



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局證
許可
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

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥學部 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

103年10月
第24卷第10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、陳奇良、王斯郁、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

臺北榮總藥學部出版

「特殊劑型藥品使用指導影片」系列

周月卿

您知道醫師開立胖胖魚(準納Accuhaler)吸入劑2個劑量，是要轉兩下後一次吸入？還是每轉一下就吸一次，共吸兩下呢？您知道點眼藥水需同時以手指輕按鼻樑兩側約一分鐘，以增加眼藥水在眼睛接觸時間嗎？這些特殊劑型藥品的使用方法若不正確，將影響藥品的治療效果，甚至產生副作用。

過去在指導特殊劑型藥品時多以藥品圖片或樣品做特殊劑型藥品一對一指導示範，費力

耗時，效果受限。鑑於這些實務上的困難，我們致力提升用藥指導的品質及成效，因而製作了「特殊劑型藥品使用指導影片系列」。

此DVD由臺北榮民總醫院藥學部臨床藥師共同編寫而成，集結了34部用藥指導影片，分為5片DVD，包括注射劑、吸入劑、皮膚貼片、眼耳鼻口腔用藥及特殊外用藥品等，影片中由藥師正確示範，依序介紹「準備步驟、用藥步驟及注意事項」，對於操作步驟複雜的藥品，另利用簡易口訣幫助操作。

本影片可作為醫療人員對病人用藥指導的利器，亦可讓病人居家自行參考練習，並可作為醫、藥、護理相關科系學生之教育訓練工具。最後，要特別感謝院長、副院長及各級長官的鼎力支持，還有藥學部同仁的齊心努力，使得本影片於民國103年8月25日順利出版，本影片為藥學部系列叢書之一，未來我們將另有其他出版品，與大家分享。



圖、特殊劑型藥品使用指導影片系列

藥品新知

Drug Update

選擇性ET_A受體拮抗劑Ambrisentan

許櫻寶

肺動脈高壓(pulmonary arterial hypertension, PAH)的定義為,「在肺微血管(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)或者左心房壓小於15 mmHg的情況下,平均肺動脈壓大於25 mmHg」。世界衛生組織(WHO)根據病因將肺高壓分成(1)肺動脈高壓、(2)與左心疾病相關、(3)與肺部疾病或缺氧血症相關、(4)慢性血管阻塞造成、(5)其他原因的肺高壓等共五類,其中屬第一類的肺動脈高壓包括有原發性、遺傳性、藥物或毒素引起,以及結締組織疾病、HIV感染、門脈高壓、先天性心臟病等疾病相關。肺動脈高壓最常出現的症狀有呼吸困難、疲倦、胸痛、呼吸急促、心悸及昏厥等,WHO制定一套依照病患在日常生活上身體活動是否有受到限制及影響程度來評估肺動脈高壓的運動功能分級制度(WHO Functional Class, 共 I -IV),等級越高表示病情越嚴重。肺動脈高壓的治療主要是緩解患者的不適症狀及延緩疾病的惡化,除了抗凝血劑、利尿劑、氧氣及digoxin等輔助治療外,對於vasoreactivity測試有反應的患者,可先嘗試使用鈣離子阻斷劑;對於vasoreactivity測試無反應或對鈣離子阻斷劑無效的患者,則可依運動功能分級來選擇phosphodiesterase-5 (PDE-5)抑制劑、內皮素受體拮抗劑(endothelin receptor antagonists, ET receptor antagonists)及前列腺素衍生物等進階治療,其中ET受體拮抗劑包括非選擇性ET受體拮抗劑bosentan (Tracleer[®], 全可利)、macitentan (國內無許可證)及選擇性ET_A受體拮抗劑ambrisentan (Volibris[®], 脈博舒),可適用於休息時無不適,但一般或輕微活動時會引起氣喘、疲倦、胸痛或暈厥的患者(WHO Functional Class II -III)。

內皮素-1是一種強力的血管收縮素及平滑肌有絲分裂原(mitogen),研究發現肺動脈高壓患者的肺部及血液存在高濃度的內皮素-1,此現象與疾病的因果關係目前尚未釐清。血管平滑肌細胞上有ET_A與ET_B兩種受體亞型,ET_A主要與血

管收縮與細胞增生有關;而ET_B主要作用為血管擴張、抗增生及調節肺中內皮素的清除。非選擇性及選擇性ET_A受體拮抗劑在肺動脈高壓的治療效果相當,依據Liu等人在Cochrane實證醫學資料庫的整合分析結果顯示,ET受體拮抗劑可有效改善患者的運動能力、呼吸困難,以及肺血流力學(肺動脈高壓、肺血管阻力、心輸出指數)。Ambrisentan是一種高親和力的ET_A受體拮抗劑,其對ET_A受體的親和力遠高於ET_B受體(>4000倍)。在兩大型臨床試驗,共收納393名患有原發性(64%)、或是與結締組織疾病(32%)、HIV感染(4%)相關的肺動脈高壓患者,研究結果發現ambrisentan較安慰劑可有效增加6分鐘行走距離及改善生活品質,明顯可延緩疾病惡化。

Ambrisentan的起始劑量為每日一次5 mg,若患者可耐受,可提高到每日最大劑量10 mg。Ambrisentan主要經由肝臟代謝及膽汁排除,並不建議用於中或重度肝功能不良的患者,若使用本藥後出現ALT或AST上升大於5倍正常值上限,或是ALT (AST)升高並伴有膽紅素大於2倍正常值上限時,應先暫停使用。上市以來,ET受體拮抗劑之肝毒性及週邊水腫是較嚴重的副作用,sitaxsentan更因造成數起致命性的肝毒性案例而在2010年全面下市。Ambrisentan較少引起肝功能異常,臨床上對於使用bosentan而造成ALT或AST升高的患者,可考慮改服用ambrisentan或其他類藥品,目前此類藥品中,僅bosentan建議需在治療期間每月監測肝功能。此外,ET受體拮抗劑具有致畸胎性,因此禁用於已懷孕或可能懷孕的婦女,治療之前,應先排除懷孕的可能性,並且在治療期間需同時採用兩種可靠的避孕方式來避免懷孕,停止治療後亦需繼續避孕1個月。

Ambrisentan與bosentan皆可有效改善肺動脈高壓臨床症狀及延緩病程惡化,且兩者效果及價格相當(如表所示),健保給付規定為限用於原發性肺動脈高血壓治療且需經事前審查核准後

使用，惟ambrisentan肝毒性較低，對於考量肝毒性的患者可優先選用，但仍須謹慎使用。

參考資料：

1. Liu C, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004434.

2. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.

表、內皮素受體拮抗劑之比較

學名	Ambrisentan	Bosentan
英文商品名	Volibris [®]	Tracleer [®]
中文商品名	脈博舒	全可利
劑型含量	Tab, 10 mg	Tab, 125 mg
藥理分類	選擇性ET _A 受體拮抗劑	非選擇性ET受體拮抗劑
適應症	原發性肺動脈高血壓	原發性肺動脈高血壓
劑量	初始：5 mg qd 維持：10 mg qd	初始：62.5 mg bid 給藥四週 維持：125 mg bid
肝指數異常發生率	0.8-3%	10%，需每月監測肝功能
健保價	3784元/tab	1892元/tab

藥品諮詢

Question and Answer

Risperidone可能引起 高泌乳素血症與男性女乳症

顏家拓

問：我因思覺失調症開始每日服用risperidone (Risperdal[®]，理思必妥) 2 mg/day 治療，最近新聞報導一名男性病人在使用risperidone 4 mg/day 一年後發生男性女乳症，我不是應該停藥？

答：Risperidone屬非典型抗精神病藥品 (atypical antipsychotic agents)，用於治療思覺失調症常見之負性症狀及認知功能缺陷，相較於其他非典型抗精神病藥品，其特點在於此藥不僅具有多巴胺受體的拮抗效果，更可有效拮抗血清素受體，而提高血清素受體與多巴胺受體之拮抗率比值，故可降低錐體外徑症候群 (extra-pyramidal symptoms, EPS)。根據美國 FDA的統計，risperidone自1990年代被核准後使用率逐年升高，平均處方率明顯高於其他非典型抗精神病藥物約1.3-14倍。但2006年美國FDA利用其藥物不良反應通報系統資料分析發現，ris-

peridone 所導致高泌乳素血症、男性女乳症及腦下垂體腫瘤的發生率(約0.4-3.5%)皆高於其他非典型抗精神病藥物，且多發生於每日用量大於10 mg之高劑量病人。

研究進一步分析risperidone之作用機轉，發現此藥對腦下垂體第二型多巴胺 (dopamine-2, D2) 受體之競爭抑制常數 (inhibition constant, K_i) 約為3.1，明顯低於其他非典型抗精神病藥物，表示此藥可顯著降低D2受體被抑制的閾值而提高拮抗效果。Risperidone 抑制D2受體會誘發prolactin大量分泌，藉由負向回饋機制進一步抑制下視丘性腺激素釋放素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 分泌，造成體內雄性激素合成下降而導致男性女乳症。此外，從基因多樣性 (polymorphism) 的角度分析，合成D2受體的基因 (DRD2) 可分為 DRD2*A1與DRD2*A2兩型，根據Young 等人於2004年發表的研究顯示，罹患思覺失調症且基因型為DRD2*A1的病人在使用抗

精神病藥物後，prolactin濃度明顯高於未帶有此基因型的病人達40%，顯示DRD2*A1基因可能造成D2受體對prolactin反應較敏感，進而增加高泌乳素血症及男性女乳症的發生。

另根據Benazzi等人針對藥品交互作用所進行之研究發現，同時併用 risperidone 與 fluoxetine等選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)，可能藉由抑制 cytochrome P450 2D6 的作用，使體內risperidone濃度上升而提高男性女乳症的風險。

目前臨床上此藥物不良反應之處置為停藥並改以其他較不易發生此副作用之非典型抗精神病藥物，如clozapine (Clozaril[®]、Clopine[®]) 或quetiapine (Seroquel[®]、Utiapine[®]) 等，或調低risperidone劑量並監測血中 prolactin 濃度與臨床反應，並輔以手術或放射治療移除部份乳房組織。而對於某些非典型抗精神病藥物，如amisulpride (Solian[®])、paliperidone (Invega[®]) 造成的難治型高泌乳素血症，有研究則建議可併用多

巴胺促效劑 (dopamine agonists) 如bromocriptine (Syntocriptine[®]) 或amantadine (Amantadine[®])，降低因抑制D2受體而造成prolactin濃度的上升，但此處置方式可能會影響思覺失調症的控制。另外，少數研究發現anastrozole (Arimidex[®]) 及tamoxifen (Nolvadex[®]) 可藉由抑制雌激素的生成與作用降低男性女乳症的發生，但尚未得到美國FDA的許可。

Risperidone 引起之男性女乳症發生率不高，且多發生於使用高劑量者。故針對正在服用risperidone之男性病人建議應規律服藥、定期回診接受評估，並維持良好的生活習慣與均衡飲食，方可確保療效，對於男性女乳症等副作用應有所警覺，但無需過度擔心。

參考資料：

1. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ, et al. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 2012;32:1123-40.
2. Szarfman A, Tønning JM, Levine JG, et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26:748-58.

用藥新警訊

Medication Watch

2014年8月藥物安全警訊

王苾如、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
8/07 8/09	因可能有玻璃微粒，Cubist藥廠主動回收101批Cubicin [®] (daptomycin for injection) 500 mg (批號查詢 http://www.cubist.com/downloads/c-al-080614.pdf)；此外，因有可見微粒，該藥廠另主動回收9批Cubicin [®] (daptomycin for injection) 500 mg in 10 ml single use vials (批號CDC203、CDC207、CDC213、CDC217、CDC226、CDC234、CDC235、CDC243、CDC246)。	Daptomycin為抗生素，本院現有品項為Cubicin [®] inj 500 mg (救必辛注射劑)，國外許可證由Cubist藥廠持有，國內許可證由台灣東洋藥品持有，委託製造商為Hospira藥廠，委託包裝廠為台灣東洋藥品工業股份有限公司。關於玻璃微粒部份，該瑕疵源於合約廠商之單一生產線，Cubist藥廠已終止該生產線之所有生產作業，並全面預防性回收該生產線出產之所有相關批號，其中兩批 (批號181653F、290353F) 輸入台灣，台灣東洋已進行產品回收。經查本院亦進用該2批號，回收時批號181653F已全數用罄，批號290353F則配合回收。關於可見微粒部份，該回收源於使用者通報配製後之溶液有外來可見物質，疏失原因仍在調查中。
8/15	因有可見顆粒物質，Baxter International公司主動回收2批 Dianeal Low Calcium (2.5mEq/L) Peritoneal Dialysis Solution with 2.5% Dextrose 5000 mL (Ambu-Flex II) (批號C940700、C940841)，上述批號僅流通於美國境內。	Dianeal為腹膜透析液，可見顆粒物質經確認為氧化之不鏽鋼、衣服纖維和PVC顆粒物。本院現亦備有Dianeal Low Calcium (2.5mEq/L) Peritoneal Dialysis Solution with 2.5% Dextrose 5000 mL。