



慈濟藥訊

TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥劑部
總編輯：劉采艷
執行編輯：何振珮
編輯：陳怡珊、黃欣怡、
黃詠銘、陳仲揚、
彭鳳宜

新藥介紹

治療肺動脈高壓口服新藥 - Riociguat

劉人瑞 藥師

肺高壓 (pulmonary hypertension, PH) 分為五類：1. 肺動脈高壓 (pulmonary artery hypertension) 2. 因左心疾病引起之肺高壓 3. 因肺部疾病或缺氧引起之肺高壓 4. 慢性血栓疾病引起之肺高壓 (chronic thromboembolic PH, CTEPH) 5. 不明或多重原因之肺高壓。

肺動脈高血壓 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是因肺動脈壓力過高，導致心臟需用更大的力量，將血液輸出。當肺動脈壓力愈高，心臟負擔愈大，長期會導致右心室肥大、心臟衰竭，甚至死亡。WHO 依功能性分為一至四級，從第一級的一般身體活動無不適症狀，第二級的一般活動有不適症狀，第三級的輕微活動即出現不適症狀，到最嚴重的第四級會呈現右心衰竭，連休息時都會有呼吸困難與疲勞的不適症狀，任何身體活動都會增加不舒服感。

過去肺動脈高壓的藥物治療為利尿劑、強心劑、抗凝血劑及鈣離子阻斷劑。現今肺動脈高壓的藥物治療，依藥物作用機轉可分為前列腺素類似物 (如 trepostinil)、內皮素受體拮抗劑 (如 bosentan)、PDE-5 抑制劑 (如 sildenafil)。而 riociguat 為可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 刺激物。sGC 酵素是存在於心肺循環系統中的一氧化氮 (nitric oxide,

NO) 受體。當 NO 與 sGC 結合時，此酵素會催化環單磷酸鳥苷 (3'-5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的合成。cGMP 在細胞內具有調節功能，會影響血管張力、增生、纖維化與發炎。肺高壓與內皮功能異常、一氧化氮合成減少、NO-sGC-cGMP 路徑刺激不足有關。

Riociguat 具雙重作用機轉。機轉一為穩定 NO-sGC 結合，使 sGC 對內源性 NO 更為敏感。機轉二為藉由另一個與 NO 無關的結合位置來直接刺激 sGC。riociguat 能刺激 NO-sGC-cGMP 途徑，增加 cGMP 生成並導致血管擴張。因此被核准的適應症有下列兩種：

1. 肺動脈高血壓 (WHO Group 1)：用於治療 PAH 的成人病患，以改善運動能力、改善 WHO 功能層級並延緩臨床症狀惡化。

2. 慢性血栓栓塞性肺高壓 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, WHO Group 4)：用於治療無法手術之 CTEPH 成人病患及接受手術治療後仍持續發生或復發之 CTEPH 成人病患，以改善運動能力及改善 WHO 功能層級。

Riociguat 在成人病患建議起始劑量為 1 mg，每日三次。若無法耐受低血壓作用，起始劑量則以 0.5 mg，每日三次。若病患收縮壓仍持續 > 95 mmHg 且沒有低血壓症狀，則將劑量增加 0.5 mg，每日三次。劑量增加的時間間隔不可短於兩星期。最高耐受劑量為 2.5 mg，每日三次。若病患在任何時候出現低血壓症狀，則將劑量降低，每日三

次。

在 PAH 的雙盲、多國多中心臨床試驗 PATENT-1 中，納入 443 位 PAH 病患，主要試驗指標為使用 riociguat 2.5 mg 於 12 星期後，6 分鐘步行距離(6MWD)的基期變化。riociguat 組的 6MWD 自第 2 星期開始有明顯改善，在第 12 星期時，其 6MWD 比安慰劑組平均增加值為 36 公尺 (95% CI : 20-52 公尺 ; $p < 0.0001$)。

在 CTEPH 的雙盲、多國多中心臨床試驗 CHEST-1 中，納入 261 位 CTEPH 病患。主要試驗指標為 6 MWD 自基期到第 16 星期的變化。riociguat 組的步行距離自第 2 星期開始有明顯改善，在第 16 星期其 6 MWD 比安慰劑組平均增加值為 46 公尺 (95% CI : 25-67 公尺 ; $p < 0.0001$)。

藥物交互作用部分，riociguat 禁止與 PDE-5 抑制劑 (如 sildenafil、tadalafil、vardenafil) 及非特異性 PDE 抑制劑 (如 dipyridamole、theophylline) 併用。Riociguat 與鎂或鋁鹽制酸劑併用，會減少 riociguat 吸收，因此服藥時間應

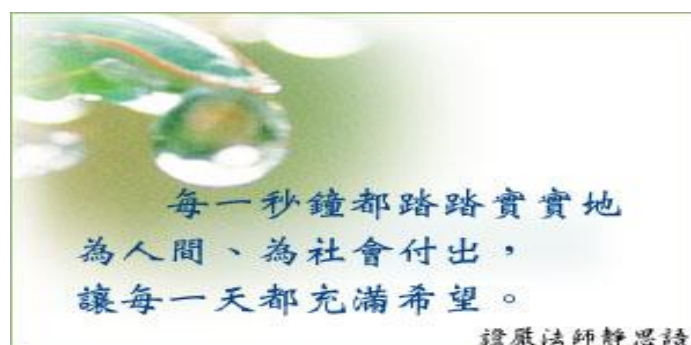
間隔一小時以上。riociguat 與強效 CYP 抑制劑 (如 itraconazole、ritonavir) 併用，riociguat 起始劑量為 0.5 mg，每日三次，且治療期間須監測低血壓症狀。

Riociguat 常出現的藥物不良反應，其實都可歸因其血管擴張作用機轉。如：頭痛 (27%)、頭暈 (20%)、消化不良和胃炎 (21%)、噁心 (14%)、腹瀉 (12%) 等等。Riociguat 因具胚胎-胎兒毒性，禁用於懷孕或可能懷孕女性。

在 PH 五大類型 (WHO Group 1-5) 中，罹患 PAH 的病人，稍微動一下就喘，常被以為是心臟病，確診後，若沒有良好的治療，壽命平均只有 2.8 年。嚴重的病人只能等待肺臟移植。由於現今肺動脈高壓藥物治療已有顯著進展，肺動脈高壓愈晚期治療效果愈差，建議早期藥物治療，才能讓病人在血液動力學、WHO 功能性分級、六分鐘步行距離及存活率有所改善。而 riociguat 目前適應症除了 PAH (WHO Group 1) 之外，對於 CTEPH (WHO Group 4) 的病人來說也有了新的治療選擇。

參考資料

1. Adempas 仿單
2. Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Medical treatment. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on March 11, 2016.).
3. Whippany, NJ. Adempas (riociguat) [prescribing information]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; September 2014.



Sodium fusidate 成分藥品可能造成肝膽疾病相關的嚴重不良反應

全國藥物不良反應通報中心近年接獲數例不良反應通報，疑似使用含 sodium fusidate 成分藥品後發生相關肝膽疾病（包含：肝炎、高膽紅素血症、黃疸或肝功能指數上升...等症狀）或橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）。由於 fusidic acid 經由肝臟代謝，排泄途徑主要經由膽汁，因此對於肝功能不全、膽道不正常、同時使用其他經由相同排泄路徑的藥品、潛在交互作用的藥品或具潛在肝毒性的藥品，應更謹慎評估使用含該成分藥品之風險效益、治療時程及使用劑量，且應提醒病人定期回診做肝功能檢查。此外，sodium fusidate 成分藥品與 statin 類藥品併用可能會增加橫紋肌溶解症發生之風險，此交互作用已列為使用禁忌。

本院品項：Fucidin® 250 mg/tab (fusidate sodium)

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報系統

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 13297、13097 通報。

DD 健保給付規定修正

14.9.2.新生血管抑制劑（Anti-angiogenic agents）：Verteporfin（如 Visudyne）及 Anti-VEGF 如 ranibizumab（Lucentis）、 aflibercept（Eylea）（100/1/1、101/5/1、102/2/1、103/8/1、104/5/1、105/2/1、**105/7/1**）（附表二十九）

自一百零五年七月一日生效

本類藥品使用須符合下列條件：1.~4. (略)

5.依疾病別另規定如下：

(1) 50 歲以上血管新生型（濕性）年齡相關性黃斑部退化病變（wAMD）：（以下略）

(2) 糖尿病引起黃斑部水腫（diabetic macular edema, DME）之病變：（以下略）

(3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變（PCV）之用藥：（以下略）

(4) 中央視網膜靜脈阻塞（CRVO）續發黃斑部水腫所導致的視力損害：限 ranibizumab（**105/7/1**）

I. 限 18 歲以上患者。

II. 中央視網膜厚度（central retinal thickness, CRT） $\geq 300 \mu\text{m}$ 。

III. 第一次申請時以 3 支為限，每眼最多給付 7 支，申請核准後有效期限為 2 年。

IV. 已產生中央窩下（subfoveal）結痂者不得申請使用。

(5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害：限 ranibizumab（**105/7/1**）

I. 限超過 600 度近視。

II. 眼軸長大於 26 mm。

III. 因 CNV 病變而導致動態滲漏或中央視網膜內或視網膜下液。

IV. 申請以一次為限，每眼最多給付 3 支，申請核准後有效期限為 2 年。

V. 有下列情況者不得申請使用：

i. 有中風病史。

ii. 已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者。

iii. 三個月內曾使用過類固醇眼內治療者。

本院品項：

1. Visudyne® 15 mg/vial (Verteporfin)
2. Lucentis® 2.3 mg/0.23 ml/vial (Ranibizumab)
3. Eylea® 40 mg/ml, 100 mcL/vial (Aflibercept)



105 年 6 月新進藥品

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Flumethasone & Salicylic acid 0.2 mg & 30 mg/gm; 15 gm/tube	Flusalic Oint. 膚理舒得軟膏 (杏輝) 衛署藥製字第 041570 號	外用/軟膏	急慢性發炎之皮膚疾患、濕疹、神經性皮炎、扁平苔癬、紅斑性狼瘡、牛皮癬、魚鱗癬。	※Salic® Oint 缺藥，以 Flusalic® Oint.替代。 (1050603公告)	58元
					

105 年 6 月換廠藥

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Ephedrine 40 mg/1mL/amp	Ephedrine 麻黃素 (大豐) 衛署藥製字第 033867 號	針劑/注射	Ephedrine 鹽酸麻黃素 (信東) 內衛藥製字第 008061 號	針劑/注射	支氣管性氣喘、血管運動 神經性鼻炎、過敏性鼻 炎、脊椎麻醉導致之急性 低血壓。	※原廠商恢復供 貨 (1050531公告)	15 元
							
Parenteral Solution 500 mL/bt	TAITA NO.1 台大 1 號 (台灣大塚) 衛署藥製字第 021632 號	針劑/注射	Nako No.1 南光 1 號 (南光) 衛署藥製字第 029333 號	針劑/注射	補充水份、電解質、熱 能、當做新生兒維持 液。	※南光 1 號 恢復供貨 (1050603公告)	30.3 元
							

105 年 6 月換廠藥

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Acetaminophen 500 mg/tab	Paran 伯樂止痛錠 (永信) 衛署藥製字第 020707 號	黃色 圓形 口服/錠劑 圖騰	Paramol 普除痛錠 (生達) 衛署藥製字第 020444 號	白色 圓形 口服/錠劑 STD/157	退燒、止痛 (緩解頭痛、牙痛、咽喉痛、關節痛、神經痛、肌肉酸痛、月經痛)。	※廠商缺貨 (1050620公告)	0.57 元
							

105 年 6 月換廠藥

成分名 Generic Name	換廠前 Before		換廠後 New		用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance			
Topotecan 4 mg/vial	Hycamtin 癌康定 (史克美占) 衛署藥輸字第 022449 號	針劑/注射	Topotecan 托普迪肯 (Sandoz) 衛署藥輸字第 025791 號	針劑/注射	1. 用於治療卵巢癌及小 細胞肺癌之第二線化 學治療(第一線化療應 包括白金化合物)。	儲存於冷藏 (2°~8°C)。 ※廠商缺貨 (1050620公告)	8709 元
					2. 與 cisplatin 併用適 用於治療經組織學檢 查確定患有第IV-B期 復發性或持續性子宮 頸癌, 且不適合以外科 手術及(或)放射療法進 行治療的患者。		

105 年 6 月停用藥

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Fosfomycin 4000 mg/vial	UFO 優福乾粉注射劑 (聯邦化學) 衛署藥製字第 035049 號	針劑/注射	綠膿菌、變形菌、沙雷氏菌、葡萄球菌、大腸桿菌等具有感受性細菌所引起下列感染症 (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、腎盂炎、膀胱炎)。	※廠商缺貨。 (1050523公告)	334元
					
Fosfomycin 2000 mg/vial	Folsmycin 復司黴素注射劑 (永信) 衛署藥製字第 039689 號	針劑/注射		※廠商缺貨。 (1050523公告)	216元
					

105 年 6 月停用藥

成分名 Generic Name	藥品名稱 Brand Name	外觀/劑型 Appearance	用途/適應症 Use	注意事項 Caution	健保價
Emedastine 0.05% 5 mL/bt	Emadine 愛敏定 (愛爾康) 衛署藥輸字第 022856 號	外用/眼藥水	過敏性結膜炎症狀及徵候的 暫時緩解。	※藥委會決議：Mikelan [®] 進 藥後，停用 Emadine [®] 。 (1050530公告)	64元
					
Salicylic Acid Ointment 25 mg/g, 10 g/tube	Salic Ointment 速立康軟膏 (生達) 衛署藥製字第 030530 號	外用/軟膏	去角質。	※廠商缺貨，以 Flusalic [®] Oint.替代。 (1050603公告)	自費價45 元
					