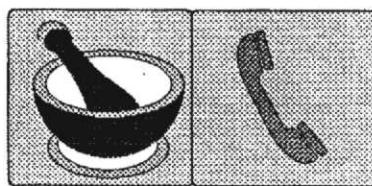


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin

發行人：雷永耀 總編輯：陳本源
 編 輯：湯念湖、劉媖媚、鄭景耀、李美利、董侑淳
 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>
 電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
 創刊日期：八十三年一月二十日



(04)23592539

第三期

新藥介紹

Advagraf

鄭景耀 藥師

前言

接受器官移植的病人在手術成功之後，緊接著即必須服用抗排斥藥以預防移植器官被排斥。為維持長期移植器官的功能，病人的服藥順從性即成為相當重要的一環。*Tacrolimus* (*Prograf*, *FK-506*) 是目前臨床上使用最多的口服抗排斥藥物，1994 年即被美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用來預防肝臟、腎臟或心臟移植後之器官排斥。為了進一步改善病人的服藥順從性，藥廠近年來研發出 *tacrolimus* 的新劑型- *Advagraf*，它是 *tacrolimus* 的緩釋劑型，一天只要服用一次，服藥時間為每天早上空腹服用。2009 年 8 月健保局核准給付用於成人肝、腎移植之第一線用藥或成人肝、腎移植於 *cyclosporine* 使用無效之第二線用藥。

藥理作用

Tacrolimus 的化學結構為大環內酯類 (macrolide)，主要作用機轉是經由與細胞內蛋白質 *FKBP12* 結合，產生 *FKBP12-tacrolimus* 複合物，它會專一且競爭性地與 *calcineurin* 結合，抑制 *calcineurin phosphatase* 活性，進而抑制 T

細胞的增生及活化，以及 T 輔助細胞依賴型 B 細胞的增生；並會抑制淋巴球素（如 *interleukins-2, -3* 及 γ -干擾素）的生成與 *interleukin-2* 受體的表現；因而產生免疫抑制作用。

藥物動力學性質

傳統的 *tacrolimus* (*Prograf*) 是屬於立即釋出劑型，一天須服用兩次；而新劑型 *advagraf* 是設計成通過胃腸道時緩慢釋出，因此一天只要服用一次；服藥後兩者的藥動學變化大部份相似（如表一）。*Tacrolimus* 口服之後，達到最高血中濃度 (C_{max}) 的時間約2小時；平均口服生體可用率約 20%-25%，食物會影響 *tacrolimus* 的吸收尤其是高脂肪性食物；與食物併用時，口服生體可用率、吸收的速率及程度都會降低；膽汁不會影響 *tacrolimus* 的吸收。

Tacrolimus 在血液中和紅血球產生高度結合，與血漿蛋白結合率也很高 (>98.8%)，大部份與血清白蛋白及 α -1 酸性醣蛋白 (α -1 acid glycoprotein) 結合。*Tacrolimus* 主要由肝臟 CYP450 3A4 酶素代謝，少部份被小腸黏膜細胞中的

CYP450 3A4 酵素代謝：代謝物主要經由膽汁排出並從糞便排除，約有2%由尿液排除。**Tacrolimus** 的廓清率低，平均半衰期約為43小時。

在第一期（phase I）的臨床試驗中發現，將 **advagraf** 膠囊打開從鼻胃管給藥或以懸液劑（suspension）方式給藥，所測出的最高血中濃度（C_{max}）都會比以整顆膠囊吞服來得高，而波谷濃度（trough levels）與生體可用率則不受影響；故建議 **advagraf** 應整顆吞服。在第二期（phase II）的臨床試驗，對於穩定的器官移植病人（包括腎臟、肝臟、及心臟）從 **prograf** 轉換成 **advagraf** 使用，比較他們的 tacrolimus 全身暴露量差異性，以曲線下面積（area under the curve, AUC）表示，發現使用 **advagraf** 病人其 AUC 在病人個體內之變異性（intrapatient variability）比較低。另外，在第一次接受腎移植病人，使用 **advagraf** 者其個體間的 AUC 變異性（interpatient variability）也比使用 **prograf** 者來得低；由此可知這些 **advagraf** 的藥動學特性是有助於維持穩定的藥效。

從第三期（phase III）的臨床試驗中發現，穩定狀態的病人從 **prograf** 轉換成 **advagraf** 使用後，服用 **advagraf** 者其 AUC 比服用 **prograf** 者大約低 10%；故在轉換藥物前及換藥後兩週內應監測波谷濃度，必要時須調整劑量。另外，不論是服用 **prograf** 或 **advagraf**，兩者之 AUC₀₋₂₄ 與波谷濃度之相關性都很高，分別是 $r = 0.86-0.92$ 與 $r = 0.80-0.94$ ；這表示 **prograf** 與 **advagraf** 可以利用相同的藥物治療監測方式。

劑量與用法

Advagraf 的口服劑量如表二，建議在每天早上一次空腹服用或者至少在飯前 1 小時或飯後 2-3 小時服用，以達到最大吸收。如果早上忘記服藥，應盡快在當天補服；第二天早上不可服用雙倍劑量。若要從 **Prograf** 轉換成 **advagraf** 使用，可根據每日總劑量 1:1 (mg:mg) 的方式轉換，只有少部份病人在轉換初期（兩個月內）需進行劑量調整。

有嚴重肝功能不全的患者可能需要減

低劑量，使血中谷濃度值維持在建議目標範圍內。**Tacrolimus** 的藥動學不受腎功能的影響，因此無須調整劑量。然而由於 **tacrolimus** 可能有腎毒性，所以建議應仔細監測腎功能，包括血清肌酸酐（creatinine）濃度，計算肌酸酐廓清率及監測排尿量。

血中濃度監測

由於 **tacrolimus** 是屬於療效範圍狹窄的藥物，使用期間必須監測全血中 **tacrolimus** 的濃度：一般是測給藥前的濃度亦即波谷濃度（trough level）。另外，因 **tacrolimus** 的 AUC 與波谷濃度有很好的相關性 ($r=0.8-0.9$)；因此會依據波谷濃度來調整使用劑量。移植後初期 **tacrolimus** 的濃度在肝臟移植患者通常維持在 5-20 ng/ml，在腎臟和心臟移植患者則為 10-20 ng/ml。之後維持治療期間，接受肝臟、腎臟、或心臟移植者的血中濃度通常保持在 5-15 ng/ml 的範圍內。

副作用

根據 **advagraf** 的藥物彷單上記載，最常見的不良反應 (> 10%) 包括震顫（tremor）、頭痛、腹瀉、噁心、腎毒性、高血糖、高血鉀、高血壓、及失眠等；大部份的不良反應通常在劑量降低後都會有改善。另外，如同其他免疫抑制劑，**advagraf** 也可能增加病人發生感染與惡性腫瘤的風險。

藥物交互作用

由於 **tacrolimus** 會被肝細胞及腸壁細胞內的 CYP3A4 酵素代謝後排出，因此只要會影響此酵素活性的藥物，即可能影響 **tacrolimus** 的代謝，而導致血中濃度改變。

會增加 **tacrolimus** 血中濃度的藥物例如：抗黴菌劑（fluconazole、ketoconazole、itraconazole 及 voriconazole），Macrolides 抗生素（erythromycin、clarithromycin）、鈣離子通道阻斷劑（diltiazem、nifedipine、verapamil）、蛋白酶抑制劑（protease inhibitor, 如 ritonavir）；以及 bromocriptine、cimetidine、danazole、omeprazole 等。食物則有葡萄柚汁會增加 **tacrolimus** 血中濃度。

會降低 tacrolimus 血中濃度的藥物例如：rifampin、rifabutin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital；以及草藥聖約翰草（St John's wort）

併用其他可能會增加腎毒性或神經毒性的藥物：例如氨基糖苷類（aminoglycosides）、gyrase抑制劑、vancomycin、cotrimoxazole、NSAIDs、ganciclovir或acyclovir，及Amphotericin B等。

注意事項

- 在移植手術後初期應密切監測下列項目：血壓、心電圖、神經與視力狀況、空腹血糖濃度、電解質濃度（尤其是血鉀）、肝功能、腎功能、血液學參數、凝血值、及血漿蛋白定。
- 在腹瀉期間 advagraf 血中濃度可能會顯著降低，因此應額外監測 tacrolimus 血中濃度。
- 避免 cyclosporine 和 tacrolimus 同時併用；因兩者同屬 calcineurin inhibitor，且具腎毒性。
- Tacrolimus 可能增加皮膚惡性變化的風險，因此病患應做好防曬措施，以減少暴露於陽光或紫外線之下。
- 人體試驗顯示 tacrolimus 能通過胎盤及分泌到乳汁中。
- Tacrolimus 可能引起視覺與神經性的干擾作用；喝酒會使這種干擾作用加強。
- Advagraf 膠囊含有乳糖，對於有半乳糖不耐症、缺乏 Lapp 乳糖酶或有葡萄糖、

半乳糖吸收障礙等少見遺傳疾病的患者要特別小心。

- 目前美國食品藥物管理局（FDA）及歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMEA）尚未核准 Advagraf 使用於小兒器官移植病人。

結論

Tacrolimus 是屬於 calcineurin inhibitor 的免疫抑制劑，臨床上用來預防移植器官之排斥。而 Advagraf 是 tacrolimus 的緩釋劑型，從臨床試驗結果得知兩者在藥物動力學、療效與安全性上都極為相似；因此可以使用相同的藥物治療監測方式。Advagraf 的主要優點是可以一天服藥一次，對於提高病人的服藥配合度及維持穩定的免疫抑制效果應有幫助。

參考資料

- Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al, Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 83:1648, 2007
- Cross SA, Perry CM. Tacrolimus once-daily formulation: in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007; 67(13):1931-43.

表一、Prograf 與 Advagraf 藥物動力學之比較

	Prograf (一天服用兩次)	Advagraf (一天服用一次)
吸收	C_{max} 較空腹使用減少 23%	C_{max} 較空腹使用減少 25%
• 併用高脂肪食物	t_{max} 較空腹使用延長為 5 倍	t_{max} 較空腹使用增加 2~3 小時
服藥時間之影響 (單劑量研究)	-	夜間服藥之 AUC 較早上減少 ~35%
腹瀉對藥物吸收之影響 (P-glycoprotein 效應)	吸收增加	吸收降低
AUC_{0-24}	-	由 FK 轉換至 ADV 時約下降 10%
使用 1 st 天之平均 AUC_{0-24} 腎移植 (de novo) (0.2 mg/kg/day)	320 ng · h/mL	260 ng · h/mL

肝移植 (<i>de novo</i>) (0.1~0.15mg/kg/day)	260 ng · h/mL	150 ng · h/mL
分佈	與血中蛋白質結合率 99%， 在全血中的濃度高於血漿	與血中蛋白質結合率 99%， 在全血中的濃度高於血漿
藥物通過胎盤及進入母乳	均可	均可
代謝	肝臟及小腸 CYP450-3A4 小腸壁 P-glycoprotein	肝臟及小腸 CYP450-3A4 小腸壁 P-glycoprotein
排除	糞便(~93%)：尿液 (原型 <2%)	糞便>95%：尿液 (原型<2%)
排除半衰期 $t_{1/2}$ (移植患者)	2.1-36 小時	43 小時

表二 Advagraf 預防移植器官排斥之建議起始劑量

	建議起始劑量	用法
腎臟	0.20-0.30 毫克/公斤/天	每天早上空腹服用一次。 應該在移植手術完成後 24 小時內開始給藥
肝臟	0.10-0.20 毫克/公斤/天	每天早上空腹服用一次。 應該在移植手術完成後約 12-18 小時開始給藥

用藥安全

手術前後抗凝血劑如何合理使用

李美利 藥師

前言

長期使用抗凝血劑病人，於手術前有必要暫時停用以免手術時發生出血危險，因此在發生栓塞與出血之間如何達到沒有危險性的雙效，是一值得慎思的課題。首要考慮因素有：長期使用抗凝血劑的適應症為何？如果是預防次發性栓塞，最近發生的部位為何？有無其他的病情或藥物於停藥時會增加栓塞機率。

依病人病情不同，分手術前與手術後處置。手術前橋段治療(*perioperative bridging therapy*)使用的非分裂型肝素(*unfractionated heparin* : UFH)或低劑量肝素(*LMWH*)，必需是治療劑量而非預防性劑量。因非分裂型肝素半衰期短，所以術前 4

~6 小時停用是安全的，近來因低劑量肝素可用於大部分腎功能正常病人不需監測凝血時間，有取代非分裂型肝素之趨勢，但因半衰期較長(4~6 小時)建議必需於術前 12 小時停用。在停用 warfarin 約 29 小時後凝血時間國際標準化比值(International Normalized Ratio : INR)會下降，因此橋段治療應在使用 warfarin 最後一個劑量後 60 小時開始啓用；相當於最後一個劑量後的第三天。此時最常使用非分裂型肝素注射給藥，因為半衰期較短(1 小時)，而且有拮抗劑 protamine 可用，作用較容易反轉調控。至於低劑量肝素因不需要住院施打，可用於門診病人，*enoxaparin* 的建議劑量為每次每公斤體重 1 mg，於術前三天每天

二次皮下注射，最後一個劑量最好於術前 12 小時給予。需注意的是低劑量肝素即使在治療劑量下，對於心房顫動 (atrial fibrillation) 引起的缺血性中風 (ischemic stroke) 並無療效，因此橋段治療不適用於此類病人。

依據美國腸胃道內視鏡協會建議，並非所有的手術都必需停用抗凝血劑。拔牙時只要局部止血即可、上腸胃道內視鏡檢查、大腸鏡檢查、彎曲性乙狀結腸鏡檢查或同時取切片檢查、膽道支架植入等皆可於 $\text{INR} > 2.5$ 以上時操作。一般建議可以維持抗凝血劑治療的外科處置，當以手術於口腔、皮膚會比經內視鏡於深部器官進行切片，安全性相對好很多。

如果是進行侵入性或高出血性治療，屬於 vit K 拮抗之抗凝血劑（例如 warfarin）必需於術前 4-5 天前暫停，同時建議術前一天檢測 INR，如果值為 1.6~1.7 請給予 vit K 1mg；值為 ≥ 1.8 則給予 vit K 2mg。術後抗凝血劑，因為使用 warfarin 後 INR 會遲至 12~24 小時才開始上升，所以建議術後，儘快開始使用並預防性投與低劑量肝素一半的橋段治療劑量，重新建立抗凝血劑的 INR 目標值。

至於使用 aspirin 的病人，原則上若用來預防次發性中風可以繼續服用；如果是初次預防則可以考慮暫停。使用 clopidogrel 的病人，需要配合支架裝置時間，如果手術或其他處置可以等 6 個月後

再做最好，如果緊急情況不能等，最好也已使用 3 個月並會診心臟科醫師視病情決定，因停藥後支架發生血栓機率很高。為了避免因長期使用抗凝血劑，而增加其他醫療處置危險性，同時減少因暫停抗凝血劑增加栓塞發生率，warfarin 的停用與續用時間點必須與手術時間密切配合，原則上 warfarin 被停用時段愈短愈好(通常介於 4 ~5 天間)，橋段治療儘量避免於大手術前二天才開始執行。

建議有常規使用抗凝血劑病人，藥物不可隨意停用，請與開立抗凝血劑處方醫師討論，權衡利弊得失，以確保病人執行醫療處置之安全性。

參考資料

1. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1060-1070
2. Kwok A, Faigel DO. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3085-3097
3. Perioperative Management of Oral Anticoagulation, *Cardiol Clin* 26 (2008) 299-309

專題報導

認識吸入型類固醇藥物的傳遞裝置

董侑淳 藥師

前言

由於吸入型類固醇的作用部位在支氣管，所以必需藉由特殊的裝置將藥物傳遞

到肺部，目前現有的傳遞方式有定量噴霧吸入器(MDIs)，乾粉吸入器(DPIs) 及噴霧器(nebulizers)三種。

根據文獻報告，若病人具備正確的操作技巧，即使使用不同的吸入劑型也能達到相似的肺部沉積率，因此病人操作吸入器的能力就顯得格外重要，故 2007 年美國國家氣喘教育暨預防計畫(NAEPP)建議依病人年齡選用合適的吸入劑型及輔助器具(表一)。

定量噴霧吸入器接面罩及噴霧器之優點為可用於任何年齡層之病人，且自然呼吸即可使用；尤其使用噴霧器更可以長時間持續治療，對於較虛弱的重症患者效果較佳，但缺點是須搭配機器、只能在醫院或居家使用。

定量噴霧吸入器及乾粉吸入器之優點為體積小方便攜帶，缺點是需要適當的吸氣流速及使用技巧，且藥物容易沉積在口咽部而增加局部副作用。雖然以往部分文獻顯

示乾粉吸入器的肺部沉積率略優於定量噴霧吸入器，但自 1989 年蒙特婁協定書限制氟氯化碳(chlorofluorocarbon, CFC)的使用後，從 2005 年之後定量噴霧吸入器逐漸都改用氫氟烷烴(hydrofluoroalkane, HFA)做為推進劑，故以往以氟氯化碳-定量噴霧吸入器所做之研究文獻已不具臨床價值，而新的氫氟烷烴-定量噴霧吸入器由於產生的粒子較小，因此無須高的吸氣流速就有較高的肺部沉積率。

在吸入型類固醇使用量日增的情況下，藥師更需指導病人正確的使用技巧包括手口協調及憋氣等，以確保病人能獲得適當的治療。本院吸入劑型傳遞裝置及個別特點之比較如表二。

表一、2007 年美國國家氣喘教育暨預防計畫(NAEPP)對吸入劑型之選擇建議

吸入劑型種類	建議使用族群
定量噴霧吸入器(MDIs)	≥ 5 歲
定量噴霧吸入器接輔助器 (spacer or valved holding chamber)	≥ 4 歲
定量噴霧吸入器接面罩 (chamber with face mask)	< 4 歲
乾粉吸入器(DPIs)	≥ 4 歲
噴霧器(Nebulizers)	無法使用 MDI 接面罩的病人

表二：本院吸入劑傳遞裝置之比較

吸入劑種類	CFC-MDIs	HFA-MDIs	DPIs
院內藥物品項	Combivent	Flixotide, Seretide, Ventolin	Pulmicort, Seretide, Symbicort
接近用盡時輸出的劑量	會改變	維持恆定	維持恆定
環境的影響	受氣溫影響	維持恆定(> -20°C 時)	受濕度影響
噴霧的力量	高衝擊力	低衝擊力	不具衝擊力
噴霧的溫度	較冷	常溫	常溫
初始化(priming)	須充分搖晃 短時間未使用時需空噴	須充分搖晃 長時間未使用才需空噴	無須初始化

粒子大小	較大	最小	小
吸氣流速需求	低	最低	較高
憋氣	較不重要	需憋氣	需憋氣
肺部沉積率	低 MDIs: 10-15% MDIs 接輔助器: 15-25%	高: 30-60%	中 Diskhaler: 10-15% Turbuhaler: 20-30%
操作技巧	需手口協調	需手口協調	較簡單
環保方面	會破壞臭氧層	環保	環保

參考文獻

- Cerasoli F Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. Chest. 2006 Jul; 130(1 Suppl): 54S-64S.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest. 2005; 127(1): 335–371.

藥品異動

99 年 4-6 月新上線藥品

鄭景耀 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	99.04.07	Hauman serum protein inj 50ml (Biseko)	禾利行	AB830	1,800.0	低蛋白血症、休克、燒傷
2	99.04.07	Glycopyrrolate inj 0.2 mg/1ml (Glycopyrodyn)	聯亞	AG520	13.2	手術前或手術中用以減少唾液、支氣管、咽囊分泌物，和胃分泌之游離酸；麻醉或插管治療時用以阻斷心臟迷走神經反射作用、消化性潰瘍之輔助治療
3	99.04.07	Ibuprofen inj 10 mg/2ml (Pedeia)	賽諾菲安萬特	AI560	自費 (7000.0)	治療小於 34 週早產兒之開放性動脈導管
4	99.04.07	Glimepiride/Glucophage 2/500 mg (Amaryl M tab 2/500)	賽諾菲安萬特	BA650	7.8	治療以 glimepiride 或 metformin 單一藥物療法仍無法達到適當的血糖控制之第二型糖尿病患者，作為飲食和運動之外的輔助。不適合作第一線治療。

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
5	99.04.07	Minoxidil foaming soln 5% (Folux foaming soln)	科華	BM360	自費 (1660.0)	雄激素性禿髮
6	99.04.07	Tacrolimus 1mg PR cap (Advagraf 1mg PR cap)	安斯泰來	BT460	114.0	成人肝、腎移植之第一線用藥或成人肝、腎移植 Cyclosporin 無效之第二線用藥
7	99.04.07	Tacrolimus 5mg PR cap (Advagraf 5mg PR cap)	安斯泰來	BT470	494.0	成人肝、腎移植之第一線用藥或成人肝、腎移植 Cyclosporin 無效之第二線用藥
8	99.04.28	Pertussis diphtheria tetanus 20 mcg/dose (Adacel)	賽諾菲 安萬特	BA660	自費 (1800.0)	適用於 4-64 歲間之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風、百日咳。
9	99.04.28	Metronidazole vag. gel 25 gm (Sutrol)	寶齡富錦	BM330	175.0	治療細菌陰道炎如 Haemophilus vaginitis, Gardnerella vaginitis, Nonspecific vaginitis, Corynebacterium vaginitis 或 anaerobic vaginosis。
10	99.04.28	Plasma protein 5% inj. 250 mL (Plasmanate)	天行	BP420	1,600	急救輸血
11	99.05.12	Activated protein C inj 5mg (Xigris)	臺灣禮來	BD310	10,184.0	成人重度敗血症伴隨急性器官功能異常且病患為高死亡危險族群(定義如 APACHE II)。
12	99.05.19	Paliperidone tab 6mg (Invega)	嬌生	BP310	162.0	精神分裂症
13	99.05.26	Hydroxyethyl starch 6% 500ml (Voluven)	費森尤斯卡比	BT490	327.0	治療及預防血容積減少 (Hypovolaemia)，急性正常容積血液稀釋法(Acute normovolaemic haemodilution technique)
14	99.06.23	Dexmedetomidine inj 200 mcg (Precedex)	赫士睿	BD260	1,101.0	接受插管及人工呼吸照護病人之鎮靜作用，且使用時間不得超過二十四小時。
15	99.06.23	Triptorelin P.R. inj 11.25mg (Diphereline)	益普生	BT480	13,646.0	攝護腺癌以及子宮內膜異位症之輔助療法