



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年5月
第23卷第5期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千澐、李婉詩、王苾如

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號

新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

版權所有
翻印必究

藥品交互作用

Drug Interaction

甲殼素與Warfarin併用 引發INR上升

余聲隆

案例：L小姐，26歲，幼年時即被診斷患有先天性主動脈狹窄，曾進行瓣膜修補術治療，但於今年例行追蹤檢查發現嚴重的主動脈狹窄伴有中度主動脈逆流，經手術治療後更換為金屬瓣膜後，開始規則服用warfarin (Coumadin[®]，可邁丁，5 mg/tab；Cofarin[®]，可化凝，1 mg/tab)，每日3毫克，INR均穩定控制在2-3的治療目標內。術後約一年時，L小姐之親友推薦她服用甲殼素(chitosan)，可降低血脂肪而達到瘦身的效果，L小姐想嘗試，但不知對現在服用的抗凝血劑是否有影響，而至本院抗凝門診向臨床藥師諮詢。因曾有併服甲殼素增加warfarin藥效之案例報告，故臨床藥師告知L小姐甲殼素對於warfarin的影響，請L小姐不可服用甲殼素，並避免服用其它可能影響warfarin的藥物或健康食品。

摘要：Warfarin 臨床上用於預防栓塞，若與甲殼素併用，可能增加warfarin的抗凝血效果，增加出血風險。此交互作用為4級交互作用，嚴重程度屬中度，發生速度緩慢，文獻佐證資料可能。

機轉：甲殼素是去乙酰化的幾丁質，幾丁質是

一種類似纖維素的生物高聚物，主要可在海生性的無脊椎或節肢動物發現，如蝦子、螃蟹或龍蝦等。甲殼素可用於降低膽固醇，其含有帶正電的胺基，可能與帶負電的脂質及膽酸結合，造成脂溶性的維他命A、D、E、K吸收減少。維他命K是凝血因子活化過程中重要的輔酶，甲殼素會減少維他命K的吸收，當併用維他命K之拮抗劑warfarin時，可能會加強warfarin的抗凝血效果。2007年由Huang等人提出的一件案例報告指出，一位83歲男性因被診斷有心房顫動合併有左心房血栓，服用warfarin治療，每日2.5毫克，INR在第一年皆控制在2-3的範圍內。隨後病患的INR逐漸上升，即使warfarin劑量已調降至每日1.25毫克，INR仍超過治療範圍，醫師將病患收入院治療並重新評估warfarin的使用。進一步與病患討論有無其它併用藥物時，病患告知醫師有自行服用甲殼素，每日兩次，每次1200毫克。因此，醫師請病患停用甲殼素，並以維他命K治療至病患INR降至1.63後出院。但病患在出院後仍自行服用甲殼素，INR在3個月內增加至4.5-5.6，經再加強病患衛教後請病患停用甲殼素後，INR才降回治療範圍。

建議：雖然目前關於併用甲殼素與warfarin之文獻較少，但由於warfarin的治療範圍狹窄，接受warfarin治療的病患仍建議避免併用甲殼素。另提醒服用warfarin的病患，如欲服用其它藥物、健康食品或中藥時，應先向醫療人員諮詢，以確保獲得適切之治療。

參考資料：

1. Huang SS, Sung SH, Chiang CE. Chitosan Potentiation of Warfarin Effect. *Ann Pharmacother* 2007;41:1912-4.
2. Deuchi K, Kanauchi O, Shizukuishi M, et al. Continuous and massive intake of chitosan affects mineral and fat-soluble vitamin status in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotech Biochem* 1995;59:1211-6.

藥品評估

Drug Evaluation

Paliperidone精神分裂治療藥物

陳寬軒

抗精神病藥物分為典型及非典型抗精神病藥物，典型抗精神病藥物如haloperidol，可完全阻斷大腦中的dopamine (D₂)接受體，使精神分裂症病人正性症狀消失，但也因此易產生錐體外症候群(extrapyramidal syndromes, EPS)、泌乳激素升高及QT-interval延長等不良反應；非典型抗精神病藥物包括clozapine (Clozaril[®])、olanzapine (Zyprexa[®])、quetiapine (Seroquel[®])、ziprasidone (Geodon[®])與risperidone (Risperdal[®])等，主要藉由拮抗 D₂ 及 5HT_{2A} 接受體治療精神分裂症，由於5HT_{2A} 被抑制後會減少血清素釋放，反而增加黑質紋狀體(nigrostriatal pathway)之多巴胺釋放，而降低EPS副作用，臨床上可緩解正性症狀，亦對負性症狀有效。Paliperidone為新一類非典型抗精神病藥物，為benzisoaxazole類衍生物，是risperidone (Risperdal[®])主要有效活性代謝物，藉由拮抗中樞D₂及5HT_{2A}受體而產生藥效，因極少由肝臟代謝，故比起risperidone較無藥物交互作用的問題，輕至中度肝功能不全患者，亦不需調整劑量，目前有口服與針劑二種劑型可供臨床選擇。

Paliperidone (Invega[®]，思維佳，3 mg/ER tab)口服藥品於2006年經美國FDA核准，台灣在2007年上市，健保單價91元。Invega[®] 為持續性藥效錠，其劑型設計採用滲透壓藥品釋放技術(osmotic drug-release technology)，利用滲透壓將藥錠中的paliperidone以控制速度由錠劑上方雷射小孔釋出，漸進提升藥物血中濃度達穩定狀態，療效可持續24小時，能減少傳統劑型如 risperidone 引起之濃度波動。Invega[®] 之生體可用率為28%，半衰期約23小時，故服藥後4-5天可達穩定狀態濃度。本品起始劑量為每日上午服用3 mg，視病患臨床反應及耐受性，可逐步增加到每日最高劑量12 mg，但每次劑量調整應至少間隔5天，以便有足夠的時間評估療效，且每階段以每日增加3 mg為原則。本藥主要經腎臟排除，故腎功能不全者需調降劑量，Ccr介於50-80 ml/min之建議劑量為每日6 mg，Ccr < 50 ml/min之建議劑量為每日3 mg。在療效方面，2007年Kramer等學者進行一項隨機雙盲對照控制研究，收錄628位患者，診斷為精神分裂症超過一年且至少有過一次急性發作，分別口服投予paliperidone 3、6、9、

12、15 mg，結果顯示paliperidone明顯優於安慰劑組，paliperidone不但有急性期療效及安全性，同時具備改善及維持症狀安定，提升患者生活品質。同年Davidson等學者另收錄618位處於精神分裂症急性期患者，PANSS (positive and negative syndrome scale，參考值30-210分) 分數介於70-120分，分別口服投與paliperidone 3、9、15 mg，患者在使用第4天即有顯著改善症狀且具劑量相關性，試驗期6週內病患個人社交能力有顯著進步。

Paliperidone palmitate (Invega sustenna[®]，善思達，156 mg/syringe、234 mg/syringe)。針劑藥品隨後於2009年經美國FDA核准，台灣在2011年上市，健保單價9794元 (156 mg/syringe)與13221元 (234 mg/syringe)。本品為懸浮液劑，水溶性極低，臨床建議肌肉注射，注射後會先緩慢溶解，接著水解成paliperidone，最後吸收進入全身循環。本品給藥建議每月施打1次。第1天234 mg、第8天156 mg，之後每月117 mg (劑量範圍39-234 mg)。腎功能不全患者Ccr介於50-80 ml/min之劑量調降為第1天156 mg、第8天注射117 mg，之後每月78 mg，中到重度腎功能不全患者(Ccr < 50 ml/min)則不建議使用。藥物動力學顯示起始療程在手臂三角肌注射所達到的Cmax平均要比臀部肌肉注射高出28%，有助於快速達到治療濃度，因此說明書建議起始治療的第一天、第八天均應注射於手臂三角肌，之後每月一次的維持劑量可注射於手臂三角肌或臀部肌肉。在療效方面，2010年Pandian等人進行一項為期13週雙盲對照研究，收錄628位患者，隨機分派四組 (25 mg、100 mg、150 mg的 paliperidone 與安慰劑組)，使用PANSS量表檢測結果發現paliperidone palmitate 組均較安慰劑組有明顯改善。Invega[®] 與Invega sustenna[®]可互相轉換使用，針劑Invega sustenna[®]每78 mg相當於口服Invega[®] 50 mg，劑量轉換方式為Invega[®] 每日口服3 mg約等於Invega sustenna[®]每月注

射39-78 mg、每日口服6 mg約等於每月注射117 mg、每日口服12 mg約等於每月注射234 mg。對從未使用過Invega[®] 或口服/注射用之risperidone的患者需先接受4天Invega[®] 3 mg/day以確認其耐受性良好才可開始使用Invega sustenna[®]。使用長效針劑Risperidone consta[®]欲轉換為Invega sustenna[®]方式，則為每2週注射25 mg Risperidone consta[®]約等於每月注射78 mg Invega sustenna[®]、每2週注射37.5 mg Risperidone consta[®]約等於每月注射117 mg Invega sustenna[®]、每2週注射50 mg Risperidone consta[®]約等於每月注射156 mg Invega sustenna[®]。

由前所述，可發現不管口服或針劑之paliperidone皆能有效改善精神分裂症病情，但需留意paliperidone 在服藥的初期或增加劑量時，常見副作用包括心跳過速、體重增加、頭痛、困倦及注射部位不適等，另paliperidone可能會升高失智症性精神病老年患者的死亡率，所以未被核准用於此類患者。

Paliperidone為risperidone活性代謝物，不需經肝臟代謝，可避免與其它藥品產生交互作用，且輕至中度肝功能不全患者不需調整劑量。口服緩釋劑型提供平穩血中濃度並降低副作用產生，長效針劑具使用便利性，為精神分裂患者帶來多元的治療選擇。

參考資料：

1. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6-14.
2. Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93:117-30.
3. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:235-44.

用藥新警訊

Medication Watch

2013年3月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
3.12	因azithromycin可能引發心肌電位傳導異常，美國FDA建議醫療人員使用此藥品前須評估病患是否有心搏過緩、心律不整、QT波延長、低血鎂、低血鉀，或同時使用抗心律不整藥品，以降低發生torsades de pointes等致命性心律不整的風險。Azithromycin仿單已更新相關警示。	依據2012年5月發佈之研究，azithromycin可能延長QT interval。Azithromycin療程五天與amoxicillin、ciprofloxacin療程相比有較高的心血管死亡率及總死亡率。美國FDA核准之azithromycin適應症包括COPD之急性細菌性發作、社區型肺炎、急性細菌性鼻竇炎、咽炎或扁桃腺炎、皮膚或軟組織感染、尿道或子宮頸炎及生殖部位潰瘍。本院品項有azithromycin (Zithromax [®]) 錠劑250 mg及懸浮劑用粉 (配製後濃度為40 mg/mL)。
3.14	美國FDA依據個案報告發佈用於糖尿病之腸泌素類似物 (incretin mimetic) 可能增加胰臟炎或胰腺管癌前期細胞變異 (pancreatic duct metaplasia)。仿單已加註該類藥品引發急性胰臟炎之風險。FDA正在進一步釐清該類藥品對胰臟毒性的相關研究。	人體於飯後會釋放incretin促進胰島素分泌，incretin mimetic藥品結構與incretin類似，藉此機轉降低血糖。本院品項有sitagliptin (Januvia [®] tab 100 mg)、saxagliptin (Onglyza [®] tab 5 mg)；另台灣上市的品項有exenatide (Byetta [®] 0.25 mg/mL 皮下注射劑)、linagliptin (Trajenta [®] tab 5 mg)；尚未輸入台灣的品項有alogliptin。
3.18	因發現MgSO ₄ 針劑 (MgSO ₄ 2 gm in 50 mL D5W) 5支有懸浮物，經確認為黴菌，Med Prep Consulting製劑公司基於無法確保製劑無菌，主動回收所有相關製劑品項。	將黴菌污染的針劑輸注體內可能導致危及生命的感染。經查該公司製劑未輸入台灣。
3.20 3.21	發生五起因注射bevacizumab (Avastin) 單一劑量製劑之眼球內部感染，故Clinical Specialties製劑公司主動回收Avastin。隔日，由於該製劑公司無法確保其生產之製劑無菌，故主動回收所有製劑品項。	該製劑公司將Avastin [®] 重新分裝成小劑量注射劑，供眼科醫師用於玻璃體單一注射來治療黃斑部病變 (macular degeneration)，此為非適應症使用。美國疾病管制局警示眼內炎(endophthalmitis)為玻璃體注射後嚴重併發症，可能導致永久失明，建議立即停用。經查該製劑公司配製品項未輸入台灣。
3.27	因美國FDA及麻州藥事管理局於稽查時發現，在不同的針劑品項中有可見顆粒及細絲，Pallimed Solution公司全面回收自2013年起之所有無菌製劑品項。	可見顆粒及細絲的成份尚未檢出，但輸注體內可能阻塞血管導致栓塞、造成全身性過敏反應、或產生組織對外來物的不良反應。經查該公司製劑產品未輸入台灣。