臺北榮總藥訊
Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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1035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10月　主　編：周月卿　網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm　e 址：d-pharm@vghtpe.gov.tw
第25卷第10期　編　輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千瀅、李婉詩、王莎如

版權所有 翻印必究

消息報導
News Watch

臺北榮總超級功能App處方集

周月卿

臺北榮總藥學部例行提供醫療人員每二年一版的紙本處方集，近年更致力於提供更即時的藥品資訊，包括在醫師處方系統、護理條碼輔助給藥安全查核系統、藥師條碼輔助調劑複核及發藥系統中同步連結處方集，提供多元化的查詢管道服務。然而隨著智慧型手機及平板電腦等行動裝置的普及化，多元化的行動應用程式 (Application, App) 也被廣為開發及利用，因此藥學部於9月24日推出App版超級功能處方集，提供臨床醫療人員更便利、更即時用藥資訊，跟上時代脈動。

「臺北榮總App處方集」之主要功能包括「搜尋、藥品分類、化療組套、缺藥替代、外觀查詢、臨床計算機、藥訊等」共計18項 (如圖)。個別藥品內容較紙本處方集新增嚴重交互作用、用藥規範、外觀、仿單、健保價、同類藥、化療組套、缺藥替代、ATC碼等資訊 (每二週更新資料，但其中健保價、用藥規範、缺藥替代皆為連結主機之即時最新資料)，另新增個人筆記功能，使用者可依個人需求做註記。化療組套功能收錄本院使用之化療組套，可依癌症別、組套字首、關鍵字查詢，組套內容包含各項藥品使用順序、劑量、頻次、途徑、給藥天數、輸注時間及附註等資訊。外觀查詢功能可查詢本院藥品之內、中、外層包裝圖像，可依顏色、形狀、劑型、或藥名字首查詢。臨床計算機功能收錄醫療臨床常用的計算式，包括腎功能、肝功能、體重、體表面積、CHA2DS2-VASc score、Glasgow Coma Scale等量表的計算功能。另亦提供近12期藥訊、歷史紀錄、我的最愛及錯誤回報等功能。為使App功能更豐富，近期將新增特殊劑型藥品使用指導影片、解毒劑一覽表、專案進口藥品專區，另強化臨床計算機內容。

本院處方集App提供Android版及 iOS版供院內醫師、藥師、護理人員下載安裝，Android系統可至Play商店下載 (搜尋關鍵字：臺北榮總處方集) ，iOS系統下載網址: http://www.jdayinc.com/app，下載程式後，點選「安裝」即可，安裝及更新時均須輸入本院主機帳號密碼。最後，特別感謝張院長德明、劉副院長建麟的支持、資訊室協助、藥師們的努力，使App處方集順利上線啟用，提供醫療人員即時掌握最新用藥資訊。

圖、臺北榮總處方集App功能畫面

藥品交互作用
Drug Interaction

芒果可能增加Warfarin出血風險

顏家拓

案例：W先生，65歲，1年前因風濕性心臟疾病 (rheumatic heart disease) 接受機械性瓣膜置換手術 (mitral valve replacement)。術後規律使用抗凝血劑 warfarin (Coumadin®，可邁丁，5 mg/tab) 2.5 mg/day預防栓塞風險。用藥期間INR (international normalized ratio) 介於1.53至1.97間，符合醫師設定的目標範圍 (target INR：1.5-2.5)。然而最近一次門診追蹤時，病人卻抱怨有齒齦出血情形，經抽血檢測發現INR上升至2.98，故醫師轉介病人至抗凝藥師門診。經臨床藥師仔細詢問W先生的用藥、生活習慣 (如抽菸、喝酒) 及飲食(蔬菜、健康食品及中草藥)狀況後，發現病人在本次就診前一個月，連續每天食用2-3顆芒果，藥師告知W先生芒果可能增加抗凝血劑之出血風險，請W先生減少芒果攝取並建議飲食應以「均衡適量」為原則，切勿過度攝取。病人降低芒果攝取，同時暫停使用warfarin七天後，INR數值逐漸下降至1.03，並重新開始抗凝血藥品治療。

機轉：Warfarin主要用於預防心房顫動或瓣膜置換後可能造成的栓塞等問題，臨床上需密切監測病人是否有瘀青、胃腸道及泌尿道出血的副作用，另亦鼓勵病人注意相關栓塞症狀。實驗室檢測上，以INR數值評估病人用藥後預防栓塞的效果及出血副作用的風險。根據多數治療指引建議，一般使用warfarin的病人其目標INR多為2-3，並依病人的臨床反應調整。Warfarin具有兩種鏡像異構物 (enantiomer)，*S*-isomer效價較*R*-isomer高出2-5倍，*S*-isomer主要經CYP2C9代謝，*R*-isomer則主要由CYP1A2代謝，其他肝臟酵素如CYP2C8、CYP2C18及CYP2C19亦參與warfarin代謝，故在臨床治療時，一定要建議病人注意藥物及飲食交互作用。

Monterrey-Rodríguez等人於2002年發表的系列病例報告 (case series study) 顯示芒果可能與warfarin產生交互作用，進而增強出血風險。此研究共收錄13位年齡56至85歲病人 (平均INR約為2.79 ± 0.64)，於回診前2-30天內平均每天食用1至6顆芒果，回診檢測INR平均3.85 ± 0.60 (p<0.001)，顯著上升約38%；在warfarin劑量不變下，停用芒果2週後INR下降17.7% (3.17±0.50)。其中兩位病人停用芒果後再次嘗試少量攝取 (re-challenge)，其INR值仍分別上升0.5及0.02。根據Norwood等人依藥品食物交互作用概念改良之Drug Interaction Probability Scale (DIPS) 評估，芒果與warfarin的交互作用屬於可能 (DIPS=6)。

芒果 (Mangifera indica) 屬漆樹科植物 (Anacardiaceae)，產期約在5-8月。富含維生素A、B1、B6、C、葉酸、類黃酮等，其中類黃酮成份即是著名的芒果苷 (mangiferin)，可抑制NF κ B的Nrf2途徑，達到抗氧化、清除自由基，進而減少發炎反應，被認為可保護肝臟、避免肝損傷及心臟疾病。目前研究認為芒果與warfarin的交互作用可能與其主成份vitamin A及mangiferin抑制CYP2C19、CYP1A、CYP3A4有關。

1999年日本學者Yamazaki等人研究發現，vitamin A的活性成份rentinoic acid及rentinol藉由強烈抑制CYP2C19的解毒代謝氧化系統 (xenobiotic oxidations)，進一步減緩warfarin *R*-isomer代謝，並提高血中濃度及INR值。而一顆中等體積約130公克的芒果，因含有大量的vitamin A (約8061 IU)，因此增加此藥品食物交互作用的風險。相對於vitamin A的影響，近年來有更多研究將芒果可能造成藥品食物交互作用歸因於其特殊成份「芒果苷」。根據2009年Rodeiro等

人探討天然萃取物抑制人類CYP肝臟酵素的研究發現，芒果萃取物會顯著降低CYP1A2活性60%及CYP2B1活性50%，其中mangiferin可能隨劑量或攝取量增加而強化抑制CYP3A4活性。因此若服用warfarin的病人食用大量芒果可能增加出血風險及其INR值。

建議：大量攝取芒果可能會抑制肝臟酵素的代謝功能，進而增加warfarin效果，導致出血風險。雖然目前研究仍無法提供強而有力的相關性，但在目前的基礎上，若臨床已排除病人其他用藥及飲食因素後，依然無法釐清可能導致INR上升或出血事件的原因，則芒果極有可能成為影響的因素之一。服用warfarin的病人應建立正確的用藥及飲食觀念，未經醫師或藥師評估前切勿擅自服用中草藥、健康食品或其他西藥；如欲使用，應先向醫師或藥師諮詢，以確保療效及避免不必要之副作用。

參考資料：

1. Norwood DA, Parke CK, Rappa LR. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions. J Pharm Pract 2014 Aug 11. pii: 0897190014544823. [Epub ahead of print].
2. Rodeiro I, Donato MT, Jimenez N, et al. Inhibition of human P450 enzymes by natural extracts used in traditional medicine. Phytother Res 2009;23:279-82.

藥物不良反應
Adverse Drug Reaction

疑似Sirolimus引起間質性肺炎

樊蓉

案例：T先生，62歲，於2007年進行腎臟移植，術後使用sirolimus (Rapamune®，1 mg/tab) 2# qd，併用mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept®，250 mg/cap) 3# q12h和prednisolone 5 mg/tab 2# qd作為抗排斥的免疫抑制維持治療。2014年5月進行胸部X光和電腦斷層掃描時發現右邊和左中肺葉有發炎現象，經進行支氣管肺泡灌洗液檢驗排除感染後，懷疑是sirolimus造成的間質性肺炎 (interstitial pneumonitis)，醫師將sirolimus 2# qd減量為 1# qd。一個月後，病患表示胸悶不適、咳嗽有痰，轉介至胸腔內科，醫師建議再降低sirolimus至 1# qod並且將prednisolone tab 2# qd提高至4# qd，以控制sirolimus造成的肺部發炎反應。再經一個月後，病情改善，持續於門診追蹤。本例Naranjo score評分為 4 分，屬「稍有可能」案例。

討論：Sirolimus為mammalian target of rapamycin (mTOR)抑制劑，常見副作用為高血壓 (49%)、高膽固醇血症 (20-46%)、高三酸甘油酯血症 (45-57%)、高血糖、便祕 (36-38%)、貧血 (23-33%)、血小板過低 (14-30%)、關節痛 (25-31%)、腎毒性 (39-40%)和延遲傷口癒合等，間質性肺炎則較為罕見 (<3%)。Sirolimus引起間質性肺炎的機轉可能與細胞自體免疫或延遲性過敏反應有關。根據Morelon及Pham等人的研究推測，sirolimus會附著於血漿蛋白成為致免疫的半抗體 (hapten)，引發肺部釋放抗原，導致細胞性自體免疫反應，引起淋巴球性肺泡炎和間質性肺炎。危險因子包括劑量過高、延遲使用及男性。

Sirolimus引起間質性肺炎的臨床症狀較不具獨特性，易與其他原因造成的肺部疾病混淆，當例行性X光檢查有異狀或病患感到肺部不適 (胸悶、咳嗽等)，懷疑sirolimus造成間質性肺炎時，需先排除伺機性感染的可能，如巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎 (pneumocystis jerovecii pneumonia)、分枝桿菌和真菌感染等，並排除其他可能的肺部疾病，如膠原血管病等。除此之外，尚需排除因併用azathioprine、β-blocker、angiotensin-converting enzyme inhibitors、fibrates或sulfamethoxazole-trimethoprim等藥品時可能引

起之肺部相關副作用。排除上述原因後，才能合理懷疑為sirolimus引起間質性肺炎。

目前治療sirolimus造成間質性肺炎的方式包括：(1) 停用sirolimus；(2) 減少 sirolimus劑量；(3) 改用其他mTOR抑制劑；(4) 改用其他類別免疫抑制劑。症狀嚴重時，應併用類固醇治療。大部份病人經停藥或降低sirolimus劑量2至8週後，可緩解肺部發炎反應，使症狀獲得改善。

本案例T先生將sirolimus 2# qd逐步減量至 1# qod，且併用類固醇一個月後，胸悶不適及咳嗽症狀獲得改善。

參考資料：

1. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. Transplantation 2004;77:1215-20.
2. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. Transplantation 2001;72:787-90.

用藥新警訊
Medication Watch

2015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
8/04	美國FDA表示，有兩例多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)病人使用fingolimod (Gilenya®)後發生進行性多灶性白質腦病變(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)，且之前並未使用其他免疫抑制劑。FDA決定將此不良反應加註於仿單中。	Fingolimod核准用於治療成人復發型多發性硬化症。PML為一種由JC (John Cunningham)病毒造成之腦部感染，JC病毒對一般人無害，但對免疫低下病人易造成PML。PML症狀變化多，包括身體單側漸漸無力或肢體行動緩慢、視覺障礙、改變認知及記憶，導致精神混亂或人格改變，進而惡化至嚴重失能或死亡。症狀發生前可於MRI影像觀察到腦部損傷。FDA提醒使用fingolimod之病人若出現上述症狀應立即就醫，若懷疑為該藥導致之PML應立即停藥。本院現有Gilenya® (fingolimod) hard cap 0.5 mg。
8/21	美國FDA警告，使用Picato® gel (ingenol mebutate)可能發生嚴重過敏反應及帶狀疱疹，若不當使用亦可能造成嚴重眼睛損傷及皮膚反應。FDA要求變更仿單標示以警示前述風險，同時提供說明指引病人正確安全使用該藥品。	Picato® gel (ingenol mebutate)核准用於光化性角化病(actinic keratosis)。部份發生不良反應之個案未依仿單指示用藥，FDA提醒病人用藥時塗抹範圍及使用時間切勿超過仿單建議，每次塗抹於一處，面積不可超過25 cm^2，並避免塗抹於口唇、眼睛周圍。臉部及頭皮適用0.015%凝膠，每日一次，連續3天；身體及四肢適用0.05%凝膠，每日一次，連續2天。此外，使用本品後勿立即化妝或配戴隱形眼鏡，因為即使洗過手，藥品仍可經由手部傳遞造成皮膚及眼睛之傷害。藥品誤觸眼睛，應立即以清水沖洗。經查該品項尚未取得台灣許可證。
8/28	美國FDA警告，dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (包括sitagliptin、saxagliptin、linagliptin和alogliptin)可能造成嚴重且持續之關節疼痛。FDA將新增此風險於仿單警語欄位。	DPP-4 inhibitors核准用於治療第二型糖尿病。FDA分析通報案例顯示，關節疼痛可能於服藥後1天至數年後發生，停藥後症狀通常於1個月內緩解，部份病人重新服用DPP-4 inhibitors (無論是原藥品或換成其他藥品)後再度發生嚴重關節疼痛。本院現有DPP-4 inhibitors包括Januvia® (sitagliptin) tab 100 mg、Onglyza® (saxagliptin) tab 5 mg、Galvus® (vildagliptin) tab 50 mg、Trajenta® tab 5 mg。
8/18 9/08	美國FDA警告，勿使用Becton-Dickinson (BD) 公司生產的注射針筒 (1 ml、3 ml、5 ml、10 ml、20 ml、30 ml)及餵食針筒，做為調製後及再分裝藥品之保存容器，以避免藥品放置一段時間後效價減損。	BD公司之初步資料顯示藥品貯存於針筒一段時間後，可能與針筒內之橡膠塞產生化學作用，進而導致效價減損，影響的藥品包括fentanyl、rocuronium、neostigmine、morphine、midazolam、methadone、atropine、hydromorphone、cisatracurium及remifentanyl，然而FDA並不清楚其他藥品是否也會受到影響。FDA強調這些針筒是用來注射和抽吸藥品用，作為密閉容器貯存藥品之妥適性尚未確立。現階段，FDA尚不清楚貯存多久會造成藥品降解。使用其他廠牌非FDA認可適用於密閉貯存之針筒，亦可能造成類似之化學反應。經FDA核准用於預充填藥品之針筒(pre-filled syringes)，已確認產品保存至效期前之安定性，因此沒有藥品效價降減之疑慮。