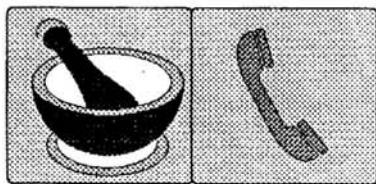


# 台中榮總藥訊

**VGHTC Drug Bulletin**



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源

(04)23592539

編 輯：湯念湖、李美利、董思妘、梁倍倫

地 址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部

網 址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>

**第四期**

電子郵件：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)

創刊日期：八十三年一月二十日

## 新藥介紹

## Saxagliptin

董思妘 藥師

### 前言

第二型糖尿病是一個盛行率高且逐年在增加的慢性病，在小孩、青少年或成人都可能發生。糖尿病的致病機轉相當複雜，包括胰島素阻抗性，肝臟葡萄糖製造增加，及一些荷爾蒙的分泌失調例如胰島素、升糖素（glucagon）、amylin 及腸泌素(incretins)。目前大多數的第二型糖尿病患者主要依賴口服降血糖藥物來治療，如 Metformin 、 sulfonylureas 、 insulin secretagogues 、 thiazolidinediones (TZD) 、  $\alpha$ -glucosidase Inhibitors 等，或是經由注射胰島素來控制血糖。然而上述治療方式效果仍然有限而且有時耐受性不佳，可能伴隨明顯的副作用如體重增加、水腫、以及低血糖等。因此醫藥專家再研發出不同機轉的新型藥物，Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>，昂格莎) 即為其中之一，屬於二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制劑，於 2009 年 8 月獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 通過，用於治療第二型糖尿病。

### 作用機轉

一般在進食後小腸黏膜的內分泌細胞會開始分泌腸泌素(incretins)，包括類升糖素勝肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1) 及葡萄糖依賴型胰島素刺激多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)。這些荷爾蒙會使胰臟  $\beta$ -cell 釋出胰島素；GLP-1 也會使胰臟  $\alpha$ -cell 的升糖素分泌減少，進而減少肝醣製造，降低肝臟產生葡萄糖，降低胃排空及抑制食慾。但 GLP-1 與 GIP 為勝肽構造，在人體循環中很快就會被 DPP-4 酶分解，故發展出 DPP-4 抑制劑來抑制 DPP-4 酶以延長 incretins 的半衰期和作用時間。

Saxagliptin 是繼 sitagliptin 之後的一種具選擇性的口服 DPP-4 抑制劑，藥效約為 sitagliptin 的 10 倍強。它能使患者體內 incretins 失去活性的速度減緩，從而增加在血液中 incretins 的濃度，可增加血液循環中活性 GLP-1 及 GIP 的濃度約 2~3 倍。並使升糖素濃度降低，glucose-dependent insulin 分泌增加。

### 臨床應用

衛生署核准 **Saxagliptin** 錠劑每天服用一次，與飲食及運動控制同時用於控制第二型糖尿病患者的高血糖，然而對於第一型糖尿病患者，或治療糖尿病酮酸血症則沒有效果。**Saxagliptin** 可以單獨使用亦可與 metformin、sulfonylurea、peroxisome proliferators-activated receptors- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ ) 作用劑（如 thiazolidinedione）合併使用。

**Saxagliptin** 可有效降低糖尿病患者三種主要血糖控制的指標：糖化血色素(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖值(FPG)、及飯後血糖值(PPG)。

### 藥物動力學

**Saxagliptin** 的生體可用率不受食物影響，可與食物併服，亦可空腹服用。**Saxagliptin** 抑制 DPP-4 酶的活性可達 24 小時，故每日只需給藥一次。投藥後約 2 小時達最高血中濃度，活性代謝物則在 4 小時達最高濃度。**Saxagliptin** 主要經由肝臟 CYP3A4/CYP3A5 酶代謝，主要代謝產物 5-hydroxy saxagliptin，也具有抑制 DPP-4 作用，效價是 saxagliptin 的一半。因此，強效的 CYP3A4/CYP3A5 抑制劑和誘導劑，將會影響 saxagliptin 及其活性代謝物的動力學。

服藥後約有 60% 從腎臟排出 (24% 為原型，36% 為代謝產物)，22% 從糞便排出體外；排除半衰期約 2.5 小時。此外 saxagliptin 會被血液透析移除約 23%。

### 劑量與用法

**Saxagliptin** 的建議劑量為每日服用一次 2.5 mg 或 5mg。由於 **Saxagliptin** 經由腎臟排泄，對於輕度腎功能不全的患者(肌酸酐清除率 >50 mL/min)，不需要調整劑量；然而對中度或重度腎功能不全的患者(肌酸酐清除率 ≤ 50mL/min)，須減半劑量至每日 2.5 mg。接受血液透析的末期腎病(ESRD)患者，建議劑量為每日 2.5 mg 並應於血液透析後給藥。

**Saxagliptin** 主要經由 CYP3A4/CYP3A5 代謝。與強效的 CYP3A4/CYP3A5 抑制劑（如 ketoconazole、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、

nefazodone、nefnavir、ritonavir、saquinavir 和 telithromycin）合併使用時，其代謝會降低，因此給藥劑量應減為每日 2.5mg。

### 不良反應及注意事項

- 常見的副作用，包括頭痛(6.5-7.5%)、尿道感染(6.8%)、鼻咽炎(6.9%)、上呼吸道感染(7.7%)、和低血糖(單獨使用時 4%-5.6%; 合併療法時 2.7-14.6%)。
- 若與磺脲類(sulfonylurea)藥物併用會增加低血糖風險，因此，磺脲類的劑量可能需要降低。
- 曾有過敏反應的事件，如蕁麻疹、臉部水腫等，但均不需住院治療，亦無威脅生命之虞。
- Saxagliptin** 的懷孕用藥安全分級列為 B 級，但針對懷孕婦女並沒有適當且控制良好的臨床試驗，因此與其他抗糖尿病藥物一樣，唯有在明確需要時才可於懷孕期間使用。
- 於動物實驗，**saxagliptin** 會分泌至乳汁中，然而目前還無法確定 **saxagliptin** 是否會分泌到人類乳汁，故授乳婦女使用 **saxagliptin** 仍必須謹慎。

### 結語

**Saxagliptin** 是具良好耐受性與安全性的 DPP-4 抑制劑，產生低血糖的情況較傳統降血糖藥物少(約與 metformin 相當)。劑量調整容易，在肝功能不全或輕度腎功能不全患者皆無須調整，但中、重度腎功能不全的患者則須減半使用。**Saxagliptin** 每日只需服用一次，空腹或與食物併服皆可，相較於傳統降血糖藥物在使用上更為方便，提供了治療第二型糖尿病患者的新選擇。

### 參考資料：

- Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: implications for treatment. Clin Ther. 2011 May; 33(5):528-76
- MICROMEDEX® Healthcare Series, 2011
- Saxagliptin** 藥物彷單

## 抗精神病藥物惡性症候群簡介

梁倍倫 藥師

### 致病機轉

一般認為，抗精神病藥物引致之惡性症候群通常是紋狀體（corpus striatum）與下視丘多巴胺路徑被阻斷所引起，而這個區域與肌肉收縮有關，會讓肌肉過度收縮而僵硬、產熱甚至發燒。影響區域，涵蓋大腦溫度調節中心，因此會高燒不退。此外，抗精神病藥物可能傷害肌肉，因此認為抗精神病藥物引起之惡性症候群之病理機轉是一種肌肉組織細胞疾病，由藥物導致之細胞能量代謝異常所引起。橫紋肌溶解會引起次發性肌紅蛋白尿（myoglobinuria），嚴重時造成腎衰竭。一般惡性症候群發生率約為 0.07% – 0.15%，男性好發率約為女性的兩倍。

### 成因

引起抗精神病藥物惡性症候群NMS（neuroleptic malignant syndrome）的原因包含使用所有典型或非典型的抗精神病藥物（以典型為主），巴金森病人停用多巴胺藥物、服用 droperidol、metoclopramide、prochlorperazine 等止吐劑也可能發生。

目前仍不確定是否與特異體質有關，但一般認為高效力（high potency）典型抗精神病藥物（非選擇性多巴胺接受體阻斷劑，dopamine antagonists）最容易引起惡性症候群，如 haloperidol 與 fluphenazine。另外典型抗精神病藥物如 chlorpromazine、thioridazine 及非典型抗

精神病藥物如 aripiprazole、clozapine、olanzapine、paliperidone、quetipine、risperidone 等也會引起。長時間使用大劑量抗精神病藥物病患有較高的風險，男性年輕病患與停經後婦女發生率較高。此外，使用 dopaminergics（例如 levodopa）治療帕金森氏症之病患，藥物突然急遽減量或停藥可能引起惡性症候群。抗精神病藥物與 lithium 併用也較容易發生。

### 診斷

最早的抗精神病藥物惡性症候群案例出現在 1956 年（抗精神病藥物剛上市時）。診斷最重要的方法是病史的詢問，因為惡性症候群與惡性高熱症候群（Malignant hyperthermia）的表徵相當接近，不過後者多因使用麻醉藥造成，而惡性症候群多因使用抗精神病藥物引起。此外，在診斷為惡性症候群前，須先排除其他可能造成類似臨床表現的疾病，例如腦炎或腦腫瘤。而惡性症候群最大的特色是，在停藥後病人應慢慢回到服藥前的狀態，甚至應出現之前的精神方面疾病症狀，作為確診。

1994 年 DSM-IV 提供惡性症候較客觀的診斷標準如下：A. 嚴重肌肉僵直，體溫上升且與使用抗精神病藥物有關聯。B. 以下症狀表徵須符合三項或以上：發汗、吞嚥困難、震顫、失禁、意識改變、牙關緊閉、心跳過速、升高或不穩定血壓、白血球增加、實驗室檢驗顯示肌肉受傷（CPK 升高）。C. 條件 A、B 的症狀並非因其他物質或神經、內科疾病所引起。D. 條件 A、B

的症狀並不能以其他精神疾病來解釋。

## 症狀

臨床表徵有肌肉僵硬 (rigidity)、發燒 (hyperpyrexia)、心智狀態改變或意識不清 (autonomic disturbance)，與自主神經失調 (如大量盜汗、心悸、血壓升高或下降) 等。嚴重的錐體外症候群 (extrapyramidal syndrome)，如全身性顫抖與吞嚥困難等運動障礙亦可能出現；接著可能出現高於攝氏38度的惡性高熱或自主功能障礙 (如尿失禁等)。其中肌肉僵硬是最典型的表現。這些症狀多在用藥後一個禮拜內出現，停藥後會慢慢消失，但有些症狀會殘留幾個月才恢復。

檢驗數值上可見肌酸激酶 (CPK) 升高、總白血球數上升 (以中性白血球上升為主)，與草酰酸轉胺酶 (GOT)，丙酮酸轉胺酶 (GPT) 上升等。病患可能會出現高血壓危象或代謝性酸中毒等現象。CPK 的升高源於使用抗精神病藥物使得自肌肉細胞中之肌漿網釋放出的鈣離子增加，導致肌肉過度收縮，繼而肌肉細胞壞死與橫紋肌溶解等。CPK 值一般會大於60000 IU/L，雖然CPK增高無法確立診斷。但是，CPK不高幾乎可排除惡性症候群的可能性。高燒現象則與下視丘體溫調節中樞有關，常於用藥後一、二天至三十天內發生，一旦發生惡性症候群，其病程於24~72小時發展迅速，若未經治療死亡率可高達30%。

## 治療

無特定藥物治療，但積極的醫療處置與嚴密監測是必須的，尤其是惡性高熱症狀。首先必須立即停用抗精神病藥物，同時給予支持性療法，給予大量點滴以增加腎組織灌流量，避免尿液量小於每小時150ml而導致橫紋肌溶解，誘發肌球蛋白尿阻塞腎小管之危機。

使用lorazepam與diazepam讓病人鎮靜：因病人易有深部靜脈栓塞與肺栓塞，以肝素 (heparin) 作抗凝血治療；抗生素預防進一步感染；給與肌肉鬆弛劑以緩解肌肉僵硬等。而dopamine agonist，如bromocriptine 或Amantadine，能降低惡性症候群的中樞症狀，使肌肉僵硬緩解，其中以bromocriptine較常用，劑量為5 mg一天三次，並在惡性症候群緩解後一週內停用，避免加重精神症狀。而dantrolene 可抑制肌漿網釋放鈣離子，用於治療惡性高熱，並減緩橫紋肌溶解，使用劑量為1~3 mg/kg，一天四次。

## 併發症與預後

最常見的併發症是吸入性肺炎，乃因肌肉僵直，影響病人吞嚥及呼吸功能所致，而肌肉壞死、肺積水、急性肌球蛋白腎衰竭等亦為常見併發症；病患也可能因深部靜脈栓塞與肺栓塞導致死亡。此外，有可能復發，重新給藥時需小心謹慎，避免短期大量靜脈滴注或肌肉注射抗精神病藥物、盡量降低劑量、選擇低效能的抗精神病藥物循序漸進，並預防病人脫水與電解質不平衡，才能避免不良反應發生。

## 六、參考資料

1. Gurrera R. Neuroleptic malignant syndrome versus serotonin syndrome: the search for a diagnostic tool. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety* 2011 Jun; Vol. 20 (6), pp. 659.
2. Steele D; Keltner NL; McGuiness TM. Are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome the same syndrome? *Perspectives In Psychiatric Care* 2011 Jan; Vol. 47 (1), pp. 58-62.
3. 臺灣家庭醫學雜誌第九卷第三期 >Vol.16 No.2 醫學專欄~林季宏 顧毓琦 龍佛衛-抗精神藥物引致之惡性症候群-文獻回顧

# 從藥物交互作用談安全使用秋水仙鹼

李美利 藥師

## 前言

口服秋水仙鹼（colchicine）可以減少痛風腫脹、減緩尿酸結晶造成的關節疼痛。近期美國食品藥物管理局（FDA）分析藥物不良事件報告的安全數據、藥物動力學和藥物交互作用文獻，發現某些病人在接受標準劑量秋水仙鹼與其他藥物併用時，會有致命性秋水仙鹼中毒的情況發生。FDA 表示，這些數據說明，影響胃腸道吸收或肝、腎代謝功能的藥物交互作用，會影響秋水仙鹼的藥效與毒性發生機率。

一般情況下，用於預防痛風發作，秋水仙鹼的劑量為 0.6 毫克每天一次或每天兩次（最大劑量為 1.2 毫克/天）；用於治療急性痛風發作，則在出現第一徵兆時，給與秋水仙鹼 1.2 毫克，1 小時後再給 0.6 毫克。但如果與細胞色素 P450 酶 3A4 (CYP 3A4) 或 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制劑併用，則會增加秋水仙鹼引起毒性的風險，必須調整秋水仙鹼劑量。

## 交互作用類型

Terkeltaub RA 等學者為改善秋水仙鹼的用藥安全性，針對 colchicine 與 cyclosporine、ketoconazole、ritonavir、clarithromycin、azithromycin、verapamil extended release (ER) 或 diltiazem ER 等藥物併用所產生的藥物交互作用進行研究；發現這些藥物都會影響秋水仙鹼的藥動學，必須減少秋水仙鹼服用劑量，以免

產生毒性。以下簡述秋水仙鹼與這些藥物發生交互作用的結果。

秋水仙鹼與大環內酯類（Macrolide）抗生素併用後的交互作用，會因併用不同抗生素而有不同的結果。Clarithromycin 為一種強效 CYP3A4 抑制劑，會增加秋水仙鹼最高濃度約 230%，減少秋水仙鹼口服清除率 75%，排除半衰期從 9 個小時延長至約 30 小時。根據文獻報告，有不少死亡案例是因 clarithromycin 與秋水仙鹼併用所造成。Azithromycin 為一弱效 CYP3A4 抑制劑，對秋水仙鹼的濃度和排除半衰期影響最小，只減少了 30% 口服清除率。因此必須同時使用大環內酯類（Macrolide）抗生素與秋水仙鹼時，Azithromycin 是一個較安全的替代藥品。

鈣通道阻斷劑 verapamil ER 和 diltiazem ER 與秋水仙鹼也有不同程度的交互作用。Verapamil ER 是中效 CYP3A4 和 P-糖蛋白抑制劑，增加秋水仙鹼平均濃度約 40%，減少口服清除率 52%，並使排除半衰期從 4.3 小時延長至約 17 小時。Diltiazem ER 增加秋水仙鹼血中濃度 44%，減少口服清除率約 40%，排除半衰期從 6 小時延長至約 12 小時。

Ketoconazole 是強效的 CYP3A4 與 P-糖蛋白抑制劑，會增加秋水仙鹼最高血中濃度約 100%，減少口服清除率 70%，並使排除半衰期從 6.3 小時延長至約 26 小

時。兩者同時服用時，必須減少秋水仙鹼的劑量。

至於抗愛滋病毒藥物 *rotinavir* 會增加秋水仙鹼的最高血中濃度約 185%，降低 70% 的口服清除率，並將排除半衰期從 5 小時延長至約 17 小時。

### 劑量調整建議

Terkeltaub RA 等學者根據研究結果最後提出秋水仙鹼與 CYP3A4 酶或 P-糖蛋白（P-gp）抑制劑併用時，秋水仙鹼的劑量調整準則（如附表）。

一般而言，如果病人同時併服較強的 P-糖蛋白抑制劑，如環孢素（cyclosporine）或普樂可復（tacrolimus），如用於治療急性痛風發作，秋水仙鹼劑量可降低三分之

二；如用於預防痛風發作，秋水仙鹼劑量可降低四分之三。如果與中效 CYP3A4 抑制劑同時併服，建議用於治療急性痛風發作的秋水仙鹼劑量降低三分之一；而用於預防痛風發作的秋水仙鹼劑量降低一半。

醫療人員應告知患者，秋水仙鹼在常規劑量下和其他藥物（如 Macrolide 抗生素）併用後可能產生致命的藥物交互作用，並且出現的時間很快。另外提醒患者在治療期間應避免食用葡萄柚和葡萄柚汁以避免秋水仙鹼產生毒性。毒性症狀包括肌肉麻木、疼痛，四肢麻木刺痛感，不尋常的出血、青紫，嚴重腹瀉、嘔吐，感覺疲勞，增加感染機會，嘴唇、舌頭或手掌蒼灰色等。一旦有以上症狀發生，請儘速就醫。

附表、秋水仙鹼劑量調整建議表

併用藥物	秋水仙鹼劑量	
	治療急性痛風發作	預防痛風發作
強效 P-gp 抑制劑 Cyclosporine, Ranolazine	0.6 mg (1 tab), 1 dose; Dose to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg once/day or 0.3 mg every other day
強效 CYP3A4 抑制劑 Clarithromycin, Itraconazole, Ketoconazole, Ritonavir, Tipranavir (with ritonavir)	0.6 mg (1 tab), 1 dose; 0.3 mg twice/day to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg once/day or 0.3 mg every other day
中效 CYP3A4 抑制劑 Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazole, Verapamil, Grapefruit juice	1.2 mg (2 tab), 1 dose; Dose to be repeated no earlier than 3 days	0.3 mg twice/day (or 0.6 mg once/day) or 0.3 mg once/day
低效 CYP3A4 抑制劑 Azithromycin	No dose reduction required; 1.2 mg, 1 dose, Followed by 0.6 mg 1 hour later	No dose reduction required; 0.6 mg twice/day or 0.6 mg once/day

**參考資料：**

1. Terkeltaub RA, Furst DE, DiGiacinto JL, et al. Novel Evidence-Based Colchicine Dose-Reduction Algorithm to Predict and Prevent Colchicine Toxicity in the Presence of Cytochrome P450 3A4/P-Glycoprotein Inhibitors. *Arthritis & Rheum* 2011;63:2226-2237
2. MICROMEDEX® Healthcare Series, 2011
3. New Guidelines for Preventing Colchicine Drug Interactions. *News, Medscape Medical* August 2011

**藥品異動****100 年 7-9 月新上線藥品**

李美利 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	100.7.12	Ropica Inj (Ropivacaine inj 1% 20ml)	南光製藥	AR410	無	外科麻醉：硬膜外阻斷麻醉以進行外科手術，包括剖腹產及區域阻斷(field block)。急性疼痛處理：持續性硬膜外輸注或間歇性之一次注射給藥，如：手術後或產後疼痛；區域阻斷及關節內注射。1至12歲兒童之急性疼痛處理，限單一注射：尾部脊椎硬膜外(Caudal)阻斷，週邊神經阻斷，以解除手術期間或手術後疼痛。
2	100.7.12	Alvesco inh 160mcg (Ciclesonide)	和聯藥業	BA630	568.0	成人、青少年及四歲以上兒童之持續性氣喘。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
3	100.7.13	Omnitrope inj 5mg ( Somatropin 5mg(15IU) /1.5ml )	台灣諾華	BS270	自費 (2600.0)	腦下垂體之生長激素分泌不足 所導致之生長干擾;Turner's syndrome 所導致之生長干 擾;PRADER-WILLI syndrome 所導致之生長干擾;慢性腎臟功 能不足所導致之生長干擾;低出 生體重兒 Small for Gestational Age(SGA)逾四歲者之生長障 礙;成人生長激素嚴重缺乏之補 充療法。
4	100.7.30	Strattera cap 25mg & 40 mg (Atomoxetine)	臺灣禮來	BA710 BA720	90.0	注意力缺損/過動症(ADHD)
5.	100.8.1	Mebendazole tab 100mg (Conquer )	永信	AV090	1.51	驅除鞭蟲、蛔蟲、蟯蟲及鉤蟲。
6	100.8.4	Normosang inj 250mg ( Heme Arginate )	科懋生技	AH430	36000.0	治療肝臟型紫質症(急性間歇性 紫質症、異位型紫質症、遺傳性 紫質症)之急性發作
7.	100.9.14	Mikelan LA Oph 2% ( Carteolol LA Oph soln 2%, 2.5ml )	臺灣大塚	BC620	241.0	青光眼、高眼壓
8.	100.9.20	Saxagliptin tab 5mg ( Onglyza )	臺灣必治 妥施貴寶	BS300	32.3	第二型糖尿病
9	100.9.24	Amarel ( Amlodipine 5mg+Benazepril 10mg )	臺灣東洋	BA760	20.6	治療高血壓，此複方藥品不適合 用於起始治療