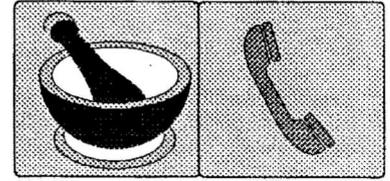


# 台中榮總藥訊

## VGHTC Drug Bulletin



(04)23592539

第二期

發行人：雷永耀 總編輯：陳本源  
編輯：湯念湖、洪娟瑜、董侑淳、劉嫻媚

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](mailto:phar@vghtc.gov.tw)

創刊日期：八十三年一月二十日

### 新藥介紹

## Zoledronic Acid

洪娟瑜 藥師

### 前言

骨質疏鬆症(Osteoporosis)是一種無聲無息的疾病，通常直到因為輕微的撞擊或是不明原因產生了骨折才被發現。骨質疏鬆症可能造成的後果包括體型的改變(駝背)、不良於行、疼痛，甚至增加死亡的風險。根據世界衛生組織(WHO)對於成年人骨質疏鬆症的定義，它是『一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高』。而骨折好發的部位通常是在髖關節與脊椎部位；髖關節的骨折常導致病患必須住院及開刀治療，因而使得病患無法行走，延長或造成永久性行動不便，甚至引起死亡。脊椎的骨折則可能導致身高變矮、嚴重背痛、畸形及長期的衰弱。女性由於停經後女性

荷爾蒙大量流失，導致在停經後 5 至 7 年內骨質大量流失(約 20%)。據統計女性發生骨質疏鬆症的風險較男性高出 4 倍之多。因此骨質疏鬆症是一個值得大家重視的疾病。

雙磷酸鹽類藥物由於會抑制蝕骨細胞對骨質的再吸收作用(resorption)，因此被用來治療骨質疏鬆症，也是目前最常被選用的藥物。Zoledronic acid (Aclasta，骨力強)是屬於第三代的雙磷酸鹽類藥物，98 年 6 月起健保給付可用於治療變形性骨炎(Paget's disease)及停經後婦女因骨質疏鬆症(骨密度 T 值低於平均值 -2.5 標準差)引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折。

### 作用機轉與臨床使用

Zoledronic acid 為一含氮的雙磷酸鹽

類藥物，支鏈結構中含有兩個氮原子，與骨骼內的氫氧基磷灰石(hydroxyapatite)有很強的結合力；而氫氧基磷灰石主要存在於骨骼中更新率高之處（high bone turnover area）。與氫氧基磷灰石結和的 zoledronic acid 在骨質的再吸收過程中會被釋出，進入蝕骨細胞後，與 FPP 合成酶（farnesyl pyrophosphate synthase）結合，抑制其活性，因而使蝕骨細胞的活性降低，減少骨質流失。根據大型醫學研究報告發現 Aclasta 可降低停經後婦女髖關節、脊椎與非脊椎骨折發生之風險，並增加其骨質密度。另外 Aclasta 也可降低血清中的鈣與磷，並增加兩者的排出，使血清鹼性磷酸酶（serum alkaline phosphatase）高於正常值兩倍以上的病患其濃度得以回復正常，因此可治療有症狀或有併發症危險的變形性骨炎(Paget's disease)。

### 藥物動力學性質

Aclasta 經靜脈注射給藥後可快速分佈到骨頭，特別是具有高度新陳代謝之處；之後再緩慢釋出回到血液循環。它與體內的血漿蛋白質結合率約 28-53%，不經肝臟代謝，約有 23-55%以原型由腎臟排除；最終半衰期約 146 小時，在腎功能嚴重受損的病人 Aclasta 的腎臟清除率更慢。

### 劑量與用法

Aclasta 為注射劑型，每瓶 100 ml 含有 zoledronic acid 5 mg (劑量比 Zometa 多 1mg)。建議劑量為每年給藥一次，以靜脈注射方式給藥，輸注時間至少 15~30 分鐘以上，不得少於 15 分鐘。Aclasta 不建議用於肌酸酐清除率低於 35 毫升/分鐘 (mL/min) 的病人，肌酸酐清除率大於 35 毫升/分鐘時不需做劑量調整。

為防止低血鈣發生，建議停經後婦女每

日平均需攝取 1200 毫克元素鈣與 800-1000 國際單位維生素 D；變形性骨炎病人則每日須給予 1500 毫克元素鈣，分次服用，（每日兩次每次 750 毫克或每日三次每次 500 毫克）與 800 國際單位維生素 D，特別是在治療的最初十天內。

### 注意事項

- 1). 每次投予 Aclasta 前，都應監測血中肌酸酐 (SCr) 及血鈣值；若病人的肌酸酐清除率低於 35 毫升/分鐘及血鈣值低於正常值時則不可以注射。
- 2). 給藥前病患宜事先給予適當的水分補充，尤其是接受利尿劑治療的病人，在使用 Aclasta 之前，須補充水分（至少兩杯水），以免產生腎功能不全現象。
- 3). Aclasta 注射液不可以與含鈣或其他含有兩價陽離子的注射溶液相混合，須以單獨的輸注管注射給藥。
- 4). 於副甲狀腺低下、甲狀腺、副甲狀腺切除、小腸切除患者使用後可能會產生低血鈣、低血鎂、低血磷症狀，故此類病患須監測體內電解質。
- 5). 因有文獻報告雙磷酸鹽類藥物可能造成顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw; ONJ)，但大部分為拔牙或併有牙科手術後之癌症病患。因此對於具有危險因子（如癌症、使用化學療法、放射線療法、服用皮質類固醇）及其它併發狀況（如貧血、凝血病變、口腔衛生不良、感染及既存的口腔疾病）的病患，建議在使用之前宜先做口腔檢查，並在治療期間避免侵入性的齒部治療，以避免因牙科手術而延長復原時間。
- 6). Aclasta 的懷孕等級為 D 級，懷孕期間不應使用；排泄於乳汁的情形未知，且因與骨頭的結合時間很長，對哺乳的母親及兒童其安全性尚未建立，故不建議使用。

7).Aclasta 注射後最常見的副作用是出現發燒、類流感症狀、肌肉痛、關節痛等症狀；通常發生於注射後的 3 天內；一般約 3 至 4 天後會緩解，但也可能長達 14 天。可於注射前後給予 acetaminophen 並持續給藥 72 小時以降低此副作用。其它副作用包括：高血壓 (5-13%)、骨頭痛(3-9%)、頭痛(4-20%)、畏寒 (2-18%)、疲倦 (2-18%)、低血鈣 (3%；變形性骨炎病人 21%)、噁心 (5-18%)、背痛(4-18%)等。

### 結論

根據研究指出服藥的方便性是什麼慢性有效治療的重要因素之一，特別是骨質疏鬆症需要長期治療，因此服藥次數越少越能增加患者對於治療的接受度，進而增強治療的有效性。目前本院用於治療骨

質疏鬆症的雙磷酸鹽類藥物有 Fosamax plus (Alendronate 70mg + cholecalcitriol 2800 IU) 口服錠劑，一週服用一次；及 Ibandronate 注射劑型，每三個月靜脈注射一次；而 Aclasta 一年只需注射一次，因此對於服藥順從性不佳的骨質疏鬆症病人提供了一個較好的選擇。

### 參考文獻

1. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of osteoporosis. Deeks ED, Perry CM. *Drugs Aging*. 2008;25(11):963-86
2. MICROMEDEX® Healthcare Series UpToDate online18: Zoledronic acid
3. Drug information。

## 專題報導

# 認識吸入型類固醇藥物 (Inhaled Corticosteroids, ICS)

董侑淳 藥師

### 前言

西元1950年代藥物學家研發出第一支短效乙型致效劑(beta-agonist)定量噴霧吸入劑，1960年代發展出第一支乾粉吸入劑 cromoglycate sodium，但直到1970年代第

一支吸入型類固醇 beclomethasone 的出現，才整個改寫了氣喘治療的方針；因它可以在局部發揮藥效而減少口服類固醇造成的副作用，從此氣喘病人終於可以接受長期的藥物治療讓氣喘獲得控制。

至今吸入型類固醇已成為氣喘治療的首選用藥，幾乎所有的病人都被建議使用它來治療各種階段的氣喘。但吸入型類固醇雖然安全，並非完全沒有副作用；雖然有效，但有5-10%的病人對其反應不佳，因此我們將針對其副作用、藥物動力學、及藥效學等方面探討各種吸入型類固醇之差異性。

## 主要副作用

### 1. 對口咽部之影響

與口服劑型相比，吸入型類固醇大幅減少全身性副作用的發生率及嚴重程度，但可能增加局部的副作用，尤其是在口咽部方面；最常見念珠菌感染及聲音沙啞(dysphonia)，而產生的機轉可能包括免疫及非免疫相關的反應。

免疫相關方面：投與吸入型類固醇後可能多達 90%的藥物會沉積在口腔及咽喉而未到達肺部，這些類固醇所產生的局部免疫抑制作用，可能導致口腔念珠菌的感染，尤其是老年人、同時併用口服類固醇、或長時間使用大劑量吸入型類固醇的病人更容易發生，因此需教育病人使用輔助器(spacer or holding chamber)及用藥後漱口來預防。

非免疫相關方面：吸入型類固醇引起的聲音沙啞，目前認為與類固醇導致控制聲帶的肌肉產生病變有關。使用定量噴霧吸入劑(MDIs)的病人約有 50%會發生此副作用，但使用輔助器可減少發生率；一項研究顯示由定量噴霧吸入劑轉換成乾粉吸入劑(DPIs)也可減少聲音沙啞的副作用，因為在使用乾粉吸入劑時聲帶會打開而減少類固醇的沉積。

### 2. 對下視丘-腦下垂體-腎上腺系統的抑制

長時間且高劑量使用類固醇會抑制下視丘-腦下垂體-腎上腺系統(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)，而減少內生性糖皮質固醇(endogenous glucocorticoids)的產生，若突然停用可能造成腎上腺功能不足及腎上腺危象(adrenal crisis)。雖然吸入型類固醇抑制 HPA axis 的程度輕微，但文獻顯示即使一天使用一次仍然會對 HPA axis 產生抑制作用，包括導致夜間皮質醇(cortisol)的分泌下降或是血清中皮質醇的曲線下面積(AUC)減少，而且對於促腎上腺皮質激素(ACTH)的刺激反應變低，尤其在兒童方面已確知會造成生長速度減緩及增加腎上腺危象的發生率，因此目前的臨床指引對於所有的吸入型類固醇劑量均做出明確的定義(如表一)，以免使用過量導致腎上腺危象。

理論上若需長時間使用高劑量的吸入型類固醇，應該選擇全身性吸收低、代謝快、抗發炎作用較強之藥物，以減少全身性副作用的產生。

## 藥物動力學性質

### 1. 生體可用率

吸入型類固醇的生體可用率與副作用之發生呈正相關，而吸入型類固醇的全身性吸收主要透過兩種途徑：一是藥物粒子沉積在肺部後吸收至血液循環；二是藥物沉積在口咽部，吞嚥後經由胃腸道吸收並通過肝臟首渡代謝(first-pass metabolism)後進入血液循環。

肺部生體可用率主要取決於藥物到達肺部的量，與藥物傳遞系統、類固醇的物理性質(例如粒子大小、在推進劑中之溶解度)及病患的使用技巧有關。未到達肺部的

藥物大多沉積在口咽部被吞嚥後經胃腸道吸收，而口服生體可用率主要取決於藥物是否經過首渡代謝及其代謝產物是否具有活性。肺部生體可用率與口服生體可用率的總合即為絕對生體可用率，通常小於100%；與其他吸入型類固醇比較，**fluticasone** 的絕對生體可用率較低，表示它從腸胃道的吸收較少並且經過肝臟首渡代謝(見表二)。

教育病人正確使用吸入劑及使用後漱口，有助於增加吸入型類固醇在肺部的沉積，並減少藥物於胃腸道的吸收；另外選用首渡代謝率高的藥品，也可減少全身的暴露量。

## 2.肺部滯留時間

因吸入型類固醇的作用部位是在肺部，通常希望藥物在進入血液循環之前能在肺部停留較長的時間。肺部滯留時間是指類固醇從肺部吸收至血液的平均時間；若藥物能在肺部停留較久，則可以增加發炎細胞暴露在類固醇的時間而產生較好的治療效果。

影響肺部滯留時間的因素之一是類固醇粒子的溶離速率，溶解慢的粒子會產生較低的藥物濃度而減緩藥物進入血流。另外，類固醇與脂肪酸酯化後親脂性會大幅提高，並與細胞膜結合在一起而停留在肺部組織；與細胞膜結合的酯類須被酵素水解成類固醇才具有活性，因此藥物若以酯類貯存在肺部組織，則能提供穩定的活性藥物濃度。**Budesonide**和**desisobutyryl-ciclesonide** (**ciclesonide**的活性代謝物) 碳21上的羥基均可與脂肪酸形成酯類而延長在肺部之滯留時間。

## 3.人體內分佈

藥物的親脂性決定其穿透細胞膜的能

力，親脂性高的類固醇較易進入細胞內與糖皮質固醇受體(**receptors**)結合而產生藥理作用，但親脂性增加同時會提升藥物的療效及伴隨而來的不良反應。

當吸入型類固醇進入血液循環後，親脂性高的藥物較易進入並滯留在組織當中，反之與血漿蛋白結合度高的藥物則會被侷限在血液中而減少在組織的蓄積；另外類固醇與血漿蛋白結合會使血液中的游離態(**free form**)減少，可以避免活化肺部以外的受體而降低全身性副作用。類固醇中以**ciclesonide**與**mometasone**的血漿蛋白結合度最高，其次是**fluticasone**,**budesonide**及**beclomethasone**。

## 4.代謝及排除

藥物一旦進入血液循環，它從體內被清除的速度越快，相對地產生的全身性副作用則越少。一般而言類固醇主要由肝臟代謝，其清除率約相當或略小於肝臟的血流速率(90L/hr)；但如果藥物可以在肝臟之外的組織被代謝，則可以進一步增加藥物的清除率(見表二)。

另一個影響全身清除率的因素為蛋白質結合率，當類固醇與血漿蛋白(主要為白蛋白)結合，可以將藥物侷限在血液循環中帶往肝臟代謝；且不同於一般藥物、類固醇並不會因為與血漿蛋白結合而減少在肝臟的代謝。

## 作用強度

類固醇的作用強度是指在特定的濃度下與細胞內糖皮質固醇受體結合並活化受體的能力，與受體結合的結果也同時決定了療效及不良反應，因此一般情況下並不會特別選用強度較高的類固醇。但在治療頑固型氣喘時，多數類固醇在高劑量下會

有天花板效應(ceiling effect)，因此一般類固醇超過建議劑量時即無法提供更好的治療效果；而強度較高的新型類固醇例如 fluticasone 及 ciclesonide 則需更高的劑量才會產生此效應，因此即使劑量增加超過建議劑量仍能有效減少氣喘惡化及降低對口服類固醇的依賴。(類固醇與受體的結合能力見表二)

### 結論

目前吸入型類固醇仍然是治療持續性氣喘的首選用藥，由於它是在肺部發揮藥效因而大幅減少全身性副作用。使用吸入型類固醇最常見的局部副作用是念珠菌的感染及聲音沙啞；可藉由教育病人正確使用吸入劑及使用後漱口來預防。另外，長時間大劑量的使用吸入型類固醇仍有可能造成全身性的不良反應，因此在不同年齡層應使用適當的建議劑量；尤其對嬰兒、兒童及老年人需特別注意。

表一：2007 年全球氣喘創議組織(GINA)對於各種吸入型類固醇之每日建議劑量

劑量	低劑量(mcg)		中劑量(mcg)		高劑量(mcg)	
	成人	兒童	成人	兒童	成人	兒童
Beclomethasone	200-500	100-200	> 500-1000	> 200-400	> 1000-2000	> 400
Budesonide	200-400	100-200	> 400-800	> 200-400	> 800-1600	> 400
Ciclesonide	80-160	80-160	> 160-320	> 160-320	> 320-1280	> 320
Fluticasone	100-250	100-200	> 250-500	> 200-500	> 500-1000	> 500
Mometasone	200-400	100-200	> 400-800	> 200-400	> 800-1200	> 400

### 參考文獻：

1. Kennedy WA, Laurier C, Gautrin D et al. Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *Journal of Clinical Epidemiology* 2000; 53: 696-701.
2. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 518-526.
3. Hubner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunology and allergy clinics of North America* 2005; 25: 469-488.
4. Cerasoli F Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest* 2006 Jul; 130(1 Suppl): 54S-64S.

表二：吸入型類固醇之藥物動力學比較

藥名	Beclomethasone	Budesonide	Ciclesonide	Fluticasone	Mometasone
特性					
肺部沉積率	HFA-MDI <sup>1</sup> : 51%	DPI <sup>1</sup> : 25~35%	HFA-MDI: 52%	DPI: 12% HFA-MDI: 16%	NA <sup>1</sup>
絕對生體 可用率	BDP <sup>2</sup> : <1% BMP <sup>2</sup> : 62% (47-82%)	Turbuhaler: 38% Symbicort: 49%	CIC <sup>3</sup> : <1% des-CIC <sup>3</sup> : 50%	Accuhaler: 7.8% Evohaler: 10.9% Seretide Accuhaler: 5.5% Seretide Evohaler: 5.3%	11% (multiple dose)
親脂性	BDP: 中 BMP: 高	低	極高	高	NA
分佈體積	BDP: 20 L BMP: 424 L	183L	CIC: 207 L des-CIC: 897 L	318 L	152 L
蛋白質 結合率	87%	88%	99%	91%	98%
代謝 1	在肺部水解成活 性代謝物 BMP	經肝部分(90%)首 渡代謝(CYP3A4)	在肺部水解成活性 代謝物 des-CIC	經肝完全首渡代謝 (CYP3A4, 水解)	經肝完全首渡 代謝(CYP3A4)
代謝 2	BMP 可在肝外代 謝及經肝完全首 渡代謝(CYP3A4)	無活性代謝物	des-CIC 可在肝外代 謝及經肝完全首渡 代謝(主要 CYP3A4, 次要 CYP2A6)	無活性代謝物	無活性代謝物
全身清除率	BDP: 15 L/hr BMP: 120 L/hr	84 L/hr	CIC: 152 L/hr desCIC: 228 L/hr	69 L/hr	53.5 L/hr
排除半衰期	BDP: 0.5 hr BMP: 3 hr	2-3.6 hr	CIC: 0.7 hr desCIC: 3.5 hr	~14 hr	5.8 hr
與受體結 合能力 <sup>4</sup>	BDP: 53 BMP: 1345	935	CIC: 12 des-CIC: 1200	1800	2200

附註：1. HFA: hydrofluoroalkane; MDI: metered-dose inhaler; DPI: dry poeder inhaler; NA: No data available

2. BDP: beclomethasone dipropionate, BMP: beclomethasone 17-monopropionate

3. CIC: ciclesonide, des-CIC: desisobutyryl-ciclesonide

4. 與受體結合能力 (dexamethasone = 100)


**藥品異動**

## 99年1-3月新上線藥品

洪娟瑜 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	99.01.01	ACTEIN Tab 600mg (Acetylcysteine tab)	健喬	BA580	8.7	減少呼吸道粘膜分泌的粘稠性、蓄意或偶發之ACETAMINOPHEN 中毒之解毒劑。
2	99.01.27	Cymbalta cap 30mg (Duloxetine)	禮來	BD250	31.8	重鬱症。
3	98.07.11	Acetamol inj 1g (Propacetamol HCl, +sodium.citrate)	生達	BM310	自費 (100.0)	在無法使用口服投藥方式時,用於疼痛或發燒之症狀治療。
4	99.02.04	Albumin 20% 50ml ( Human albumin )	CSL Behring GmbH	DN160	1212.0	低蛋白血症、休克、燒傷。
5	99.02.25	Aclasta inj 5mgMG ( Zolendronic acid )	諾華	AZ150	12703.0	治療骨佩吉特氏病(Paget's disease of bone) 治療停經後婦女的骨質疏鬆症,以降低發生髖關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率,並增加骨密度。
6	99.03.01	Flumarin inj 1g ( Flomoxef sodium )	塩野義	AF830	442.0	對本劑有感受性之下列病原菌所引起之嚴重感染:葡萄球菌屬、鏈球菌屬(腸球菌除外)、肺炎球菌、peptostreptococcus 屬、Branhamella catarrhalis、淋菌、大腸菌、Klebsiella 屬、Proteus 屬、Influenzae 菌、Bacteroides 屬。
7	99.03.01	Daivobet oint 30g (Calcipotriol 50 mcg +Betasone0.5 mg )	LEO	BD270	777.0	尋常性牛皮癬。
8	99.03.14	C.T.L. XR tab500mg (Metformin )	正和	BM350	2.24	糖尿病。
9	99.03.17	Liphargen inj 2 mg/ 20 ml ( Glycyrrhizine )	信東	AG530	自費 ( 300.0 )	維護肝臟正常功能、藥物過敏症、食物過敏