間狹窄 (0.5 to 0.9 ng/mL)、藥物交互作用多，因此在目前的治療指引中，digoxin 的治療角色已經退居後線，適用於已經使用其他心衰竭的治療藥物但症狀仍持續的病人。

常見的副作用包括噁心、嘔吐、食慾不振、腸胃不適、心律不整、視覺模糊等。用於 >70 歲的老人、腎功能不全、瘦小的病人，可能需要減低劑量。另外若病人有低血鉀、低血鎂、高血鈣的情況或是併用其它會抑制 P-glycoprotein 而使得 digoxin 濃度增加的藥物 (如 clarithromycin, dronedarone, erythromycin, amiodarone, itraconazole, cyclosporine, propafenone, verapamil, or quinidine)，都可能會增加 digoxin 中毒的風險。

接下來介紹 2016 年 4 月美國心臟醫學會 (ACC/AHA) 更新的心衰竭治療臨床指引建議中加入的 2 個新藥：ivabradine (Coralan®) 及 valsartan/sacubitril (Entresto®)。

## Valsartan/sacubitril (Entresto®)

Valsartan/sacubitril 是第一個被核准上市的血管收縮素受體 / 腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin-receptor/neprilysin inhibitor, ARNI) 類藥物，臨床試驗藥品代碼為 LCZ696。其中所含的 sacubitril 是一個前驅藥，經過活化後它可以抑制 neprilysin (腦啡肽酶)，進而減少 natriuretic peptide (排鈉利尿勝肽，如 ANP, BNP) 被分解，因此可增加排鈉、利尿及擴張血管的效果，並抑制心臟肥厚與纖維化，促進心臟肌肉機能恢復，有效於抑制心臟衰竭惡化。

2014 年 Paradigm-HF 臨床試驗結果顯示，LCZ696 相較於傳統治療心衰竭藥物之血管收縮素轉化酶抑制劑 (Enalapril)，還可更進一步的將因心血管引起的死亡風險降低 20% (HR: 0.8; 95% CI: 0.71–0.89;  $p < 0.001$ )，整體死亡風險降低 16% (HR: 0.84; 95% CI: 0.76–0.93;  $p < 0.001$ )；同時，此藥物還可降低心臟衰竭住院風險 21% (HR: 0.79; 95% CI: 0.71–0.89;  $p < 0.001$ )，為近年來少見治療心衰竭之一大成就。

因此根據目前 2017 年美國心臟學會 (ACC/AHA) 新發表的治療指引中的建議，對於 NYHA class II or III 的心臟衰竭病人，若病人曾使用過 ACEI 或是 ARB 類的藥物且可以耐受，改用新藥 ARNI 能更進一步的降低死亡率及發病率。但要注意的是從 ACEI 轉換為 ARNI 需間隔 36 小時的藥物排除期，因為二者都會影響到 bradykinin 水解，進而直接或間接導致血管性水腫，而對於過去使用 ACEI 或 ARB

治療曾有相關血管性水腫病史的病人，或是同時併用 Aliskiren 的糖尿病患者則是禁忌。

### Ivabradine (Coralan®)

Ivabradine 為具選擇性及專一性的 If 電流抑制劑，它會去抑制心肌竇房結 (sinoatrial node) 節律細胞上的 If 電流，藉由控制 If 電流而達到降低心跳速率、增加心肌血流的作用。但其對心臟的效果只限在竇房結上，對於心房內、房室間或心室內的傳導時間，或是心肌收縮舒張、以及心室的再極化作用等都沒有影響。另外，由於它可能會部分抑制視網膜上的 Ih 電流 (類似心臟的 If 電流)，所以有些病人可能會出現幻視的副作用 (3%)。

在 2010 年所發表的一個隨機、雙盲，安慰劑對照研究中 (SHIFT)，納入了 NYHA class II –V、左心室射出分率功能低下 (LVEF  $\leq$  35%)、竇性心律、休息心跳速率  $\geq$  70 下 / 分鐘且已經接受心衰竭最佳化的藥物治療  $\geq$  4 週的慢性心衰竭病人。

此研究主要療效指標為心血管相關的死亡率或因心衰竭惡化而住院之複合性指標，追蹤中位時間是 22.9 個月。結果發現相對於安慰劑組，使用 ivabradine 的組別可顯著地降低主要複合性指標的相對危險性達 18% (HR:0.82; 95% CI: 0.75-0.9;  $p < 0.0001$ )，降低心衰竭惡化住院率 26% (16% vs. 21%; HR:0.74;  $p < 0.0001$ )、減少心衰竭死亡相對風險 26% (3% vs. 5%; HR:0.74;  $p = 0.014$ )，但無法改善總死亡率 (16% vs. 17%, HR:0.90;  $p = 0.092$ )。

因此目前的健保給付規定，ivabradine 限符合下列各項條件之慢性心衰竭患者使用：(1) 依紐約心臟協會 (NYHA) 衰竭功能分級為第二級或第三級。(2) 心臟收縮性功能不全，且 Ejection Fraction  $\leq$  35%。(3) 竇性心率且每分鐘心跳速率  $\geq$  75。(4) 對使用 beta- 阻斷劑為禁忌症或不耐受時。而 ivabradine 的治療劑量必須根據病人目前的心跳速率做調整，希望將心跳維持在 50 bpm 至 60 bpm 之間。

### 結語

當被診斷為心衰竭，代表心臟已經有不可逆的傷害，需要靠藥物長期控制以改善症狀，並配合生活型態的改變：保持規律的生活；適度的休息和運動；維持愉快的心情；減少加重心臟負荷的因素；避免溫差太大；戒煙、少飲酒；按醫護人員的指示控制鹽分及水分的攝取量；每日固定測量與紀錄體重、血壓及心跳，以及定期回診並遵醫囑按時服藥，才能降低心臟惡化程度，改善生活品質。

### 參考資料

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine 2014;371:993-1004.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force

- for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016;18:891-975.
3. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)* 2010;376:875-85.
  4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016;134:e282-93.
  5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-e61.
  6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:e147-239.

 藥品異動

## 107 年 4-6 月上線新藥

林宜蓁 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1070409	Chlorhexidine Gluconate Aqua 2% (Aqua Easy Antiseptic 2% 200mL)	寶齡富錦	AQU01	125.0 (自費)	手術前手部消毒、病房手部消毒、病人手術前皮膚消毒。
2	1070409	Oxycodone CR tab 20mg (20mg OxyContin CR tab)	衛生福利部	OXY03	76.0	1. 需要長期疼痛控制之中重度癌症疼痛病患。2. 需要長期疼痛控制之慢性中重度非癌症疼痛病患，且曾經接受過類鴉片藥物而無法有效控制疼痛者。
3	1070416	Amorolfine nail Lacquer 5mL (Amocoat nail Lacquer)	黃氏製藥	AMO01	695.0	皮真菌、酵母菌及黴菌引起之甲癬。
4	1070417	Caffeine citrate inj 40mg/2mL (Cafnea inj )	Phebra	CAF01	632.5 (自費)	治療早產兒呼吸中止
5	1070417	Caffeine citrate sol 25mg/5mL (Cafnea oral solution )	Phebra	CAF02	632.5 (自費)	治療早產兒呼吸中止
6	1070427	Canagliflozin tab 100mg (Canaglu tab )	台田藥品	CAN01	29.4	第二型糖尿病
7	1070427	Alectinib cap 150mg (Alecensa 150mg cap)	中外	ALE02	596.0	適用於治療 ALK 陽性的晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者。
8	1070501	Ruxolitinib tab 15mg (Jakavi tab 15mg)	諾華	JAK03	2002.0	適用於治療 International Working Group (IWG) Consensus Criteria 中度風險-2 或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症患者。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
9	1070510	Infliximab inj 100mg (Remicade inj)	台田藥品	REM03	14686.0	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療（包含抗生素、引流與免疫抑制劑）反應不佳之成人活動性瘻管性克隆氏症。</li> <li>2. 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑反應不佳之小兒（6-17歲）中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。</li> <li>3. 潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-mercaptopurine (6-MP) 或 azathioprine (AZA) 等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病患。</li> <li>4. 小兒潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和 6-MP 或 AZA 等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒（6-17歲）病患。」</li> </ol>
10	1070517	Paliperidone Trinza inj 525mg (525mg Invega Trinza inj)	嬌生	INV02	28128.0	INVEGA TRINZA (paliperidone palmitate) 是一種 3 個月型注射劑，用於已使用 INVEGA SUSTENNA® (1 個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液) 充分治療至少 4 個月後之思覺失調症患者。
11	1070517	Dapagliflozin/Metformin 10/1000 (Xigduo-XR 10/1000mg)	阿斯特捷利康	XIG01	29.4	配合飲食和運動，以改善以下第二型糖尿病成人患者的血糖控制：已在接受 dapagliflozin 和 metformin 合併治療者，或使用 metformin 但控制不佳者。
12	1070523	Fentanyl buccal tab 100mcg (Fentora buccal tab 100mcg)	衛生福利部	FEN03	220.0	Fentora 適用於 18 歲以上，對正在使用日夜連續型 (around-the-clock) 鴉片類藥物來治療癌症相關的持續性疼痛有耐藥性的癌症患者所發生的突發性疼痛 (breakthrough pain)

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
13	1070523	Elbasvir/Grazoprevir tab50/100mg (Zepatier tab 50/100mg)	默沙東	ZEP01	2976.0	Zepatier 適用於治療成人的慢性 C 型肝炎基因型第 1 或第 4 型感染症。
14	1070523	Pirfenidone 200 mg (Pirespa tab )	塩野義	PIR01	139.0	治療特發性肺纖維化
15	1070529	Fluticasone,VilanteroL ellipta (Relvar Ellipta 184/22 mcg inh.)	葛蘭素史克	REL02	1293.0	治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效 $\beta$ 2 作用劑合併治療的 18 歲及以上氣喘患者
16	1070605	Paclitaxel albumin-bound nanoparticles inj 100mg (Abraxane inj 100mg)	賽基	ABR01	0.0	轉移性乳癌 ABRAXANE 用於以合併化療治療轉移疾病失敗之乳癌。除非臨床上禁用，否則先前治療應包含一種 anthracycline。非小細胞肺癌 對於無法手術或放射治療的患者，ABRAXANE 併用 carboplatin，做為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌之第一線治療。胰腺癌 ABRAXANE 合併 gemcitabine，做為轉移性胰腺癌患者之第一線治療。
17	1070607	2gm Fosfomycin inj (2gm Folsmycin inj)	永信	FOL05	203.0	綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸菌等具有感受性細菌所引起之感染症 (敗血症、支氣管炎、細支氣管炎、支氣管擴張症、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎)。
18	1070614	Rasagiline mesylate tab 1mg (Rakinson tab 1mg)	晟德	RAK01	81.0	原發性巴金森氏症 (Parkinson's disease, PD)。
19	1070615	Empagliflozin/Metformin 12.5/850 (Jardiance Duo tab 12.5/850mg)	百靈佳殷格翰	JAR02	15.6	適用於單用 metformin 或 empagliflozin 時血糖控制不佳，或早已同時接受 metformin 和 empagliflozin 合併治療而狀況穩定者的第二型糖尿病成人患者，在飲食與運動外，做為改善血糖之輔助治療。
20	1070627	Quetiapine PR tab 50 MG (Megazon PR tab 50mg)	西海生技	MEG01	18.6	治療思覺失調症、雙極性疾患的鬱症發作、躁症發作或混合發作。對於抗鬱劑單一藥物治療效果不佳的重鬱症 (MDD) 病人，可作為重鬱症發作的附加治療。開始治療之前，臨床醫師應該考慮 Quetiapine XR 的安全性。