高雄榮總藥訊

Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin

2016年6月第25卷第6期

No 165

高雄榮民總醫院 Kaohsiung Veterans General Hospital

高雄榮總藥訊

Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin

2016年6月第25卷第6期

No.165

高雄榮總藥訊電子期刊

定價:每本8元整

贈閱品

CC BY NC ND

本期內容

用藥安全資訊

Saxagliptin或Alogliptin致心臟衰竭的風險增

阿片類藥品可能導致荷爾蒙失調

藥物諮詢問答

乙醯胺酚的止痛機轉為何

醫藥新知選粹

兩種骨質疏鬆藥物合併或輪流用更有效

Sitagliptin有心臟疾病風險嗎

藥學專題報告

兒童紅斑性狼瘡介紹

民眾教育藥文

原廠藥、學名藥有差別嗎

拒毒方法—

反轉毒害四行動:

真愛生命、防毒拒毒、

知毒反毒、關懷協助。

1991年10月創刊

出版年月/ 2016年6月

出版機關/ 高雄榮民總醫院

發 行 人 / 劉俊鵬

總 編 輯 / 曾碧萊

編輯委員/ 李建立、林榮安
江妮娜、陳淑梅
李季黛、陳妙婷
孫憲龍、毛志民

出刊頻率/月刊

版面設計/毛志民

攝影/王子誠

電話 07-3422121轉6104

網址 www.vghks.gov.tw/ph

政府出版統一編號:

GPN 4908100246

ISSN 2227-2151

野柳地質公園

I. 用藥安全資訊

I.1. Saxagliptin 或 Alogliptin 致心臟衰竭的風險增 毛志民總藥師

美國 FDA 評估糖尿病及心血管疾病相關的 SAVOR 和 EXAMINE 兩個大型臨床試驗，發現原有心臟或腎臟疾病病史的患者使用含 Saxagliptin 或 Alogliptin 成分藥品相較於服用安慰劑者，發生心臟衰竭而住院的比例較高。

食藥署提醒：處方含此二成分藥品予心臟衰竭風險較高者前應評估其風險與效益。留意使用服用此二成分藥品的患者是否出現心臟衰竭相關症狀；若出現心臟衰竭的情形，應考慮停用並監測糖尿病的控制狀況。

參考資料：

1. USFDA. Diabetes medications containing saxagliptin and alogliptin: drug safety communication - risk of heart failure. [2016/4/5]
2. 食藥署。Saxagliptin 及 Alogliptin 成分藥品安全資訊風險溝通表。[2016/5/24]

I.2. 阿片類藥品可能導致荷爾蒙失調 毛志民總藥師

美國 FDA 在今年 3 月曾發布阿片類止痛藥品可能引起血清素症候群(serotonin syndrome)、腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency)及性激素濃度減少 (decreased sex hormone levels)。

食藥署提醒醫療人員注意服用阿片類藥品者：

1. 血清素症候群－通常出現於藥品併用後(品項如表示)幾小時至幾天內，但也可能延後發生，特別是在劑量增加後；美國 FDA 之不良事件通報資料庫(FAERS)分析出多數案例為使用建議劑量範圍內之 Fentanyl 及 Methadone。症狀：精神狀態改變(如：躁動、幻覺或昏迷)、自律神經失調 (如：心搏過速、血壓不穩或體溫過高)及神經系統異常(如：反射過度、協調困難或僵直)。
2. 腎上腺功能不全－症狀：噁心、嘔吐、厭食、疲倦、虛弱、眩暈及低血壓。美國 FDA 之 FAERS 分析出多數案例症狀出現於使用鴉片類藥品至少一個月後，且半數以上病人需接受皮質類固醇治療，有些病人改用另一種鴉片類藥品後症狀緩解。

3. 雄性激素缺乏－症狀：性慾低下、陽萎、勃起功能障礙、無月經或不孕等症狀。

表：作用於血清素系統的藥品

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)			
Paroxetine	Fluvoxamine	Fluoxetine	Sertraline
Citalopram	Escitalopram		
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)			
Venlafaxine	Desvenlafaxine	Duloxetine	Milnacipran
Tricyclic Antidepressants (TCAs)			
Amitriptyline	Desipramine	Clomipramine	Imipramine
Nortriptyline	Protriptyline	Doxepin	Trimipramine
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)			
Isocarboxazid	Phenelzine	Selegiline	Tranylcypromine
其他精神疾病藥品			
Amoxapine	Maprotiline	Nefazodone	Trazodone
Buspirone	Vilazodone	Mirtazapine	Lithium
偏頭痛藥			
Almotriptan	Frovatriptan	Naratriptan	Rizatriptan
Sumatriptan	Zolmitriptan		
止吐藥			
Ondansetron	Granisetron	Dolasetron	Palonosetron
其他血清素藥品			
Dextromethorphan	Linezolid	Cyclobenzaprine	Methylene blue
St. John’s wort	Tryptophan		

參考資料：

1. USFDA. Opioid Pain Medicines: Drug Safety Communication - New Safety Warnings Added to Prescription Opioid Medications. [2016/3/22]
2. 食藥署。Opioid 類止痛藥品安全資訊風險溝通表。 [2016/5/4]

本主題節錄自衛生署發布之用藥安全資訊，以提醒本院同仁用藥時留意。當醫療人員或病患疑似因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即於"線上藥物不良反應通報系統"通報，本院藥物不良反應相關訊息請參考藥學部網頁。

II. 藥物諮詢問答

問：乙醯胺酚的止痛機轉為何? 毛志民總藥師

答：乙醯胺酚 (Acetaminophen, Paracetamol) 和非類固醇消炎止痛藥物都是治療輕或中度疼痛時的藥品選項之一，兩者的止痛機轉是不同的，非類固醇消炎止痛藥物因抑制環氧化酶活性達到止痛療效，乙醯胺酚則否。

環氧化酶可區分為第一型、第二型及第三型，第一型遍布人體細胞內，使體內產生前列腺素，維持腸胃道黏膜的完整性及維持腎血流等正常生理功能，再者，也存在於血小板中，調節血栓素 A2 的生成，這血小板活化物會促使血小板凝集，產生血栓。

第二型環氧化酶則會促使內源性前列環素 I2 的生成，誘生發炎反應，引起疼痛、腫脹等不適感，同時也是一種強效的血管擴張劑，能抑制血小板凝集。非類固醇消炎止痛藥物主要是抑制環氧化酶第二型的活性，達到消炎、止痛的效果；不過，傳統非類固醇消炎止痛藥物並不具選擇性，會同時抑制環氧化酶第一型和第二型；只選擇性作用於第二型而不作用於第一型的消炎止痛藥，稱為環氧化酶第二型抑制劑。

第三型環氧化酶在神經系統組織內發現，有學者研究發現乙醯胺酚可進入中樞神經內抑制第三型環氧化酶活性，使前列腺素 E2 無法生成，達到解熱之療效。止痛作用有可能是間接作用於 CB1 大麻鹼接受器並活化之，抑制細胞回收這由腦製造、有止痛效果的內生性大麻鹼，同時影響脊椎疼痛抑制的血清素接受器，讓疼痛感得到緩解或消失。

參考資料：

1. 羅景全、張扶陽。COX-1、COX-2 與 COX-3 環氧化酶。臨床醫學 2004; 54: 448-50。民 105 年 2 月 25 日瀏覽。
2. 微笑藥師網。NSAID 的比較與選用。民 105 年 2 月 25 日瀏覽。
3. 蘇志欽。消炎止痛藥知多少? 民 105 年 2 月 25 日瀏覽。

4. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3。民 105 年 2 月 25 日瀏覽。
5. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism。民 105 年 2 月 25 日瀏覽。
6. Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190-200.

※ 轉載自藥師週刊第 1972 期。

III. 醫藥新知選粹

III.1.兩種骨質疏鬆藥物合併或輪流用更有效?

原文標題：Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial.

原文出處：Lancet 2015;386(9999):1147-55. [文章連結]

摘要內容：骨質疏鬆藥物治療都侷限在單一藥物、固定劑量及頻率，目前的治療對多數病人並無法恢復其骨骼的完整性，且長期使用骨質疏鬆藥物仍有爭議。此篇 2011 年執行的研究中，針對停經後骨質疏鬆婦女使用兩種骨質疏鬆藥物-Teriparatide 及 Denosumab，將受試者分成三組，為期四年，第一組先使用 Teriparatide 兩年後換成 Denosumab，第二組以相反順序給藥，第三組則在前兩年合併使用兩種藥物，之後換成 Denosumab 單獨使用，並分析受試者的骨生成(Osteocalcin)、骨吸收(C-telopeptide)指標，以及在髖骨、股骨、橈骨、脊椎骨的骨密度值。最後結果顯示，先使用 Teriparatide 再換成 Denosumab 的組別，其髖骨、股骨、橈骨以及脊椎骨的骨密度皆有增加；反之，先使用 Denosumab 再換成 Teriparatide 會有短暫甚至持續的骨質流失現象；先併用兩者的組別，在橈骨以及髖骨的骨密度增加幅度較另外兩組大。結果顯示：藥物的選擇以及給予的順序，對於停經後骨質疏鬆婦女的骨密度會有很大的影響。

(高雄醫學大學藥學生周詩芸、童予潔，張勝言運藥師指導)

III.2.Sitagliptin 有心臟疾病風險嗎?

原文標題：Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

原文出處：N Engl J Med. 2015;373(3):232-42. [文章連結]

摘要內容：在 2014 年，美國 FDA 對同為 DPP4 抑制劑的 saxagliptin 和 alogliptin 發布因心衰竭住院的風險警告。sitagliptin 亦屬此類，針對糖尿病合併心臟病患者長期服用 sitaglipptin 的資料卻闕如，所以作者針對有第二型糖尿病、心臟疾病、50 歲以上、HbA1C 在 6.5-8.0%的患者；一旦病患在試驗中發生兩起以上的嚴重低血糖，就必須被排除。服用 sitagliptin 的那組中，完成計畫追蹤的人數達 95.1%，安慰劑組達 94.1%；而在 sitagliptin 組，終止計畫的人數有 26.1%，安慰劑組有 27.5%，不論在完成或終止計畫，兩組的比例均相差不大。結果發現，收錄的病人背景、首要結果、次要結果發生率，實驗組及對照組之間皆無顯著差異；四個月內糖化血色素值，sitagliptin 組較控制組低了 0.4%；此外，急性胰臟炎及胰臟癌以及其他安全性結果發生率兩組間並無差異；唯 eGFR 值減少量 sitagliptin 組和控制組相比是較多的。與相關文獻比較，本篇文章具實驗時間長、可運用至臨床上等優點。結論是 sitagliptin 可被運用在第二型糖尿病，有高心血管疾病風險的病人，並不會提高心血管疾病及因心衰竭造成住院的風險。

(高雄醫學大學藥學生段薰、張晏榕，陳妙婷藥師指導)

龜山島 (王子誠藥師攝)

IV. 藥學專題報告

兒童紅斑性狼瘡介紹

李寶琳藥師

全身性紅斑性狼瘡 (Systemic lupus erythmatosus, SLE)是一種自體免疫疾病，全身器官都可能受到影響，大人、小孩都有可能罹患此病。以性別來看，成人男女的比例大約是 1:4，兒童男女的比例大約是 1:8[2]。大致上來說，兒童 SLE 在病原學、臨床表現、診斷上與成人 SLE 並沒有太大差異。對於此疾病的認識和治療的過程，往往會影響之後兒童的生理成長和心理發展，因此值得醫療人員關心注意[2.3]。

壹、徵狀

SLE 表現出來的徵狀千變萬化。兒童 SLE 在一開始最常見的臨床表徵為發燒、感到不適，可能在幾個月內會逐漸惡化，或是在小關節處有關節炎或是有腎臟方面疾病的發生，但是這些症狀可能會被忽略或是誤以為是其他疾病造成，三分之二的 SLE 患者，身上不會出現典型的徵狀，如蝴蝶斑(臉頰有紅疹)，使得 SLE 的診斷更加不易，以至於延長正確診斷 SLE 的時間。兒童 SLE 對於皮膚、神經、腎臟、肺臟、血液、心臟、腸胃系統、骨骼方面都可能會有影響，所以此疾病不容小覷[2]。

可能對器官造成影響如下：

- 血液：白血球減少症(leukopenia)、貧血(anemia)、血小板減少症(thrombocytopenia)、抗磷脂質抗體(Antiphospholipid antibodies)
- 肺部：胸膜炎(Pleuritis)、急性肺出血(Acute pulmonary hemorrhage)、肺高壓(Pulmonary hypertension)、急性肺炎(Acute pneumonitis)
- 心臟：心包疾病(Pericardial disease)、心肌炎(Myocarditis)、心內膜炎(Endocarditis)、冠狀動脈疾病(Coronary artery disease)、心衰竭(Heart failure)

貳、診斷

Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)診斷SLE的準則是依照American College of Rheumatology (ACR)修訂而來的，適用於兒童

SLE診斷。若符合其中四項，即可確診。不過如果在觀察期間符合至少一種臨床表徵和免疫系統相關的症狀，不論是持續性、間歇性或是同時發生，只要無法排除其他因素，亦可診斷是SLE[2]。

參、治療

兒童SLE治療目標希望能減緩疾病的進展、減少器官的受損、減低藥物造成的不良反應、改善生活品質等等。兒童和大人在SLE治療上並沒有太大差異，但是在兒童之後的心理方面、生理方面、人際互動、生長發育及生育能力的影響，應特別關心和注意。

治療SLE最為安全和有效的藥品是hydroxychloroquine，有時會與其他治療藥品併用，但是此藥卻有不可逆的副作用，為了將視力傷害風險減到最小，兒童使用的劑量應控制在小於7毫克/公斤/天，且安排定期視力檢查[1]。另一個常用來治療SLE的藥品是類固醇，建議的治療劑量因人而異，類固醇常見的副作用像是體重增加、月亮臉、痤瘡、毛髮生長，使用時間越長，可能會影響生長、骨質疏鬆、脂肪沉積在血管(動脈粥狀硬化)等，所以儘可能使用最低劑量的類固醇，達到控制疾病的目的。

以下對於不同程度的SLE，藥品的選擇和劑量也有些許的不同：參考表一。

- 輕度SLE(無腎臟方面或是威脅生命的症狀)：
  1. 非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)：須注意若是對磺胺過敏的患者，應避免使用含有這個結構的NSAIDs，如sulindac。
  2. Hydroxychloroquine(兒童：每天劑量小於7毫克/公斤，最大劑量每天400毫克)，會與非類固醇消炎止痛藥併用來緩解肌肉不適的症狀。
  3. Dapson：有時使用於有皮膚表現的兒童患者。
  4. 低劑量的類固醇 (glucocorticoids)：對於疾病控制是有效的，如果情況允許，還是盡量避免長期使用，因為每日0.2 mg/kg之劑量恐影響兒童成長。
- 中度SLE (侵犯腎臟、眼睛等器官，但不具威脅生命)：
  1. 高劑量的類固醇 (glucocorticoids)
  2. Mycophenolate mofetil、Azathioprine、Methotrexate：可減少類固醇用量的藥品，因為Methotrexate是由尿液排除，所以使

用Methotrexate時應監測腎臟功能

- 重度SLE (具腎臟或神經實質疾病，需積極治療)：
  1. 起始治療和中度SLE相似
  2. Cyclophosphamide：對於瀰漫性增生性腎小球腎炎(diffuse proliferative glomerulonephritis)有效，但是可能會對性腺發育有影響，可使用MESNA減低膀胱方面毒性
  3. Mycophenolate mofetil：可用來替換Cyclophosphamide，有腸胃不適的副作用，服藥頻次多，一天需要2~3次，需考量服藥依順性。

- 其它治療
  1. Rituximab：是anti-CD20單株抗體，會與其他治療藥品併用來治療難治型SLE
  2. Hematopoietic cell transplantation (造血細胞移植)

SLE 可能會侵犯到身體其他器官，依據各個器官受影響的嚴重程度不同，除了上述藥品之外，也會併用其他藥品來治療或緩解身體其他部位的不適症狀。參考表二。

肆、結論

SLE不論對兒童或是其照護者都需要有對此疾病有足夠的知識與了解，正向的心理建設，持久的耐心與毅力，做好與其抗戰的準備。

參考資料：

1. Lehman Thomas JA. Systemic lupus erythmatosus in childen: Treatment, complications, and prognosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Retrieved from February 28, 2016.
2. Lehman Thomas JA. Systemic lupus erythmatosus in childen: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Retrieved from February 14, 2016.
3. 蔡明瑾 醫師/傅令嫻 醫師. 幼年型全身性紅斑性狼瘡合併多重自體抗體—臨床案例探討. 台灣兒童過敏氣喘及免疫學會學會通訊. April 2010.Vol.12 No.5.
4. Micromedex 2.0. Truven Health Analytics, Inc. Greenwood Village, CO. Accessed December 2, 2015.

表一、兒童 SLE 常用治療藥品 (可能單獨使用或合併使用)[1.4]

	可能副作用	注意事項
Hydroxychloroquine	噁心、腹瀉、食慾不振、視覺障礙、白血球減少、貧血、搔癢	定期做視力檢查
類固醇	食慾增加、體液滯留	
免疫抑制劑		
Mycophenolate mofetil	噁心、腹瀉、頭痛、虛弱、白血球減少	建議空腹服用。避免與制酸劑併用，若必須使用，應間隔至少 1 小時。做好防曬工作
Cyclophosphamide	噁心嘔吐、白血球減少、貧血、出血性膀胱炎、腎毒性	服藥時請多喝水
Azathioprine	噁心、腹痛、紅疹、發燒、白血球下降	飯後服用可降低胃腸不適感
Methotrexate	噁心、嘔吐、口內炎、腹瀉、頭痛、抽搐、皮疹、光敏感	空腹服用。做好防曬工作
生物製劑(Rituximab)	噁心嘔吐、紅疹、頭痛	

表二、隨著疾病進程可能會使用的其他藥品[1]

系統	症狀	併用藥品
血液系統	白血球低下 貧血 血小板低下	Granulocyte colony-stimulating factor、Intravenous immune globulin、elemental iron、Danazol、類固醇
抗磷脂質抗體異常	可能有/沒有血栓形成	抗凝血劑/抗血小板劑
呼吸系統	肺高壓	Bosentan

V. 民眾教育藥文

V.1. 原廠藥、學名藥有差別嗎? 毛志民總藥師

每當全民健康保險署 (簡稱健保署) 發布藥價調整消息，或是媒體談論藥品品質時，「原廠藥」和「學名藥」的療效或不良反應經常是爭議之處。

「原廠藥」是原始開發藥廠所研發生產的藥品，在通過各國核准上市時，一般都擁有約 20 年期的專利權，而且在此專利保護期間，其他藥廠皆不能生產與其同成分品項。「學名藥」則是當「原廠藥」過了專利期，各藥廠都能生產的具相同主成分、劑型、劑量及給藥途徑藥品；換言之，在專利期內的「原廠藥」是一枝獨秀，過了專利期的「學名藥」則是百家爭鳴，可與「原廠藥」在價格、品質和市場占有率上一爭高下。

全球各國面對醫療花費增加，「學名藥」相較「原廠藥」而言，是價廉而物美的，由於「學名藥」節省了耗時、天文數字的研發經費、和研發失敗的風險，照著「原廠藥」公佈的資料依樣畫葫蘆，製藥成本當然比「原廠藥」便宜很多。

然而，畫虎畫皮難畫骨，從化學成分到成功製造成膠囊、錠劑等藥品，過程仍是需要披荊斬棘、克服重重困難的，舉凡主成分的合成方法、賦形劑、劑型設計等都是原開發藥廠的押箱寶貝，就像可口可樂的配方屬於智慧財產般，是機密而不會公諸於世的；正因為如此，「學名藥」和「原廠藥」可以說長得相像，但並不是一模一樣的，我們可以試著想像，「學名藥」和「原廠藥」的主角是同一位，配角的組合是不同的，也就是說「學名藥」可能在原料藥的純度、賦形劑及製藥技術等方面都和「原廠藥」存有差異。

藥品必須透過政府機關在製藥流程上嚴格把關，持續提升國內製藥品質的要求，以我國為例，目前健保藥品皆要符合國際醫藥品稽查協約組織規範的 PIC/S 藥品，從原料藥起，便需要符合藥品優良製造規範，進行藥物生體可用率(BA)及生體相等性試驗(BE)，以確保藥品能達到生體相等性來保證用藥安全及治療上的效果相等，另言之，便是當患者服用學名藥，藥物在血中的濃度和服用原廠藥時一樣；在製藥科學上，會將這些差異明訂一個可以接受範圍，只要數據落在這範圍之內，便認定兩者

的品質相同。

「學名藥」與「原廠藥」雖然存在的差異，但未必意味者「學名藥」比不上「原廠藥」，也就是「學名藥」比較沒效，或是不良反應比較多，回顧現有研究並沒有實證證明；再者，即便是「原廠藥」，效果與反應同樣可能會因人而異。

我們從健保署網站「健保用藥品項查詢」(網址)，可以在「藥品分類」欄位查知有研發廠、一般學名藥、BA/BE 學名藥之別，其中研發廠便是「原廠藥」。

高雄榮總進用的「學名藥」時，是需要一家公立醫學中心或兩家私立醫學中心已使用一年以上，或是經過本院、台北榮總或台中榮總臨床試驗，證實療效與安全無虞的，通過藥事管理會審議進用後，醫師與藥師都會觀察您用藥後的藥療效果，對於療效或不良反應存疑的藥品，亦會抽樣檢驗同批號之成分含量；凡品質不良藥品皆同步配合食藥署公告停止使用，對藥品的品質嚴格把關，民眾可以放心。

※轉載自社區健康簡訊。2016;66:3-4。