財 法人基督復臨 安息日

TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

藥訊

VOL.6, NO.02 91 年 04 月 14 日 雙月刊

發行人: 院長 蘇主惠

編輯: 臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

一、藥品異動

二、健保用藥規定新增及修訂條文

三、專題 (一) 子宮內膜異位的藥物治療

四、專題 (二) 新一代止痛消炎藥 Coxibs 六、ADR 資訊通告

五、新進藥品介紹

Nexium® Tab

Peg-Intron® Powder for Injection

壹、藥品異動

36								
新	新增藥品							
項	商品名	代碼	學名/成分		廠商	藥理分類	備註	
次						/適應症		
1	Nexium Tab	ONEX	esomeprazole		Astra-Zen	PPI/逆流性食道	取代 Losec®	
			40 mg		eca	疾病	Cap	
2	Tetracycline	ETET	tetracycl	ine HCl	紐約化學藥	四環素類抗生素/眼	取代 Latycin®	
	Oph Oint 5g		10 mg / g		品股份有限 公司	部細菌性炎症	Oph Oint.	
3	Seretide 250	ESERT	salmetero		Glaxo	β-agonist &	請參考「呼吸道疾	
	Accuhaler		xinafoate fluticason) 50 mcg &	Smith	steroid/可逆性呼	患吸入製劑給付	
				te 250 mcg /	Kline	吸道阻塞疾病	規定」,每月最多	
			inhalation					
4	Avandia F.C.	OAVA	rosiglitazone			thiazolidinedione	需專案臨採	
	Tab	IPEGI	4 mg		ne Calcarina	/ NIDDM	西市安水场	
	Peg-Intron Inj.	IPEGI	peginterferon α-2b		Schering- Plough	免疫調節劑/慢	需專案臨採	
	, and the second	IDDE	80 mcg / vial			性C型肝炎	rorr disk at a	
	Brevibloc	IBRE	esmolol HCl 100		Du Pont	β_1 -Blocker /	ICU 臨採藥品	
	Inj.		mg /10 ml /vial		Pharma	SVT · ST		
7	Dysport®	IDYS	Clostridiu		Speywood	Surgical adjuncts / dystonia	限自費使用需	
	Inj.		botulinum Type A toxin 500 units /vial		Biopharm	dystoma	專案臨採	
8	Plavix® Tab	ΩΡΙ ΔΥ/			Sanofi	Antiplatelet agents	需符合健保規	
0	75 mg	OI LAV		hydrogen sulfate		/ atherosclerotic		
	/ 5 mg		inyuroge.			events	定,專案臨採	
删除	刪除藥品:Losec® Cap、Latycin® Oph. Oint.、Minocin® Inj.							
更担	更換劑量者							
	學名	商品	13名	原劑	量 新劑量		新醫令代碼	
1.	Midazolam Dormicum® inj. 15mg / 3ml / amp 5mg / 1ml / amp IDOR					IDOR		

^{*}其他即時藥品異動資訊請參閱院內網路: Public 在'Tahbdc'(Z:)中的"2002 藥局 藥品異動公告"。

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

- (1) 抗血小板劑 Antiplatelet agents: clopidogrel (如 Plavix®):
- 1.限無法忍受 aspirin,或對 aspirin 有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用。
- 2.原則上本類製劑與 acetylsalicylic acid 不宜合併使用,僅於冠狀動脈支架植入術後三個月內,得依病情需要合併使用。申報費用時須註明放置支架(stent)之日期。

(2) 呼吸道藥物: 吸入劑 Inhalants (自九十一年三月一日起施行)

吸入劑: 乙二型擬交感神經劑(β 2-agonists)、抗膽鹼劑(anticholinergics)、類固醇藥物吸入劑(steroid inhalants)等,依「成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」及「兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表」規定辦理(呼吸道藥物複方製劑比照辦理)。

成人呼吸道疾患吸入製劑給付規定表

成八丁及边际心及八农用和自州人农							
	固定劑量吸入劑 (MDI)	粉狀吸入劑(DPI)	液態吸入劑 (nebulizer)				
フー町は六	1.一般使用頻率每日四到六次。 2.每個月最大劑量為 180 劑 (puff) 3.不建議長期規則使用。 4.長效劑型每日內次(BID),限重,接到性發作時使用,限重,接對性內域。 (內域等以下,與一人,與一人,與一人,與一人,與一人,與一人,與一人,以及一人,以及一人,以及一人,以及一人,以及一人,以及一人,以及一人,以及	使用劑量及調整 方式同固定劑量 吸入劑 (MDI)	1.阻塞性肺疾病急性發作時,每 20分鐘至一小時使用一次。 2.急性症狀消失後恢復為每天四 到六次。 3.視情況繼續居家使用,每次處方 以一週為限。 4.每月最大劑量為60小瓶 (vial)。				
抗膽鹼劑 (antichol- inergics)	及尖峰呼氣流速之數據。 1. 一般性使用為每天四到六次。 2. 每月最大劑量為 180 (puff)。 3. 如配合儲備艙 (spacer)或間 歇液態吸入劑的使用,則每 月使用劑量可以降低。		1.阻塞性肺疾病急性發作時,每 20分鐘至一小時使用一次。 2.急性症狀消失後恢復為每天四 到六次。 3.視情況(*)繼續居家使用,每月 最大劑量為120小瓶 (vial)。				
類固醇藥物 吸入劑 (steroid inhalants)	1.維持劑量視個人而定,一般 建議為每天 200-800 mcg 2.病況不穩時可加倍劑量,三 到五天後回復到 200-800 mcg 的建議維持劑量。 3.最大處方量每個月兩瓶,須 註明上次取藥日期。	方式同固定劑量 吸入劑 (MDI)	1.阻塞性肺疾病併有其他不適合 口服、靜注的狀況、具有人工呼 吸道需要使用類固醇的狀況。 2.拔管後、使用固定劑量吸入劑或 粉狀吸入劑效果不彰、或使用技 巧無法配合等狀況使用 3.適應症或狀況消失後應儘速改 用其他劑型,一般使用以不超過 一週為原則。				

*小容積化霧器或液態吸入劑

- 一、病人被判斷為無法有效地操作固定劑量吸入劑(MDI)裝置
- 二、病患肺活量低於 7ml×1.5/kg 或吸氣流量(inspiratory flow) 低於每分鐘三十公升,或停止呼吸之能力低於四秒時。
- 三、使用固定劑量吸入劑之病患,反覆發作急性呼吸道阻塞損及及使用此裝置之能力。
- 四、使用固定劑量吸入劑或粉狀吸入劑(DPI效果)並不理想時,亦可使用小容積化霧器或液態吸入劑;惟必須定期評估。

兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表

	固定劑量吸入劑 (MDI)	粉狀吸入劑(DPI)	液態吸入劑 (nebulizer)
神經劑	1.需要時才使用,不建議長期規則使用。 2.每日最多六次 (puffs),每月最多一百次。 3.長效劑型每日一至兩次(BID),急性發作不建議使用。	使用劑量及調整方式同固定劑量吸入劑 (MDI)	1.阻塞性肺病(如氣喘、哮吼 等)急性發作時,次。 章至二小時使用一次。 2.急性症狀緩解自用治療,有需 要才最高用量三次,有需 每月以下, 每月以下, 每月以下, 每月以下, 4.視情況居家使用,以二天為 限。
抗膽鹼劑 (antichol- inergics)	1.一般性使用為每天四到 六次。 2.每月最大劑量為一百 次,配合 spacer 使用,使 用劑量可以降低		 1.阻塞性肺病(如氣喘、哮吼等)急性發作時,每二十分至二小時使用一次。 2.沒有急性重症發作時,每月用量三十次以內。
類固醇藥物 吸入劑 (steroid inhalants)	1.有需要應規則使用,配合 簡 易 尖 峰 吐 氣 量 計 (PEFR)調整。 2.維持劑量在每日 50-800 mcg。 3.每月最大用量一至二瓶。		1.阻塞性肺病 (如氣喘、哮吼 等)急性發作,在確定診斷 下,每十二小時使用一劑 (0.05mg/kg,上限 2mg/次)。 2.拔管前後之病人,亦適合使 用,不超過二天。 3.使用一至三天後,應轉成其 他 MDI 劑型使用。超過三天 使用,應說明理由。

*MDI 使用於年紀小者,可配合 spacer 或 aerochamber 使用。

備註:1.吸入劑 Inhalants 增修訂之(附表)畫底線為本次修正部分,另增加兒童呼吸道疾患吸入製劑給付規定表。

- 2.呼吸道藥物 Respiratory tract drugs formoterol fumarate dihydrate (如 Oxis Turbuhaler)之給 付規定比照上表辦理。
- 3.Montelukast sodium 之給付規定比照上表辦理。
- (3) 通則的第四條,注射藥品之使用原則: (自九十一年四月一日起施行)
 - (二)因病情需要,經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品增加:

16.罹患惡性貧血(perniciousanemia)及維他命 B12 缺乏病患,如不能口服者或口服 不能吸收者,得攜回維他命 B12 注射劑,每次以一個月為限,且每三個月應追蹤一次。

- (4) 抗黴菌劑 Antifungal drugs: (自九十一年四月一日起施行)
 Itraconazol (如 Sporanox® cap) 與 Terbinafine (如 Lamisil® tab):
 手指甲癬限用 6 週,足趾甲癬限用 12 週,並在各 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類 **口服**藥品)
- (5) 抗癌瘤藥物 paclitaxel 成分注射劑 (Taxol®): (自九十一年四月一日起施行)
- 1.本項藥品限用於下列病例,使用前須檢送病歷資料、用藥紀錄及治療計畫事前審查核 准後使用。
- 2.限用於
- (1)晚期或轉移性卵巢癌。
- (2) 已使用合併療法(除非有禁忌、至少應包括使用 anthracycline 抗癌藥)失敗的轉移性乳癌及

腋下淋巴轉移,動情素受體為陰性之乳癌,作為接續含 doxorubicin 在內之輔助化學治療。

- (3) 卡波西氏肉瘤第二線用藥。
- (4)使用於轉移性非小細胞肺癌時 A.申請為第一線用藥時須與 cisplatin 併用。 B.若已使用過 cisplatin 治療失敗之患者,再申請使用 paclitaxel,因療效不彰不同意使用。 C.若第一線治療未有包括鉑類藥物如 cisplatin 者,則同意 paclitaxel 與 cisplatin 併用。
- (6) 抗癌瘤藥物 Capecitabine (如 Xeloda): (自九十一年四月一日起施行)
- 1.局部晚期乳癌對 taxanes 及 anthracyclines 化學治療無效或因毒性累積而無法繼續使用 這兩種藥物。
- 2.轉移性乳癌對 taxanes 及 anthracyclines 化學治療無效或因毒性累積而無法繼續使用這兩種藥物。
- 3.須檢具病歷資料事前申請,經本局同意後方得使用
- 4.每使用六個月需再經專業審查後始能繼續使用。
- (7) 抗微生物劑用藥給付規定通則: (自九十一年四月一日起施行)

醫師得按下列病情及診斷於進行微生物培養及藥物敏感試驗後直接使用第一線以外抗微生物製劑,惟若微生物培養證明第一線抗微生物製劑有效,應考慮改用第一線抗微生物製劑:

1.感染病情嚴重者,包括:敗血症 (sepsis) 或敗血性休克 (septic shock) 中樞神經感染使用呼吸器者。(取消經心肺復甦術(C.P.R.)救回之病人)。 2.免疫狀態不良併發感染者:接受免疫抑制劑。接受抗癌化學療法。白血球數在 1000/cumm 以下或多核白血球數在 500/cumm 以下。 3.經教學醫院感染症專科醫師會診,確認有感染症需使用者 (申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料) (86/10/1)。 4.手術中發現有明顯感染病灶者。 5.脾臟切除病人有不明原因發熱者。 6.臟器穿孔。 7.嚴重污染傷口病人。 8.患疑似感染之早產兒及新生兒(出生二個月以內)。 9.發生明確嚴重院內感染者 10.常有厭氧菌與非厭氧菌混合感染之組織部位感染時(如糖尿病足部壞疽併感染、骨盆腔內感染),得直接使用可同時治療厭氧菌與非厭氧菌多重感染之單一非第一線抗微生物製劑。

(8) 精神治療劑 (Psychotherapeutic drugs) (自九十一年五月一日起施行)

選擇性血清促進素再吸收抑制劑(SSRI)及選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)抗憂鬱劑 (fluvoxamine maleate; fluoxetine; paroxetine; sertraline; venlafaxine HCl 等製劑): 使用時須符合衛生主管機關核准之適應症,病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。

(備註:劃線部分為本次修訂之給付規定)。

參、專題 (一)

子宫內膜異位的藥物治療

羅蔓玲 藥師

前言

子宫內膜異位指的是子宫內膜生長在子宫腔之外或嵌入在子宫肌層當中,尤其常見於腹腔內。至於為何有如此異常,目前學者仍有爭議,但比較廣為接受的說法是反流性行經 (retrograde menstruation) 的問題。其它重要的病因還有免疫學的異常、子宫內膜疾病、腹膜腔功能失調。治療子宮內膜異位主要的目標在改善骨盆腔疼痛的程度及病患的受孕率。疼痛的大小和發生的位置、嵌入子宮內膜的深度有關,由於神經分布於表面,故嵌入愈深則疼痛愈劇。無法受精的原因是因為骨盆腔纖維症形成黏著,並且,在疾病的早期嵌入組織與周圍組織會產生多種妨礙受精的物質包括:prostaglandins、cytokines、growth factors 或其它胚胎毒性因子。

許多子宮內膜異位是無症狀的,有症狀的是抱怨骨盆腔會疼痛,而且是在月經來臨前 2~3 天即開始疼痛至經期結束,月經週期不規則、性交時會疼痛,如果子宮內膜異位惡化,疼痛會一直持續,甚至在排尿、排便時都會疼痛,因為它會侵犯到直腸、膀胱。

診斷的困難在於骨盆腔疼痛是個很普遍的徵候,不一定就是子宮內膜異位。腹腔鏡是常用來檢查子宮內膜異位的方法之一。腹腔鏡是利用 CO2 膨脹腹腔來檢查,必需在肚臍周圍開個小切口,如果手術上有必要,也可能會開 2 個或更多的小切口,腹腔鏡的優點是住院時間短,恢復快。另外也可以用超音波或 MRI,超音波可用於人工受精,也可以診斷子宮內膜異位及卵巢囊腫,但超音波無法看到特異性的疾病,MRI 是個有用的非侵入性的診斷工具,它限制在少的子宮內膜嵌入或黏著,也可以顯示出損害的特性、質塊。

藥物各論

子宮內膜異位的治療重點為減輕疼痛和恢復受孕力兩方面。藥物的治療方式在造成 月經周期荷爾蒙的改變使之假性懷孕、假性停經或慢性停止排卵。

Progestogens

這類用在子宮內膜異位的是屬於 C21 的結構,持續服用 progestogens 會抑制腦下垂體 gonadotropin 的釋放,使得 estrogen 低下與卵巢不排卵,且正常或異位的子宮內膜都會代謝,結果使子宮內膜嵌入組織退化。這類藥物用來治療子宮內膜異位已超過 30 年,progestogen 的優點是可以合併其它藥物治療、較便宜、耐受性良好,而且副作用較少。Medroxyprogesterone (Provera®)可以 IM 或口服使用,一般劑量是每三個月 150 mg IM,或者每天口服 30 mg,連續服用三個月,也有人每天使用較高劑量 50~100 mg,但是和30 mg 劑量比較之下並無較優越的效果。Depot-medroxyprogesterone 會延長不排卵期直到下一次注射的時候,因此不適用於計劃考慮懷孕者。這類藥物的副作用會有 25% 的出血、憂鬱、體重增加、噁心、乳房壓痛及體液滯留。其它用在子宮內膜異位的 progestogen 藥物還有 dydrogesterone (Duphaston®)、megestrol (Megace®)。

Antiprogestogens

這類藥物包括 gestrinone (ethylnorgestrienone, Dimetriose®)、mifepristone (Apano®、Mifegyne®),它可以使 estrogen 和 progesterone 的接受體濃度下降,甚至可使 estradiol 的濃度下降 50% 。這個藥物對子宮內膜異位的治療方式和 progestogens 很類似,包括誘發 hypoestrogenic 狀態,也抑制排卵。Gestrinone 使用方法可以每星期口服 $5\sim10$ mg,或是相用劑量一天一次每星期分 $2\sim3$ 次服用。它的副作用是因為具有雄性素和抗雌性素活性,因此可能會聲音低沉、多毛症、陰蒂肥大,而且還可能為不可逆的。

Danazol

Danazol (Ladogal®)結構屬於 isoxazole,在藥理分類是 progestin 及 androgens agonist, danazol 和其代謝物會適度地抑制腦下垂體釋放 FSH、LH,使服用者停止排卵和停經。因為其會和 androgen、progesterone 的 receptor 結合,因此會抑制各種 steroidogenic enzymes。Danazol 的其中一個副作用,是會提高 androgen 的血中濃度,因為和 androgen receptor 的親和力很強,且可把 testerone 由 sex hormone binding globulin(SHBG)的結合部位置換出來,並使 SHBG 的製造減少。它也有免疫抑制的屬性,包括抑制淋巴球的急速增生和抑制自體免疫抗體的產生,進年來發現子宮內膜異位的女性在全身或是骨盆腔的免疫反應活動有上升的情況。Danazol 是第一個被 FDA 核准用於子宮內膜異位治療的藥物,一般建議劑量是每天口服 $600 \sim 800 \, \text{mg}$,但是 androgen receptor 的強力親和性,使雄性素的副作用困擾著女性,發生如:痤瘡、油性皮膚和頭髮、體重增加、聲音低沉。另外,血脂異常或是肝臟損傷則是較罕見但較嚴重的不良反應。

口服避孕藥

合併 estrogen 及 progestogen 的口服避孕藥會誘導假性懷孕,每天連續服用而不中斷的服用方式使病患不會有月經,可以減少在來潮期間的疼痛。副作用有體重增加、異常出血、高血壓,這些副作用都很輕微,耐受性也很良好。

GnRH 類似物

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH, 性腺刺激素釋放荷爾蒙) 是由 10 個胺基酸組成的 peptide,可刺激腦下垂體分泌 FSH、LH,目前合成的 GnRH 類似物中,屬於 decapeptide 的有 nafarelin、goserelin、triptorelin,屬於 nonapeptide 的是 buserelin、

leuprorelin、histrelin。投予 GnRH 類似物後,下視丘至腦下垂體的 GnRH 接受體數量會因負向回饋機制而降低,造成 FSH和 LH 的分泌減少,導致雌性素濃度降低,造成子宮內膜退化、無月經、卵巢休止。上述藥物中 FDA 已核准的有 nafarelin、goserelin、leuprorelin。GnRH 如:nafarelin (Synarel®)鼻用,200 mcg 每天 2 次;leuprorelin (Leuplin Depot)每天皮下注射或每個月 1 次 3.75 mg 肌肉注射。與 hypoestrogenism 相關的副作用有:短暫陰道出血、潮紅、外陰乾燥、性慾減低、乳房壓痛、失眠、憂鬱、疲憊、頭痛、骨質疏鬆、皮膚柔軟度減少,這些副作用是隨劑量提高而增加,如果停經婦女使用 GnRH 搭配 estrogen 和 progestogen 可以減少 GnRH 的副作用。

其它

tamoxifen、clomiphene 都曾經被用來治療子宮內膜異位,可惜效果都不好,現在臨床上並不用來治療這方面的疾病。Pentoxifylline 在動物實驗時有良好的免疫調節的效果,但是因在人體實驗無效而作罷。未來的焦點著重在 GnRH antagonist、選擇性的estrogen receptor 調節劑、progesterone receptor antagonist 和芳香酉鄉制劑。

手術

手術廣泛地用在子宮內膜異位,保守的說法是移除子宮內膜表面的病灶,廣義的手術方式是要斷根,不只移除子宮內膜,還有輸卵管、卵巢的病灶。剖腹手術或腹腔鏡兩者的效果都差不多,但是腹腔鏡的成本低,恢復時間快,對子宮內膜異位治療是個優點,另外還有電燒灼法、雷射、超音波,這些方法都沒有比較好或較有效,也沒有較低的副作用。

子宫內膜異位引起疼痛的用藥

NSAIDs 是子宮內膜異位疼痛的首選藥物。這些藥物減少子宮內膜中嵌入物 prostaglandin 的產生,但無保護子宮內膜的作用。手術治療是阻斷痛的神經傳導,利用 腹腔鏡切除或破壞子宮內的神經纖維和子宮外的第二神經節,大約會切子宮頸附近 1.5~2 公分的子宮氐韌帶。神經切除的方式較為複雜,適合中等程度的疼痛,方法是阻斷腹腔內神經叢的分布,需要執行剖腹手術。

排卵抑制劑是治療子宮內膜異位疼痛的用藥,包括前面提到的 danazol、progestogens、antiprogestogens、GnRH、口服避孕藥等。有個 65 人的實驗研究服用medroxy-progesterone(MPA)、danazol和安慰劑 6 個月相比,結果 MPA 和 danazol 比安慰劑有效 50~74%,雖然副作用比較大,但滿意度仍比較高。另一個實驗是研究 GnRH,結果也顯示有效。GnRH的效果和 danazol 相當,若 GnRH和口服避孕藥相比,GnRH可緩解月經困難、性交疼痛,至於骨盆腔的疼痛則兩者相當。GnRH單獨使用和合併 estrogen+progestogen使用的止痛效果也相同,只是併用的副作用比較少。低劑量的口服避孕藥和每個月皮下注射 goserelin 3.6 mg 追蹤 6 個月比較,goserelin 緩解月經困難較有效,亦可能對性交疼痛有效,但兩者停止治療 6 個月後就無差別。Dydrogesterone 並無顯示較安慰劑效果優越。MPA、danazol、口服避孕藥比較之下,MPA 的舒解月經困難效果較好,gestrinone、danazol、leuprorelin 比較所差無幾,但 androgenic 的副作用:油性皮膚、多毛、乳房減小、肌肉痙攣、飢餓感卻是 danazol 較為大。

子宫内膜異位和不孕症的藥物治療

大部份治療子宮內膜異位疼痛的病人也會同時考慮治療不孕的問題。由 Dmowski et al、Fedele et al 等人的臨床實驗,證明並無任可一種藥物對不孕症有所幫助,也沒有任何一種藥物的受精率大於安慰劑組,甚至還可能延遲受精,所以會有孕齡婦女不願接受治療。一般而言,除非子宮內膜異位情形嚴重,否則不會完全無法受精著床,而所有上述的藥物都會導致不排卵,所以服藥期間懷孕的機率幾乎等於零。雖然人工受精可以提升受孕力,本質上卻不是用在子宮內膜異位的患者。

以上可以很清楚地說明治療子宮內膜異位各個藥物的作用方式和效果,針對骨盆腔疼痛,藥物的治療或手術的效果都很良好。NSAID 和口服避孕藥是治療疼痛的先選藥物,如果效果不好才使用 GnRH 或合併使用 estrogen + progestogen,若採取手術治療,

仍必需在治療後使用 GnRH + estrogen + progestogen。合併手術和藥物治療有其優越性,但有多少好處卻不得而知。至於不孕的問題,藥物的治療就比較沒有幫助,手術反而較有利益,如果還是沒有成功,可能是另有其它疾病所致,目前沒有實驗統計利用手術幫助不孕的子宮內膜異位患者受孕結果的數字,因為人體自然受精遠比人工受精來得成功。

參考資料:

- 1. "Treatment of Endometriosis" N. Engl. J. Med. 2001, Vol 345(4): 266 ~274.
- 2. "Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment." Drugs 2001, Vol 61(12): 1735 ~ 1750.

肆、專題 (二)

新一代止痛消炎藥 Coxibs

陳廷彦 藥師

一、前言:

長期以來,NSAIDs 在風濕性關節炎(RA)、退化性關節炎(OA)及各種需要止痛消炎的病程上的控制,佔相當重要的地位,NSAIDs 藉由抑制環氧化酵素(cyclooxygenase, COX)的作用以阻斷前列腺素的合成,而達到止痛及抗發炎的效果;然而對於 NSAIDs 帶來的種種副作用,讓病患及醫師難以抉擇。因此新的抗發炎藥物不斷地被研發,尤其近年來對 NSAIDs 之作用機轉又有更深的認識。

二、Cyclooxygenases 的生理功能

在 1990 年由 Masferrer JL 提出 Cyclooxygenase 至少有兩種同分異構物(isoform),即 COX-1 與 COX-2。COX-1 酵素參與胃及十二指腸之胃保護前列腺素(gastro-protective prostaglandin)之合成,而 COX-2 酵素則在發炎時就會大量被誘導

表 1. COX-1 與 COX-2 之比較

	COX-1	COX-2
性 質	生理性	可誘導性
體內濃度上升範圍	為了維持組織 PG 和 thromboxane 合成,只可上升 2-4 倍	發炎反應刺激下可上升 10-80 倍
組織分佈	胃、腎臟、平滑肌、血小板、內皮細 胞、大部份組織	被活化的單核球類(monocytes)或 結締組織細胞(fibroblasts)
類固醇影響	很少或不會	被抑制
酵素扮演角	索,維持 胃、 腎臟 等的止常生理功能	"inflammatory response gene"合成 的前列腺素參與發炎反應; "immediate early gene"合成的前列 腺素參與細胞成長

三、大多數之 NSAIDs 屬於混合性 COX-1/COX-2 抑制劑,對於病患而言選擇性之 COX-2 抑制劑,在對病程改善之外,亦可將胃腸及腎臟方面的副作用降低。下表列出常用之 NSAIDs 對 COX-1/COX-2 作用之選擇性:

藥 名	IC50 ratio ^a	藥 名	IC50 ratio ^a
Meloxicam (Mobic)	0.09	Aspirin	166
Nabumatone (Relifex)	0.7	Piroxicam	250
Naproxen	0.6	Sulindac	100
Diclofenac	0.7	Indomethacin	60
Ibuprofen	15		

a. IC50 ratio:抑制 50%酵素活性需要的藥物濃度,當比值愈小,選擇性抑制 COX-2 的效果大於 COX-1,因此胃腸道的副作用也比較少。

四、選擇性 COX-2 抑制劑的新藥介紹

Celecoxib

於1998年被美國美國食品及藥物檢驗局(FDA)核准上市,目前被核准的適應症為退化性關節炎(Osteoarthritis; OA)及風濕性關節炎(Rheumatic Arthritis; RA),用於年紀小於18歲之兒童其有效性及安全性仍未知。此外,值得注意的是,Celecoxib目前尚未被核准用於急性疼痛的治療。用於退化性關節炎治療時,Celecoxib可以200毫克一天一次或100毫克一天兩次方式投與。Celecoxib對於OA及RA治療效果已被明確記載,且因不具COX-1抑制作用,所以相較於Naproxen較無腸胃道方面副作用產生,這個結果也已經由內視鏡胃潰瘍情況檢查得到確認。Celecoxib的另一個臨床用途為於腺瘤性息肉家族其中的腺瘤性結腸直腸息肉(ademomatous colorectal polyps)經內視鏡監視及手術治療後的另一輔助性治療。當Celecoxib用於此病狀時,推薦治療劑量為400毫克一天兩次。

Rofecoxib

Rofecoxib 目前只被美國 FDA 核准用於退化性關節炎 (OA) 及急性疼痛的緩解與治療。由於尚未批核對於風濕性關節炎 (RA) 治療申請,所以目前臨床上尚未被核准用於 RA的治療。目前臨床上已經證實 Rofecoxib 與舊有 NSAIDs 對於退化性關節炎引起的疼痛具有一樣的治療效果。副作用方面 Rofecoxib 較 Ibuprofen 及 Diclofenac 產生較低的腸胃道毒性。Rofecoxib 用於退化性關節炎的推薦劑量為每天 12.5 毫克,可以依據臨床需要將劑量提高至每天 25 毫克。若是用於疼痛的緩減 (包括女性因月經週期而引起的疼痛治療),需要時每天投與 50 毫克,以不超過 5 天為一般推薦療程。

Celecoxib 與 Rofecoxib 為兩個具有消炎、止痛及解熱的藥品。兩者經由腸胃道的吸收都很良好,且均於肝臟進行代謝。會與一般 NSAIDs 產生藥物交互作用的品項在 Celecoxib 及 Rofecoxib 使用時也要同樣小心。Celecoxib 及 Rofecoxib 皆禁用於對阿斯匹靈或對其它 NSAIDs 藥物過敏的病患。懷孕期間使用此兩種藥品則應避免。還是可能引起與其它任何 NSAIDs 一樣有關腸胃道方面的副作用(如:噁心、嘔吐、便秘、腹瀉、肚子絞痛、消化不良及腹脹感等)。與其它的 NSAIDs 一樣,Celecoxib 及 Rofecoxib 也可能造成心臟血管及中樞神經方面的問題,所以使用時應盡量以低劑量及使用時間越短越好為原則。大部份專家建議使用抗凝血劑 Warfarin 但又必須同時使用 NSAIDs 的病患,可以選擇具 COX-2 選擇性抑制的 NSAIDs 一起併用。

雖然具 COX-2 選擇性抑制的 NSAIDs 較一般傳統非 COX-2 選擇性抑制的 NSAIDs 呈現出較少的腸胃道副作用,但長期使用後,對於腎臟造成的損害型態及速率可能還是與一般傳統的 NSAIDs 相當,所以必要時,應依照臨床狀況予以停藥。小心監控具高危險性因子病患,如:老年人、糖尿病病患、心衰竭病患、及正在使用 ACE 抑制劑及利尿劑的病患的腎功能(如:血清肌氨酸(serum creatinine)及血尿素氮(BUN))。

五、藥物動力學及交互作用

Feature	Rofecoxib	Celecoxib	
Oral bioavailability (%)	92 ~ 93	22 ~ 40	
Effect of food	Minimal	None	
Time to maximal plasma concentration (hr)	2~3	2 ~ 4	
Elimination half-life (hr)	10 ~ 17	Approximately 11	
Volume of distribution (L)	86-91	455 +/- 166	
Extent of binding to plasma protein (%)	86	> 97	
Main pathway of liver metabolism	Cytosolic reduction	Oxidation by cytochrome P450 2C9, 3A4	
Interaction with cytochrome P450 inhibitors	No	Yes	
Interaction with digoxin	No	Not tested	
Interaction with warfarin	Cause 10 % increase in INR	No	
Interaction with methotrexate	At supratherapeutic dose	No	
Interaction with antihypertensive drugs	Increase blood pressure	Increases blood pressure	
Influence of renal insufficiency	Has little effect	Increase AUC 43 %	
Influence of hepatic impairment	AUC 30 ~ 70 % higher	AUC 40 ~ 180 % higher	
Approved daily doses (mg)			
For osteoarthritis	12.5 ~ 25	100 ~ 200	
For rheumatoid arthritis	Not approved	200 ~ 400	
For acute pain	Up to 50	Not approved	

六、結論

2001年2月,美國FDA召開了關節炎治療建議委員會會議,會議中同意 Rofecoxib 將仿單中警語『長期使用後可能造成嚴重胃腸毒性,包括胃及小腸、大腸的發炎、出血、潰瘍、穿孔等併發症』更新為『比 Naproxen 具較安全的腸胃道益處,但警告 Rofecoxib 的使用也許會增加心臟血管發病機率』,此外,會議還建議仿單應註明『較安全的臨床使用結果目前只證明於沒有併用 Aspirin 的風濕性關節炎病患身上』。會議尚未同意對於 Celecoxib 於仿單中的警語加以改變,但近期內預料 FDA 將會核准如同 Rofecoxib 一樣對於仿單內某些警語內容及程度做適度修正。

當病患需要長期服用 NSAIDs 時,一個包括了常規及週期性藥物濃度及藥物不良反應監控治療計畫是必須的。若病患需要同時使用低劑量 Aspirin 做為心臟保護作用時,選擇併用具選擇性 COX-2 抑制效果的 Celecoxib 或 Rofecoxib 來降低腸胃道的副作用也許仍然是有整體治療效益的。總之,COX-2 選擇性抑制劑較一般傳統 NSAIDs 價錢昂貴了許多,真正的治療經濟效益目前正在陸續評估中,如何判斷及選擇病患所需,應仔細評估並持續性追蹤真正使用結果。

參考資料:

- 1. "The coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2." N. Engl. J. Med. 2001, 345(6): 433 ~ 440.
- 2. "COX-2 選擇性抑制劑能減少胃腸毒性嗎?" 慈濟藥訊 2001, 34: 4
- 3. "COX-2 在非類固醇消炎藥中扮演的角色" 衛生署屏東醫院藥訊

伍、新進藥品介紹

Peg-Intron® Powder for Injection 派樂能凍晶乾粉注射劑

一、 包裝及成分含量:

每一小瓶含有 80 mcg 的 peginterferon alfa-2b 粉末及溶劑溶液供注射。粉末是裝在 2ml 的第一型燧石玻璃小瓶中,其上覆以一灰色橡皮塞,加上聚丙烯作為帽蓋封住 瓶口。溶劑是裝在 2ml 的第一型燧石玻璃小安瓿中。

二、藥理作用:

根據體內及體外試驗顯示 peginterferon alfa-2b 的生物活性是由其 interferon alfa-2b 的部份而得。干擾素是藉由與細胞表面上特定的細胞膜接受器結合,而後啟動細胞內部的一連串複雜反應,包括改變細胞膜結構(促進抗體的表現);阻斷細胞週期的G₁-S 相(抑制細胞增生);及對一些特定酵素的誘導,進而抑制病毒在感染細胞內的複製和調節免疫機能,如增強巨噬細胞的吞噬作用、增強淋巴細胞對目標細胞的特定毒殺作用等。

三、藥物動力學:

Peginterferon alfa-2b 經皮下投與吸收,最大血中濃度(C_{max})出現於給藥後 15-44 小時,並可維持 48-72 小時。Peginterferon alfa-2b 的最大血中濃度(C_{max})及 AUC 與劑量成正比。平均分布體積為 0.99L/kg。於多劑量投與時,干擾素的免疫反應會累積,但由生物分析所測定其生物活性只呈適度增加。Peginterferon alfa-2b 平均排除半衰期約為 40 小時,清除率為 22mL/hr-kg。干擾素在人體清除的機轉尚未完全清楚,但其經由腎臟排除只佔總清除量的少部分(約 30%)。

四、適應症:

用於治療慢性C型肝炎。

五、不良反應:

頭痛、肌肉酸痛、注射部位發炎、疲勞、寒顫、發燒、憂鬱、關節痛、噁心、禿頭、 易怒、類似流行性感冒症狀、失眠、腹瀉、腹痛、無力衰弱、咽炎、體重減輕、食 慾減退、焦慮、注意力不集中、頭昏眼花、及注射部位反應等。

六、注意事項:

- 1. Peg-Intron®主要用來治療慢性 C 型肝炎,病人需年滿 18 歲且肝臟代償功能良好。
- 2.因目前尚無有關孕婦使用 Peg-Intron®的資料,故婦女懷孕時不建議使用 Peg-Intron®;育齡婦女如需使用 Peg-Intron®,建議只能再採取有效避孕措施的情況下投藥。
- 3.目前尚不確定本藥品中的各項成份是否會與乳汁一同分泌,因此應考慮本品可能 對哺乳期的嬰兒造成不良反應,在評估用藥對母親的重要性後,選擇停止授乳或 停止用藥。
- 4.曾有充血性心衰竭、心肌梗塞病史或心律不整的病人,應在 Peg-Intron®治療期間作心電圖檢查;發生心律不整時給予傳統療法即可得到治療反應,但可能需要停止 Peg-Intron®的治療。
- 5.少數以 interferon alfa-2b 治療的病人會出現視網膜出血、脫脂棉狀斑點 (cotton-wool spots),以及視網膜動脈或靜脈阻塞等眼部症狀。任何病人抱怨視力或視野改變,應做眼睛檢查。因 Peg-Intron®所造成的視網膜病變與糖尿病及高血壓造成的視網膜病變有所不同,故患有糖尿病或高血壓隻病患應在使用 Peg-Intron®治療前先做眼部檢查。
- 6.使用 Peg-Intron®治療時,極少數病人會出現嚴重的中樞神經作用,如憂鬱症、 自殺念頭或企圖自殺。曾有病人出現其他中樞神經作用,如意識混亂或心智狀態 改變。若病人產生精神及中樞神經系統問題,則需密切監測,症狀如持續或惡化,

必須停止 Peg-Intron®治療。

七、禁忌:

- 1.對任何干擾素或本藥品任何成份過敏者。
- 2.有自體免疫肝炎或自體免疫疾病病史。
- 3.用藥前已患有嚴重精神疾病或曾有嚴重精神疾病病史。
- 4.用藥前已患有甲狀腺異常、經藥物治療仍無法維持甲狀腺功能正常者。
- 5.代償機能減退之肝臟疾病患者。

八、劑量與用法:

Peg-Intron®單獨治療建議劑量為每週一次,經皮下注射 0.5 或 1 mcg/kg 達至少 6 個月;劑量需根據預期的效果及安全性而選擇。當病人投與 Peg-Intron 6 個月後其 HCV-RNA 消失,則在繼續治療 6 個月:但若 HCV-RNA 值沒有消失,則需停止 Peg-Intron®治療。治療期間若產生不良反應,則降低投與劑量至建議劑量的一半直至不良反應減少;如經劑量調整後,不適症狀仍持續或復發,則應停止 Peg-Intron®的治療。當醫生允許自行施打時,需建議病患每次改變注射位置。

Nexium® Tablet 耐適恩錠

一、成份及含量:

每一錠劑含有 esomeprazole magnesium trihydrate 44.5mg (相當於 40mg esomeprazole)。

二、劑型:

耐恩適錠為深紅棕色、橢圓形、兩面凸出之耐酸膜衣錠,一面刻劃,另一面刻有 40mg 之字樣。其錠劑係由腸衣包膜之小藥球組成。

三、藥理作用:

Esome prazole 為 ome prazole 之 S 型光學異構物,其於酸性環境下可轉換成活化型,作用於胃壁細胞,抑制 H^+ - K^+ ATP 酵素,減少胃酸之分泌。

四、藥物動力學:

1.吸收及分布---Esomeprazole 對酸不穩定,以腸衣顆粒之劑型口服。在活體內轉化成 R 型光學異構物之量少;其吸收迅速,給藥後 1-2 小時即可達血中最高濃度。每天一次連續投藥後,其絕對生體可用率約為 89%。在健康志願者血中濃度達穩定狀態下,其擬似分布體積為 0.22L/公斤。Esomeprazole 與蛋白質之結合率約為 97%。 2.代謝及排除---Esomeprazole 可視為完全由色素細胞 P450 系統代謝。Esomeprazole 大部分由 CYP2C19 代謝,其負責形成 esomeprazole 之糧基代謝物及去甲基代謝物;其他部分則由 CYP3A4 負責形成 esomeprazole 之磺酸鹽代謝物。下列係擁有正常功能之 CYP2C19 代謝者個體所反應之藥動學參數:單一劑量之全血漿清除率為 17L/小時,而重複投與後為 9L/小時。在每天 1 次重覆給藥後,其排除半衰期約為 1.3 小時。血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)隨 esomeprazole 重覆給藥而增加;其代謝產物 80%由尿中排除,其餘則由糞便中排除;只有低於 1%之原藥可在尿液中發現。

五、適應症:

胃逆流性食道疾病,與適當之抗菌劑併用可消除由幽門桿菌引發之十二指腸潰瘍 六、不良反應:

頭昏、腹痛、腹瀉、腹脹、噁心嘔吐、便秘、皮膚炎、皮膚搔癢、蕁麻疹、暈眩及 口乾等。

七、注意事項:

1.當任何警示性症狀出現時(如體重無故顯著減輕、反覆嘔吐、吞嚥困難、吐血或黑便等)及懷疑(或已存在)潰瘍時,應先確認其非惡性腫瘤,因以 Nexium 治療會減輕其症狀,並延誤其診斷。

2.因目前尚無有關孕婦使用 Nexium 的臨床資料可供參考,故開此藥之處方給孕婦

時,還是應特別謹慎。

- 3.現今尚不確定本藥品是否分泌至人類乳汁中;亦未曾對哺乳中婦女進行研究,因此在哺乳期間不應使用 Nexium。
- 4.本藥品並無使用於兒童之經驗,故開此藥之處方給兒童時應特別謹慎。
- 5.病患在長期治療時(特別是治療時間超過一年者)應定期追蹤監測。

八、禁忌:

已知對 esomeprazole、benzimidazoles 取代物或配方中其他成分有過敏反應者。 九、劑量與用法:

- 1.糜爛性食道炎之治療:40mg 每天 1 次,為期 4 週。對食道炎尚未痊癒或上有症狀之患者,建議另外在給予 4 週療程。
- 2.胃逆流性食道疾病之症狀治療:對食道未發炎之患者 20m 每天 1 次:若四週後仍有症狀時,則應進一步檢查患者。一旦症狀獲得緩解後,則再病人需要時給予 20mg 每天 1 次之療法。
- 3. 併有幽門桿菌之消化性潰瘍: 20mg Nexium + 1g Amoxicillin + 500mg Clarithromycin;每天2次,共計7天。

陸、ADR 資訊通告

以下為二則由全國不良反應通報中心提供的國外重要藥品不良反應資料

1. Clozapine 與心肌炎:綜合在美、加、英、澳四個國家進行的 clozapine 上市後安全性監視資料顯示:

國家	總使用人數	心肌炎(件)	比率(件/10 萬人/年)	致死(件)	比率(件/10 萬人/年)
美國	205000	30	5	17	2.8
加拿大	15000	7	16.3	1	2.3
英國	24000	30	43.2	8	11.5
澳大利	8000	15	96.6	5	32.2
亞					

根據 WHO 資料顯示使用抗精神疾病藥物治療精神分裂症而發生心肌炎的機率約每年 0.3 件/10 萬人,致死率約每年 0.2 件/10 萬人。因此使用 clozapine 的病人發生心肌炎的機率是使用其他藥物病人的 17~322 倍,因而致死的機率是 14~161 倍。

在以上的82個通報案例中,62%(51件)心肌炎發生在開始服用 clozapine 的第一個月當中, 平均發生時間約在服藥開始的3週內。其中5位病人在停藥後重新給予 clozapine,有3位再度 發生心肌炎。31件致死的病人,有25位於死後的病理解剖中證實死因為心肌炎。

因此當病人使用 clozapine 之後出現莫名的倦怠、呼吸困難、發燒、胸痛、心悸(心跳加快是 clozapine 的副作用也是心肌炎的症狀之一)、任何顯示心衰竭的症狀及跡象、或是心電圖出現異常 (如:ST-T 波不正常或心律不整)時,醫師應注意到病人有發生心肌炎的可能,應立即停藥,進一步檢查。而當證實病人確因 clozapine 引起心肌炎,停藥後不可再度使用本藥品。

2.Nefazodone HCl (Serzone®)與肝衰竭:根據上市後 720 萬餘人之使用經驗,美國約二十至 三十萬個病人使用年 (patient-years) 有一個發生肝衰竭導致死亡或肝臟移植的案例,是一般肝衰竭發生機率的 3~4 倍。因此在 Serzone®藥品仿單的禁忌項目已加上「曾有因服用本藥品的病人導致肝損傷而停藥」之說明。

對於本藥品肝毒性的警告,病人應被告知以 Serzone 做治療與導致病人肝功能異常(包括:無徵兆且可逆的血清中轉化脢增加,至肝衰竭導致移植或死亡)有關。目前,並沒有任何方法可以預知何種病患較有可能發生肝衰竭。一般來說,肝臟疾病發作中的病人不可服用 Serzone®,給藥時應告知病患注意肝臟官能性障礙的前兆,如:黃疸、食慾不振、胃腸不適、抑鬱…等等,如有上述症狀發生,應立即告知醫師。