

新藥介紹 Dronedarone (Multaq®)

邱梅芳 程思偉

一、前言

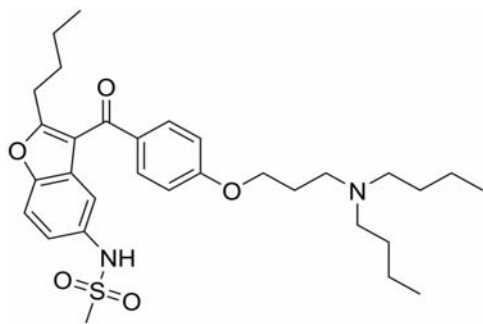
心律不整(Arrhythmias)就是心臟的節律不正常。常見的心律不整有：Ventricular tachycardia(心室心搏過速)、Supraventricular tachycardia(心室上心搏過速)、Atrial Fibrillation(心房纖維顫動)、Atrial flutter(心房撲動)、AVNRT(房室結迴旋心搏過速)、Wolff-Parkinson-White syndrome 等。目前，臨床上心律不整的治療有以下幾種方式：使用心臟節律器(Cardiac pacemaker)、植入式心臟整流去顫器(Implantable cardioverter defibrillator；ICD)、心導管射頻燒灼術(Radiofrequent catheter ablation；RFCA)及藥物治療。雖然近幾年來心導管射頻燒灼術的臨床研究一直在進步且風險降低，使得許多病人可以藉由手術方式來治療，甚至根治心律不整，不需要長期服用藥物，但是因應不同的病情需求(例如：病人合併有其他心臟方面的問題、病人無法接受心導管射頻燒灼術或心臟節律

器、植入式心臟整流去顫器等)，還是有不少病人需配合使用抗心律不整藥物。

藥物治療而言，目前在臨床上所用的抗心律不整藥物都已上市使用很多年了，其作用機轉、療效與副作用大部分都已經很清楚，例如：Amiodarone 是用來治療心房纖維顫動(AF)的抗心律不整藥物，但長期使用可能引起肺部纖維化、肝毒性、甲狀腺功能異常、皮膚色素沈著及神經毒性等副作用。所以，最近有研發出一種新藥，結構式與 Amiodarone 相似但副作用較少的 Dronedarone。

Dronedarone 是在 2010 年 6 月經由衛生署核准上市的抗心律不整新藥，商品名為 Multaq，已經有 32 個國家上市，在台灣目前健保沒有給付，必須由病人自費購買，而目前在台灣使用 Dronedarone 的病人並不多。以下文章內容將介紹 Dronedarone 的一些相關資訊。

二、作用機轉



【圖 1】Dronedarone 的化學結構式

Dronedarone 的結構式為圖 1，屬於 Benzofuran 類衍生物，和 Amiodarone 結構相似但不含碘離子，並且帶有 methyl-sulfonamide

group，精確的作用機轉不明。Dronedarone 在 Vaughan-Williams classes 的分類上與 Amiodarone 都被歸類為 Class III，Dronedarone 可以抑制 Ca、Na、K 離子通道，也是 α 、 β adrenergic receptor antagonist，但不同於 Amiodarone 的是 Dronedarone 對 α 、 β 甲狀腺接受器的抑制作用很小甚至是沒有，所以不會有甲狀腺功能異常的副作用。

三、藥物動力學

Dronedarone 的藥物動力學分為下列幾項：

吸收：口服藥物到達血中濃度最高的時間為 3 到 6 小時，食物會增加其吸收。身體可用率：(口服藥物)不與食物併服 4%、與高脂

肪食物併服 15%。分布：蛋白結合率>98%。代謝：大部分經由肝臟的 CYP3A4 首渡代謝成為 N-debutyl 活性代謝物。排泄：排泄物佔 84%、尿液佔 6%。排除半衰期：13 到 19 小時。

四、治療劑量

成人使用方面：Dronedarone 用於治療陣發性或持續性心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)建議的劑量為口服 400mg，一天兩次與早、晚餐併服。小兒劑量方面：目前對於年齡小於 18 歲的孩童並沒有建立其安全性與效力。Dronedarone 在懷孕分級上 FDA 把它列為

X 級，對於腎功能不好、輕中度肝功能不好的病人不用調整劑量。在流行病學上對於 Dronedarone 使用超過建議劑量案例非常少，而所產生的毒性目前並沒有這方面報告，若 Dronedarone 使用過量並沒有解毒劑只能依產生的症狀來治療。

五、副作用⁽¹⁾

Dronedarone 常見的副作用在心血管方面會延長 QT_c 間距(28%)，胃腸道方面可能有腹部疼痛(4%)、腹瀉(9%)、消化不良(2%)、噁心(5%)、嘔吐(2%)，神經學方面是有無力感(7%)，腎臟方面是血清肌酸酐(Serum creatinine)會升高(51%)，嚴重的副作用則會造成心臟衰竭。然而最近美國 FDA 有對含有 Dronedarone 成分的藥物發出用藥安全資訊，依據美國藥品

不良反應通報資料，發現疑似使用含 Dronedarone 成分藥品導致罕見嚴重肝臟傷害之不良反應案件，但台灣藥物不良反應通報資料，還沒有疑似使用含該成分藥品導致不良反應之案件，處理方式為要求該藥品仿單加上相關警語與副作用，同時將持續追蹤該藥品之安全性，並請使用此藥的病人應定期檢查肝功能是否異常。

六、禁忌症⁽³⁾

以下病人不能使用 Dronedarone：1.按照紐約心臟學會分類歸屬於第四級心臟衰竭患者。2.按照紐約心臟學會分類歸屬於第二級、第三級心臟衰竭，並合併最近心臟代償失調，需住院或看心臟內科的病人，上述兩大類病人

使用 Dronedarone 會造成超過二倍的死亡率。3.第二度或第三度房室節傳導阻滯。4.竇房結病變症候群。5.心跳每分鐘小於 50 次 6. QT_c 期間大於 500 毫秒。7.嚴重的肝臟功能不良。8.懷孕婦女。9.哺乳婦女。

七、交互作用

1.Dronedarone 與 Digoxin 併用時會增加 Digoxin 血中濃度，此時應考慮降低 Digoxin 劑量，並密切監測 Digoxin 濃度及毒性。2.不能與葡萄柚汁併服。3.不能併用強力 CYP3A4 抑制劑(例如：Ketoconazole、Itraconazole、Voriconazole、Cyclosporine、Telithromycin、

Clarithromycin、Nefazodone、Ritonavir)。4.不能併用會使 QT_c 間距延長的藥物或草藥(例如：Phenothiazine antipsychotics、Tricyclic antidepressants、Certain oral macrolide antibiotics、Class I and III antiarrhythmics)。

八、臨床治療

FDA 指示的用途為治療陣發性或持續性心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)，非 FDA 指示的用途為治療永久性的心房纖維顫動(AF)。衛生署核准 Dronedaron 適應症為用於最近 6 個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)，且目前處於竇性節律(sinus rhythm)狀態或即將接受治療成為正

常節律的患者，可降低病患發生心血管疾病而住院的風險；適用族群為年齡 ≥ 70 歲以上，曾有過心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)之病患； $65 \leq$ 年齡 < 70 歲，且帶有下列心血管相關危險因子之一的患者(例如：高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑 $\geq 50\text{mm}$ 或左心室射出率 $< 40\%$)。

九、用藥指導

依醫師處方建議病人早、晚隨餐服用 Dronedaron；此藥不能與葡萄柚汁、強力 CYP3A4 抑制劑一起服用；若忘記服藥在兩小時內可補服，超過時間的話就直接跳過，在下次服藥時間服用一次劑量就可；婦女在治療期

間服用此藥應以正確方式避孕；應讓病人充分了解副作用有哪些，讓病人知道服用藥物後若產生體重增加、水腫或嚴重呼吸急促的情形應該立即告訴醫師。

十、討論

有一項跨國的藥物試驗⁽⁴⁾針對 Dronedaron 與 Amiodaron 兩種抗心律不整藥物的臨床試驗相互比較，這個短期的研究裡，一共有 504 位參與者，接受雙盲隨機試驗，其中有 249 位病患接受 Dronedaron(400mg)，每天二次每次 400mg，另外有 255 位病患接受 Amiodaron (200mg)，一開始先每天服用一次 600mg 持續 28 天之後再改成每天服用一次 200mg，服用期間至少 6 個月以上，病患均有持續性心房纖維顫動的情況，平均治療期間為七個月，其治療結果未能轉化為正常竇性節律者，服用 Dronedaron 病患中有 75.1%，而服用 Amiodaron 病患中為 58.8%。如果治療期間延長至 12 個月，其治療結果未能轉化為正常竇性節律者，服用 Dronedaron 病患中有 63.5%，而服用 Amiodaron 病患中有 42%。至於副作用的產生，例如：甲狀腺、皮膚、神經學、眼睛等等，Dronedaron 治療組有 10.4%，

Amiodaron 治療組有 13.3%，然而使用電擊器之成功治療後心房纖維顫動再發率，Dronedaron 治療組有 36.5%，而 Amiodaron 治療組為 24.3%。對持續性心房纖維顫動的病患而言，以 Dronedaron 與 Amiodaron 來做比較，在預防心房纖維顫動再發作的效果，Dronedaron 比 Amiodaron 差，但是 Dronedaron 的安全性比 Amiodaron 較好，尤其是對於甲狀腺及神經學的副作用方面，而且 Dronedaron 也不會和抗凝血劑產生交互作用。Amiodaron 在臨床治療上是第一線抗心律不整藥物，用於治療心房纖維顫動很有療效，但長期服用造成的副作用很大，新藥 Dronedaron 它的治療效果相似於 Amiodaron 不過副作用卻小很多，所以 Dronedaron 在抗心律不整藥物中的未來發展性很高，而且可以被期待的。

十一、參考資料

1.MICROMEDEX

2.UpToDate

3.JACC Aug 31, 2010 Vol 56 nv10. safety Information

4.Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2010 ; Vol 21 ; P597~605

5.行政院衛生署網站