



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：張德明 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：劉建麟 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

104年7月
第25卷第7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、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如

版權所有
翻印必究

預防用藥疏失

Medication Error Alert

Dabigatran膠囊不可打開服用

余聲隆

案例：醫師欲開立dabigatran (Pradaxa[®]，普栓達，110 mg或150 mg/cap) 110 mg po bid 治療心房顫動之78歲女性病患，此病患因吞嚥機能障礙需管灌餵食，經審核藥師發現後請醫師更改為rivaroxaban (Xarelto[®]，拜瑞妥，10 mg或15 mg或20 mg/tab) 15 mg qd。依美國國家用藥疏失通報與預防統籌委員會 (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention, NCC MERP) 用藥疏失分類為B級，疏失未達病人端。

討論：新一代的口服抗凝血劑 (new oral anticoagulants, NOAC) 包括direct thrombin inhibitor (如dabigatran) 及direct Xa inhibitor (如rivaroxaban)。Pradaxa[®]之主成份是dabigatran etexilate，其為酯類形式的前驅物，需經水解後才成為有活性之dabigatran，直接作用於thrombin，抑制游離態及結合態之凝血酶的作用，並抑制血小板的聚合，2010年經美國食品藥物管理局核准用於預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。但dabigatran etexilate在pH >3.0的環境下溶解度差，因此

目前的劑型設計是將dabigatran etexilate包覆於酒石酸微粒外，當藥品微粒溶離時會釋放出酒石酸，使dabigatran etexilate微粒維持在酸性的微環境 (microenvironment) 中，輔助其溶解及吸收，同時降低胃腸道酸鹼變化之影響。若打開膠囊直接服用藥物顆粒，將使藥品微粒直接在胃酸環境下大量的暴露，加速藥品的溶解及吸收，可能大幅提高dabigatran之生體可用率達75%，而增加病患的出血風險，故服用dabigatran時，絕對不可將膠囊打開。而其它NOAC則無劑型設計上之特殊考量，可剝半、磨粉使用，不會影響藥品的生體可用率。對於需管灌給藥的心房顫動病患，本院目前有直接凝血因子Xa抑制劑rivaroxaban或傳統口服抗凝血劑warfarin可供替換，但因warfarin作用較慢，通常需要併用heparin做銜接治療，故考量臨床使用之便利性，建議以直接凝血因子Xa抑制劑rivaroxaban為替代治療，建議劑量為15-20 mg qd。

參考資料：

Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15 Suppl 1:S9-16.



藥品新知

Drug Update

Posaconazole 新一代Triazole類抗黴菌劑

許櫻寶

傳統抗黴菌劑包括有polyene類(如nystatin、amphotericin B)、flucytosine、griseofulvin、terbinafine及azole類等，爾後更發展出新一代的triazole類及echinocandin類抗黴菌劑。依據化學構造的不同，azole類抗黴菌藥又可區分為imidazole與triazole二類，其中triazole類包括fluconazole (Diflucan[®]，泰復肯，150 mg/cap; 100 mg/ vial)、itraconazole (Sporanox[®]，適撲諾，100 mg/cap)、voriconazole (Vfend[®]，黴飛，200 mg/tab; 200 mg/vial)及posaconazole (Posanol[®]，波賽特，40 mg/ml)，因有較佳的療效及安全性，臨床上已漸取代imidazole類ketoconazole的使用，成為許多黴菌感染症治療與預防的首選用藥。

Triazole類抗黴菌劑的作用機轉為藉由抑制黴菌細胞膜內cytochrome P450 (CYP450) 依賴型14- α -demethylase而影響麥角脂醇(ergosterol)的合成，進而抑制細胞膜的形造成黴菌死亡。Triazole類不同抗黴菌劑在抗菌範圍、藥動學特性以及安全性間存在些許的差異，也影響其在臨床上的選擇。Fluconazole對常見的*Candida spp.*通常具有抗菌效力，口服fluconazole產生的血清及組織濃度幾乎與注射劑型相同，對身體各部位組織的穿透力都很好，安全性亦被確定，因此經常被用於經驗性治療或預防表淺性及侵入性黴菌感染，但對*Candida grabrata*及*Candida krusei*無效。Itraconazole的抗菌範圍較fluconazole廣，可有效治療或預防麴菌(*Aspergillois*)感染，但對大腦脊髓液及泌尿道組織的穿透力不佳，生體可用率在個體間常存在顯著的差異而不易預測療效，因此較少使用於嚴重感染的患者。新一代的triazole類抗黴菌劑包括voriconazol及posaconazole，voriconazole對麴菌

的抗菌效力比amphotericin B及itraconazole強，是侵入性麴菌感染的首選用藥，尤其因具有良好的組織穿透能力，可用於治療麴菌性腦膜炎及骨髓炎，但可能造成暫時性視覺改變、光敏感性紅疹及骨膜炎等特有的副作用；posaconazole相較於其它抗黴菌劑具有更廣效的抗黴菌範圍，包括*Candida*、*Aspergillus*及部份*Zygomycetes*，為臨床治療帶來新的選擇。

Posaconazole有口服懸液劑、緩釋型錠劑與注射劑三種劑型，口服懸液劑首先核准用於三種適應症，包括(1) 對amphotericin B或itraconazole或voriconazole治療無效或不能忍受之成人侵入性麴菌感染的第二線用藥；(2) 對itraconazole或fluconazole治療無效或不能忍受之成人口咽念珠菌染的第二線用藥；(3) 13歲以上高危險病人，用於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AML (Acute myeloid leukemia) 或高危險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。其後美國FDA又陸續核准緩釋型錠劑及注射劑用於高危險病人的侵入性黴菌感染預防，但目前國內僅有口服懸液劑型。Posaconazole用於治療侵入性黴菌感染，建議劑量為每日兩次，每次400 mg，因食物會增加口服posaconazole的吸收，尤其搭配高脂食物(含50 g脂肪)時，其曲線下總面積比空腹服用增加4倍，因此posaconazole應與食物或含高脂食物使用，以促進口服吸收。另藥動學資料顯示以每日相同劑量，分成四次服用比分成兩次可產生更高的血清濃度，例如每日總劑量800 mg之情形下，相較於800 mg qd，改成400 mg bid可增加98%生體可用率，若改成200 mg qid可增加

220%生體可用率。故對於無法耐受高脂食物的患者，建議投予每日四次，每次200 mg，以增加生體可用率。此外，posaconazole主要經由UDP-glucuronosyltransferase共軛結合代謝，為P-glycoprotein的受質，而非經由CYP450代謝，因此較voriconazole及itraconazole有較少的交互作用。Posaconazole排除緩慢，平均半衰期約35小時，主要以原型藥經由糞便排除（77%），腎清除是次要排除路徑（14%），投與多次劑量後7-10天才達到穩定狀態，不須因腎功能不良調降劑量。

Triazole類抗黴菌劑的治療區間狹窄，需監測臨床反應避免濃度過低以致效果不彰，或濃度過高引發毒性的問題，尤其需謹慎考量影響posaconazole吸收的相關因素，濃度不足的問題較常見於異體血液幹細胞移植患者，如化療引發口腔黏膜發炎、食慾下降及腹瀉，或因併服rifabutin、phenytoin、efavirenz、metoclopramide及胃酸抑制劑等藥物產生交互作用而造成藥物濃

度下降。肝毒性一向是triazole類抗黴菌劑主要關注的副作用，所有的triazole類都可能會造成肝功能異常，發生率約為2-12%，症狀可能只是輕微的肝指數上升或是嚴重到引發肝炎、膽汁鬱積或肝衰竭，此與劑量有關，例如高劑量、藥物交互作用或是代謝基因異常等，若能在發生後立即停藥，大多可在一週左右復原。以目前的統計資料來看，posaconazole似乎相較於其他triazole類抗黴菌劑有較少的副作用，但因使用經驗相對較少，仍需持續觀察監測以確立其安全性。

侵入性黴菌感染顯著影響患者的預後及存活率，近年又因免疫抑制劑的廣泛使用而有發生率逐年上升之趨勢，因此能即時正確使用抗黴菌劑控制感染極為重要。因amphotericin B常引起輸注反應，且高劑量容易引發腎毒性，加上echinocandin類抗黴菌劑（如anidulafungin）缺少口服劑型造成出院後療程銜接問題，triazole類抗黴菌劑遂成為臨床上優先考慮的用藥，新

表、本院Triazole類抗黴菌劑之比較

學名	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole
英文商品名	Diflucan [®]	Sporanox [®]	Posanol [®]	Vfend [®]
中文商品名	泰復肯	適撲諾	波賽特	黴飛
劑型含量	Cap, 150 mg Vial, 100 mg/ 50 ml	Cap, 100 mg	Oral susp, 40 mg/ml	Tab, 200 mg Vial, 200 mg
劑量	200-800 mg/day	200-400 mg/day	400 mg q12h	Oral, 200 mg q12h IV, 3-4 mg/kg q12h
生體可用率	>90%	<55% (易變動)	<45% (易變動)	<90% (油脂食物降低)
半衰期 (hr)	~30	16-28	35	Variable, dose-dependent
肝臟代謝	極少	廣泛 (CYP3A4)	Glucuronidation; UGT1A4	廣泛 (CYP2C19, 3A4)
腎功能不全	CCr ≤50，劑量減半	謹慎使用	不需調整	CCr ≤50，使用口服劑型
衛署適應症	1.念珠菌局部或全身感染 2.囊球菌感染 3.預防後天免疫缺乏症候群病人黴菌感染	1.全身性或深部黴菌感染 2.甲癬 3.髮癬	1.侵入性麴菌病第二線用藥 2.口咽念珠菌感染第二線用藥 3.預防高危險患者侵入性黴菌感染	1.侵犯性麴菌症 2.侵犯性念珠菌感染 3.足分枝菌感染 4.鐮刀菌感染 5.預防高危險患者侵入性黴菌感染

UGT= uridine diphosphate-glucuronosyltransferases

一代的posaconazole優於以往triazole抗黴菌劑，並具廣效抗菌活性，雖然目前國內僅有口服懸液劑、口服吸收率明顯受食物影響及達到穩定血中濃度需耗時一週，安全性尚待更多使用經驗支持等缺點，但在目前已可作為其他抗黴菌劑治療無效或不能忍受時的第二線用藥，為臨床治療帶來新的選擇。

參考資料：

1. Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* 2011;71:2405-19.
2. Morris MI. Posaconazole: a new oral antifungal agent with an expanded spectrum of activity. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:225-36.

用藥新警訊

Medication Watch

2015年5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
05/15	美國FDA警告服用sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors可能導致ketoacidosis。FDA正持續調查此安全事件，以決定是否變更SGLT2 inhibitors仿單標示。	SGLT2 inhibitors包括canagliflozin、dapagliflozin和empagliflozin，核准用於治療第2型糖尿病。根據FDA不良反應通報系統(FAERS)，自2013年5月至2014年6月共有20例服用SGLT2 inhibitors發生ketoacidosis，中位發生時間為服藥後2週，多數案例血糖僅輕微提高(≤ 200 mg/dL)，與典型diabetic ketoacidosis (DKA)不同，DKA通常發生於第1型糖尿病患，且血糖多高於250 mg/dL。FDA提醒病人若有任何ketoacidosis症狀，包括呼吸困難、噁心、嘔吐、腹痛、意識混亂和不尋常的疲倦、嗜睡等，應立即就醫，一旦確認為SGLT2 inhibitors所導致之ketoacidosis應立即停藥。衛福部目前核准之SGLT2 inhibitors包括Forxiga [®] (dapagliflozin)和Jardiance [®] (empagliflozin)，本院均尚未進用。
05/15	美國FDA公告，testosterone產品均已變更標示，清楚標示其核准之適應症用途，並加註可能增加心臟病發及中風之風險。	美國FDA於2014年1月起，針對testosterone與心血管事件風險之相關性進行調查，2015年3月提出testosterone可能增加心血管事件風險(心臟病發及中風)之結論。FDA強調testosterone僅核准用於醫療相關問題所導致之testosterone低下或缺乏(如化療、遺傳、或腦下垂體和下視丘結構問題導致之無法正常製造testosterone)，而對於老化所造成之testosterone低下，補充testosterone之利弊仍未確立。FDA要求廠商將此風險加註於仿單，同時要求所有testosterone處方藥均應變更藥品標示以澄清核准適應症用途。本院現有品項為Nebido [®] inj 1000 mg及Androgel [®] gel 50 mg/5g。