



高雄榮民總醫院藥訊

Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin

2017年6月第26卷第6期



No. **177**



高雄榮總藥訊

Kaohsiung Veterans General Hospital Drug Bulletin

2017年6月第26卷第6期



No. 177



高雄榮總藥訊電子期刊

定價:每本8元整
贈閱品



本期內容

用藥安全資訊

兒童服用Codeine、Tramadol風險高
留意含碘顯影劑導致甲狀腺機能低下

藥學專題報告

口服新型抗凝血劑介紹

醫藥焦點新聞

2016年新藥136件核准上市?

民眾教育藥文

磷結合劑 - 降血磷的利器

藥學部大事紀

1991年10月創刊

出版年月/ 2017年6月

出版機關/ 高雄榮民總醫院

發行人/ 劉俊鵬

總編輯/ 李建立

編輯委員/ 毛志民、林榮安

江妮娜、李季黛

陳妙婷、孫憲龍

張惠敏、方柔壹

黃彩桂、洪碧連

出刊頻率/月刊

版面設計/毛志民

攝影/羅彤榮

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

反菸拒檳毒、健康最幸福
你拉K，膀胱94不OK

94拒絕
反菸拒檳毒 健康最幸福



facebook@94sayno

戒菸專線 0800-63-63-63

戒癮成功專線 0800-770-885

戒菸成功專線 0800-770-885



I. 用藥安全資訊

I.1. 兒童服用 Codeine、Tramadol 風險高 毛志民藥師

5月10日，食藥署發布「Codeine 及 Tramadol 成分藥品安全資訊風險溝通表」，援引美國 FDA 發布警訊內容：含 Codeine 或 Tramadol 成分藥品導致兒童異常嗜睡、哺乳困難、呼吸緩慢、呼吸困難等嚴重風險更高，從哺乳期嬰兒起，就建議婦女於使用此類藥品期間別哺乳，並針對 18 歲以下孩童病況設限(見表)。

含 Codeine 或 Tramadol 成分藥品的建議

年齡限制	Codeine	Tramadol
未滿 12 歲	禁用止痛或止咳	禁用止痛
12 至 18 歲	不建議用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形	
未滿 18 歲	禁用扁桃腺及腺樣體切除術後止痛	

藥師可針對正使用含此成分藥品之病童，或因哺乳而接觸到此成分藥品之嬰兒，提醒照顧用者在用藥期間要密切注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，如發生前述情形，應立即停藥並就醫。

參考資料：食藥署。Codeine 及 Tramadol 成分藥品安全資訊風險溝通表。2017/5/10 取自 <https://goo.gl/sl29dl> 

I.2. 留意含碘顯影劑導致甲狀腺機能低下 毛志民藥師

加拿大衛生部回顧通報案例及醫學文獻發現，暴露於含碘顯影劑可能發生甲狀腺機能低下。這種情況較容易發生於某些易感族群，如嬰兒（尤其早產兒）、年長者及甲狀腺相關疾病之患者。

含碘顯影劑造成之甲狀腺機能低下與急性身體自我調節機制

(Wolff-Chaikoff effect) 有關，身體為抵抗血漿內碘的快速上升，可能會造成短暫或永久的甲狀腺機能低下。此調節機制通常會發生在暴露過量的碘後 24 至 48 小時內發生。

嬰兒尚患有甲狀腺機能低下恐會影響外在發育及心智發展，此病症通常不會有顯著的症狀表現。

參考資料：食藥署。含碘顯影劑成分藥品安全資訊風險溝通表。2017/5/10
取自 <https://goo.gl/9dfBks> 

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. 藥學專題報告

口服新型抗凝血劑介紹

曾奕瑄藥師

心房纖維顫動 (Atrial fibrillation, AF) 是導致中風的常見原因，此心律不整會造成心房血液渦旋與滯留，進而產生血栓，使用抗凝血劑可預防血栓生成，降低中風風險。長久以來，Warfarin 一直是心房纖維顫動患者之抗凝血藥物的標準治療選擇，但是 Warfarin 需要密切抽血監測 INR (international normalized ratio；國際標準凝血時間比)，以及與多種藥物或食物的交互作用，亦常因療效區間狹窄導致出血性或血栓栓塞性併發症卻往往帶給臨床醫師使用上的不便。因此，有許多研究正努力開發新藥，希望能帶給患者更便利及更安全的治療。

壹、品項介紹

新型口服抗凝血劑(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC)，包括 Pradaxa (Dabigatran)、Xarelto (Rivaroxaban)、Eliquis (Apixaban)、Lxiana (Edoxaban)，前兩項已於 2012 年台灣核准上市，第三項及第四項也分別於 2014 年 5 月和 2016 年 2 月核准上市，應用在預防心房顫動所引發之缺血性腦中風的發作。

貳、口服新型抗凝血劑(NOAC)作用機轉

1. Dabigatran Etxilate 為口服前驅藥，經酯酶(esterase)水解為具活性的 Dabigatran，其藥理作用屬於直接凝血酶抑制劑(direct thrombin

inhibitor)，對凝血酶產生競爭且可逆的抑制作用。

2. Rivaroxaban、Apixaban 及 Edoxaban 的藥理作用屬於選擇性凝血因子 Xa 直接抑制劑。無需和抗凝血酶 (antithrombin) 結合產生抗凝血作用，Rivaroxaban 及 Apixaban 可直接抑制血漿中游離的凝血因子 Xa，以及血栓形成質複合體 (prothrombinase complex) 內的凝血因子 Xa。凝血因子 Xa 為凝血系統共同路徑的起點，可活化凝血酶原 (prothrombin)，將之轉化為凝血酶(thrombin)，因此在血栓生成中扮演極為重要的角色。

參、藥物比較

藥品	Rivaroxaban (Xarelto) 拜瑞妥® Apixaban (Eliquis) 艾必克凝® Edoxaban (Liana) 里先安®	Dabigatran (Pradaxa) 普栓達®
機轉	Direct Xa inhibitor	Direct thrombin (IIa) inhibitor
適應症	1. 用於非瓣膜性心房顫動且有下列至少一項風險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞。風險因子例如：心衰竭，高血壓，年齡大於等於 75 歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作。 2. 治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。
給付規定	限用於非瓣膜性心房纖維顫動病患 (1)曾發生中風或全身性栓塞。(2)左心室射出分率<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)年齡 75 歲(含)以上。(5)年齡 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。(6)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 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 30 mL/min。VI. 活動性肝病和懷孕。 註：Rivaroxaban 用於非瓣膜性心房纖維顫動病患，限用 15 mg 及	

	20mg。Rivaroxaban 10mg:接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之 VTE，限用 10 mg，每日一粒，(髖：最多 5 週/ 膝：最多 2 週)			
劑量調整	Approved for CrCl* \geq 15 mL/min			Approved for CrCl \geq 30mL/min
	Rivaroxaban 1.建議劑量：CrCl \geq 50mL/min 不需調整(如:20mg QD) 2.If CKD*: 15 mg QD when CrCl 15–49 mL/min	Apixaban 1.建議劑量：Scr \geq 1.5mg/dL 不需調整(如:5mg BID) 2.If CKD: CrCl 15–29 mL/min: 2.5 mg BID	Edoxaban 1.建議劑量：CrCl \geq 50mL/min 不需調整 (如:60 mg QD) 2.If CKD: 30 mg QD when CrCl 15–49 mL/min	Dabigatran 1.建議劑量：CrCl \geq 50mL/min 不需調整 (如:150 mg BID) 2.If CKD: CrCl 30–49 mL/min, 150 mg BID is possible
	3.不建議使用：CrCl \leq 15 mL/min			3.不建議使用：CrCl \leq 30 mL/min
半衰期	5-9 hr (young) 11-13 hr (elderly)	12 hr	10-14 hr	12-17 hr

肆、藥物轉換

當病人由 Warfarin 轉用 NOAC 時，INR 降至 2 以下可直接使用 NOAC，INR 介於 2.0~2.5，可直接使用 NOAC 或隔日開始使用，當 INR 大於 2.5 時，停用 warfarin 並於 INR 降至 2.5 以下時開始使用 NOAC。

若使用 NOAC 的病人轉用 Warfarin，因 Warfarin 藥物作用緩慢，需 5 至 10 天才能達到穩定的 INR 數值，因此需併用數日才能停用 NOAC。

伍、交互作用

Dabigatran 為 P-醣蛋白(P-glycoprotein, P-gp)受質，應避免併用 P-gp 誘導劑(如 Rifampin)，可能降低 Dabigatran 暴露量；此外，不可與強效 P-gp

抑制劑 Ketoconazole 併用，以免增加出血風險。

Rivaroxaban 部份是經由酵素 CYP3A4 代謝，且為 P-gp 的受質，當併用 CYP3A4 及 P-gp 之強效抑制劑（如：Azole 類抗黴菌藥物或蛋白酶抑制劑 Ritonavir 等藥品），可能會增加 Rivaroxaban 血中濃度與增加出血的風險。

此外 NOAC 併用抗血小板藥物併用抗血小板藥物併用抗血小板藥物 Aspirin、抗血小板凝集劑 Clopidogrel 或非類固醇消炎止痛藥(NSAIDs)等，也可能增加出血風險，使用時應特別留意。

陸、Warfarin v.s. NOAC

Warfarin	NOACs
需常規抗凝血監測	固定劑量不需常規監測
食物與藥物交互作用	較少食物與藥物交互作用
治療區間狹窄	治療區間較廣
個體差異對於劑量反應的多變性	可預測的抗凝血效果
Onset 較慢	Onset 較快
半衰期長	半衰期短
主要由肝臟代謝	主要由腎臟代謝
有解毒劑(vit.K)	目前無解毒劑
透過 INR 監測	無標準檢測項目

柒、結語

臨床上，使用抗凝血藥物的病患在術前須如何評估與處置是相當複雜的決定，因為須考慮病人的栓塞風險與出血風險，在使用 Warfarin 來治療的最大挑戰是懼怕出血，想達到理治療範圍但需要克服副作用的窘境下，新型的口服抗凝血劑是很好的選擇，無需抽血監測，較少的藥物交互作用，以及血漿半衰期短且作用快速。對使用這類藥物病患必須加強衛教，正確讓病患了解自己目前的用藥，在進行任何手術或侵入性治療前，讓病患能主動告知醫師目前正在服用此類藥物，才能讓治療團隊更完整地評估及預防藥物造成出血或栓塞的風險。

捌、參考資料

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary—Revision 1. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw058

II. 藥學部大事紀

6/23「藥合圈」主題：〈提升高齡病人的用藥整合率〉榮獲財團法人先鋒品質管制學術研究基金會第 202 屆全國品管圈大會 特優獎。

III. 醫藥焦點新聞

III.1. 2016 年新藥 136 件核准上市? 毛志民藥師

衛生福利部食品藥物管理署（簡稱食藥署）回顧 105 年度共核准 136 件新藥申請案，主要為新成分新藥 44 件及生物藥品 29 件（如表），治療領域包含抗癌藥物 15%、中樞神經藥物 10%、血液疾病 10%、心血管疾病 9%、罕見疾病藥物 7%、抗 C 型肝炎病毒或 HIV 病毒藥物 4%、公共衛生需求疫苗（如：五合一疫苗及流感四價疫苗）2%等。

其中抗癌藥物以治療肺癌、乳癌、黑色素癌的藥物為主，國產新藥包括新成分的解毒劑「康立解靜脈輸注液」、降三酸甘油酯血症「脂妙清軟膠囊」；新複方的感冒藥「司多安止咳膜衣錠」；新單位含量的 ACEI「瑞敏利錠 5 毫克」及新劑型可化痰或當作 Acetaminophen 中毒之解毒劑的「愛克痰發泡顆粒」。

食藥署對於國內準備上市或研發中的新藥，公告修正「藥品專案諮詢輔導要點」，明確建立諮詢輔導會議機制，協助業者釐清法規科學，推動包括「修訂新藥審查流程及時間點管控」、「推動新藥查驗登記退件機制」及「試行新藥查驗登記送件前會議機制」一系列具體措施，提升藥品審查效率及透明化；同時導入及落實模組批次審查機制（Module-Based Rolling Review），廠商分批送審資料，該署逐批審查，讓患者早日可用新藥。

2016 年新藥核准類別(許可證)

案件類型	國產(8 件, 6%)				輸入(128 件, 94%)					
案件類型	化學製劑(8 件)				化學製劑(99 件)				生物製劑(29 件)	
案件數	新藥一	新成分	2	4	新藥一	新成分	42	67	疫苗	3
		新複方	2			新複方	15		血液製劑	0
		新適應症	0			新適應症	4		類毒素製劑	0
		新使用途徑	0			新使用途徑	6		基因工程製劑	26
	新藥二	新劑型	3	4	新藥二	新劑型	14	32		
		新使用劑量	0			新使用劑量	2			
		新單位含量	1			新單位含量	16			

參考資料：

1. 新成分新藥核准審查報告摘要 <https://goo.gl/u865Z0> 
2. 衛生福利部食品藥物管理署。105 年度新藥審查成果回顧。【發布日期：2017/5/10】 2017/5/11 取自 <https://goo.gl/XkJOHc> 

※轉載自藥師週刊第 2016 期。

IV. 民眾教育藥文

IV.1. 磷結合劑 - 降血磷的利器 毛志民藥師

磷含量在我們體內礦物元素中居次，動態平衡血漿與骨骼間磷酸鹽的交換。不過，隨著腎臟排除磷的能力下降，血磷濃度愈容易偏高，對有高血磷困擾的患者而言，若飲食限制磷的攝取，仍無法維持正常的血磷濃度時，便需使用磷結合劑。

磷結合劑以含金屬與否分類，相對效價依序為碳酸鏷 > 氫氧化鋁 > 檸檬酸鐵 > 鈣片 > 非金屬磷結合劑，都可有效達到降低血磷目的；只是多數品項需自費使用，高榮備有藥品如下：

(一) 金屬類磷結合劑

(1) 含鈣的磷結合劑：

鈣片包括碳酸鈣或醋酸鈣，選用於治療高血磷前，宜先確認血管壁無異常鈣化，且限制每日服用元素鈣總量，也就是碳酸鈣(500 毫克/粒)低於 7.5 顆，醋酸鈣(667 毫克/粒)低於 9 顆，服用時需剝碎，才能有效降低磷的吸收。

(2) 含鋁的磷結合劑

雖可有效降磷，但長期使用容易造成鋁的堆積而產生毒性，造成大腦病變及軟骨症，故使用期不宜超過 2 至 3 個月，且應避免同餐攝取含檸檬酸物質。

(3) 碳酸鐳

「福斯利諾咀嚼錠」必須咬碎服用，於治療時較不會出現高血鈣及副甲狀腺過低等副作用；常見副作用為腸胃道不適，鐳易堆積在肝臟、腦部及骨骼，但尚未發現相關毒性。除降低血磷外，可直接或間接加強鈣離子感受體，降低血管鈣化。

(4) 含鐵的磷結合劑

「拿百磷」由國人研發行銷國際（取得日、美、歐及台灣核准上市許可）。主成分是檸檬酸鐵，長期使用能有效降低血磷，亦可提升血清鐵蛋白及運鐵蛋白飽和度，有助改善腎臟病患及缺鐵性貧血的症狀。整粒吞服無需咀嚼，同其它含鐵製劑服用後黑便屬正常狀況；所含檸檬酸為生理鹼性物質，降低血液酸化，亦具抗鈣化作用。

(二) 非金屬的磷結合劑

皆是陰離子交換樹脂，無法吸收的凝膠，其胺基結構在腸胃道中可和磷酸鹽及膽酸結合，將磷帶出體外；若曾有大腸阻塞病史，請告知醫師。「腎安磷膜衣錠」應全部、完整的吞服，服用前不應磨碎、咀嚼成碎片或剝開藥品。「磷減樂口服懸液用粉劑」一包與約 30 毫升的水攪拌均勻喝下。

磷結合劑與食物中的磷結合，降低磷的吸收，從而達到降低血磷濃度的目的，所以，磷結合劑需在進食時與食物一起吃，請務必配合醫師叮囑及藥師指導與藥袋說明服用。

※轉載自高雄榮總醫訊。2017;20(6):14。[[文章連結](#)]