



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 5 月第 146 期

本期專題

1. 新藥介紹：Coralan®

2. SGLT2 抑制劑類藥品可能增加腳趾截肢的潛在風險

新藥介紹：Coralan®

撰稿：周奎伯藥師；校稿：楊瑛碧主任

壹、前言

心衰竭 (Heart failure) 起因於心臟組織或功能上的異常，導致心輸出量 (cardiac output) 減少與心內壓 (intracardiac pressures) 增加。^{1,2} 心衰竭在臨床上常見的症狀有呼吸困難 (breathlessness)、疲倦 (fatigue)、腳踝水腫 (ankle swelling) 等。其分類依左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LFEV) 可分為低收縮分率心衰竭 (HF with reduced ejection fraction, HFrEF) 和正常收縮分率心衰竭 (HF with preserved ejection fraction, HFpEF)。² 紐約心臟學會 (New York Heart Association, NYHA) 的分類方式，依功能性又可分為四級：第一級 (stage I)、第二級 (stage II)、第三級 (stage III) 及第四級 (stage IV)。根據 2016 年歐洲心臟醫學會 (European Society of Cardiology, ESC) 治療指引，心衰竭的藥物治療以血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting inhibitors, ACEI) 和乙型阻斷劑 (β -blocker) 為主，可明顯改善心衰竭症狀、延緩惡化及降低死亡率，遇不適用 ACEI 的情況下則須考慮血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blockers, ARB)。當治療後仍有症狀，且左心室射出分率 $\leq 35\%$ 時，視情況下再加上利尿劑、醛固酮拮抗劑 (spironolactone, eplerenone)、血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、強心劑 (digoxin) 或 I_f 離子電流選擇性抑制劑 (ivabradine)。²

貳、治療藥品簡介

本文所介紹的 Coralan[®] 康立來膜衣錠為 ivabradine 之商品名，³ 藥理機轉屬 I_f 離子電流選擇性抑制劑，作用在過極化活化環核苷酸活化離子通道（Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN channel），藉由干擾 I_f 電流的方式減緩竇房結節律，最終降低心搏速率，但不影響心房心室內、房室間之傳導時間與心肌收縮。¹

本藥於 2005 年由歐盟核准用於已使用乙型阻斷劑，但未達療效或不適用乙型阻斷劑，且心搏速率大於每分鐘 70 下之病人。⁴ 我國與美國則分別在 2013 和 2015 年核准上市，衛福部核准適應症為：紐約心臟學會（NYHA）分級第二到第四級、收縮性功能不全、竇性心律且每分鐘心跳速率大於 75 下的慢性心衰竭患者，可與標準療法併用（應含最大耐受劑量之乙型阻斷劑），或用於對乙型阻斷劑為禁忌症時。³ 我國核准上市之劑量為 5 mg 和 7.5 mg 之錠劑，5 mg 之劑量可剝半作為 2.5 mg 使用。³

參、用法用量³

建議起始劑量為一天兩次，一次 5 mg，隨餐服用。若治療兩周後靜態心跳每分鐘持續超過 60 下，可增加劑量至一天兩次，一次 7.5 mg。若靜態心跳低於每分鐘 50 下，或出現與心跳緩慢相關的症狀（如眩暈、疲倦或低血壓），可降低劑量至一天兩次，一次 2.5 mg。若心跳介於每分鐘 50-60 下，則維持當前劑量。若治療期間靜態心跳每分鐘持續低於 50 下，或出現與心跳緩慢相關的症狀，應向下調整到次一較低劑量，若出現於一天兩次，一次 2.5 mg 治療劑量期間，則應停藥。

對於 75 歲以上之老年人，起始劑量可考慮由一天兩次，一次 2.5 mg 開始，調整方式同上所述。因缺乏安全性資料，故不建議用於 18 歲以下之兒童。

腎功能不全之患者，ClCr > 15 ml/min 的患者不須調整劑量；ClCr < 15 ml/min 的患者須謹慎使用（無資料佐證）。肝功能不全之患者，輕度肝功能不全的患者不須調整劑量；中度肝功能不全的患者須謹慎使用；重度肝功能不全的患者禁止使用。

肆、健保給付規定⁵

1. 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 ≤ 35%。
 - (3) 竇性心率且每分鐘心跳速率 ≥ 75。
 - (4) 對使用 β-blocker 為禁忌症或不耐受時。
2. 每日使用二次，每次用量限不超過一粒。

伍、藥物動力學

Ivabradine 口服後血中最高濃度出現在一小時（空腹服用）和兩小時後（與食物併服），生體可用率約 40%，食物會增加 20-40% 的血中藥物濃度-時間曲線下面積（Area under curve,

AUC)。⁶此藥經由 CYP3A4 代謝後產生一活性相當之代謝物 S18982，此活性代謝物亦經 CYP3A4 代謝。藥物血中濃度之半衰期約 2 小時，其療效之半衰期則為 6 小時，主要由尿液排除。^{3,6}

陸、副作用

常見不良反應為心跳緩慢（6%-10%）、高血壓（9%）、心房顫動（5%-8%）、光幻視（phosphenes）（14.5%）、頭痛、視力模糊，其中光幻視的副作用在治療中或治療後會消失。^{3,6}另外少見的副作用包含低血壓、血管神經性水腫、皮疹、紅斑等。

柒、藥物交互作用

Ivabradine 主要經由 CYP3A4 酵素代謝，因此 CYP3A4 酵素之抑制劑與誘導劑易影響該 ivabradine 代謝，並可能改變 ivabradine 之血中濃度。³CYP3A4 的強抑制劑，如 ketoconazole, itraconazole, marcolide antibiotics, ritonavir 會增加 ivabradine 之血中濃度。以 ketoconazole 為例可增加 ivabradine 血中濃度達 7-8 倍。Ivabradine 血中濃度的增加與心跳緩慢的風險相關，故此類藥品應避免併用。^{3,6}

CYP3A 的中抑制劑如 verapamil, diltiazem 也會增加 ivabradine 血中濃度 2-3 倍，加上此二藥物本身降低心跳的作用，也應避免併用。³

會延長 QT interval 的藥物如 erythromycin, quinidine, amiodarone, cisapride 等可能增加 ivabradine 副作用，應避免使用。⁶

捌、注意事項

Ivabradine 對懷孕婦女的安全性雖仍不明，但動物試驗顯示 ivabradine 有胚胎毒性及致畸胎作用，故懷孕期間應避免使用 ivabradine；育齡婦女於使用此藥物治療期間應有適當的避孕措施。^{3,6}Ivabradine 會分泌到乳汁中，故應避免使用於授乳婦女。^{3,6}

除了對主成份或賦形劑過敏者不得使用之外，治療前心跳每分鐘小於 70 下、低血壓低於 90/50 mmHg、嚴重肝功能不良、心因性休克、病竇症候群、不穩定或急性心衰竭、不穩定狹心症、第 3 度房室傳導阻斷（AV-Block）、竇房阻斷（Sino-atrial block）、及使用心律調整器的患者禁止使用本藥品。

玖、臨床試驗結果

在一跨國、雙盲之臨床試驗中，⁷共 6,558 位心衰竭病人被隨機分派至使用 ivabradine 或 placebo 之組別。收案者條件為成人、心搏速率每分鐘大於 70 下、左心室射出分率小於 35%、且其慢性心衰竭症狀已處於穩定狀態至少 4 週以上。

結果顯示在心衰竭病人上，ivabradine 相較 placebo，可顯著降低因心衰竭惡化造成的心血管死亡（CV death）或導致住院率達 18%、降低因心血管原因住院率達 15%、降低所有住院

率達 11%；但對於心衰竭病人的心血管死亡率(CV mortality)和所有死亡率(All-cause mortality)的改善與 placebo 相比則沒有明顯差異。

拾、結論

心衰竭的用藥長期以來都以 ACEI 和 β -blocker 為治療之首選用藥，雖然臨床試驗結果顯示 ivabradine 對心血管死亡、心衰竭惡化、因心血管原因住院有益處，但並未優於 β -blocker。對於 β -blocker 無法耐受或為禁忌症之患者，ivabradine 可用於降低其心搏速率，也是提供藥物治療的另一種選擇。

拾壹、參考文獻

1. Uptodate: Overview of the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Available at http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-therapy-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction?source=search_result&search=chf&selectedTitle=1~150 Accessed on April 2017
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Society of Cardiology
3. 藥品仿單：康立來（CORALAN）。新加坡商施維雅股份有限公司台灣分公司
4. Package leaflet: Corlentor（ivabradine）。Les Laboratoires Servier（France）
5. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-106 年版 Available at http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/32003_2_全民健康保險藥品給付規定-106年版（整份帶走）.pdf Accessed on April 2017
6. UpToDate: Ivabradine. Available at <https://www.uptodate.com/contents/ivabradine-drug-information?source=preview&search=coralan&anchor=F27857535#F27857535> Accessed on April 2017
7. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomized placebo-controlled study. Lancet (2010); 376, 875-885

藥物安全資訊

撰稿：劉怡君藥師 校稿：官玫秀藥師

SGLT2 抑制劑類藥品可能增加腳趾截肢的潛在風險

壹、SGLT2 抑制劑藥物介紹

SGLT2 抑制劑藉由抑制腎小管上的鈉-葡萄糖共同運輸蛋白 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)，降低腎臟回收葡萄糖的能力，讓糖分隨尿液排出體外。因為跟胰島素運作無關，所以單獨使用此藥，發生低血糖的機較少，也較不會有體重增加的問題。每天可以從尿液排出最多約 80 公克的葡萄糖，相當於減少了 200~300 大卡的熱量吸收。臨床試驗發現用藥 6 個月後可以降低糖化血色素約 0.6%，但是長期來說，改善心血管疾病發生和相關死亡率的效果，還有待進一步的研究。不過，此類藥品也因為尿糖增加而有泌尿道、生殖道感染風險，以及輕微利尿、脫水的副作用，而且腎功能不好的人也不適用。目前已上市的 SGLT2 抑制劑包括了 empagliflozin (Jardiance)，dapagliflozin (Forxiga) 和 canagliflozin (台灣未上市)。

貳、歐洲 EMA 於 2017 年 02 月對 SGLT2 抑制劑類藥品可能增加腳趾截肢的潛在風險發布聲明

所有的糖尿病病人，特別是血糖控制不良及合併心血管疾病的病人，是感染和傷口潰瘍而導致截肢的高風險族群。歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 從臨床試驗發現，服用含 canagliflozin 成分藥品之患者相較於服用安慰劑者，發生下肢截肢 (主要影響腳趾) 的機率較高，^{1,2,3} 其機轉目前尚不清楚，但在其他鈉-葡萄糖共同運輸蛋白抑制劑類藥品 (dapagliflozin 及 empagliflozin) 目前尚未發現有增加下肢截肢的風險。雖然目前資料仍有限，但該兩成分藥品亦存在可能相同的風險，所以 EMA 將更新所有 SGLT2 抑制劑類藥品仿單，以包含上述風險。

一、病人應注意事項

1. 糖尿病患者本身發生傷口感染及潰瘍，導致截肢之風險即較高，若出現任何傷口、膚色變化或足部疼痛等情形，請告知您的醫師。
2. 服藥期間請務必經常注意足部變化，並遵從醫師指示，定期做預防性足部護理及適當補充水分。
3. 若有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行暫停或改變治療糖尿

病的藥物。若未治療糖尿病，可能導致嚴重的問題，包括：失明、神經及腎臟損傷與心臟疾病。

二、醫療人員應注意事項：

1. 含 dapagliflozin 及 empagliflozin 成分藥品目前尚未發現有增加下肢截肢的風險，但因目前資料仍有限，該兩成分藥品也可能存在相同風險。
2. 應告知正在服用 SGLT2 抑制劑類藥品之患者，定期做預防性足部護理的重要性。

參、美國 FDA 對 SGLT2 發布的警語

美國 FDA 在 2013 年 3 月核准 canagliflozin 上市，同年 11 月歐盟也核准，期間藥物不良反應的部分有提及骨折風險。2015 年 5 月美國 FDA 發布 SGLT2 抑制劑類藥品可能導致酮酸中毒。同年九月，發布關於 canagliflozin 的藥物安全警訊，除再次提醒 canagliflozin 可能導致骨折風險增加，亦強調可能造成骨質密度降低的警語應註記於仿單上。⁴

接著，在 2016 年 5 月時，美國 FDA 提出 SGLT2 抑制劑有增加腿部截肢風險，並在同年六月針對 SGLT2 抑制劑中的 canagliflozin 和 dapagliflozin 發布藥物安全警訊，強調此兩藥物可能有急性腎損傷（acute kidney injury, AKI）的風險，並建議修改仿單。

肆、我國食品藥物管理署（TFDA）說明

針對 SGLT2 抑制劑可能增加腳趾截肢的潛在風險，有以下說明：目前台灣尚未核准含 canagliflozin 成分之藥品許可證。但分別已核准含 dapagliflozin 成分及含 empagliflozin 成分之藥品許可證各 2 張，且尚未刊載下肢截肢相關風險。至於是否更新所有 SGLT2 抑制劑類藥品之中文仿單以包含下肢截肢相關風險，目前正評估中。⁵

伍、本院院內 SGLT2 抑制劑類藥品列表

醫令代碼	商品名	成分/含量	中文名
IFASL1	Forxiga Film-coated Tablets	Dapagliflozin propanediol monohydrate 10mg	福適佳膜衣錠 10 毫克
OJARD1	Jardiance Film-Coated Tablets	Empagliflozin 25mg	恩排糖膜衣錠 25 毫克

參、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500965.htm> Accessed 18/05/2016
2. 衛生福利部食品藥物管理署。藥品安全資訊。SGLT2 抑制劑類藥品安全資訊風險溝通表。 Available at <http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571>. Accessed 22/03/2017
3. European Medicines Agency: SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/02/news_detail_002699.jsp&mid=WC Accessed 24/02/2017
4. Canagliflozin: Drug information, UpToDate 2017. Available at https://www.uptodate.com/contents/canagliflozin-drug-information?source=search_result&search=Canagliflozin&selectedTitle=1~17. Accessed 11/04/2017
5. Simeon IT, Jenny EB, Kristina IR. SGLT2-inhibitors Trigger Downstream Mechanisms That May Exert Adverse Effects Upon Bone. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2015;3(1):8-10.