台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 14. No. 02

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電 話：（04） 36060666-4029 傳 真：（04） 25362258
◆ 2023 年 04月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：圓形禿 (Alopecia areata) 治療新知 --JAK 抑制劑....p.02

醫藥專欄：Acetazolamide 在急性代償不全心衰竭的新角色.....p.08

全民健保藥品給付相關規定異動 p.13

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

圓形禿 (Alopecia areata) 治療新知 --JAK 抑制劑

胡家瑜 藥師 撰稿

前言

在美國，圓形禿每年影響超過 300,000 人 [1]，全球發病率約為千分之一。男性和女性的發病率相似，兒童和成人都有可能發生。一項收集 1990 年至 2009 年間明尼蘇達州人口的臨床數據分析顯示，男性圓形禿平均發病年齡為 32 歲，女性則為 36 歲 [2]。

圓形禿最常見的症狀為頭皮不連續性的圓形塊狀脫髮，通常為硬幣般大小之禿髮，俗稱「鬼剃頭」，但也可能發生在其他有毛髮的區域，例如眉毛、睫毛、鬍鬚和四肢等，嚴重的患者可能會出現毛髮全部脫落的現象。此症狀可能是暫時性或永久性，復原時間從兩、三個月到數年不等。當中可能會有毛髮順利新生、別的區塊毛髮又掉落的反覆情形 [2] [3]。

圓形禿和雄性禿不同處在於落髮型式，雄性禿主要是從髮際線開始，以 M 字型逐漸後退的落髮狀態，如果不介入治療，慢慢就會擴大範圍到頂部跟髮漩。雄性禿可能因遺傳因素、賀爾蒙影響、生活壓力、毛孔油脂阻塞等原因所造成，主要是二氫睪固酮（Dihydrotestosterone, DHT）作用於毛囊的雄性荷爾蒙受器，分泌出抑制頭髮生長的因子使得毛囊萎縮，雄性禿可以透過外用局部塗抹生髮水 Minoxidil，延長毛囊的生長期、促使毛囊由休息轉而生長、促使毛囊增大來改善落髮。或是口服 Finasteride (Propecia®)，Finasteride 是一種 Type II 5α-reductase 競爭性抑制劑，可阻斷睪固酮轉變為 DHT 而抑制雄性禿進展。

目前尚無法全面性了解圓形禿的發病機制，研究指出可能涉及免疫反應，由於毛囊環境自我免疫系統失調，免疫系統的守門員 transforming growth factor-β (TGF-β) 和 α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) 被破壞後，毛囊的 major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequence A (MICA) 暴露，而活化自然殺手細胞以及促使細胞因子 interferon-γ (IFN-γ) 和 interleukin-15 (IL-15) 的分泌，使得自體免疫細胞 T 細胞開始攻擊毛囊細胞導致落髮。IFN-γ 和 IL-15 透過活化 Janus kinases (JAKs) 的訊息傳導，調節細胞內的機能，包括基因表現、影響造血細胞與免疫細胞功能，故推論 JAK 抑制劑可逆轉圓形禿的落髮症狀。另也有人認為是因為遺傳或是極大的生活壓力、創傷後生理變化、缺乏維生素 D 所導致圓形禿，但目前無醫學根據，只能作為臨床診斷參考 [2]。

治療

圓形禿常見的治療藥品整理於表一。治療取決於脫髮的嚴重程度，如禿髮的面積大小、落髮進行的速度、持續的時間 [3]，如果是侷限性的斑片狀脫髮（頭皮毛髮脫落 <50%)，成人首選治療方式為局部注射皮質類固醇，如 Triamcinolone acetonide，可誘導毛囊細胞增生並減少毛髮脫落。兒童首選初始療法是外用皮質類固醇，不能耐受注射的患者也可使用局部皮質類固醇治療，使用皮質類固醇可能會有毛囊炎、局部皮膚萎縮的副作用，但停藥幾個月後副作用會慢慢消退 [4]。

如果是廣泛性的大量脫髮（頭皮毛髮脫落 >50%)，或是對局部皮質類固醇治療無反應的患者，可考慮局部免疫治療，例如塗抹強效接觸性過敏原 Diphenylcyclopropenone (DPCP) 或 Squaric acid dibutyleste (SADBE) 等，透過抗原競爭來抑制病理性免疫反應、誘導淋巴細胞凋亡或影響浸潤中淋巴細胞的類型和功能，常見副作用有嚴重的皮膚發炎、淋巴結腫大、蕁麻疹、白斑和色素異常等。對於快速進展性的脫髮患者則可使用全身性口服類固醇治療，但因其全身性副作用限制了治療的時間，僅能短暫性使用。停藥後也常見症狀復發 [4]。

對於上述治療方式反應不佳的患者，稱為難治性圓形禿。治療建議包含口服免疫抑制劑（如 Methotrexate、Azathioprine、Cyclosporine)、Dupilumab 和外用 Anthralin 劑等。口服免疫抑制劑雖然有小型人體試驗研究表示可誘導毛髮再生，但還需要更多臨床證據證實其療效，而且由於其潛在的副作用與毒性，包括腸胃不適、肝功能異常等，故須密切監測使用情形 [4]。Dupilumab 目前僅有 Phase II 臨床試驗和案例報告，治療第 24 週時 dupilumab 組治療效果比安慰劑組提高了 30%，然而與安慰劑組間差異無統計學意義。外用 Anthralin 劑則是一種局部刺激劑，僅有效的案例報告，無相關臨床試驗。

其他局部療法如 Minoxidil，在部分試驗研究中發現對侷限性圓形禿的患者有特定的毛髮增生效果，但不適用廣泛性圓形禿患者，市面上會將 5% Minoxidil 生髮藥水作為輔助性治療，通常會搭配類固醇使用，其常見副作用為瘙癢或是皮膚炎。圓形禿也可透過照光或雷射治療，誘導 T 細胞凋亡而改善脫髮症狀 [4]。

表一：常見圓形禿治療藥品

圓形禿常見治療藥物					
	皮質類固醇	免疫治療	末稍血管擴張劑	免疫抑制劑	JAK 抑制劑

藥品	Triamcino-lone aceton-ide	Clobetasol、Betametha-sone	Prednisolone	致敏物質：DPCP (Diphenyl-cyclopropenone)、SADBE (squaric acid dibutyleste)	Minoxidil	Methotrex-ate、Aza-thioprine、Cyclosporine	Baricitinib
用法	局部注射	外用藥膏	口服	局部塗抹	外用藥水	口服	口服
作用	誘導毛囊細胞增生並減少毛髮脫落		抗發炎	皮膚和毛囊環境免疫調節，減輕掉髮	血管擴張作用，改善頭皮血液循環，刺激毛囊	小型人體試驗研究表示可誘導毛髮再生，但還需要更多臨床證據證實其療效	直接抑制體內發炎激素的生成使發炎反應下降
副作用	局部皮膚萎縮、毛囊炎、微血管增生	毛囊炎	高血糖、高血壓、庫欣症候群、骨質疏鬆	輕微的搔癢和發紅，若劑量過量，會產生水泡、淋巴結腫大及局部皮膚色素沉著	瘙癢、皮膚炎	口腔潰瘍、腸胃不適、肝功能異常	上呼吸道感染、高膽固醇血症、帶狀疱疹、單純性疱疹

JAK 抑制劑

利用 DNA 重組技術產生的新一代生物類疾病調節性抗風濕藥物 (biologic DMARDs, bDMARD)，其包含抗腫瘤壞死因子 (anti-tumor necrosis factor alpha, anti-TNF-α)、抗細胞激素 (IL-1 和 IL-6)、抗免疫細胞 (T 細胞和 B 細胞) 功能的生物製劑及 JAK 抑制劑。JAK 抑制劑是小分子口服標靶藥物，可以直接抑制體內發炎激素的生成使發炎反應下降，是一種較新的治療選擇 [5]。2022 年 6 月 3 日，美國食品藥物管理局核准 Olumiant® 用於治療成年圓形禿患者，成為第一個圓形禿的全身性治療藥品。

文獻討論

為探討 Baricitinib 用於治療圓形禿，有一研究針對 10 個國家的 169 個試驗中心，將對 SALT 分數 (Severity of Alopecia Tool，0 分表示無脫髮，100 分表示完全脫髮) 大於等於 50 分以上的圓形禿成年患者進行兩項隨機、安慰劑對照的第三期試驗（BRAVE-AA1 和 BRAVE-AA2），其中納入研究之男性受試者為 18 至 60 歲，女性為 18 至 70 歲 (設定年齡上限主因必須排除雄性禿)，其症狀持續時間介於 6 個月至 8 年，在過去 6 個月內沒有自發改善（SALT 評分降低 ≤10 分），將受試者以 3:2:2 隨機分配，分別為 Baricitinib 4mg QD、Baricitinib 2mg QD 及安慰劑 (表一)。排除曾於一週內全身性或局部使用類固醇、全身免疫抑制劑、局部免疫治療療法、光療等 [6]。

Table1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.(* 註一)						
Characteristic	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N=189)	Baricitinib,2mg (N=184)	Baricitinib,4mg (N=281)	Placebo (N=156)	Baricitinib,2mg (N=156)	Baricitinib,4mg (N=234)
Age-yr	37.4±12.9	38.0±12.8	36.3±13.3	37.1±12.4	39.0±13.0	38.0±12.7
Female sex-no.(%)	109(57.7)	109(59.2)	165(58.7)	98(62.8)	103(66.0)	144(61.5)
Time since onset of alopecia areata-yr	12.6±11.2	12.1±9.8	11.8±11.1	11.8±10.2	13.1±11.8	11.9±11.1
Duration oh current episode of alopecia areata						

Mean-yr	3.5±3.7	3.9±4.7	3.5±3.4	4.7±5.5	4.4±6.1	3.9±3.4
Distribution-no.(%)						
<4yr	134(70.9)	127(69.0)	189(67.3)	94(60.3)	103(66.0)	140(59.8)
≥4yr	55(29.1)	57(31.0)	92(32.7)	62(39.7)	53(34.0)	94(40.2)
Alopecia universalis-no.(%)(* 註二)	74(39.2)	83(45.1)	127(45.2)	66(42.3)	70(44.9)	111(47.4)
Atopic background-no.(%)(* 註三)	73(38.6)	67(36.4)	97(34.5)	67(42.9)	63(40.4)	87(37.2)
SALT score(* 註四)	84.7±17.8	86.8±18.0	85.3±18.2	85±17.8	85.6±18.1	84.8±18.1
Very severe alopecia areata-no.total no.(%)(* 註五)	97/189(51.3)	107/184(58.2)	148/281(52.7)	81/155(52.3)	86/156(55.1)	119/234(50.9)

* 註一：數值表示平均值 ± 標準差
* 註二：由研究者評估全身性脫髮
* 註三：異位性背景定義為病史或目前有異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎或過敏性哮喘。
* 註四：脫髮嚴重程度工具 (SALT) 的評分範圍為 0 到 100，0 表示沒有頭皮脫髮，100 表示頭皮完全脫髮。
* 註五：非常嚴重的圓形禿定義為 SALT 評分為 95 至 100。

結果

主要研究結果為 36 週時，嚴重圓形禿患者的 SALT 分數 <20 分，來確認 Baricitinib 對嚴重圓形禿患者是否具有治療結果，在 BRAVE-AA1 和 BRAVE-AA2 試驗中，分別收納 654 名、546 名受試者，在試驗第 36 週時，其 SALT 分數 <20 分之受試者比例為安慰劑組 3.3-6.2 %、Baricitinib 2mg 組 19.4-22.8%、Baricitinib 4mg 組 35.9-38.8%。與安慰劑組差異為 Baricitinib 2mg 組 16.1-16.6% (P<0.001)，Baricitinib 4mg 組 32.6% (P<0.001) （表二）[6] 。

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy Outcomes.(* 註一)

Outcome	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib, 2 mg (N = 184)	Baricitinib, 4 mg (N = 281)	Placebo (N = 156)	Baricitinib, 2 mg (N = 156)	Baricitinib, 4 mg (N = 234)
Primary outcome						
SALT score ≤20 at wk 36 — % of patients	6.2	22.8	38.8	3.3	19.4	35.9
Difference vs. placebo — percentage points (95% CI); P value		16.6 (9.5 to 23.8); P<0.001	32.6 (25.6 to 39.5); P<0.001		16.1 (9.1 to 23.2); P<0.001	32.6 (25.6 to 39.6); P<0.001

* 註一：數值表示平均值 ± 標準差，CI 表示信賴區間

Table 3. 安全性結果 (* 註一)

結果	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	Placebo (N = 189)	Baricitinib, 2 mg (N = 183)(* 註二)	Baricitinib, 4 mg (N = 280)(* 註二)	Placebo (N = 154)(* 註二)	Baricitinib, 2 mg (N = 155)(* 註二)	Baricitinib, 4 mg (N = 233)(* 註二)
至少發生一項副作用— no. (%)	97 (51.3)	93 (50.8)	167 (59.6)	97 (63.0)	106 (68.4)	154 (66.1)
副作用嚴重程度— no. (%)						
輕微	49 (25.9)	60 (32.8)	106 (37.9)	65 (42.2)	60 (38.7)	81 (34.8)
中度	41 (21.7)	31 (16.9)	54 (19.3)	28 (18.2)	42 (27.1)	60 (25.8)
嚴重	7 (3.7)	2 (1.1)	7 (2.5)	4 (2.6)	4 (2.6)	13 (5.6)
嚴重副作用事件 — no. (%)	3 (1.6)	4 (2.2)	6 (2.1)	3 (1.9)	4 (2.6)	8 (3.4)
各組別中 ≥ 5% 患者發生的不良事件 — no. (%)						
上呼吸道感染	10 (5.3)	9 (4.9)	21 (7.5)	11 (7.1)	12 (7.7)	15 (6.4)
頭痛	9 (4.8)	8 (4.4)	14 (5.0)	10 (6.5)	12 (7.7)	21 (9.0)
鼻咽炎	12 (6.3)	12 (6.6)	21 (7.5)	7 (4.5)	2 (1.3)	15 (6.4)
痤瘡	1 (0.5)	10 (5.5)	16 (5.7)	3 (1.9)	9 (5.8)	11 (4.7)
泌尿道感染	3 (1.6)	2 (1.1)	7 (2.5)	2 (1.3)	12 (7.7)	11 (4.7)
血中肌酸激酶升高	3 (1.6)	3 (1.6)	16 (5.7)	2 (1.3)	0	7 (3.0)
感染事件副作用 — no. (%)						
至少一項感染事件	53 (28.0)	46 (25.1)	88 (31.4)	45 (29.2)	58 (37.4)	69 (29.6)
嚴重感染	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.4)
帶狀皰疹	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.3)
單純性皰疹	4 (2.1)	0	5 (1.8)	8 (5.2)	6 (3.9)	2 (0.9)

特別不良事件 — no. (%)						
主要心血管不良事件	0	1 (0.5)(* 註三)	0	0	0	0
非黑色素瘤皮膚癌以外的癌症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)
脂肪 — no./total no. (%)						
血中 LDL cholesterol 濃度 ≥130 mg/dl	19/132 (14.4)	27/132 (20.5)	57/206 (27.7)	20/113 (17.7)	27/109 (24.8)	54/178 (30.3)
血中 HDL cholesterol 濃度 ≥60 mg/dl	14/104 (13.5)	41/97 (42.3)	68/163 (41.7)	11/83 (13.3)	31/87 (35.6)	58/135 (43.0)
血中 Triglyceride level 濃度 ≥500 mg/dl	3/173 (1.7)	1/169 (0.6)	4/268 (1.5)	0	0	0

* 註一：所示為治療期間出現或惡化的不良事件。 要將膽固醇值轉換為 mmol/L，請乘以 0.02586。 要將甘油三酯的值轉換為 mmol/L，請乘以 0.01129。
* 註二：試驗中途因未接受至少一劑 Baricitinib 或安慰劑或遺失資料而被排除在安全性分析之外的患者：BRAVE-AA1 - 2 mg Baricitinib 組別中一名患者、4mg 組別中一名患者。BRAVE-AA2 - 安慰劑組別中兩名患者、 2 mg Baricitinib 組別中一名患者、4mg 組別中一名患者。。
* 註三：1 例心肌梗塞死亡案例（亦診斷為動脈血栓栓塞）發生於一名 48 歲具有多種危險因素（吸煙、肥胖、心房顫動、高血壓和高膽固醇血症病史）患者。

在 BRAVE-AA1 和 BRAVE-AA2 組安全性結果報告於表三，其中發生機率 >5% 的不良反應包含上呼吸道感染、頭痛、鼻咽炎、痤瘡、泌尿道感染和血中肌酸激酶升高。於感染事件的不良反應上，BRAVE-AA2 中 Baricitinib 2mg 組嚴重感染的不良事件，包括 1 例 Covid-19 肺炎和 1 例的腎盂腎炎，以及 Baricitinib 4mg 組的發生 1 例的腎盂腎炎。Baricitinib 組發生帶狀皰疹的案件數也較多。BRAVE-AA1 中，Baricitinib 2mg 組一名具有心血管危險因素的受試者發生心肌梗塞死亡。在 BRAVE-AA2 中，Baricitinib 2mg 組一名受試者發生 B 細胞淋巴瘤，一名接受安慰劑的患者發生前列腺癌。Baricitinib 組中分別約有 25% 和 40% 的患者觀察到血中低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL) 濃度增加。

兩組試驗結果皆顯示，服用 4mg 或 2mg Baricitinib 結果皆優於使用安慰劑的對照組，但是痤瘡、血中肌酸激酶濃度升高以及血中低密度和高密度脂蛋白濃度升高的副作用在 Baricitinib 組中比在安慰劑組中更常見。

結論

基於 BRAVE-AA1 和 BRAVE-AA2 兩個第三期臨床試驗，2022 年，美國 FDA 和歐洲藥品管理局核准 Baricitinib 用於治療成人圓形禿患者。建議給藥方式為 Baricitinib 2mg QD，如治療三個月後反應不佳可增加為 4mg QD 使用。如廣泛性的大量脫髮 (頭皮毛髮脫落 >50%) 患者可直接使用 4mg QD 治療，症狀改善後可調降為 2mg QD 持續治療。

假設治療六個月後沒有改善，建議停藥。且於在兒童中使用 Baricitinib 的資料有限，目前不建議於兒童患者使用。但相比現有的類固醇藥物，Baricitinib 能治療全身範圍，不只限於特定部位的毛髮，有回溯性分析鬍鬚處的圓形禿患者使用 Baricitinib 有治療的效果。

美國 FDA 不建議將 Baricitinib 與其他 JAK 抑制劑、生物免疫調節劑、azathioprine

或 cyclosporine 等強效免疫抑制劑一起使用。建議在 Baricitinib 治療期間和治療後須密切監測感染體徵和症狀的發展；在使用 Baricitinib 治療之前評估患者的活動性結核病感染和潛伏性結核病檢測；以及病毒重新激活的可能性。此外，其他警告包括過敏反應、胃腸道穿孔和血液檢驗數值異常，包括白細胞和紅細胞數量低、肝酶升高和脂質升高 [1]。

即使 Baricitinib 已經相繼獲得核准用於類風溼性關節炎、圓形禿、重症新冠等適應症，FDA 對於 Baricitinib 的副作用及風險也相當關注，對其可能會導致嚴重感染、死亡率、惡性腫瘤、主要不良心血管事件和血栓形成提出黑框警告 [1]。

參考資料

1.FDA Approves First Systemic Treatment for Alopecia Areata, (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-systemic-treatment-alopecia-areata)

2.Andrew G Messenger, MD, FRCP ,Alopecia areata: Clinical manifestations and diagnosis, UpToDate

3. 衛生福利部雙和醫院皮膚科專欄

4.Andrew G Messenger, MD, FRCP , Alopecia areata: Management, UpToDate

5. 李孟謙 , 類風濕性關節炎的新型治療：Janus Kinase (JAK) 抑制劑 ,2020 年 12 月號【雙月刊】,Taichung Tzuchi Hospital Drug Bulletin

6.Brett King, M.D., Ph.D., Manabu Ohyama, M.D., Ph.D. , et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata, The new england journal of medicine, vol. 386 no. 18.

醫藥專欄

Acetazolamide 在急性代償不全心衰竭的新角色

李芝綺 藥師 撰稿

前言

多數時候，因心衰竭而住院治療最常見的原因是由於體液過多而導致急性呼吸衰竭，稱之為急性代償不全心衰竭（Acute decompensated heart failure，以下簡稱 ADHF）。目前，為緩解此臨床症狀，多數共識是使用亨利氏環利尿劑（Loop diuretic）來改善體液超負荷（Fluid overload）的狀況。然而，臨床上常發現即使使用了高劑量的亨利氏環利尿劑，許多病人出院時仍存在著體液過多的狀況，而導致較差的預後[1]。最新刊載於新英格蘭醫學期刊（NEJM）的一篇隨機分派的雙盲性臨床試驗中顯示，在傳統中的亨利氏環利尿劑治療時同時加上另一種利尿劑－ Acetazolamide，能有效增加其解充血的效果。

急性代償不全心衰竭 (ADHF) 的利尿劑策略

在進行鑑別診斷為 ADHF 後，監測血氧、生命徵象及心律為第一步驟。若是病人有低血氧（SpO2<90%）的情形，可以給予氧氣和非侵入性呼吸器（Non-invasive Ventilation, NIV）。假使病人已經有呼吸衰竭的狀況時，緊急插管是有其必要性的。而一旦發現有體液鬱積的狀況，開始有效的靜脈亨利氏環利尿劑治療對於控制呼吸困難和其他與液體超負荷相關的症狀很重要，應盡速給予靜脈注射 Furosemide 40mg、Torsemide 20mg 或是 Bumetanide 1mg。如果病患已長期使用利尿劑或者有腎功能不全的情形，則須給予較高的劑量。以下將常用的亨利氏環利尿劑之藥物動力學整理成表格一。在一項針對 1291 名 ADHF 患者的多中心前瞻性觀察研究發現，在到達急診室後 24 小時內接受靜脈 Furosemide 治療，發現早期治療（<60 分鐘）與較晚治療（≧ 60 分鐘）相比院內死亡率較低（2.3% 對 6.0%，p = 0.002）。

表格一：常用之亨利氏環利尿劑藥物動力學

特性	Furosemide	Bumetanide	Torsemide
相對 IV 效價（mg）	40	1	20
生體可用率（%）	10-100（平均為 50）	80-100	80-100
口服和靜脈劑量轉換	2:1	1:1	1:1
口服初始劑量（mg）	20-40	0.5-1	5-10
口服每日總維持劑量（mg）	40-240	1-5	10-200

每日靜脈注射最大劑量（mg）	400-600	10	200
Onset（min）	口服：30-60 靜脈注射：5	口服：30-60 靜脈注射：2-3	口服：30-60 靜脈注射：10
代謝	50% renal conjugation	50% hepatic	80% hepatic
半衰期（h）	正常：1.5-2 腎功能不良：2.5 肝功能不良：2.8 心衰竭：2.7	正常：1 腎功能不良：1.6 肝功能不良：2.3 心衰竭：1.3	正常：3-4 腎功能不良：4-5 肝功能不良：8 心衰竭：
Duration（h）	6-8	4-6	6-8

使用高劑量亨利氏環利尿劑策略於 ADHF 其安全性和有效性也在近年來有諸多的討論。一些觀察性研究顯示，高劑量亨利氏環利尿劑可能會產生有害影響，包括激活腎素 - 血管緊張素和交感神經系統、電解質紊亂和腎功能惡化。然而，此類觀察性研究的結果令人困惑，因為高劑量利尿劑也可能代表較嚴重的疾病程度，而導致較差的預後。因此於 2011 年，為了探究亨利氏環利尿劑的劑量安全性的試驗被發表出來－ Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE) trial，其研究證實了在 ADHF 患者中，快速靜脈注射 Furosemide 與持續輸注 Furosemide 相比（Bolus versus continuous infusion）以及大劑量 Furosemide 與低劑量 Furosemide 相比（註：大劑量為靜脈注射總劑量等同於兩倍的每日口服總劑量；低劑量為靜脈注射總劑量等同於每日口服總劑量），患者的整體疼痛指數和腎功能變化無顯著差異[7]。儘管此研究建立了大劑量亨利氏環利尿劑治療策略的基石，在此試驗中，只有 15% 的患者在治療 72 小時後沒有臨床充血的情形，顯示此策略的有效性仍有待商榷。而這種使用高劑量之亨利氏環利尿劑仍有反覆充血的狀況，稱之為難治性充血（Refractory congestion），會發生這種狀況通常為病人已進入晚期心衰竭或腎衰竭。除了增加亨利氏環利尿劑的劑量外，也可以考慮加上其他的利尿劑一起合併治療，例如，對於 200mg 之 IV Furosemide 日劑量（或等效價之亨利氏環利尿劑）無效之病患，可以考慮用 Metolazone 或其他 thiazide 類藥物合併治療。而對於有低血鉀風險的病人，也可以優先考慮合併保鉀利尿劑如 Amiloride、spironolactone 等以避免低血鉀的產生。以下將可以和亨利氏環利尿劑合併使用的利尿劑整理成以下表格二。

表格二：可合併使用對大劑量亨利氏環利尿劑無效之利尿劑

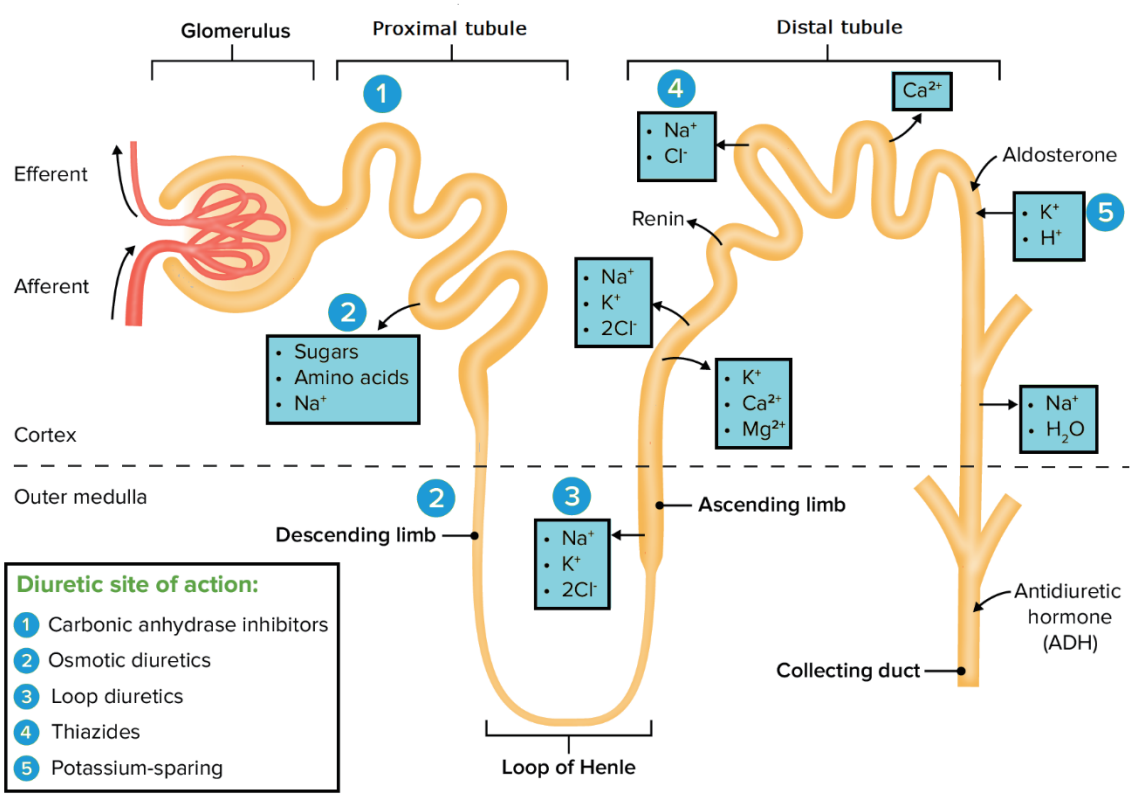
藥物	起始劑量	最高使用劑量
較常使用		
Metolazone（口服）	2.5 mg	10 mg QD
Chlorothiazide（IV）	250 mg	1000 mg QD
較不常使用		
Acetazolamide（IV）	250 mg	500 mg QD

Amiloride（口服）	5 mg	10 mg QD
Hydrochlorothiazide（口服）	12.5 mg	50 mg QD
Spironolactone （口服）	12.5 mg	100 mg QD
Eplerenone（口服）	12.5 mg	50 mg QD

本次文章要介紹的臨床試驗即是探討在高劑量的亨利氏環利尿劑治療中，加入靜脈注射的 500mg Acetazolamide 是否能對 ADHF 的患者有更佳的解充血助益。

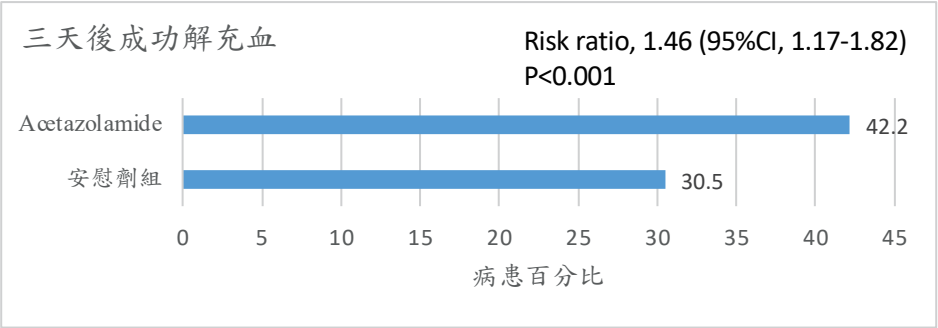
試驗介紹

Acetazolamide 是一種碳酸酐酶抑制劑（carbonic anhydrase inhibitor），其作用部位在腎小管中的近曲小管，可減少碳酸根離子和鈉離子的再吸收，如圖一，目前大多使用於青光眼的治療及預防高山症。而亨利氏環利尿劑的機轉主要作用在亨利氏環肥厚段的上行支，抑制鈉離子和氯離子在腎小管的再吸收。在此試驗之前，僅有一個觀察性實驗和小規模的臨床試驗有針對 Acetazolamide 加入亨利氏環利尿劑的效果作探討。而此臨床試驗為一個多中心、雙盲的臨床試驗，有 519 位受試者被隨機分派。收納的受試者條件如下：被診斷為 ADHF 之病患，有體液超負荷的臨床症狀，如水腫、胸腔積液或腹水，且 proBNP > 1000 pg/ml 或 BNP > 250 pg/ml，分別被隨機分派至兩組，Acetazolamide 組為靜脈注射一天一次的 500 mg Acetazolamide 加上標準的靜脈注射亨利氏環利尿劑治療（劑量相當於兩倍的口服維持劑量），安慰劑組則為單獨靜脈注射亨利氏環利尿劑。

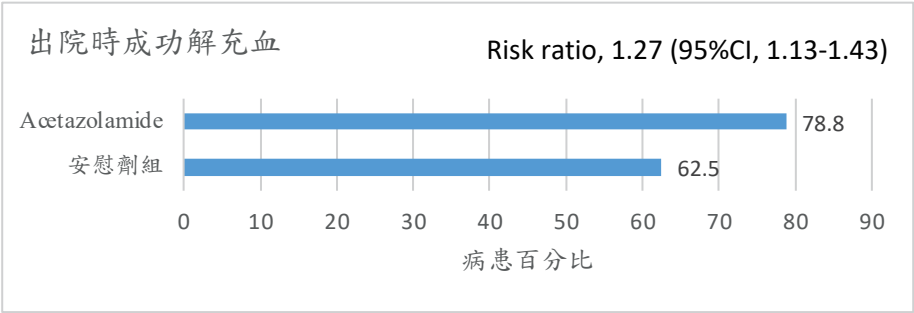


圖一 利尿劑機轉圖

結果顯示，Acetazolamide 組比起安慰劑組能在三天內更有效的達到解充血的效果（42% vs. 31%），如圖二、圖三所示，解充血的定義為無體液過載的狀況，例如無水腫、無胸腔積液或無殘留腹水。觀察第二天兩組的尿量，Acetazolamide 組和安慰組分別為 4.6±1.7 liters 和 4.1±1.8 liters，顯示 Acetazolamide 組有較好的利尿效果。而副作用的比較，兩組的不良反應像是低血鉀、低血壓及腎絲球過濾率下降的機率都是相似的。目前推測 Acetazolamide 組之所以能有較佳的結果，是因為加入 Acetazolamide 後增加了持續的利尿效果及尿鈉排泄。



圖二 三天後成功解充血效果



圖三 出院時成功解充血效果

討論

本臨床試驗有幾個顯著的優點：它是一個相對較大且為多中心、安慰劑對照的試驗。患者族群也能代表臨床實際情形—平均年齡為 78 歲的患者以及平均左心室射血分數 43%。而本試驗比較可惜的是在單一的歐洲國家（比利時）進行，因此仍可能有種族的限制。另一個較為嚴重的限制為收納族群排除了使用 sodium–glucose cotransporter 2 （SGLT2） inhibitors 的患者，雖然這在試驗設計上是合理的－因為當初在設計試驗時此藥物並非普遍可用。然而多數證據已顯示，SGLT2 inhibitors 於心衰竭的治療中有相當的益處，而 SGLT2 inhibitors 發揮利尿效果的作用機轉也發生於近端腎小管，和

Acetazolamide 是相似的位置，因此比較兩者的效果、副作用及是否能同時使用這些仍有待後續的研究。

這個臨床試驗的結果證明了在傳統的亨利氏環利尿劑治療裡面加入 Acetazolamide 的確可以更迅速且有效的達到解充血的效果，提供了一個新的治療選擇。而目前本院無注射劑型的 Acetazolamide，希望後續能有更多研究探討口服劑型的 Acetazolamide 於 ADHF 中的劑量與用法以供運用。

參考資料

1.Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, et al. In-hospital therapy for heart failure with reduced ejection fraction in the United States. JACC Heart Fail 2020;8:943-53.

2.Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/ HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022;145(18):e895-e1032.

3.Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. Circ Heart Fail 2012;5:54-62.

4.Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. N Engl J Med 2022;387:1185-95.

5.G. Michael Felker, Robert J. Mentz. Diuretics and Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure.

6.J Am Coll Cardiol. 2012;59(24):2145-2153.

Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(25):3042.

7.Felker GM, Lee KL, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):797-805.

全民健保藥品給付相關規定異動(112年02月)

公告主旨：自 112 年 02 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Ranibizumab(Lucentis) 10mg/ml,0.165ml/syringe

Aflibercept(Eylea) 40mg/ml,100ul/vial

Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder

眼科製劑 Ophthalmic preparations

Ranibizumab(Lucentis)、Aflibercept(Eylea) 使用須符合下列條件 :

1. 未曾申請給付本類藥品者。
2. 須經事前審查核准後使用。

(1) 第一次申請時需檢附一個月內之病眼最佳矯正視力 (介於 0.05~0.5(含) 之間)、眼底彩色照片、FAG (fluorescein angiography)、OCT (optical coherence tomography)、及相關病歷紀錄資料。

(2) 經評估需續用者，再次申請時需檢附第一次申請資料及再次申請前一個月內有改善證明之相關資料。

3. 限眼科專科醫師施行。
4. 已產生中央窩下 (subfoveal) 結痂者不得申請使用。
5. 限 ranibizumab 及 aflibercept 擇一申請，且未曾申請給付 dexamethasone 眼後段植入劑者或 verteporfin(DME 及 CRVO 除外)。
6. 須於第一次申請核准後 5 年內使用完畢。
7. 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)：

Ⅰ. 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。

Ⅱ. 必須排除下列情況：

i. 血管新生型 wAMD 進展至視網膜下纖維化或 advancedgeographic atrophy 者反應不佳。

ii. 高度近視，類血管狀破裂症 (angioid streaks)，或其他非 wAMD 所造成視網膜中央窩（fovea）下之脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization；CNV）

Ⅲ. 第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最

近檢查紀錄外，並檢附有改善證明及須持續治療需求之相關資料。且符合下列~~任一~~情況者方得以繼續治療：

i. 患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較~~維持穩定~~有進步至少一行。

ii. 彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA) 檢查呈現視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液，黃斑部出血或黃班新生血管等病灶與第一次申請之治療期間比較有改善。

iii. . 解剖學上仍有疾病活性者 (如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、黃斑部出血，或黃班新生血管等病灶)

iv. FAG 事前審查時要求補附才需檢附。

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

I. 第一次申請以 5 支為限，第二次申請 5 支，第三次申請 4 支，每眼給付以 14 支為限。

Ⅱ. 中央視網膜厚度 (centralretinal thickness,CRT) ≧ 300 μm。

Ⅲ. 第一次申請時，需檢附近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值低於 10%。~~並於每次申請時檢附近三個月內之檢查結果。~~

Ⅳ. 第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明或須持續治療需求之相關資料。符合下列情況者方得以繼續治療：

i. 最佳矯正視力低於 0.8(不含)。

ii.OCT 檢查仍有黃斑部水腫 (central retinal thickness, CRT) ≧ 300 μm)，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少減少 10%。

iii. 近三個月內之糖化血色素 (HbA1c) 數值應≦ 8.0%。

Ⅴ. 第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinal thickness,CRT) ≧ 300 μm 之相關資料。

Ⅵ. 每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。(109/3/1)

Ⅶ. 申請更換給付 dexamethasone 眼後段植入劑者，以 2 支為限。

Ⅷ. 因其他因素 (如玻璃體牽引) 所造成之黃斑部水腫不得申請使用。

(3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥：

I. 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。

Ⅱ. 必須排除 PCV 進展至視網膜下纖維化或者反應不佳。

Ⅲ. 第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明及須持續治療需求之相關資料。且符合~~任一~~下列情況者方得以繼續治療：

i. 患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較有進步至少一行。~~維持穩定 (減退不超過 1 行或改善)。~~

ii. 彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA) 檢查呈現視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液，黃斑部出血或黃班新生血管等病灶與第一次申請之治療期間比較有改善

iii. 解剖學上仍有疾病活性者 (如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、黃斑部出血，或黃班新生血管等病灶)。

iv. ICGA、FAG 事前審查時要求補附才需檢附。

(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：

I. 限 18 歲以上患者。

Ⅱ. 中央視網膜厚度 (centralretinal thickness,CRT) ≧ 300 μm。

Ⅲ. 第一次申請以 5 支為限，第二次申請 5 支，第三次申請 4 支，每眼給付以 14 支為限。

IV. 第一次申請治療後，患者治療成果不彰或對原申請藥物產生不良反應者，得申請更換給付不同作用機轉藥物，申請時需檢送第一次申請資料及再次申請前一個月內有黃斑水腫仍具臨床活性且中央視網膜厚度 (central retinalthickness, CRT) ≧ 300 μm 之相關資料。

V. 若患者腎功能不全 (eGFR ＜ 45mL/min/1.73m2 或 serum creatinine ≧ 1.5mg/dL)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀 (optical coherence tomography angiography,OCTA) 檢查結果代替 FAG 資料。

Ⅵ. 每人每眼申請更換給付不同作用機轉藥物以一次為限。

Ⅶ. 申請更換給付 dexamethasone 眼後段植入劑者，以 2 支為限。

Ⅷ. 第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢附有改善證明或須持續治療需求之相關資料。符合下列情況者方得以繼續治療：

i. 最佳矯正視力低於 0.8(不含)。

ii.OCT 檢查仍有黃斑部水腫 (central retinal thickness, CRT) ≧ 300 μm)，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少減少 10%。

(5) 病理性近視續發的脈絡膜血管新生所導致的視力損害 (略)。

(6) 分支視網膜靜脈阻塞 (BRVO) 續發黃斑部水腫所導致的視力損害：

Ⅰ. 限 18 歲以上患者。

Ⅱ. 第一次申請以 3 支為限，第二次申請 4 支，第三次申請 2 支，每眼給付以 9 支為限。

Ⅲ. 中央視網膜厚度 (central retinal thickness,CRT) ≧ 300 μm。

IV. 若患者腎功能不全 (eGFR ＜ 45mL/min/1.73m2 或 serum creatinine ≧ 1.5mg/dL)，或具有藥物過敏史者需檢附相關資料，得檢附足以證明其罹患疾
病之光學共軛斷層血管掃描儀 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 檢查結果代替 FAG 資料。

Ⅴ. 第二次及第三次申請時，需檢附與第一次申請項目相同之各項最近檢查紀錄外，並檢送使用後有改善證明之相關資料。符合下列情況者方得以繼續治療：

i. 最佳矯正視力低於 0.8(不含)。

ii. OCT 檢查仍有黃斑部水腫 (central retinal thickness,CRT) ≧ 300μm)，且 OCT 所測得黃斑中心厚度在治療期間，曾比前一次申請所測厚度至少
減少 10%。

呼吸道藥物 Respiratory tract drugs

.1. 吸入劑 Inhalants

1. 略

2. Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder(Fluticasone furoate/umeclidinium bromide/vilanterol trifenatate)：

(1) 慢性阻塞性肺病患者的維持治療 (限用 TrelegyEllipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder)，且須同時符合以下條件：

I.Gold Guideline Group D 病人。（109/11/1）

Ⅱ. 已接受吸入性皮質類固醇與長效 β2 作用劑或長效 β2 作用劑與長效抗膽鹼劑合併治療，仍然有顯著症狀或惡化控制不佳者。(109/11/1)

(2) 用於併用吸入性長效型 β2- 腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。

(3) 每月限用 1 盒 (30 劑)。

(4) 不得與中 / 高劑量吸入性皮質類固醇 (ICS)/ 長效型乙二型擬交感神經劑 (LABA) 之固定劑量組合 (fixed dose combination,FDC) 藥品併用。

3.~4. 略

全民健保藥品給付相關規定異動(112年03月)

公告主旨：自 112 年 03 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Dabigatran (Pradaxa) 75mg/cap

Dabigatran (Pradaxa) 110mg/cap

Dabigatran (Pradaxa) 150mg/cap

Rivaroxaban (Xarelto) 15mg/tab

Ranibizumab(Lucentis) 10mg/ml,0.165ml/syringe

Aflibercept(Eylea) 40mg/ml,100ul/vial

Sunitinib (Sutent) 12.5mg/cap

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.1.5. 直接凝血酶抑制劑 (Direct thrombin inhibitors)：Dabigatran(如 Pradaxa 使用須符合下列條件：

1. 用於非瓣膜性心房纖維顫動病患：(略)

2. 用於靜脈血栓高危險病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。

(1) 須符合下列條件之一：

I. 曾發生有症狀之靜脈血栓症病史（須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程）之病患。

II. 經靜脈超音波檢查（Venous ultrasonography）或靜脈攝影 (Venography）~~或血中 D-dimer~~ 檢測，診斷為靜脈血栓症之病患。

(2)~(3) (略)

3. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞：(略)

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

Rivaroxaban (Xarelto) 使用須符合下列條件：

1. 靜脈血栓高危險（符合下列條件之一）病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)，限用 10mg 錠劑，每日一粒，人工髖關節手術術後治療，最多 5 週；人工膝關節手術術後治療，最多 2 週：

(1) 曾發生有症狀之靜脈血栓症病史（須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程）之病患；

(2) 經靜脈超音波檢查（Venous ultrasonography）或靜脈攝影（Venography）或~~血中 D-dimer~~ 檢測，診斷為靜脈血栓症之病患。

2.18 歲以上非瓣膜性心房纖維顫動病患，須符合下列條件之一：

(1) 曾發生中風或全身性栓塞。

(2) 左心室射出分率小於 40%。

(3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上。

(4)75 歲以上。(111/2/1)

(5)50 歲 ~~65 歲~~以上未滿 75 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。(111/2/1、112/3/1)

(6) 每日 1 次，每次限 1 粒

(7) 排除標準：

I. 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。

II. 14 天內發生中風。

III. 收案前的 6 個月內發生嚴重中風。

IV. 有增加出血風險的情況。

V. 肌酸酐清除率小於 15mL/min。

VI. 活動性肝病和懷孕。

3. 治療深部靜脈血栓與肺栓塞及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞：(略)

4. Rivaroxaban 2.5mg 與 aspirin 併用，可用於發生缺血事件高危險族群之冠狀動脈 (CAD) 或症狀性周邊動脈疾病 (PAD) 病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件 (Atherothrombotic events)：(110/7/1) (略)

眼科製劑 Ophthalmic preparations

Ranibizumab(Lucentis)、Aflibercept(Eylea) 使用須符合下列條件 :

1.~6.(略)

7. 依疾病別另規定如下 :

(1)(略)。

(2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (diabetic macular edema, DME)

之病變：

Ⅰ .~ Ⅷ .(略)

Ⅸ . 若患者腎功能不全 (eGFR ＜ 45mL/min/1.73m2 或 serum creatinine ≧ 1.5mg/dL) 或腎臟移植患者 (但排除已洗腎個案)，或具有藥物過敏史者，需檢附近三個月內有關腎功能檢查 (如 BUN,creatinine) 報告及彩色眼底照片可看出典型糖尿病視網膜病變及 OCT 呈現網膜水腫等相關資料，並檢附足以證明其罹患疾病之光學共軛斷層血管掃描儀 (opticalcoherence tomography angiography,OCTA) 檢查結果〔例如 OCTA 檢查結果須顯示血管灌流不全區域、中央微血管灌流缺損 (Dropout)、中央無血管區域 (Avascular zone) 變大等變化〕，則得以 OCTA 檢查結果代替 FAG 資料。

(3) 多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (略)

以下略

抗癌瘤藥物 Antineoplastics drug

Sunitinib (Sutent) 使用須符合下列條件：

1. 腸胃道間質腫瘤：(略)。

2. 晚期腎細胞癌：（99/1/1、110/12/1、112/3/1）

(1) 可用於第一線治療晚期或轉移性腎細胞癌。~~，即病理上為亮細胞癌 (clear cell renal carcinoma)。~~

(2) 無效後則不給付 temsirolimus。

(3) 需檢送影像資料，每三個月評估一次。

(4) 病人若對藥物產生耐受性不佳（intolerance），則以原來藥物減量為原則，若嚴重耐受性不佳，可以換其他 TKI。

3. 進展性，無法切除或轉移性分化良好之胰臟神經內分泌腫瘤的成人病患，須同時符合下列條件：(略)。