# 臺中榮總藥訊

### **VGHTC Drug Bulletin**

發行人:許惠恒 總編輯:劉文雄

編 輯:吳明芬、劉媖媚、莊蕙嘉、廖怡茹、黎美惠 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 創刊日期:八十三年一月二十日



(04)23592525

第四期



### **Nebivolol**

莊蕙嘉 藥師

#### 前言

2017 年底高血壓治療界投下了一枚 震撼彈,美國心臟學會 (American Heart Association,簡稱 AHA) 與美國心臟學 院 (American College of Cardiology,簡 稱 ACC) 共同發表最新一版的高血壓治療 指引,將高血壓的定義從血壓大於 140 / 90 mmHg 下修至 130 / 80 mmHg<sup>1</sup>,這 是自 2003 年以來,首度修正高血壓治療 指引。

根據衛生福利部國民健康署現況慢性病盛行率統計資料顯示,2014-2017年18歲以上國人高血壓盛行率為:男性28.41%;女性21.92%,未經控制的高血壓與糖尿病、慢性腎損傷、中風、冠狀動脈心臟病等息息相關<sup>1</sup>,顯示正確的血壓控制概念為刻不容緩的議題。

除了生活型態的調控,藥物治療亦

可有效控制血壓,其種類繁多,包含單用或併用以下藥物:thiazide 類利尿劑 (diuretics)、乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers)、甲型阻斷劑 (Alpha Blocker)、鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers, CCB)、血管加壓素轉酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、及血管加壓素 II 受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blockers, ARB)等。

其中,傳統的乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers) 因為副作用較多,包括暈眩、心悸、發抖、噁心、冒汗,以及胸悶、咳嗽、呼吸不順等呼吸道副作用,同時亦有可能惡化氣喘與糖尿病的症狀,故治療指引並不將乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers) 列為第一線用藥,然而,新一代的乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers)(例

如:carvedilol,nebivolol 等),因為可以有效降低心臟射出分率 (ejection fraction),有助於心衰竭 (Heart failure, HF)或缺血性心臟病 (Ischemic heart disease, IHD) 患者高血壓的控制 <sup>1</sup>,故在治療上有其地位。

本文即在探討新一代的乙型腎上腺素 阻斷劑 (beta blockers): nebivolol 的作用 機轉、療效、副作用及其特性。

### 作用機轉

乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers) 依其受體親和力和血液動力學特性,分為以下四類:非心臟選擇性非血管舒張型、心臟選擇性非血管舒張型、非心臟選擇性血管舒張型和心臟選擇性血管舒張型,具心臟選擇性的藥物只會作用在心臟的  $\beta_1$  受體,降低心收縮力和心跳速率,進而降低血壓和心肌需氧量,而避免影響支氣管的  $\beta_2$  受體,減少呼吸道副作用的發生。 $^2$ 

Nebivolol 為第三代的乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers),是 SRRR-Nebivolol(亦稱 d –Nebivolol)和 RSSS-Nebivolol(亦稱 I –Nebivolol)兩個鏡像異構物

(Enantiomer) 的外消旋混合物 (圖片 1), SRRR-Nebivolol 為高心臟選擇性  $\beta_1$ - 受 體拮抗劑;而其獨特的 RSSS-Nebivolol 使其成為唯一具有血管舒張特性的乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers),可以作用在內皮細胞上的  $\beta_3$  受體,經由 L- 精氨酸/一氧化氮路徑 (L-arginine/nitric oxide pathway),增加血管舒張物質一氧化氮 (NO) 的產生,進而達到降血壓的目的。 $^2$ 

#### 藥物動力學

Nebivolol 口服後快速吸收,約 1.5~4 小時可以到達血漿中最高濃度,蛋白質結 合率約 98%,經肝臟系統葡萄醣醛酸化 (glucuronidation) 和 CYP2D6 路徑代謝, CYP2D6 的基因多型性會影響 Nebivolol 經由芳香環上羥化的代謝,在快速代謝者 中,平均半衰期為 10 小時,但肝功能不 良等慢速代謝者的半衰期可能高達快速代 謝者的 3-5 倍,因此需要做劑量調整。4

Nebivolol 血中濃度在 1 到 30 毫克間時,與給藥劑量成正比,且不會受到年齡影響,代謝後經腎與糞便排出體外。4

註: CYP= Cytochrome P450 細胞色素

SRRR - or d-nebivolol hydrochloride

RSSS - or I-nebivolol hydrochloride

圖片 1: Nebivolol 的化學結構 3

### 臨床試驗

2007 年一項 12 週雙盲隨機試驗 (Saunders study) 探討了 nebivolol 的療效,將 300 位確診高血壓的非裔美國人分成 2.5 毫克/天、5 毫克/天、10 毫克/天、20 毫克/天與 40 毫克/天等五組,在第 14, 28, 56 與 84 天測量其血壓控制的情況,結果發現服用 Nebivolol 後與基準值相比,可以降低舒張壓 8.6~11.4 mmHg (P  $\leq$  0.004),劑量大於 5 毫克/天時可以顯著降低收縮壓 10.6~12.2 mmHg (P  $\leq$  0.044),顯示 Nebivolol 有其療效。此外,Nebivolol 在副作用方面,與安慰劑組相比,無統計學上差異。5

### 劑量與用法

雖然 Nebivolol 在歐洲有心衰竭相關的適應症,但目前美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration,簡稱FDA) 僅核准於高血壓的治療。6

成人建議起始劑量為 5 毫克(註:5 毫克/粒),不受食物影響可隨餐服用,服藥 1~2 週後有明顯的降血壓效果,而通常服藥 4 週後能達到最大療效,依患者實際的血壓狀況以兩個禮拜為區間慢慢調高藥物劑量為最佳,最大劑量為每日 40 毫克。<sup>2</sup>

65 歲以上及腎功能不全的患者,建議的起始劑量為每日 2.5 毫克,若需要,劑量可調整至每日 5 毫克;而小孩及青少年(年紀小於 18 歲)和肝功能不全(Child-Pugh class C)的患者,因為研究資料有限,尚不建議使用 Nebivolol。<sup>2</sup>

此外,CYP2D6 的基因多型性會影響 Nebivolol 經由芳香環上羥化的代謝,因 此代謝速率慢者可能需要依照患者的個人 狀況降低劑量<sup>2</sup>,同時,藥師在做處方評 估時亦須注意藥物間可能的交互作用(如 表一)。

表一、可能與 Nebivolol 產生交互作用的藥物 3,4

我 可能共 NCDNOIOI 産工文立作が的条物							
CYP 2D6 抑制劑					CYP 2D6 誘導劑		
抗心律不整藥物	Amiodarone Propafenone	H <sub>2</sub> 拮抗劑	Cimetidine Ranitidine	抗癲癇藥	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin		
抗憂鬱劑	Bupropion Duloxetine Escitalopram Fluoxetine Paroxetine	止痛劑	Celecoxib	其他	Ethanol Rifampin		
抗組織胺	Chlorpheniramine	蛋白脢抑制劑	Ritonavir				
改善疾病的抗風 濕藥 (DMARD)	Hydroxychloroquine	其他	Cinacalcet Imatinib Moclobemide Propranolol Terbinafine				

CYP = cytochrome 細胞色素

DMARD = disease-modifying antirheumatic drug 改善疾病的抗風濕藥

### 不良反應與注意事項

Nebivolol 的禁忌症如下:肝功能不全或肝功能受損者;急性心衰竭、心源性休克或正處於心臟衰竭,喪失代償能力期間必須靜脈注射強心劑以增加其功能者;病態性竇房症候群 (Sick sinus syndrome),包括竇房傳導阻斷;第二級或第三級房室傳導阻斷(無心臟節律器);支

氣管痙攣和支氣管氣喘病史者;未經治療的嗜鉻細胞瘤;代謝性酸中毒;心跳過慢(治療前心跳速率 <60 bpm);低血壓(收縮壓 <90 mmHg);嚴重的末梢循環障礙等等。<sup>2,4</sup>

同時,若患者服藥後產生不良反應 (如表 2),必須視其嚴重程度決定減量、 暫停使用或更換其他高血壓治療藥物。

### 表二、Nebivolol 不良反應發生率 2,4

常見 ( 發生率約為 10%)	頭痛、頭暈、疲倦、瘙癢或刺痛、腹瀉、便秘、噁心、呼吸急促、手或腳腫脹
少見 ( 發生率約為 1%)	心跳緩慢或其他心臟不適、低血壓、抽筋、視力異常、陽痿、抑鬱、消化困難、 支氣管痙攣、噩夢
罕見 ( 發生率約為 0.1%)	牛皮癬、全身性過敏反應、呼吸困難、血管神經性水腫、蕁麻疹

### 結語

傳統的乙型腎上腺素阻斷劑 (beta blockers) 因為副作用較多,AHA/ACC等治療指引並不列為第一線用藥,然而新一代的 Nebivolol 因其特有的心臟 β₁受器選擇性與血管舒張雙重作用機轉,加上可降低心臟射出分率等附加助益,提供了高血壓治療的一項新選擇,醫生可以在評估利弊後決定是否使用,其代謝受 CYP2D6 的基因多型性影響,因此代謝速率慢者需要依照患者的個人狀況降低劑量,藥師在做處方評估時亦須注意藥物間可能的交互作用,幫病人的用藥安全把關。

### 參考資料

1.Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the

- American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:e13-e115.
- 2.Nebilet 5 毫克 (Nebivolol) 中文仿單 2015年1月
- 3.Olga Hilas, and Danielle Ezzo. Nebivolol (Bystolic), a Novel Beta Blocker for Hypertension. P T. 2009 Apr; 34(4): 188–192.
- 4. Nebivolol: Drug information, UpToDate 2018.
- 5. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, et al. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. J Clin Hypertens 2007; 9:866–875.
- 6. Justin Fongemie, and Erika Felix-Getzik. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. Drugs (2015) 75:1349–1371.

## **事題報導**

### 兒童常規疫苗介紹

廖怡茹 藥師

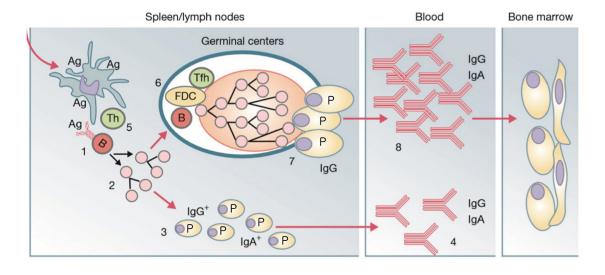
### 前言

疫苗是公共衛生的一大成就,疫苗的施打可以減少每年約兩百萬名兒童的死亡,在已開發國家也可以顯著地降低兒童住院率。疫苗除了可以增進個人健康,當疫苗施打率提高時可以減少疾病的傳播,進而達到保護群體的效果<sup>1</sup>。

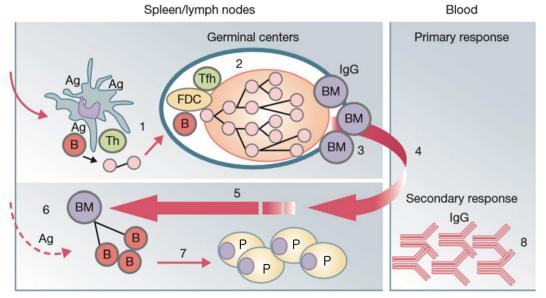
### 疫苗免疫學

疫苗會引發人體的 B 細胞免疫反應 與 T 細胞免疫反應,其中 B 細胞免疫反應 又分為 T 細胞依賴型與非 T 細胞依賴型。 非 T 細胞依賴型多半由細菌外莢膜上的多 醣體激發,反應快速但產生的抗體親和性 低,最重要的是無法產生記憶 B 細胞,因 此保護效力較短。T 細胞依賴型則由蛋白 質抗原引起,一般疫苗皆可引發,雖然反應較慢,但在 CD4 helper T 細胞 (Th) 的協助下可產生親和性較高的抗體,更可以誘發記憶 B 細胞,增加疫苗的保護時間。

免疫細胞會在各處巡邏,遇到注射至體內的抗原時會轉變為抗原呈現細胞,並將抗原攜帶至淋巴結,活化接下來的免疫反應。B細胞(B)表面抗體接觸到抗原會分化為漿細胞(P),產生低親和力的抗體,效力只有數月,另外受 Th 幫忙的 B細胞會增生,分化成能產生大量高親和力抗體的漿細胞,部分更轉為記憶 B細胞(BM),這些記憶 B細胞可存在數十年,遇到少量抗原即可活化產生大量高親和力的抗體。(如圖一、二)



圖一、B 細胞免疫反應<sup>2</sup>



圖二、B 細胞記憶免疫反應<sup>2</sup>

決定疫苗 B 細胞初級反應強度與持續 性的因素有:(1)疫苗的種類與抗原的本 質:例如破傷風類毒素相較於白喉類毒素 可引發較強免疫反應,而活性減毒疫苗相 較於其他疫苗可引發較強免疫反應。 (2) 疫苗劑量:高劑量的抗原會有較好的初級 反應,但低劑量的抗原會篩選 B 細胞,產 生更具親和力的抗體。 (3) 佐劑:有些佐 劑會增加發炎反應,使更多免疫細胞聚集 至淋巴結,進而引發較強的免疫反應。(4) 注射時程:基礎劑量間需間隔3週以上, 基礎劑與追加劑需間隔 4 個月。 (5) 年齡: 老年人與孩童引發的免疫反應較差。而如 果有較強的初級反應一般能產生較好的記 憶,但需要特別注意的是抗原劑量高時免 疫反應趨向產生漿細胞,抗原劑量低時趨 向產生免疫 B 細胞。T 細胞透過細胞膜 的主要組織相容性複合體來辨認抗原後, CD4 T 細胞分化為 Th 細胞協助 B 細胞免 疫反應與激活 CD8 的胞殺反應,在抗原 消失後餘留的T細胞會轉變為記憶T細 胞,在抗原出現時迅速辨識並反應,產生 的記憶T細胞可終生存在於體內。

### 疫苗成分

疫苗製劑內除了抗原外,還添加了(1)穩定劑:維持在不同溫度與 pH 值下之穩定,穩定劑對活性減毒疫苗尤其重要。(2)佐劑:強化免疫反應,不活化疫苗通常需要佐劑的協助來產生足夠的免疫反應。(3)抗生素:使用在生產端以避免培養基長菌,含量極少,因此對該抗生素過敏者依然可以注射疫苗,注射後觀察即可。(4)保存劑:可防止細菌與黴菌生長,使用後可放寬儲存條件,受大眾關注之柳硫汞即為疫苗保存劑,台灣現有疫苗皆不含柳硫汞。

### 疫苗種類

疫苗可分為活性減毒疫苗與不活化疫苗(如表一):

(1)活性減毒疫苗是將病原以物理或化學 方式減低毒性作為抗原,與自然感染 的過程相似,減毒病原仍可在體內複製 移動,提供多個結合位且存留在體內的 時間較長,所以可以引發較好的免疫反 應。但缺點是免疫功能不全的人可能會 無法消滅減毒病原而造成感染,一般不 建議施打,另外活性減毒疫苗也需要較 嚴格的儲存條件。

(2) 不活化疫苗會以去活性病原、類毒素或病原細胞片段作為抗原,這類疫苗具有較好的安全性,且儲存條件不像活性疫苗這麼嚴苛,但多半需要注射多劑才能達到足夠的保護力。除了單抗原疫苗,目前也有許多複方疫苗,一劑疫苗內含有多種抗原,可以減少疫苗包裝、運送、儲存之成本,也可以減少醫療成本與家長看診的花費,更減少幼兒挨針的次數,詳細疫苗品項可參考疾病管制署網頁。

### 施打途徑

疫苗可經由口服、肌肉注射、皮下注射、皮內注射給予(如表一)。因腸胃道黏膜有多層免疫屏障,目前只有活性減毒疫苗成功研發出口服疫苗,經由口服可同時引發黏膜免疫與血清免疫。注射給予疫苗須考慮抗原的移動性與注射部位免疫細胞含量,真皮存在的樹狀細胞(dendritic cell)最多,所以皮內注射需要較少劑量的抗原;肌肉層也有許多樹狀細胞,因此不活化疫苗建議肌肉注射;皮下注射的部位樹狀細胞含量較少,所以從此途徑注射較無效,但因活性減毒疫苗可在體內複製移動,所以注射部位較不影響。

表一、國內小兒疫苗分類與接種部位

我	
活性減毒疫苗	建議接種部位
卡介苗 Bacillus Calmette-Guérin vaccine(BCG)	皮內注射
日本腦炎疫苗 Japanese Encephalitis Vaccine(JE)	皮下注射
水痘疫苗 Varicella	皮下注射
輪狀病毒疫苗 Rotavirus vaccine	口服
麻疹疫苗 Measles	皮下注射
腮腺炎疫苗 Mumps	皮下注射
德國麻疹疫苗 Rubella virus	皮下注射
活化疫苗	
死毒疫苗	
小兒麻痺疫苗 Inactivated polio vaccine(IPV)	肌肉注射
A 型肝炎疫苗 Hepatitis A (Hep A)	肌肉注射
流感疫苗 (Influenza)	肌肉注射
類毒素疫苗 Toxoid vaccine	
破傷風類毒素 Tetanus toxoid(TT)	肌肉注射
白喉類毒素 Diphtheria toxoid(dT)	肌肉注射
次單位疫苗 Protein-based subunit vaccines	
非細胞性百日咳疫苗 Acellular pertussis(aP)	肌肉注射
B型肝炎疫苗 Hepatitis B (Hep B)	肌肉注射
接合型疫苗Conjugate subunit vaccines	
b 型嗜血桿菌疫苗 Haemophilus influenzae type b (Hib)	肌肉注射
13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 Pneumococcal Conjugate Vaccine(PCV-13)	肌肉注射

### 接種時程

接種時程可參考疾病管制署之「我國現行兒童預防接種時程」,疫苗皆可同時於不同部位施打,但活性減毒疫苗之間需間隔 28 天,若超過接種建議時間可參考疾病管制署之「各項常規疫苗最小接種年齡與最短接種間隔」,計算各疫苗需間隔之時間給予調整。

### 禁忌與注意事項

先前接種疫苗時或對疫苗任何成分曾 發生嚴重過敏反應者不應接種,另外嚴重 免疫不全者不可接種活性疫苗。

需特別評估是否接種的族群有發燒或 正患有急性中重度疾病者,為避免干擾疾 病診斷一般不建議接種。

接受免疫球蛋白治療與接受靜脈注射血液製品者,在接種 MMR、水痘或日本腦炎疫苗疫苗時須特別間隔,詳細間隔時間請參考疾病管制署之「各項預防接種間隔時間一覽表」。

### 結論

疫苗可以降低感染的嚴重程度與減少 相關併發症,更能促進群體的健康,而疫 苗的安全性是接種計畫成功與否的關鍵, 藥師應更新最新相關資訊,給予民眾正確 觀念與訊息以協助接種計劃的推行。

### 參考資料

- Vaccine safety basics e-learning course, WHO
- 2.Plotkin's vaccine, 7th edition
- 3. 衛生福利部疾病管制署網頁
- 4.Jan E Drutz, MD. Standard immunizations for children and adolescents: Overview. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <a href="http://www.uptodate.com">http://www.uptodate.com</a>( 2018)



# 107年7-9月上線新藥

黎美惠 藥師

項 次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	1070712	Blinatumomab inj 35mcg (Free-Blincyto inj 35mcg)	台灣安進藥品	BLI01	0.0	1. 微量殘留病灶 (MRD) 陽性 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) BLINCY-TO 適用於治療第一次或第二次完全緩解後仍有大於或等於 0.1% 微量殘留病灶 (MRD) 之 B 細胞前驅細胞急性淋巴芽細胞白血病。 2. 復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 BLINCYTO 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞前驅細胞之急性淋巴芽細胞白血病 BLINCYTO 適用於治療復發型或頑固型 B 細胞白血病。
2	1070718	FormoteroL 6 mcg +Be- clomethasone100 mcg (Foster NEXThaler 120 dose)	友華 生技	FOS02	785.0	適用於需規律使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2-致效劑合併治療的氣喘病患。慢性阻塞性肺病 (COPD) 患有較嚴重之慢性阻塞性肺病 (FEV1 少於預測值之 50%) 及有反覆惡化病史,已定期使用長效型支氣管擴張劑,而仍有明顯症狀病患之治療。
3	1070719	Silodosin tab 4 mg (Urief tab 4 mg)	健喬 信元	URI02	6.5	治療前列腺肥大症所伴隨的排 尿障礙
4	1070806	GAMMA-F IX(NONACOG ALFA) 1000IU (BeneFix inj 1000IU)	美商 惠氏 藥廠	BEN02	21000.0	控制與預防 B 型血友病 (先天性第九凝血因子缺乏症,或稱聖誕節症)之出血,包括接受外科手術時的出血控制與預防出血。 做為常規預防性治療於 B 型血友病病患 (先天性第九凝血因子缺乏症)之出血。
5	1070817	Dupilumab 300mg/2ml (Free-Dupilumab)	賽諾菲	DUP03	0.0	可用於治療中度至重度異位性 皮膚炎且對局部處方治療控制 不佳或不適合使用該療法的成 人患者。可併用或不併用局部 皮質類固醇治療
6	1070820	Alendronate plus 70mg+D3-2,800iu (PlusDmax 70mg+D3- 2,800iu)	杏輝 藥品	PLU01	187.0	停經婦女骨質疏鬆症之治療/男性骨質疏鬆症之治療,以增加骨密度。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
7	1070821	Rituximab SC inj 1400mg ( Mabthera SC inj)	羅氏大藥廠	MAB01	47019.0	1. 何然是 (1) 所有 (
8	1070823	Triamcinolone 55mcg/ dose nasal spray (Trisonin nasal spray )	健喬信元	TRI03	186.0	成人之季節性及經年性過敏性 鼻炎
9	1070826	Phenprobamate tab 400mg (Mocolax tab )	元宙 化學 製藥	MOC01	3.89	筋痙攣、筋硬直等肌肉異常緊 張之緩解
10	1070826	Monobasic Na phosphate / dibasic Na phosphate (Fulisay Oral Solution 45ml)	中生生技	FUL01	200.0 (自費)	緩解偶發性便秘、手術前、X 光 或內視鏡檢查前之腸灌洗
11	1070904	Nebivolol tab 5mg (Nebilet tab 5mg)	Menari- ni-Von Heyden GmbH	NEB01	5.1	治療原發性高血壓
12	1070905	Esomeprazole inj 40mg (Esomelone Inj )	永信 藥品	ESO01	57.0	用於不適合使用口服治療時之替代治療: 一胃食道逆流性疾病,於食道炎及/或有嚴重逆流症狀之病患。 — NSAID 治療相關之胃潰瘍的治療。 — 於治療性內視鏡處置急性出血性胃潰瘍或十二指腸潰瘍之後預防再出血。
13	1070905	20% G/W 20MI (Vitagen inj 20% 20mL)	信東 生技	VIT06	15.0	胃腸障礙、病中病後嘔吐、失 去知覺時之營養補給

項 次	│├線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
14	1070917	Irinotecan liposome inj 50mg (Onivyde inj)	智擎生技	ONI01	26400.0	適用於轉移性胰腺癌,合併 5-fluorouracil 和 leucovorin 治療曾接受過 gemcitabine 的患者。
15	1070920	Evolocumab inj 140mg ( "Amgen" Repatha inj 140mg)	台灣安進藥品	REP01	6654.0	同合子家族性高膽固醇血症: Repatha 適用於飲食及其他降 血脂療法(如:statins、ezetimibe、LDL血漿析離術)之輔助療法,用以進一步降低LDL-C,但LDLR-negative mutation之病人除外。