

高雄  
榮總

# 藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月 創刊

中華民國 93 年 11 月

## 本期要目：

- ★ 藥物造成不良反應宣導專欄 (二)--- 常見藥物引起的腸胃道副作用及血液學異常
- ★ 新進藥物介紹—Peginterferon alpha-2a
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

## 問答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄問

問：Leflunomide 是否會造成掉頭髮的副作用？機率是多少？肝功能不良時可否使用？

答：Leflunomide 的化學結構為 Isoxazole 衍生物，具有抗發炎及免疫調節作用，可能是經由抑制 T-cell pyrimidine 的生合成。它的化學結構與作用機轉與 tacrolimus 及 cyclosporin 完全不同。有些臨床試驗顯示它具有輕微止痛、解熱、阻斷 histamine 活性、及抗發炎作用。

健保給付規定為：限治療成人類風濕性關節炎，且用於 methotrexate 治療無效，或無法忍受 methotrexate 副作用時使用。本院限過敏免疫風濕科專科醫師以上使用。由於它是一前身藥，必須在肝臟代謝為活性的代謝物才有作用，因此肝功能不良時或有 B、C 肝炎者，並不建議使用本藥。用於類風濕性關節炎的劑量：前 3 天給予一起始量，每天 100mg。隨後維持劑量為每天 10-20mg。副作用與劑量有關，較常見的有過敏反應如皮膚疹、掉頭髮、肝功能指數上升，偶有腹瀉、噁心等。回顧本院目前使用本藥的 40 多位病患中，造成嚴重皮膚過敏反應有 1 位，造成掉頭髮的有 5 位，造成輕微皮膚過敏反應有 2 位，造成肝功能指數上升有 1 位，造成全身肌肉酸痛而停藥的有 3 位。有文獻報告掉頭髮是可逆性的，機率約在 1~8%，劑量愈高，可能性愈大。  
(曾淑鈺總藥師)

## 【藥理作用】

Interferon 是藉基因工程將人體白血球內  $\alpha$ -2a 基因植入 E.coli 中製成與內源性干擾素相似的蛋白質。藉由與細胞膜接受器結合後啟動細胞內複雜反應，包括誘導特定酵素，抑制病毒在感染細胞內的複製、抑制細胞增生、調節免疫機能等。與  $\alpha$ -2b 只差一個胺基酸，藥理作用均相同。

Peg-interferon  $\alpha$ -2a 是基因工程之 Interferon- $\alpha$ -2a 與 monomethoxy polyethylene + glycol 的共軛鍵結物。屬長效型，每週一次給藥即可。

Pegylation 是將一種藥品與長鏈分子的 polyethylene glycol (縮寫為 PEG) 結合在一起的技術。它可維持藥品在人體血漿內更長時期的有效濃度，經由阻礙它原型藥的快速腎臟排除或減少被代謝或其他因素。PEG 分子是一無毒性、不引起免疫反應的、雙相溶解性的物質，與藥品結合後將改變其原型藥的藥物動力學，例如延長半衰期、降低清除率、降低免疫反應、增加組織的分佈等。此種製劑方法已被美國 FDA 所核准。pegylated Interferon 可將原來每週給藥三次縮小為每週給藥一次。用於 C 型肝炎病患需自費使用。但經健保局「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」核准之患者，可給付使用。用於慢性病毒性 C 型肝炎治療時，應與 ribavirin 併用。

## 【健保給付規定如下】

本給付規定限用於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」患者，限用於以下慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 ribavirin 合併治療：

限 Anti-HCV 陽性且 ALT 值半年有二次以上（每次間隔三個月）之結果值大於（或等於）正常值上限兩倍以上（ALT  $\geq$  2X），經由肝組織切片證實中等纖維化（ $\geq$  F2 程度）及肝炎變化，且無肝功能代償不全者。

## 【與本院現有的多劑量筆型比較如下】

|       | Peginterferon $\alpha$ 2a<br>180mcg /vial | Peginterferon $\alpha$ 2b<br>80 ; 100mcg/vial | Interferon $\alpha$ 2b<br>18mu/1.2ml multiple pen  |
|-------|---|---|--|
| 商品名   | Pegasys                                   | Peg-intron                                    | Intron-A   |
| 健保給付價 | 180mcg-4242 元                             | 80mcg-3520 元<br>100mcg-4200 元                 | 3240 元   |
| 安定性   | 凍晶，需冷藏                                    | 凍晶，需冷藏，調配後溶液冷藏可放 24 小時。                       | 需冷藏，每支筆使用期間最多為 2 週，若置於室溫不超過 2 天。   |
| 劑量    | 用於慢性 C 肝：<br>180mcg/week SC<br>至少 48 週。   | 用於慢性 C 肝：<br>40-150mcg/week SC<br>至少 48 週。    | 用於慢性 C 肝：<br>3mu 3times/week，2 週安定期內，亦可將一支注射筆使用完。<br>用於 B 肝：劑量可大到 30mu/m <sup>2</sup><br>1-3 times/ week |

|       |   |  |  |
|-------|---|--|--|
| 優點    | Peg-interferon 只需每週一次，更為方便。   | Peg-interferon 只需每週一次，更為方便。  | 對自費病人：多劑量注射筆較為便宜。<br>方便使用，共 6 個劑量，每次 3mu，亦可調整至每劑量 1.5、3、4.5、6mu；內付 6 支針頭；有利於環保，減少針筒及玻璃小瓶的消耗。   |
| 藥物動力學 | 皮下投與後，最大血中濃度出現在給藥後 45-80 時。並可維持 48-72 小時，平均排除半衰期為 60-90 小時，腎清除率不知。經肝代謝。                 | 皮下投與後，最大血中濃度出現在給藥後 15-44 時。平均排除半衰期為 22-60 小時，腎清除率約佔總清除的 30%。       | 皮下投與後，最大血中濃度出現在給藥後 3-12 小時。並可維持 8-12 小時，平均排除半衰期為 4 小時，大部分由腎清除。   |
| 健保給付  | 限用於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」患者之慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 ribavirin 合併治療                      | 限用於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」患者之慢性病毒性 C 型肝炎患者且應與 ribavirin 合併治療 | 除用於「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療試辦計畫」患者外，亦可用於<br><ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慢性骨髓性白血病(CML)。</li> <li>2. 多發性骨髓瘤(MM)。</li> <li>3. 毛狀細胞白血病(Hairy cell leukemia)。</li> <li>4. T 細胞淋巴瘤 (T cell lymphoma)</li> <li>5. 卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)</li> <li>6. 小於七十歲以下，罹患中、晚期之低度非何杰金氏淋巴瘤(low grade NHL)，且具有高腫瘤負荷(high tumor burden)之病患(限 IFN<math>\alpha</math>-2A、2B type)。</li> <li>7. 限使用於晚期不能手術切除或轉移性腎細胞癌之病患(限 IFN<math>\alpha</math>-2A type)</li> <li>8. kasabach-Merritt 症候群。</li> <li>9. 用於一般療法無法治療的 Lymphangioma，且需經事前審查核准後使用。</li> </ol> |
| 副作用   | 最常見的有發燒、惡寒和虛弱。一般性的有噁心，下痢，頭痛，食慾不振，血小板減少和顆粒性白血球減少，肌肉痛等；多與劑量有關，停藥後恢復。發生過敏者禁用，18 歲以下病人限制使用。 |  |  |

## 藥物造成的不良反應宣導專欄(二)

### 常見藥物引起的肝、腎、肺及眼耳毒性

藥劑部 曾淑鈺總藥師

#### 三、藥物引起肝毒性

##### 「一般說明」

1. 肝臟除了有消化、營養物的儲存製造，另一對藥品的影響就是代謝，大部分的藥品都在肝臟內代謝，目的是將具活性的脂溶性藥物轉變為不具活性的水溶性，俗稱解毒作用，才能有效的將代謝物經尿或膽汁排除於體外。代謝藥物最主要的是經由酵素，最重要的酵素是 Cytochrome P450 (CYP-450) 系統。
2. 肝功能異常之症狀：最初有噁心、嘔吐、食慾降低、疲倦、腹部不適、可能出現黃膽、皮膚搔癢，確定診斷為抽血測肝功能指數 GOT、GPT 或膽紅素。
3. 藥物引起的肝毒性，如下列可預期的、與劑量有關的藥品如：普拿疼 acetaminophen、喝酒、男性素類固醇 androgenic steroids、口服避孕藥、水楊酸鹽、四環素、methotrexate、抗黴菌藥 itroconazole、療黴舒 lamisil 等。
4. 不可預期的、與劑量無關的藥品，如：抗結核病用藥如 (INH、rifampin)、chlorpromazine、allopurionl、老年人長期使用上述藥品，發生率更高。
5. 具有肝酵素誘導作用的藥品，如 rifampin、phenytoin、phenobarbital、carbamazepine 等，與其他藥品併用時，因交互作用，大多會增加其他藥品代謝為具肝毒性的代謝物，而產生對身體有害。

##### 「注意事項」

1. 服藥期間，若有發生上述類似肝功能異常之症狀，應立即停藥，並儘快就診腸胃肝膽科。
2. 不要隨便聽信服用來路不明的中藥或草藥，如減肥藥，因有可能發生不可逆的肝細胞壞死或肝纖維化，造成危害生命的不幸事件。
3. 除了醫師處方藥以外，不要隨便服用成藥，本身是 B 型肝炎帶原者，或曾經服用藥物引起肝功能異常者，應事先讓醫師知道。這類病人應更加小心，因引起肝硬化的機率更高。
4. 服用抗結核病用藥如 (INH、rifampin)，應在服藥前及用藥後初 8 週內，每 2 週監測肝功能。

##### 【92 年曾經通報造成肝毒性的藥物】

rifampin、carbamazepine、clindamycin、ethambutol、pyrazinamide、lorsartan

#### 四、藥物引起腎毒性

##### 「一般說明」

1. 腎臟為體內排除藥品最主要的器官之一。只有少數藥品是利用腎臟來代謝，如 imipenem、aldesleukin、interferon  $\alpha$ -2b；藥品可經由種種機轉對腎臟產生毒性，包括直接、間接及免疫作用，先前存在腎疾病時，亦會加重腎臟代謝及排泄負擔，須改變劑量或代以其他較小腎毒性之藥品，以減低腎臟及全身的毒性。
2. 腎功能異常的症狀有尿量減少、水腫、高血鉀症、腎絲球過濾率的下降、急慢性腎衰竭如血中肌酸肝值上升等。

3. 有大於 100 種藥物可能造成腎毒性，抗生素佔了 40-50%，常見的藥品有：  
治療疱疹的 acyclovir、降低尿酸的 allopurinol、抗生素如 aminoglycosides、amphotericin B、vancomycin、抗癌藥品 cisplatin、methotrexate、檢查用顯影劑 contrast media、抗排斥用藥 cyclosporine、消炎止痛劑 NSAIDs 等。

#### 「注意事項」

1. 服藥期間，若有發生上述類似腎功能異常之症狀，應立即停藥，並儘快就診腎臟科。
2. 不要隨便聽信服用來路不明的中藥或草藥，因有可能發生不可逆的腎細胞壞死或腎小管纖維化，造成危害生命的不幸事件，食用過多的楊桃，已有動物實驗證實含有草酸鹽引起腎衰竭。中藥中含馬兜鈴酸者，宜避免長期服用。
3. 除了醫師處方藥以外，不要隨便服用成藥，本身是腎疾病者，應更加小心，引起腎毒性的機率更高。

#### 【92 年曾經通報造成腎毒性的藥物】

Celecoxib、diclofenac potassium、flurbiprofen、imipramine、rofecoxib、sulindac、vancomycin + sulindac

### 五、藥物引起眼、耳毒性

#### 「一般說明」

1. 造成耳毒性的藥物有：aminoglycoside 如 gentamicin 引起的聽力喪失、furosemide 靜脈注射太快時引起的耳毒性、四環素 minocycline 引起的耳前庭不平衡、vancomycin 引起的聽力喪失。  
造成耳鳴的藥物有：水楊酸鹽如 aspirin、消炎止痛藥 NSAIDs 等。
2. 造成眼毒性的藥物有：抗乙醯膽鹼引起的視力模糊、長期使用類固醇引起的青光眼、ethambutol 造成兒童的視力障礙、tamoxifen 結構與 chloroquine 相似而可能造成視網膜病變。
3. 若同時併用利尿劑 furosemide 與 aminoglycoside，將更加重耳毒性的發生率及嚴重性。

#### 「注意事項」

1. 服藥期間，若有發生上述類似眼、耳毒性之異常症狀，應立即停藥，並儘快就診或告知醫師。

### 六、藥物引起的肺部疾病

1. 會引起肺部疾病的藥品並不多，大多需高劑量且長期使用，對於已有支氣管過敏的病人，對藥品的敏感性更高。
2. 造成氣喘發作的藥品有：aspirin、乙型交感神經阻斷劑 beta-blockers、penicillins 等。造成咳嗽的藥品有：ACEI、lorsartan 類。
3. 造成肺纖維化的藥品有：最有名的是減肥藥、其他少見有抗腫瘤藥 bleomycin、busulfan、amiodarone 等。
4. 神經肌肉阻斷如橫隔膜麻痺，造成呼吸困難的藥品：aminoglycoside；大多需高劑量且輸注很快時才有可能發生。
5. 造成肺部高血壓的藥品有：濫用安非他命、某些減肥藥等。症狀有呼吸困難、心衰竭、暈厥、甚至突然死亡。

#### 「注意事項」

1. 服藥期間，若有發生上述類似肺部毒性之異常症狀，應立即停藥，並儘快就診或告知醫師。

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要據有臨床啟發性之文章，或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題: 選擇性 COX-2 與急性心肌梗塞用於老年人的關係

英文標題: Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults

原文出處: Circulation. 2004;109:2068-2073

## 摘要內容:

近年來已知選擇性 COX-2 消炎止痛劑比非選擇性 COX-2 對胃腸刺激較小，造成胃出血的機率亦較少，但對心血管的安全性則一直受到關注。本文做了一連串臨床試驗，比較使用 celecoxib、rofecoxib 及其他(如 naproxen, ibuprofen)或未使用消炎止痛劑時，對引起急性心肌梗塞在老年人的危險性如何。結果是使用 rofecoxib 每天大於 25mg 比每天小於或等於 25mg 有更高的急性心肌梗塞危險性，且在最初的 90 天即會提高其危險性。方法：作者 Solomon 等人選出自美國兩個州進行相似研究背景的數個試驗，總共統計 54,475 位 65 歲以上的老年人，分別服用 celecoxib、rofecoxib，和傳統 NSAIDs，以發生 10,895 個案的急性心肌梗塞來分析這些病患是否因為服用上述藥物而有不同的關聯性。

結果：發現服用期間發生急性心肌梗塞機率的數據如下：

1. 使用 rofecoxib 相較於 celecoxib 的發生率為 1.24 (P = .011)
2. 使用 rofecoxib 相較於傳統 NSAID 的發生率為 1.14 (P = .054)

依藥物劑量修正相關的急性心肌梗塞危險性：

1. 使用 rofecoxib  $\leq 25$  mg 相較於 celecoxib  $\leq 200$  mg 的發生率為 1.21 (P = .036)
2. 使用 rofecoxib  $> 25$  mg 相較於 celecoxib  $> 200$  mg 的發生率為 1.70 (P = .026)

依服用天數修正相關的急性心肌梗塞危險性：

1. 使用 rofecoxib 前 30 天內相較於 celecoxib 的發生率為 1.40 (P = .005)
2. 使用 rofecoxib 30 到 90 天內相較於 celecoxib 的發生率為 1.38 (P = .003)
3. 使用 rofecoxib 90 天以後相較於 celecoxib 的發生率為 0.96 (P = .8，無差異)

結論：在 VIGOR 研究裡，rofecoxib 50 mg 已被觀察到較 naproxen 1000 mg 引起更多的急性心肌梗塞事件；而在 CLASS 研究裡，celecoxib 並未發現有較傳統 NSAID 增加急性心肌梗塞的發生率。而在這份研究報告裡，發現 rofecoxib 超過 25 mg 治療劑量會引起較高的急性心肌梗塞危險性，而且在服用 rofecoxib 的前 90 天裡，發生急性心肌梗塞的危險性較 celecoxib 高出 38% 以上。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 急性冠心病後使用 statins 積極或中度的降低血脂

英文標題: Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

原文出處: NEJM 2004; 350 (15): 1495-504

## 摘要內容:

許多大型的研究已證實: 不管患者有無冠狀動脈疾病、血中膽固醇值多少, 使用 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 還原酶抑制劑 (statins) 來降低膽固醇後, 可降低心血管事件或死亡發生的危險性。這些研究中使用的 statins 劑量乃用於降低 25-35% 的低密度膽固醇 (LDL: low-density lipoprotein cholesterol) 值。目前的準則: 已有冠狀動脈疾病或糖尿病的患者, 建議 LDL 的治療目標值為 < 100mg/dl; 但不知若將血脂降至更低時是否會增加臨床益處。

本研究收集自 2000 年 11 月 15 日至 2001 年 12 月 22 日, 年齡超過 18 歲, 於收集的前 10 天內曾因急性冠心病而住院的 4162 位患者, 隨機分配接受標準的 40mg pravastatin 或積極的 80mg atorvastatin 治療, 其 LDL 的治療目標分別為 100mg/dl 及 70mg/dl, 共追蹤 18-36 個月 (平均: 24 個月), 觀察病患於治療後第一次發生事件 [任何原因造成的死亡、心肌梗塞、證實的不穩定型心絞痛而需再次住院、治療 30 天後需要接受冠狀動脈通暢治療 (經皮的冠狀動脈擴張或冠狀動脈繞道手術)] 的時間及發生率。結果顯示: 兩組治療前的平均 LDL 值為 106mg/dl, 治療後於 pravastatin 組 LDL 降至 95mg/dl (79-113mg/dl), atorvastatin 組 LDL 降至 62mg/dl (50-79mg/dl)。自追蹤的 30 天起即呈現積極的治療 (atorvastatin) 其事件的發生率較低 (atorvastatin: 1.7%, pravastatin: 2.2%), 此現象持續至追蹤末期, 事件的發生率分別為 22.4% 及 26.3%, 降低了 16% 的危機比 (hazard ratio)。

結論: 本研究顯示最近曾罹患急性冠心病的患者, 比起標準的降血脂治療, 積極將血脂降至更低, 可更有效的預防患者發生心血管事件或死亡的危險性; 意味著 LDL 的治療目標值似乎比目前的準則更低。

(曾碧萊主任)

中文標題: 注射型 Inotropic agents 之藥動學與藥效學

英文標題: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Inotropic Agents

原文出處: Clin Pharmacokinet 2004; 43(3): 187-203

## 摘要內容:

Inotropic agents 常用於處理心衰竭問題, 但不同的藥物其藥物動力學與對血流動力學的影響不盡相同, 例如  $\beta$ -adrenergic agonists 雖然作用快速、半衰期短, 但卻會增加心肌需氧量, 甚至可能促進心肌細胞死亡; phosphodiesterase inhibitors (如 amrinone, milrinone) 則可增加心收縮力及降低前、後負荷; calcium sensitisers 對於心肌需氧量較小, 因此用於缺血性心臟疾病較  $\beta$ -adrenergic agonists 安全。本文提供各種 Inotropic agents 之藥動學與血流動力學的比較, 茲整理如下:

表一、注射型 Inotropic agents 之藥動學參數

| Drug                | Usual dosage (ug/min/kg) | Vd (L/kg) | Clearance (ml/min/kg) | Elimination Half-life | Protein binding (%) | Active metabolites | Route of elimination |
|---------------------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| Adrenergic agonists |                          |           |                       |                       |                     |                    |                      |
| Dobutamine          | 2.5-15                   | 0.2       | 60-120                | 2-3 min               |                     | No                 | Metabolism           |
| Dopexamine          | 0.5-6                    |           | 17-36                 | 6-7 min               |                     | No                 | Metabolism           |
| Isoprenaline        | 5 ug/kg                  | 0.5       | 42.5                  | 2 min                 | 35                  | No                 | Metabolism           |
| Norepinephrine      | 0.02-0.1                 |           | 24-40                 | 2 min                 |                     | Yes                | Metabolism           |
| Dopaminergic agents |                          |           |                       |                       |                     |                    |                      |
| Dopamine            | 5-10                     | 0.8-1.6   | 50                    | 2-20 min              |                     | No                 | Metabolism           |

| Phosphodiesterase inhibitors |                            |         |         |         |       |     |  |
|------------------------------|----------------------------|---------|---------|---------|-------|-----|--|
| Amrinone                     | 5-10                       | 1.3     | 3.8-8.3 | 2-4 h   | 20    | No  | Metabolism. 10-40% excreted unchanged into urine |
| Enoximone                    | 0.5 mg/kg bolus in 30 min  | 4       | 10      | 6-7 h   | 70-85 | Yes | Metabolism                                       |
| Milrinone                    | 0.375-0.75                 | 0.4-0.5 | 2.0-2.5 | 2 h     | 70    | No  | Mainly unchanged into urine                      |
| Digitalis glycosides         |                            |         |         |         |       |     |  |
| Digoxin                      | 0.25-0.5 mg bolus in 5 min | 6-8     | 2.5     | 30-40 h | 20-30 | No  | 50-70% excreted unchanged into urine             |
| Calcium sensitizers          |                            |         |         |         |       |     |  |
| Levosimendan                 | 0.05-0.2                   | 0.2     | 3.0-3.7 | 1 h     | 97    | Yes | Metabolism                                       |

h=hours; min=minutes.

表二、 Inotropic agents 對於心衰竭病患之血流動力學影響

| Drug                         | CO  | SV  | HR | SBP | PCWP | MCO |
|------------------------------|-----|-----|----|-----|------|-----|
| Adrenergic agonists          |     |     |    |     |      |     |
| Dobutamine                   | ↑↑  | ↑↑  | ↑  | --  | ↓    | ↑↑  |
| Dopexamine                   | ↑↑  | ↑↑  | ↑↑ | --  | ↓    | ↑↑  |
| Isoprenaline                 | ↑↑↑ | ↑↑  | ↑↑ | --  | ↓    | ↑↑↑ |
| Norepinephrine               | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑  | --   | ↑↑↑ |
| Dopaminergic agents          |     |     |    |     |      |     |
| Dopamine                     | ↑↑  | ↑↑  | ↑↑ | ↑↑  | --   | ↑↑  |
| Phosphodiesterase inhibitors |     |     |    |     |      |     |
| Amrinone                     | ↑↑  | ↑↑  | ↑  | --  | ↓↓↓  | ↑   |
| Enoximone                    | ↑↑  | ↑↑  | ↑  | ↓   | ↓↓↓  | --  |
| Milrinone                    | ↑↑  | ↑↑  | ↑  | ↓↓↓ | ↓↓↓  | --  |
| Digitalis glycosides         |     |     |    |     |      |     |
| Digoxin                      | ↑   | ↑   | ↓  | --  | ↓    | ↑   |
| Calcium sensitizers          |     |     |    |     |      |     |
| Levosimendan                 | ↑↑  | ↑   | ↑  | ↓↓  | ↓↓↓↓ | --  |

CO = cardiac output; HR = heart rate; MCO = myocardial oxygen consumption; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; SBP = systolic blood pressure; SV = stroke volume;  
 ↑ = increased; ↓ = decreased; -- = unchanged.