V.G. 高雄榮總 KAOHSIUNG

# 高雄榮總藥訊

高質服務
雄心創新
榮耀生命
總歸愛心

發行人 曾碧萊
總編輯 毛志民
編　輯 陳淑梅、李建立
出　版 高雄榮民總醫院藥劑部
網　址 www.vghks.gov.tw/ph

106

1981年10月創刊 GPN 4908100246 2010年2月第19卷第1期

## 本期內容

用藥安全資訊
- 「氫離子幫浦抑制劑」不宜併用Clopidogrel
- 心血管疾病患者忌用Sibutramine
- Sirolimus用藥安全資訊
- 哪些藥物可能導致骨質疏鬆？

藥物諮詢問答
- 長期使用Phenytoin之飲食應注意事項？

藥學專題報告
- 新一類抗黴菌藥物－Echinocandins

醫藥新知選粹
- 神經胺酸酶抑制劑之系統性文獻回顧及整合分析
- Dabigatran vs Warfarin治急性靜脈栓塞
- 酪胺酸激酶抑制劑之藥物動力學
- Echinocandins:新一代的抗黴菌劑

## I. 用藥安全資訊

### I.1. 「氫離子幫浦抑制劑」不宜併用 Clopidogrel

美國 FDA 提醒：同時使用降低胃酸分泌藥品之 Omeprazole 會與抗凝血藥品 Clopidogrel 產生交互作用，降低 Clopidogrel 之療效，而增加血栓形成之風險，導致心臟病發作或中風之危險。Omeprazole 是一種氫離子幫浦抑制劑(proton pump inhibitors, PPIs)，其他 PPIs 與 Omeprazole 具有類似之藥理作用，也不宜與 Clopidogrel 合併使用。

所有含 Clopidogrel 成分藥品仿單須加刊「Clopidogrel 為一種 Pro-drug，須於體內經 CYP2C19 酶代謝成活性代謝物以達到預防凝血的作用。而 PPIs 類藥物可能會抑制 CYP2C19 酶的活性，而減少 Clopidogrel 轉換成活性代謝物而影響療效。已有臨床試驗顯示，病人併用 Clopidogrel 與 PPIs 可能會增加心血管血栓與心血管疾病再發風險。因此，除非必要，應避免併用。倘若臨床醫療需併用該二種藥品時，亦應經醫師審慎評估病人之風險效益」等警語。是否所有氫離子幫浦抑制劑(包括 omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole 及 rabeprazole 等成分)都會與 Clopidogrel 產生交互住用，待後續研究評估。(毛志民藥師整理)

### I.2. 心血管疾病患者忌用 Sibutramine

歐洲建議 Sibutramine 成分藥品暫停使用，美國 FDA 也要求將患有心血管疾病列為該藥品之禁忌症。我國食品藥物管理局對該藥品之配套處理為：
一、將原仿單中關於患有心臟血管疾病病史者使用該藥品之「警語」提高為「禁忌」，凡冠狀動脈心臟病、鬱血性心衰竭、心律不整、周邊動脈疾病、高血壓、未良好控制之高血壓及有中風病史者忌用。

依據 SCOUT 研究(Sibutramine Cardiovascular OUTcomes)，針對心血管疾病風險較高之族群，使用 Sibutramine 成分藥品作為控制體重之支持療法時的風險效益分析，研究發現對於年齡大於 55 歲且有心血管疾病病史之病人會增加心血管疾病之風險。基於學理上該藥品使用後會增加血壓及心跳，對於心血管疾病本有一定風險，建議先將冠狀動脈心臟病、鬱血性心衰竭、心律不整、周邊動脈疾病、高血壓、未良好控制之高血壓及有中風病史者列為禁忌，再持續加強嚴密監測該成分藥品之安全。

衛生署提醒：倘若病人使用 Sibutramine 藥品 3 個月還不能減少原來體重之 5%，就應該停止使用該藥品，另外使用該藥品控制體重，治療期間最長不應超過一年，且使用該藥品其間應嚴密監視病人之血壓、脈搏、心跳等。衛生署呼籲減肥最佳的方式還是應該透過飲食控制及配合適度的運動。(毛志民藥師整理)

### I.3. Sirolimus 用藥安全資訊

美國 FDA 提醒：因治療而需更改病人使用 Sirolimus(Rapamune)時，需小心監測全血中 Sirolimus 的濃度。檢測方式可以用層析法或免疫分析方法，但應注意這 2 種檢測方法不可以交替使用，否則不恰當的計算病人全血中的藥品濃度，可能使病人暴露於不正確的藥品濃度而承受較高的不良反應。(毛志民藥師整理)

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劑部網頁。

## II. 藥物諮詢問答

### II.1. 哪些藥物可能導致骨質疏鬆？(陳淑梅藥師整理)

臨床上很多藥物大量或長期使用會影響骨頭的新陳代謝。例如 Heparin、Warfarin、Cyclosporine、Glucocorticoids、Medroxyprogesterone、抗癌藥和甲狀腺荷爾蒙會引起骨質流失(表一)，使用時需注意骨質疏鬆的預防及發生，除調整生活型態(包括減重、戒菸、限制酒及咖啡因的攝取)外，需適量補充 VIT D 及鈣質，必要時醫師會考量患者臨床現況進行藥物調整或開始骨質疏鬆的藥物預防或治療。雖然許多藥物的使用會引起骨質流失，Thiazide 利尿劑卻能減少骨質流失，但臨床上 Thiazide 利尿劑並不使用於骨質疏鬆的治療。

表一、可能引起骨質疏鬆的藥物及機轉。

| 藥物 | 可能機轉 |
|---|---|
| Aluminum（含鋁之制酸劑、Sucralfate） | 抑制成骨細胞 |
| Antiandrogens (GnRH agonists) | |
| Leuprolide | 減少腦垂體促性腺激素分泌<br>減少性荷爾蒙的合成 |
| Goserelin | |
| Antiepileptic agents | |
| Carbamazepine | 減少血清鈣濃度 |
| Phenytoin | 增加維生素D代謝 |
| Phenobarbital | 增加維生素D代謝 |
| Valproic acid | 增加骨代謝 |
| Cancer chemotherapy drugs | |
| Cyclophosphamide, busulfan, MOPP, COPP, ABVD, Methotrexate | 卵巢或睪丸衰竭<br>減少性荷爾蒙的合成 |
| Ifosfamide | 減少成骨細胞生成 |
| Cyclosporine | 可能增加骨代謝 |
| Furosemide | 增加尿液的鈣流失 |
| Heparin | 可能增加骨代謝 |
| Lithium | 增加 PTH 素濃度 |
| Medroxyprogesterone | 抑制 GnRH 和雌激素的分泌 |
| Neuroleptic agents (dopamine antagonists) | 因高泌乳素血症引起之性腺功能低下 |
| Prednisone and other glucocorticoids | 減少成骨細胞活性，成骨細胞凋零，減少骨生成，鈣平衡失調，減少性荷爾蒙的合成; |
| Thyroid hormone | 增加骨再造的活化頻率頭的活動的頻率，且再造循環之骨吸收大於骨生成 |
| Vitamin A (retinol) > 1.5 mg/d | 增加破骨細胞活性，減少成骨細胞活性，增加骨再吸收 |

GnRH, gonadotropin-releasing hormone; PTH, parathyroid hormone.ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; COPP: cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; MOPP: mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone.

Reference

1. Rosen, HN.Drugs that affect bone metabolism. In: UpToDate, Basow, DS (Ed),

UpToDate, Waltham, MA, 2009.
2. Elliott ME. Osteoporosis and Osteomalacia. In: Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management. 1st ed. Tisdale JE, Miller DA, eds .Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.

II.2. 長期使用 Phenytoin 之飲食應注意事項？(陳淑梅藥師整理)

**1.** 避免或限制酒精之攝取，因其可能影響 Phenytoin 代謝並增加鎮靜之副作用。
**2.** Phenytoin 與食物併服會影響其血中濃度，長期服用應固定服用時間，以利血中濃度監測。
**3.** 如果與腸道灌食營養品併用，Phenytoin 血中濃度可能會下降。管灌餵食會減少 Phenytoin 之生體可用率，管灌餵食應與 Phenytoin 之投與前後相隔 1-2 小時。
**4.** 長期使用可能會引起鈣，葉酸，維生素 D 的缺乏，應適量補充。
**5.** 避免使用月見草(Evening Primrose)，因其可能使癲癇閾值下降；避免使用纈草(Valerian)、聖約翰草(St John's Wort)、卡瓦卡瓦(Kava Kava)、積雪草(Gotu Kola)，因其可能會增加中樞神經系統之抑鬱。

Reference
Phenytoin. Lexi-Drugs Online. Lexi-Comp, Inc. Hudson, OH. Available at: http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline Accessed February 28, 2010.

## III. 藥學專題報告

### 新一類抗黴菌藥物－Echinocandins

王容慧藥師

### 前言

目前臨床上用於治療黴菌感染的藥物有Azoles類(如：Fluconazole、Itraconazole、voriconazole)，Polyenes類(如：Amophotericin B)，Pyrimidines類(如：Flucytosine)與echinocandins類等四大類。由於Fluconazole對非白色念珠菌的菌株產生抗藥性，使得黴菌感染的發病率不斷增加。因此，棘白黴素類(Echinocandins)對這類抗藥性菌種有舉足輕重的治療角色。Caspofungin (2001年)、Micafungin (2005年)、Anidulafungin (2006年)為三種已被FDA許可上市的Echinocandins[1]。本文將介紹Echinocandins用於治療黴菌感染的概況，並針對這三種藥物加以比較。

### 作用機轉與活性

Echinocandins為半合成的脂肽類(Lipopeptide)衍生物，以非競爭方式抑制黴菌細胞壁合成酶(β-1,3-D-glucan synthase)，破壞細胞壁完整性終至瓦解細胞。這類藥品在體外和體內試驗可殺死的黴菌菌株包括：*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. tropicalis*、*C. dubliniensis*及*C. krusei*；對於*C. parapsilosis* 及*C. guilliermondii*則活性較弱，麴菌屬(*Aspergillus* spp.)則呈現抑制活性。此外，菌絲形黴菌如：*Histoplasma capsulatum*、

*Blastomyces dermatitidis*及*Coccidioide immitis* 亦呈現活性。然而對於酵母菌如：*Cryptococcus neoformans*、*Trichosporon rubrum*，接合菌如：*Absidia* spp.、*Mucor* spp.及*Rhizopus* spp.，分隔菌*Fusarium* spp.等皆缺乏活性[2]。

## 藥效藥動學特性

Echinocandins藉著濃度依賴性達到殺死念珠菌作用，並具有延長效力(postantifungal effect)的特性；然而對於麴菌卻只有抑制作用。其分子量很大無法經口服吸收，須以靜脈注射方式投予，並且輸注時間需超過一小時以減少過敏反應發生；由於與血中蛋白高度結合故腦脊髓液、眼內與尿液的濃度是足以忽略。其代謝途徑很少透過細胞色素P450系統，也不影響P-醣蛋白，因而少有藥物交互作用發生，為此類藥物一大優點[3]。三種echinocandins藥物的藥動及臨床治療之比較如表[4,5]。

## 結論

Echinocandins 臨床使用上局限於系統性念珠菌與麴菌感染。由於目前僅有針劑劑型，因此對於皮膚黴菌感染、口腔及陰道念珠菌感染則須使用其他 Azole 類治療。此外，FDA 許可用途及健保給付規範的臨床治療，此三種 Echinocandins 藥物有些許差異[6]。

## 參考資料：


1. Sucher A.J., Echinocandins: The Newest Class of Antifungals, *The Annals of Pharmacotherapy* **2009**, 43:1647-1657.
2. Wagner C., The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications, *Pharmacology* **2006**, 78:161-77.
3. Gumbo T., Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin Dosing strategies, *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2007**, 20:587-591.
4. Kim R., A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins, *Expert Opin. Pharmacotherapy* **2007**, 8:1479-9.
5. 中央健康保險局http://www.nhi.gov.tw/inquire/query6.asp
6. Bal A.M., The echinocandins: three useful choices or three too many? *Inter. J. Antimicrob. Agents* **2010**, 35:13-18.

echinocandins藥物的藥動及臨床治療比較表

| 化學名 | **Caspofungin** | **Micafungin** | **Anidulafungin** |
|---|---|---|---|
| 商品名 | Cancidas | Mycamine | Eraxis |
| 藥物動力學性質 | | | |
| 半衰期 | β-phase: 9~11 h<br>γ-phase: 40~50 h | 13.4 ± 2.0 h | 40~50 h |
| 分佈體積 | 未定 | 0.39 L/kg | 30~50 L |
| 蛋白結合率(%) | 97 | >99 | >99 |
| 代謝 | 肝臟酶 | 肝臟酶 | 自動水解 |
| 排除(%) | 糞便：35；尿液：41 | 糞便：71 | 糞便：30；尿液：<1 |
| 劑量調整 | | | |
| 腎功能不良 | 不需 | 不需 | 不需 |
| 肝功能受損(Child-Pugh score) | | | |
| 輕度(5-6) | 不需 | 不需 | 不需 |
| 中度(7-9) | 降低 MD = 35 mg/日 | 不需 | 不需 |
| 重度(>9) | 無資料 | 無資料 | 不需 |
| 美 FDA 許可用途 | 每日建議劑量(mg) | | |
| 食道念珠菌病 | no LD[a]；MD[b] = 50 | no LD；MD = 150 | LD=200；MD = 100 |
| 念珠菌血病 | LD=70；MD = 50 | no LD；MD = 100 | LD=100；MD = 150 |
| 幹細胞移植的念珠菌預防性治療 | 無 | no LD；MD = 50 | 無 |
| 熱性嗜中性白血球減少的經驗性治療 | LD = 70；MD = 50 | 無 | 無 |
| 不耐或難治的侵入性麴菌 | LD = 70；MD = 50 | 無 | 無 |
| 年齡為三個月至十七歲的兒科病患 | LD = 70/$m^2$；MD = 50$m^2$ (最大劑量；70mg/日) | 無 | 無 |
| 健保藥價(Vial) | NT 9500 元/50mg | NT 1962 元/50mg | NT 3924 元/100mg |

[a]: LD = loading dose ; [b]: MD = maintenance dose

健保給付規範：

Caspofungin：1.限用於其他黴菌藥物治療無效或有嚴重副作用之侵入性麴菌症、侵入性念珠菌感染症之第二線用藥。2.符合衛生署之適應症範圍且經感染症專科醫師認定需使用者，惟治療食道念珠菌感染限用於 fluconazole 無效或有嚴重副作用者。

Micafungin：1.治療 16 歲以上成人的食道念珠菌感染。2.預防接受造血幹細胞移植病患的念珠菌感染。3.治療念珠菌血症與其他侵襲性之念珠菌感染。

Anidulafungin：限用於治療非白血球低下之成人念珠菌血症、念珠菌腹膜炎及念珠菌腹腔內膿瘍。

## IV. 醫藥新知選粹

### IV.1. 神經胺酸酶抑制劑之系統性文獻回顧及整合分析

原文標題：Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis

原文出處：BMJ 2009;339:b5106.

摘要內容：本文旨在更新2005年發表於考科藍(Cochrane)關於神經胺酸酶抑制劑(Neuraminidase inhibitors, NIs)對於預防及治療成人流感之整合分析研究，重新搜尋發表或註冊在Cochrane Library、Medline及Embase等資料庫及上市後藥物主動監視及相對之安全性研究，最後共納入20個隨機安慰組對照試驗。結果顯示NIs(每日口服Oseltamivir75-150mg或吸入或鼻腔內投與Zanamivir6.4-10mg)無法有效預防流感之發生，但對於有症狀且確定診斷之流感則有預防效果；對於曝露後投與NIs亦可有效預防其發生(產生流感之相對危險約為0.16-0.42)；流感發生48小時內以Zanamivir或Oseltamivir治療皆可有效減緩症狀進而縮短病程(hazard ratio分別為1.24及1.20)。關於安全性的研究顯示，Oseltamivir會顯著增加噁心的副作用，使用後14天及30天產生神經精神方面之副作用分別為每千人有20-27及30-40人次，若依據前瞻性臨床試驗觀察約有0.5%的發生率。(林佩津藥師)

### IV.2. Dabigatran *vs* Warfarin 治急性靜脈栓塞

原文標題：Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous thromboembolism

原文出處：N Engl J Med. 2009; 361(24):2342-52.

摘要內容：本文探討口服凝血抑制劑 Dabigatran 可否取代 Warfarin，用於治療急性靜脈栓塞病患。此隨機雙盲試驗收錄曾發生急性靜脈栓塞病患，先注射抗凝血劑約 9 天，再分別給予 Dabigatran (早晚各 150mg)與 Warfarin (允許調整劑量於 INR 介在 2-3 之間)，觀察 6 個月，評估比較兩者的安全性及有效性。結果顯示：靜脈栓塞發生率分別是 2.4% Dabigatran 與 2.1%Warfarin，Dabigatran 組之 hazard ratio(HR)為 1.10 (95% CI,0.65- 1.84)；而發生明顯大出血機率分別是 1.6% Dabigatran 與 1.9% Warfarin，Dabigatran 組之 HR 為 0.82 (95% CI,0.45-1.48)；曾發生過任何出血機率比分別為 16.1% Dabigatran 與 21.9% Warfarin，Dabigatran 組之 HR 為 0.71 (95% CI ,0.59-0.85)；死亡人數、發生急性冠狀動脈症候群及肝功能變化在兩組都沒有顯著性差異，因為副作用而中斷治療在兩組之機率分別為 9% Dabigatran 與 6.8% Warfarin (P=0.05)。Dabigatran

不受食物影響，少藥物交互作用，所以 Dabigatran 並不需要定期的抽血檢測。此研究結果顯示使用固定劑量 Dabigatran 對於急性靜脈栓塞患者，安全性及有效性與 warfarin 相當。(陳妙婷藥師)

### IV.3. 酪胺酸激酶抑制劑之藥物動力學

原文標題：Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors

原文出處：Cancer Treatment Reviews 2009;35:692–706

摘要內容：酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)為每日口服治療癌症藥物。在本回顧性文章中，主要介紹TKIs之藥物動力學－吸收、分佈、代謝和排除，另外亦包含藥物運輸蛋白系統和交互作用。大部分TKIs藥物能快速達到最高血漿內藥物濃度 (3-6小時)，但絕對生體可用率目前並不十分清楚；TKIs藥物能廣泛分佈至組織且具高蛋白結合率，因此分佈體積大、半衰期長。TKIs藥物主要經cytochrome P450(CYP)3A4 代謝，以及其他CYP酵素代謝；此類藥物大部分皆經糞便排除，而只有一小部份經尿液排除。所有TKIs藥物經由ABC運輸蛋白(efflux ATP binding-cassette transports B1&G2)運輸，加上這類藥物會抑制自己的代謝酵素和運輸蛋白，導致穩定代謝狀況和藥物交互作用變得複雜而難以預測。藉由了解TKIs之藥物動力學與影響藥物暴露之因子，將之運用於臨床以達適當之藥物治療。(陳儷佳藥師)

### IV.4. 棘白黴素類(Echinocandins):新一代的抗黴菌劑

原文標題: Echinocandins :The Newest Class of Antifungals

原文出處:The Annals of Pharmcotherapy 2009;43:1647~1657

摘要內容: 本文蒐集 MEDLINE 自 1982 年~2009 年 5 月發表關於棘白黴素類(echinocandins)抗黴菌藥物(包括 cospofungin, micafungin, anidulafungin)之文獻，以探討其藥效動力學、藥物動力學、臨床療效及安全性，棘白黴素類藥物作用機轉為抑制黴菌細胞壁合成酶(β-1,3-D-glucan synthase)；對麴菌屬(Aspergillus.spp)有抑菌性、大部分念珠菌屬(Candida.spp)(包含對 Fluconazole 有抗藥性的黴菌)都有殺菌性。因此對食道念珠菌感染、念珠菌血症及侵入性念珠菌感染皆具療效。Cospofungin 可用於嗜中性白血球低下合併發燒之經驗性治療及侵入性 Aspergillosis 的感染，並唯一准用於孩童。Micafungin 是唯一准用於造血幹細胞移植病患念珠菌感染的預防。此類藥物副作用相似，Anidulafungin 受藥物交互作用影響最小。醫師應依代謝途徑、藥物交互作用或適應症的不同等個別藥物特色評估、選擇。(黃慈婷藥師)