

律平注射液 10 毫克/毫升

Esmolol HCl INJECTION 10mg/ml “Uni Pharma”

【簡介】

Esmolol 是一種短效性(半衰期僅 9 分鐘)的 β_1 選擇性(心選擇性)的 adrenergic 接受器阻斷劑。Esmolol HCl 的化學式是 (±)-Methyl-P-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxyl hydrocinnamate hydrochloride]，其結構式是：
 $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2\text{HCl}$ 。Esmolol HCl 是一種近白色的結晶性粉末，易溶於水及酒精，其 partition coefficient (octanol/water) 在 pH 7.0 時是 0.42，而 propranolol 是 17.0。
Esmolol 注射劑是清澈，極微黃，滅菌，無熱原的溶液，稀釋後供靜脈輸注。

【成份】：每毫升含：Esmolol HCL.....10mg

【臨床藥理學】依文獻記載

Esmolol 是一種 β_1 選擇性的 adrenergic 接受器阻斷劑，很快的產生作用，屬極短效性作用，在治療劑量下並沒有明顯的體內類交感神經興奮作用及膜安定作用，經靜脈輸注後其排泄半衰期約 9 分鐘。Esmolol 主要是抑制心肌的 β_1 接受器，但此作用並非絕對。在高劑量下會對支氣管及血管平滑肌的 β_2 接受器產生抑制作用。

【藥品動力學及代謝】依文獻記載

Esmolol 很快的被酯酶水解而代謝，主要是紅血球的 cytosol 中的酯酶而非血漿膽鹼酯酶或紅血球細胞膜乙醯膽鹼酯酶，人體內清除率約 20L/Kg/hr，大於心輸出率如此。Esmolol 的代謝並不侷限於血流速率以安定肝臟組織，或被肝、腎血流影響，Esmolol 有快速的分佈半衰期約 2 分鐘且其排泄半衰期約 9 分鐘。當使用適當的大劑量 Esmolol 劑量從 50-300mcg/kg/min 穩定血中濃度可在 5 分鐘內達到(在未使用大劑量時穩定之血中濃度約 30 分鐘可達到)，Esmolol 超過此劑量時，穩定之血中濃度以直線式之增加且排泄動力於超過此範圍時與劑量無關連。當輸注時血中濃度可維持正常的穩定狀態，但一旦停止輸注，則很快的降低，且一旦用後很快的排泄掉，因為它的半衰期很短，Esmolol 之血中濃度會隨輸注速率之快慢而改變，Esmolol 連續以高速率的 blood-based 代謝，小於 2% 的本劑以未改變之型態從尿中排出。在 24 小時輸注完成後約 73-88% 的劑量會以酸代謝物的型態呈現於尿中。

Esmolol 的代謝產物為游離酸及甲醇，酸代謝物在動物中顯示約 1/1500th 的 esmolol 作用，在正常志願者其血中濃度並不符合乙型阻斷的濃度。此酸代謝物的排泄半衰期約 3.7 小時，並由尿中排出，有腎疾的病患，其酸代謝物的排泄呈明顯性的降低，其排泄半衰期比一般人增加約 10 倍，且血中濃度也增加。監視使用 Esmolol 者其中甲醇濃度於 6 小時是 300mcg/kg/min，24 小時是 150 mcg/kg/min，約小於 2% 的濃度和甲醇毒性有關，注射 Esmolol 300mcg/kg/min 6 小時和 150mcg/kg/min 24 小時之後來測定其血中甲醇濃度值，它的濃度值遠比引起甲醇中毒所需濃度的 2% 還要少。Esmolol 血漿蛋白結合率約 55%，其酸代謝物僅 10%。

【藥效學】依文獻記載

從正常自願者的臨床藥效學實驗已確定 Esmolol 的乙型阻斷作用，在休息運動時可降低心跳，並可減低因 isoproterenol 所引起的心跳加速，Esmolol 的血中濃度和乙型阻斷作用之強度有關。在停用輸注時，乙型阻斷的作用可在 10-20 分鐘內恢復。

在人體電生理學實驗中 Esmolol 產生典型的乙型阻斷作用，心跳速率減少，增加竇環長度，延長竇結恢復時間，延長正常的竇率和 atrial pacing 間之 AH 期間，並增加 wenckebach cycle 的長度。當病人進行電核脈搏掃描器時，Esmolol 在 200mcg/kg/min 的劑量下會減少心跳，收縮壓，左右心室射速率，靜脈時的心臟係數，這些均和靜脈注射 propranolol (4mg) 產生的現象相似，在運動狀態時，Esmolol 產生心跳減少，rate pressure product 及心臟係數均和 propranolol 類似，但血管收縮壓是顯的大幅下降。病患進行 cardiac catheterization 時，Esmolol 最大的治療劑量 300mcg/kg/min 會產生類似的作用。此外在臨床上會產生小幅度不明顯的左心室末端舒張及肺毛細管楔壓的增加，當停用 Esmolol 30 分鐘後所有的血循環動力學變數均回復到治療前的濃度。Esmolol 的相對心選擇性實驗在 10 位輕度氣喘病患中實行，和安慰劑組比較，輸注 Esmolol (100, 200, 300 mcg/kg/min) 不會很明顯的增加特异性呼吸道阻力，在 300mcg/kg/min 這些反應並不明顯且病人對 Esmolol 之耐受性良好，這六位病人同時也接受 propranolol 1mg 的靜注，有二位明顯的交感性支氣管收縮作用而需用支氣管擴張劑治療。另一位使用 propranolol 的病人也因乾燥空氣誘導引起支氣管收縮。觀察有 COPD 之病人於使用 Esmolol 來治療上心室速率過快(51 位病人)或手術中引起心搏過速時，均不會產生肺方面的副作用。

【上心室心搏過速】依文獻記載

在兩項由多種的醫學中心以未特定方式進行之雙盲控制實驗和比較 Esmolol 和安慰劑 propranolol 時發現 Esmolol 的維持劑量 50-300 mcg/kg/min 在治療上心室心搏過速主要是心房纖維性顫動及心房撲動比安慰劑有效，並和一次給多 3-6mg 之 propranolol 注射之效果相當。大多數由於手術後引起心律不整的病人使用 Esmolol 治療後約 60-70% 有效(心跳速率減少 20% 或少於 100bpm 或有些恢復成正常心跳)，約 95% 的病人對 200mcg/kg/min 或以下的劑量有效，在此兩項試驗中，Esmolol 之有效劑量大約在 100-115mcg/kg/min，另一項多機構的控制實驗也有相似的结果。和 propranolol 比較，約 50% 之病人於 Esmolol 及 propranolol 兩組均同時使用 digoxin，結果這兩組乙型阻斷劑併用 digoxin 治療病人反應速率稍微偏高。在所有的實驗中 20-50% 的病人其血壓明顯的降低，其收縮壓低於 90mmHg 或舒張壓低於 50mmHg。另約 12% 的病人有病徵性的低血壓(主要是發汗和眩暈)，因此約 11% 的病人停止治療，其中一半的人是病徵性的，和 propranolol 比較，Esmolol 出現低血壓頻率約高 3 倍，比例為 53% 比 17%，使用 Esmolol 治療時，一旦降低輸注速率或停用後，低血壓現象很快的終止而

回復正常，對 Esmolol 及 propranolol 兩組病人於併用 digoxin 時，發生低血壓的頻率較少。

【賦形劑】

Sodium acetate、Glacial acetic acid、Sodium hydroxide、Hydrochloric acid、Water for injection。

【適應症】

上心室心搏過速、手術中及手術後心搏過速、高血壓

【說明】

Esmolol 可快速控制由心房纖維性顫動及心房撲動引起之上心室心搏過速之病人。通常用於手術進行中，手術後或其他緊急狀況必須使用短效性藥劑控制心室速率時。本品也可用於當醫生判斷為心跳過快需要特別調整的非補償性實性心搏過速。Esmolol 不能用於長期慢性的治療而必須轉用其他藥品。

手術中及手術後心搏過速及高血壓

Esmolol 可用於發生在誘導及氣管插入時，手術時因麻醉引起之緊急狀況及手術後等的心搏過速或高血壓之治療，但不建議使用 Esmolol 來預防上述情況之發生。

【配合禁忌】依文獻記載

Esmolol 不可用於有實性心搏過慢，一級以上的心跳停止，心臟休克或明顯的心衰竭之病人。

【警語】依文獻記載

- 低血壓：臨床實驗顯示約 20-50% 的病人使用本品後會造成低血壓，即收縮壓低於 90mmHg，而舒張壓低於 50mmHg。約 12% 之病人有徵候(主要是發汗及眩暈)，低血壓會發生於任何劑量下，但和劑量有關，因此不建議劑量超過 200 mcg/kg/min。特別對在治療前血壓即很低的患者更須密切監視。減少劑量或停止輸注而回復到原來之血壓值約需 30 分鐘。
- 心衰竭：交感神經刺激作用對充血性心衰竭病人輔助其循環功能必須的，而乙型阻斷劑會更加抑制心肌收縮及產生更嚴重的衰竭而帶來危險性。對有些病人，長期使用乙型阻斷劑持續的抑制心肌會導致心衰竭，當造成心衰竭的第一個徵狀出現時，劑量必須減低或停用 Esmolol。雖然 Esmolol 排泄半衰期非常短，調整劑量或停用可能就足以應付。但仍須考慮特殊的治療法。
- 手術中及手術後心搏過速及高血壓
- Esmolol 不應用於治療某些高血壓患者，其血壓之升高是由於血管收縮伴隨體溫過低。
- 支氣管痙攣症：一般對支氣管痙攣的病人通常不給他乙型阻斷劑。由於 Esmolol 具有 β_1 選擇性及可滴定性，它可以小心的使用於有支氣管痙攣的病人，因為 β_1 選擇性不是絕對的，Esmolol 必須小心的滴定以得到最低的有效劑量，一旦出現支氣管痙攣時必須立刻停用，情況緊急時可使用 β_2 刺激劑但必須特別小心，因為病人已經產生快速的心室速率。
- 糖尿病及血糖過低症
- Esmolol 必須小心的使用於糖尿病患上，乙型阻斷劑可能掩飾因血糖過低而引起的心跳過快，但其他的現象如眩暈及流汗可能不是如此明顯。

【注意事項】依文獻記載

- 一般：
輸注濃度在 20mg/ml 時比在 10mg/ml 時對於靜脈刺激及血栓靜脈炎更有關連，因此輸注濃度最好避免超過 10mg/ml。因為 Esmolol 的酸代謝物主要以未改變之型態經腎排出，因此本劑使用於腎功能不良之病人必須非常謹慎。對末期的腎疾患者，其酸代謝物之排泄半衰期延長 10 倍且血中濃度也升高。

【藥品交互作用】依文獻記載

- 兒茶酚胺排空的藥物如 reserpine 在投與乙型阻斷劑時可能有相互加成作用，因此同時使用 Esmolol 和 catecholamine depletor 時必須嚴密觀察是否有低血壓或明顯的心跳過慢，這些會導致眩暈、昏厥或姿勢性低血壓。
- 一項有關 Esmolol 和 Warfarin 之交互作用實驗，同時使用 Esmolol 和 Warfarin 不會改變 Warfarin 的血中濃度。當給予 Warfarin 時，Esmolol 之濃度會稍高但不具臨床意義。
- 同時使用 digoxin 和 Esmolol 於正常志願者，digoxin 之血中濃度有時會增加 10-20%。digoxin 並不影響 Esmolol 之藥品動力學。
- 當 Esmolol 和 morphine 同時靜注於正常人體時，對 morphine 的血中濃度無影響，但 Esmolol 之穩定狀態血中濃度增加 46%，但不改變其他的藥動學變數。
- 一項對於進行手術中病人使用 Esmolol 是否影響 Succinylcholine-induced 神經肌阻斷作用時間之實驗發現 succinylcholine 引起神經肌阻斷作用起使時間不受 Esmolol 之影響，但神經肌阻斷之作用會從 5 分鐘延長為 8 分鐘。雖然觀察這些交互作用之實驗均未出現重要的臨床意義，然而若與 digoxin, morphine, succinylcholine 或 warfarin 同時使用時，Esmolol 必須注意用量。
- 致癌性、突變性、生殖障礙：
- 因為本劑屬短期使用，故未做致癌性、突變性或生殖等方面之實驗。
- 妊娠：美國 FDA 分類列入 C 類。
- 一項用老鼠所做之畸胎實驗，以 300 mcg/kg/min Brevibloc 劑量(人體最大維持劑量之 10 倍)每天靜注 30 分鐘，並不會產生母體毒性，胚毒性或畸胎。當劑量達到 10,000 mcg/kg/min 時會產生母體毒性及致死。對兔子而言，靜注量達 1000 mcg/kg/min，每天 30 分鐘時不會產生母體毒性，胚胎毒性或畸胎，當 2500 mcg/kg/min 時會產生少量之母體毒性，增加胚胎對藥物吸收對孕婦並沒有足夠之及控制良好的實驗，孕婦使用 Brevibloc 時必須考量其效益及對胎兒之危險。
- 哺乳母親：
Esmolol 是否會經排泄進入母乳，尚不明瞭，但哺乳母親注射 Esmolol 必須提高警覺。

- 小兒科用途：

本劑用於孩童之安全及有效性尚無定論。【不良反應】依文獻記載

- 上心室心搏過速
- 以下的不良反應比率是基於 400 位使用 Esmolol 治療上心室心搏過速之臨床實驗病人。此外，尚有超過 600 位有其他症狀之病人，最重要的不良反應是低血壓（詳見警語），大多數的不良反應是輕微且暫時性的。
- 心臟血管方面病徵性低血壓（出汗、暈眩）發生在 12% 的病人，約 11% 停止治療，約半數是屬於病徵性的。非病徵性的低血壓發生在約 25% 的病人。使用 Esmolol 輸注後 63% 的病人及停藥 30 分鐘後其餘的 80% 病人的低血壓現象皆消退。約 10% 的病人同時有出汗及低血壓，約 1% 的病人有週邊血管缺血的情形，少於 1% 的病人發生臉色蒼白、臉潮紅、徐脈、胸痛、暈厥、肺水腫、心跳停止的現象。曾有兩位無上心室心搏過速但有冠狀動脈疾病的患者發生嚴重的心動徐緩、竇間歇、心收縮不全等情況，但一旦停藥即回復正常。
- 中樞神經系統 – 約 3% 的病人有發生暈眩，3% 嗜眠，2% 意識不清，頭痛、激動，1% 病患有疲倦的現象，低於 1% 的病人感覺異常、無力、憂鬱、不正常的思想、焦慮、厭食、頭輕感，短暫性（30 秒）大癲癇發作曾有報告過。
- 呼吸系統 – 低於 1% 的病人有支氣管痙攣、喘息、呼吸困難、鼻塞、鼾音、及肺鳴。
- 胃腸系統 – 7% 的病人有噁心，1% 病人發嘔吐，低於 1% 的病人有消化不良、便秘、口乾、腹部不適，味覺顛倒亦有過報告。
- 皮膚（注射部位）-- 注射部位之反應，約 8% 的病人有發炎及硬結，低於 1% 的病人有水腫、紅斑、皮膚變色及注射部位燒灼感。
- 其他：低於 1% 的病人有下列現象 – 尿滯留、口齒不清、視覺異常、中肩胛骨病、寒顫、發燒。

【過量】依文獻記載

急性毒性 – 有幾個 Esmolol 意外過量病例的發生是由於稀釋不當所造成，一次靜脈輸注劑量 5000-6250 mcg/kg，超過 1-2 分鐘後會產生低血壓，心跳過慢，嗜眠及神智不清。對有些病患使用加壓劑（pressor agent）後，這些反應在 10 分鐘內會清除。因為本劑之排半衰期僅 9 分鐘，處理中毒的第一步是必須停藥，然而，基於所觀察到的臨床反應，下列措施也必須考慮：

心搏過緩：靜脈注射 atropine 或其他抗膽鹼劑

支氣管痙攣：靜脈注射 β_2 刺激或 theophylline 衍生物

心衰竭：靜脈注射利尿劑或 digitalis glycoside。因心收縮不良引起的休克可考慮使用 dopamine dobutamine isoproterenol 或 amrinone。

病徵性低血壓：靜脈注射液體或加壓劑（pressor agent）

【用法用量】本藥限由醫師使用

100 毫克小瓶裝—此劑型已稀釋成 10mg/ml 濃度，故可立即使用。一旦維持輸注裝置已準備妥當，可用手持之注射針筒直接注入起始劑量的 Esmolol。

上心室心搏過速：

治療上心室心搏過速時，Esmolol 的劑量在 50-200mcg/kg/min 即產生效果，雖然對有些病人劑量低到 25mcg/kg/min 即足夠，通常平均有效劑量約 100mcg/kg/min；高劑量 300mcg/kg/min 也曾被使用過，但會帶來些微過度反應及增加不良反應(副作用)的比率，因此不建議用此高劑量。Esmolol 使用於上心室心搏過速的劑量必須各個加以分別滴定，使每個步驟先給予起始劑量，然後再給予維持劑量。起始的劑量是 500mcg/kg/min 注射一分鐘後，以 50mcg/kg/min 之維持劑量注射 4 分鐘，若在 5 分鐘內並未觀察出其治療效果，再以相同的起始劑量重覆使用並將維持劑量增加為 100mcg/kg/min 當達到理想的心跳率或安全點(如血壓降低)時，可停掉起始劑量，並降低維持劑量 50mg/kg/min 到 25mg/kg/min 或更低。同時也可將滴定時間之間隔 5 分鐘增加到 10 分鐘。

手術中特定劑量範圍並無研究報告，這是因為滴定所需之時間可能對手術中用不是最適當，維持劑量高於 200mcg/kg/min 並未顯示出利益有任何明顯的增加。並且高於 300mcg/kg/min 劑量之安全性並未研究過。

當出現不良反應時，可以降低 Esmolol 劑量，若局部輸注部位產生反應應換成其他部份輸注，應避免使用蝴蝶式注射針。

並無報告指出突然停止使用 Esmolol 會產生禁斷反應，此現象可能發生於冠狀動脈病患者突然使用乙型阻斷做慢性治療時，然而 Esmolol 使用於冠狀動脈症之患者仍需提高警覺。對上心室心搏過速患者突然停用乙型阻斷做慢性治療時，然而 Esmolol 使用於冠狀動脈症之患者仍需提高警覺。對上心室心搏過速患者達到充分的控制心跳且問定之臨床現狀。可轉用其它抗心律不整劑如 propranolol, digoxin 或 verapamil。請見以下所建議之準則，但醫師在選擇取代藥品時必仔細閱讀標示說明。

代替藥品

代替藥品	劑量
propranolol	10-20mg, q. 4-6 h
Digoxin	0.125-0.5mg, q. 6h (p.o or IV)
Verapamil	80mg q. 6h

而 Esmolol 劑量必須照下列說明減低：

1. 給多取代藥品的第一次劑量 30 分後，減少 Esmolol 輸注速率一半(50%)
2. 給第二次取代藥後，監視病人之反應，若最初的 1 小時得到滿意的控制即可停用 Esmolol 有完整資料證明 Esmolol 可持續使用 24 小時，此外也有些資料顯示 Esmolol 之耐受性良好。

手術中及手術後心搏過速及高血壓

當用在手術中及手術後，Esmolol 劑量並非絕對必須緩慢的滴定以達到療效，有下列二方式供選擇。

1. 立即控制：

對手術中，心跳過快及高血壓，給予 80mg (1mg/kg) 大劑量 30 秒後，改以

150mcg/kg/min 輸注，視需要而定。調整輸注速率至 300mcg/kg/min 以維持理想的心跳及血壓。

2. 逐漸控制：

對手術後心跳過快及高血壓，使用劑量和上心室心搏過速相同，開始以 loading dose 500mcg/kg/min 輸注 1 分鐘後再以 50mcg/kg/min 持續輸注 4 分鐘，若 5 分鐘內仍無療效時，重覆前述之 loading dose，再將維持劑量增加至 100mcg/kg/min。

注意：控制血壓比治療心房纖維性顫動、撲動、竇心搏過速，需要更高劑量 (250mg-300mcg/kg/min)，約 1/3 的手術後高血壓患者需要此劑量。

【與常用靜脈輸注液之相容性】依文獻記載

Esmolol 注射液和下列十種靜脈輸注液具相容性。

Dextrose (5%) Injection USP

Dextrose (5%) In Lactated Ringer's Injection

Dextrose (5%) In Ringer's injection

Dextrose (5%) And Sodium chloride (0.45%) injection, USP

Dextrose (5%) And Sodium chloride (0.9) injection, USP

Lactated Ringer's injection, USP

Potassium Chloride (40mg/liter) in Dextrose (5%) injection, USP

Sodium chloride (0.45%) injection, USP

Sodium chloride (0.4%) injection, USP

Esmolol 不可和 sodium bicarbonate(5%) Injection, USP 混合，因兩者不相容。

注意：注射用藥於使用前必須目視檢查溶液及容器內有無異物及變色等情形。

每支 10 毫升 100 支以下小瓶裝。

請貯存於 25°C 以下。

委託者：華宇藥品股份有限公司

地址：北市中山北路二段 115 巷 43 號 8 樓

電話：(02)2525-1480

製造廠：健亞生物科技股份有限公司

新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號

IT099A2