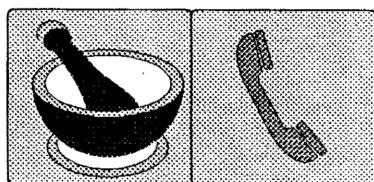


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：雷永耀 總編輯：陳本源

(04)23592539

編 輯：湯念湖、劉媖媚、施麗琴、宋明撰、董思妘

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>

第一期

電子信箱：phar@vghtc.gov.tw

創刊日期：八十三年一月二十日

新藥介紹

Dronedarone

施麗琴 藥師

前言

心律不整即心臟以不規則速率進行跳動，可分為心搏過速、心搏過緩及不規則早期收縮三大類。其中心跳過速最常見的包括心房顫動 (atrial fibrillation, AF)、心房撲動 (atrial flutter, AFL) 及心室頻脈，輕者可能全無症狀或僅些微感覺心跳不規則，但嚴重時可能併發心衰竭、中風甚至發生猝死。心房顫動分類是以發作的持續時間及回復至竇性節律的能力又分為陣發性、持續性及永久性。Dronedarone (Multaq，脈泰克)於 2009 年 3 月為美國食品及藥物管理局核准用於治療陣發性與持續性的 心房顫動與心房撲動，在 Vaughan-Williams 的抗心律不整藥物分類上與 amiodarone 同屬第三類(CLASS III)鉀離子通道阻斷劑，用做節律的控制。

藥理作用

Dronedarone 是一種多重離子通道阻斷劑藉由抑制鈉和鉀離子通道，造成心肌動作電位和不反應期延長；通過抑制鈣離子通道， α_1 及 β_1 交感神經受體阻斷，降低房室傳導和竇房結功能。Dronedarone

的化學結構和 amiodarone 相似但不含碘，對 α 、 β 甲狀腺受體的抑制作用很小甚至沒有，所以不會有甲狀腺功能異常的副作用。

藥物動力學

口服給藥後 dronedarone 到達血中最高濃度的時間為 3 至 6 小時；食物可以增加 dronedarone 的吸收，但會經首渡效應代謝，所以生體可用率偏低。空腹服用時的生體可用率為 4%、若與高脂肪食物併服則可增至 15%。服藥後 4 至 8 天內可達穩定狀態血中濃度，與血漿蛋白結合率非常高，達 99%，主要與 albumin 結合。Dronedarone 大部分經由肝臟的 CYP3A4 酶素代謝成為 N-debutyl 活性代謝物及其他多種不具活性代謝物。代謝物大部分從糞便排出佔 84%，尿液排出只佔 6%。因脂溶性低排除半衰期比 amiodarone 短，只有 13 -19 小時。

臨床用途與劑量用法

Dronedarone 適用於最近 6 個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動或心房撲動，且目前處於竇性節律(sinus rhythm)狀態或

即將接受治療成為正常節律的患者，可降低病患發生心血管疾病而住院的風險：(1) 年齡 ≥ 70 歲以上，曾有過心房纖維顫動或心房撲動之病患；(2) $65 \leq$ 年齡 < 70 歲，且帶有下列心血管相關危險因子之一的患者（例如：高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑 ≥ 50 mm 或左心室射出率 $<40\%$ ）。

成人的建議劑量只有一種，即一天兩次，每次 400 毫克：必須與早、晚餐併服。輕、中度肝功能不良及腎功能不良者不須調整劑量，但忌用於嚴重肝功能受損病人。開始服用前必須先停用第一類或第三類抗心律不整藥物（如 amiodarone、flecainide、propafenone、quinidine、disopyramide、dofetilide、sotalol）或 CYP3A 強效抑制劑（如 ketoconazole）。小於 18 歲患者的安全性及效用尚未被確認。

藥物交互作用

- 因 Dronedarone 主要經由肝臟 CYP3A 酵素代謝，因此屬於 CYP3A 抑制劑或誘導劑的藥物即會影響 dronedarone 的血中濃度。強效 CYP3A 抑制劑例如 Ketoconazole、Itraconazole、voriconazole、erythromycin、clarithromycin、nefazodone、ritonavir 等會使 dronedarone 的血中濃度明顯上升；因此兩者不可以併用。
- Dronedarone 也禁止與會誘發 QT 間隔延長及可能增加 Torsades de Pointes 風險的藥物併用；例如：某些 phenothiazine 抗精神病藥物、三環抗憂鬱劑、部份巨環類抗生素及第 I 類和第 III 類的抗心律不整藥物等。
- Rifampicin 與 phenobarbital、carbamazepine、phenytoin 及 St John's wort 等皆為 CYP3A 誘導劑，會使 dronedarone 的體內有效濃度明顯降低，因此不建議 dronedarone 與這些藥物併用。
- Digoxin 會加強 dronedarone 的電生理效應（例如降低 A-V node 的傳導）。從臨床試驗發現 dronedarone 會使 digoxin 血中濃度上升，腸胃道不適的機率也會增加。因此若病人同時使用 digoxin 和 dronedarone 時，需重新考慮使用

digoxin 治療的必要性，若持續給予 digoxin 治療，應將 digoxin 劑量減半，並且嚴密監測其血中濃度與毒性。

- 葡萄柚汁是一種中度的 CYP3A 抑制劑，它會使 dronedarone 的暴露量增加 3 倍，服藥期間應避免飲用葡萄柚汁。。

注意事項

- 常見的副作用包括腹瀉、噁心，短暫性血清肌酸酐增加（51%）、腹瀉（9%）、噁心（5%）、腹痛（4%）、倦怠（7%）、嘔吐（2%）、消化不良（2%）、虛弱無力（7%）。此外 dronedarone 還會導致心跳緩慢（3%）、QT 間隔延長（28%）、引發心臟衰竭惡化、低血鉀及低血鎂、皮膚起疹（5%）等副作用。
- 治療期間病患若出現新的心衰竭的症狀或徵兆（例如體重增加、依賴性水腫或呼吸急促的情況增加），必須主動告訴醫師。但心房纖維顫動/心房撲動的患者在 dronedarone 治療期間出現心衰竭惡化的資料並不多見。若有心衰竭的情況出現或惡化，可以考慮將 dronedarone 暫時停藥或完全停藥。
- 因 dronedarone 證實有致畸胎性，懷孕用藥安全分級為 X 級，故不可用於已懷孕或有可能懷孕的婦女。至於是否會分泌到乳汁則未知，因此是否停止哺育母乳或停藥，必須視該藥物對母親的重要性而定。
- 由於 dronedarone 上市後，美國食品及藥物管理局接獲數件使用 dronedarone 造成嚴重肝損傷的案例，其中包括兩個急性肝衰竭需做肝移植的案例，因此 2011 年 1 月美國食品及藥物管理局要求此藥品仿單需加刊警語與副作用。根據臨床試驗（PALLAS study）研究及 2011 年 dronedarone（Multaq）之總體性臨床效益與風險評估報告，顯示使用 dronedarone 可能導致嚴重肝臟傷害及嚴重心臟血管副作用，同時亦可能造成肺部傷害之風險。因此衛生署要求 dronedarone 僅侷限用於病人有陣發性或持續性心房纖維顫動，且目前處於竇性節律狀態並需經專科醫師評估無更適當的抗心律不整藥品可供選擇情況下始可使用。Dronedaron 不可用於永

久性心房纖維顫動、心衰竭、已有肝或肺傷害且已接受 amiodarone 或另一種抗心律不整藥品之病人。服用 dronedarone 的病人應定期監視心律及肺、肝功能；初期治療之數週尤其應密切監視病人之肝功能。

5. Dronedarone 可能在開始用藥的一星期內會造成血清肌酸酐輕微上升(10%)，因此針對新病人在使用前以及一週後建議檢測血清肌酸酐。建議開始治療的第一個月至第六個月、第九個月及第十二個月進行肝功能監測，並於此後定期監測肝功能。建議開始治療後至少每三個月接受一次心電圖檢查。

結論

Dronedarone 是一種類似 amiodarone 的抗心律不整藥物，因不含碘故無甲狀腺方面的副作用。Dronedarone 僅能用於有陣發性或持續性心房纖維顫動或心房撲動的病人；不可以用於永久性心房顫動或嚴重心衰竭病人。另外，使用初期應密切監測病人的肝腎功能，以及注意與其他藥物併用所產生的交互作用。

參考資料：

1. Micromedex Healthcare Series 2011
2. 藥物仿單
3. 衛生署食品藥物管理局用藥安全資訊
(發布日期 2011-09-28)

專題報導

氫離子幫浦阻斷劑的臨床應用

宋明攤 藥師

前言

自 1980 年代末期氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor, PPI) 上市起，此類制酸劑很快地成為治療消化道胃酸分泌相關疾病的主力，廣泛使用在胃食道逆流、消化性潰瘍、Zollinger-Ellison syndrome 的病人。本篇將介紹氫離子幫浦阻斷劑的臨床療效及使用注意事項。

藥理作用

胃壁細胞是分泌胃酸的細胞，H⁺-K⁺-ATPase 這個酵素是調控胃酸分泌的最後一個步驟，將氫離子由壁細胞唧出至胃腔，同時將鉀離子置換入細胞內。PPI

具有弱的親質子性，由腸道吸收後會進入壁細胞高度酸性的分泌小管內，在此形成活性 sulfenamide 代謝物，和 H⁺-K⁺-ATPase 共價結合使胃酸無法分泌。用餐後壁細胞受到刺激開始分泌胃酸，是 PPI 發揮最佳效果的時候，且 PPI 只會抑制活化的 H⁺-K⁺-ATPase，而長時間空腹後是 H⁺-K⁺-ATPase 表現數量最多的時候，因此 PPI 最佳服藥時間是在每天的第一餐前。

臨床應用

1. 消化性潰瘍

消化性潰瘍是因為攻擊因子(如胃酸和胃蛋白酶)和防禦因子(如黏膜屏障)失衡造

成的結果，不管是否有幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)感染，和乙型組織胺受體阻斷劑(Histamine-2 receptor antagonist, H₂RA)相比，PPI 的使用能更快使潰瘍癒合。

2.逆流性食道炎

胃食道逆流是下食道括約肌鬆弛，使在胃中的食物、消化液逆流到食道的疾病。使用 PPI 治療能降低逆流至食道物質的酸度，減少對食道的損傷，且能改善其他胃食道逆流的不適症狀，如心口灼熱、打嗝等。

3.非固醇類消炎藥(NSAIDs)引起的消化性潰瘍

許多研究證明使用 PPI 對改善 NSAIIDs 起的消化性潰瘍優於 H₂RA 或 Misoprostol(Cytotec®)，長期使用 NSAIIDs 的病人併有中高度胃腸毒性的風險(註一)時，選用 PPI 來預防潰瘍有效又方便。

4.Zollinger-Ellison 症候群(ZES)

ZES 是一種胃泌素瘤疾病，因胃酸異常大量分泌造成消化性潰瘍，治療 ZES 一開始需要大劑量的 PPI 達到抑制胃酸的效果，之後再依情況調整劑量。

目前上市的氫離子幫浦阻斷劑有 dexlansoprazole 、 esomeprazole 、 lansoprazole 、 omeprazole 、 pantoprazole 、 rabeprazole ，此類藥物使用時須符合健保使用規定才准予給付，除嚴重外傷、大手術、腦手術...等預防壓力性潰瘍得使用外，其他均應檢附上消化道內視鏡或上消化道X光攝影報告。表一列出本院現有PPI製劑及其藥動學和成人常用劑量之比較。

藥物交互作用

氫離子幫浦阻斷劑發生藥物交互作用的原因主要分成兩大類，一類是因為抑制了胃酸分泌，使胃液 pH 值增加，進而影響到須在酸性環境之下才有較好吸收的藥物例如 itraconazole 、 ketoconazole ；其中最須注意的是治療愛滋病的藥物如 atazanavir 、 rilpivirine ，會因吸收率降低使抗病毒效果變差，故應盡量避免同時使用。另一類是由於影響肝臟代謝酵素 CYP450 系統所造成。由於 PPI 是經由 CYP450 酵素代謝，某些 PPI 又是 CYP2C19 的抑制劑，因此產生不同的相互

影響。以 omeprazole 為例，和 phenytoin 併用會延長 phenytoin 的排除時間，和 cilostazole 併用會增加 cilostazole 的血中濃度，和 fluconazole 併用則會因 fluconazole 的酵素抑制作用而使 omeprazole 濃度增加。

不良反應

Omeprazole 是第一個上市的 PPI 藥物，從上市後的監視報告得知 PPI 的使用是很安全的，常見的不良反應有頭痛、腹瀉、便秘、噁心、皮膚紅疹等。但近年來美國食品藥物管理局(FDA)卻對 PPI 這類藥物的使用者發出警訊，包括有

1.長期使用氫離子幫浦阻斷劑可能增加骨折的風險。可能原因之一是 PPI 會使維他命 B₁₂ 的吸收減少，而維他命 B₁₂ 又是骨頭生長發育必須的原料，因此增加了骨折的風險。目前所得的資料顯示，年齡超過五十歲、使用 PPI 超過一年、使用高劑量 PPI 的病人是發生骨折事件的主要族群。

2.長期使用氫離子幫浦阻斷劑可能和低血鎂相關。有報告顯示長期使用 PPI 會造成低血鎂，低血鎂會造成強直痙攣、顫抖、QT 波延長、心律不整等嚴重不良反應，若和會造成低血鎂的藥物如毛地黃、利尿劑併用時更應注意，幸好通常停用 PPI 約一周血中鎂的濃度即可回復。

3.氫離子幫浦阻斷劑和 Clopidogrel 的交互作用。以藥物動力學來看，Clopidogrel 是一前驅藥，經由肝臟酵素 CYP2C19 代謝為活性代謝物產生抑制血小板凝集作用；PPI 則是由肝臟酵素 CYP2C19 代謝為不活性物，和 Clopidogrel 併用時 PPI 競爭性抑制 CYP2C19 使 Clopidogrel 的藥效降低，這是經由測試血小板功能確認存在的藥物交互作用，而這樣的結果會使病人發生嚴重心血管事件的機率增加。因此，應盡量避免同時使用 Clopidogrel 和 PPI，若有併用之需要可優先選擇 Pantoprazole ，因其對 CYP2C19 的影響較小。

4.使用氫離子幫浦阻斷劑可能使病人發生困難梭狀芽孢桿菌有關之下痢(Clostridium difficile - Associated Diarrhea : CDAD)風險增加。胃酸是人

類的身體防禦功能之一，使用PPI後胃液pH增加、排空變慢，防禦功能下降容易被細菌感染；使用PPI發生嚴重水瀉、腹痛、發燒的症狀時要懷疑可能是困難梭狀芽孢桿菌感染；年紀較長、使用廣效抗生素是發生CDAD的高危險群。另外例如肺炎、胃泌素分泌增加引起類癌瘤都是曾被報導過和PPI使用相關的不良反應。

結論

氫離子幫浦阻斷劑用於治療胃酸分泌相關疾病時，效果優異且使用方便，口服使用時須注意氫離子幫浦阻斷劑皆為腸溶劑型，皆不可研磨或咀嚼破壞腸衣，

Nexium®及Takepron OD®可加水使其崩散後使用，Omelon®可打開膠囊使用。使用氫離子幫浦阻斷劑的安全性高，但要注意和其他藥物併用時可能發生的交互作用，長期使用時須注意可能造成低血鎂、骨折的危險。

註一：危險因子包括 1.年齡超過 65 歲，2. 使用高劑量 NSAID，3.有 uncomplicated peptic ulcer 病史，4.同時使用 aspirin、類固醇或抗凝血劑。中度風險指具有一至二個危險因子；高度風險指有 complicated peptic ulcer 病史或有超過兩個危險因子。

表一.本院現有PPI品項比較

學名	Esomeprazole	Lansoprazole	Omeprazole	Pantoprazole
劑型與含量	Tab 40mg Inj. 40mg/vial	Tab 30mg	Cap. 20mg Inj. 40mg/vial	Tab 40mg Inj. 40mg/vial
商品名	Nexium 耐適恩錠 Nexiuminj 耐適恩注射劑	Takepron OD 泰克胃通口溶錠	Omelon 護胃康腸溶微粒膠囊 Omezolinj 瘡寧注射劑	Pantoloc 治潰樂腸溶膜衣錠 Pantolocinj 治潰樂注射劑
生體可用率(%)	~90%	>80%	30-40%	~70%
Tmax(h)	~1.5	1.7	0.5-3.5	2.5(oral)
Duration(h)	—	>24	72	>24
代謝	Liver CYP2C19 (mainly) CYP3A4 (lesser extent)	Liver CYP2C19, CYP3A4	Liver CYP2C19(mainly), CYP3A4 (lesser extent)	Liver CYP2C19, CYP3A4
排除	Urine (80% as inactive metabolites), Feces 20%	Feces 67% Urine 33%	Urine (~77% as metabolites) Feces	Urine 71% Feces 18%
排除半衰期(h)	~1-1.5	1.5(oral)	0.5-1	1
常用劑量	20-40 mg QD	15-30 mg QD	20-40 mg QD	40 mg QD

參考資料：

1. M Michael Wolfe.Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate. <http://www.uptodate.com>
2. Denis M. McCarthy. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs : clues and conclusions. CurrOpinGastroenterol 2010, 26:624-631.
3. MICROMEDEX® Healthcare Series 2012

消息報導

四種常用藥物副作用易導致老人急診

劉媖媚 藥師

美國每年約有 10 萬名老年人因為藥物副作用而急診住院，根據近期刊載在新英格蘭醫學期刊 (New England Journal of Medicine) 的研究報告，發現因藥物不良事件(副作用)而急診住院的老人中，近半 (48%) 是 80 歲以上老人；三分之二 (66%) 是非蓄意用藥過量所致。傳統上被認為高風險藥物所引發的不良反應事件，僅占緊急住院比例的 1.2%；而造成高達 67%老人緊急住院的藥物是下列四種常用藥物：抗凝血劑(warfarin)、抗血小板藥，以及兩種糖尿病用藥 – 胰島素與降血糖藥。

因藥物不良反應而急診住院的老人中，有 33% 與使用抗凝血劑 warfarin 有關，14%與使用胰島素 (insulin) 有關，13%與使用抗血小板藥物有關，11%與使用口服降血糖藥有關。在抗凝血與抗血小

板藥物所引發的緊急情況中，最常發生的是出血，例如腸胃出血或中風。與胰島素和降血糖藥有關的緊急情況，大多是血糖太低而導致失去意識、痙攣或精神狀況改變。

因大多數的不良反應是可以預防的，故藥害救濟基金會於 2011/12/08 發佈訊息提醒民衆務必清楚認識自己所使用的藥物，包括藥品名稱、劑量、用法、注意事項以及可能發生的副作用症狀；並按照醫囑正確服用，定期回診追蹤，讓醫師適時調整劑量，以降低不良反應的風險。

http://www.tdrf.org.tw/ch/02_affair/aff_01_main.asp?bull_id=4535

http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa1103053?query=featured_home



藥品異動

100 年 10-12 月新上線藥品

董思妘 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	100.11.24	Acertil tab 5mg (Perindopril arginine)	施維雅	BP360	13.2	高血壓、充血性心臟衰竭、對於有心肌梗塞及/或血管重建病史的病人，併用傳統心絞痛治療藥物，可降低心臟事件的危險。
2	100.11.24	Comfflam spray (Benzydamine)	BMB	AB860	自費 (280.0)	舒解口腔及咽喉痛，包括下列疾病或症狀引起的疼痛：扁桃腺炎、喉嚨痛、放射治療引起的黏膜炎、鵝口瘡潰瘍、口腔與牙周手術後的疼痛。
3	100.11.30	Agifutol inj 500mg (Glutathione)	杏林新生	AG600	自費 (299.0)	胺基酸營養補充劑。
4	100.12.02	SMOFlipid 20%,250ml/bot (SO/MCT/OO/FO)	FRESENIUS KABI	BS290	218.0	當病患口服或經腸營養不可能，不足或禁忌時，作為非經腸營養治療方式的一部分。
5	100.12.02	Wellbutrin XL tab 150mg (Bupropion)	葛蘭素威康	AB850	29.5	治療憂鬱症
6	100.12.02	Posaconazole susp, 40 mg/ml 105 ml/bot (Posanol)	先靈葆雅	BP530	自費 (16,216.2)	<p>1. 對 amphotericin B 或 itraconazole 或 voriconazole 治療無效或不能忍受之成人侵入性黴菌病 (invasive aspergillosis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少 7 天，感染惡化或未改善)</p> <p>2. 對 itraconazole 或 fluconazole 治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌感染 (oropharyngeal candidiasis) 的第二線用藥。(無效的定義是先前用有效抗黴菌劑的治療劑量至少治療一段時間：持續性黴菌血症 3 天，非黴菌血症型感染 7 天，食道念珠菌病 14 天，感染惡化或未改善)</p> <p>3. 適用於 13 歲以上高危險病人，用來預防侵入性黴菌感染，包括造血幹細胞移植接受者因為植體宿主反應，而接受高劑量免疫抑制劑治療，及 acute myelogenous leukemia 或高</p>

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
						危險 myelodysplastic syndrome 病人接受誘導化學治療，而引起長期嗜中性白血球減少症。
7	100.12.02	Torisel inj. 25 mg (Temsirolimus)	惠氏	BT380	32104	治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：(1)距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年、(2)Karnofsky Performance scale (KPS)界於 60 至 70 之間、(3)血色素低於正常值、(4)矯正後血鈣值超過 10mg/dl、(5)乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase)超過 1.5 倍正常值上限、(6)超過一個以上的器官有轉移病灶。用於曾經接受兩種化療處方治療失敗的成人被套細胞淋巴瘤
8	100.12.19	Amtral tab (Amlodine 5mg/ Benazepril 10 mg)	東洋	BA760	17	治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療。
9	100.12.19	FreeTB CloFAZimine (Clofazimine)		BC670	專案申請	治療多重抗藥性肺結核
10	100.12.19	Dronedarone tab 400mg (Dronedarone)	賽諾菲安 萬特	BD330	68	適用於最近 6 個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)，且目前處於竇性節律(sinus rhythm)狀態或即將接受治療成為正常節律的患者，可降低病患發生心血管疾病而住院的風險：-年齡 \geq 70 歲以上，曾有過心房纖維顫動(AF)或心房撲動(AFL)之病患：-65 \leq 年齡 $<$ 70 歲，且帶有下列心血管相關危險因子之一的患者(例如：高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑 \geq 50mm 或左心室射出率[LVEF]<40%)
11	100.12.19	Eltrombopag tab-25 (Eltrombopag)	葛蘭素 史克	AE690	1344	用於治療在脾臟切除後且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者，或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者之第二線治療。
12	100.12.19	ActosMET (Pioglitazone +Metformin)	武田	BA770	19	適用於配合飲食和運動，以改善下列第二型糖尿病患者的血糖控制：已在接受 pioglitazone 和 metformin 合併治療者，或僅使用 metformin 但控制不佳者。