



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：高壽延 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

106年2月 主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw 版權所有
第27卷第2期 編輯：張豫立、何沁沁、王斯郁、陳奇良、周千滢、李婉詩、王苾如 翻印必究

藥物交互作用

Drug Interaction

甲狀腺功能可能影響口服抗凝血藥作用

陳美瑜

案例：59歲女性，151公分，54.7公斤，有心律不整病史，曾接受二尖瓣修復手術，並定期於他院追蹤治療，使用口服藥品包括aspirin 100 mg qd、irbesartan 300 mg qd、digoxin 0.125 mg qd、propafenone 150 mg tid。去年9月因甲狀腺亢進〔(TSH<0.003 μ IU/ml (參考值：0.4-4.0 μ IU/ml)、free T4 3.94 ng/dl (參考值：0.8-1.9 ng/dl))〕、心房顫動及心跳過快合併心因性休克入院，以adenosine、diltiazem及amiodarone處置心律不整，另以warfarin 2.5 mg qd po及enoxaparin 6000 iu qd sc預防血栓風險，並處方carbimazole 10 mg tid po及propranolol 10 mg tid po治療甲狀腺亢進及心搏過速。入院6天後，病人INR由入院時的1.06上升至9.49，且出現皮下瘀青，醫師立即停用warfarin並給予新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma) 輸血治療，5天後INR降至1.53，醫師重新開立warfarin 1 mg qd po，後續定期監測INR數值並調整warfarin劑量。

摘要：Warfarin為維他命K拮抗劑，用於預防或治療血栓相關疾病。甲狀腺功能會影響凝血因子代謝，故甲狀腺功能變化時可能影響抗凝血劑療效。影響甲狀腺功能的藥品如甲狀腺素 (levothyroxine)、propylthiouracil (PTU) 及carbimazole等，與warfarin之交互作用依Micromedex藥品交互作用資料庫，嚴重度為中度，交互作用的發生時間為延遲性。

機轉：抗凝血藥物之作用機轉包括抑制凝血因子活化，及直接與凝血因子結合抑制其

作用，因此凝血因子本身之合成及代謝會直接影響抗凝血藥物的藥效。Warfarin藉由抑制vitamin K reductase，抑制凝血因子2、7、9及10的活化，進而達到抗凝血的效果。

甲狀腺素是調節人體蛋白質新陳代謝之重要賀爾蒙，亢進時代謝速率提高，使凝血因子代謝增加，增加血中排除速率並縮短半衰期，導致warfarin抗凝血作用增加，而增加出血風險；相對的當甲狀腺功能低下時，會造成warfarin的抗凝血作用降低，而增加血栓風險。

Chute等人於1997年發表的病例報告指出，一位因甲狀腺功能低下而補充甲狀腺素的病人，使用warfarin 5 mg qd po治療靜脈血栓，2個月後產生口腔黏膜出血，INR 11.3，當時TSH<0.1 μ IU/ml，T4 14.6 μ g/dl，且此INR延長現象無法以投與維他命K緩解；另由Howard-Thompson等人於2014發表的病例報告，一位48歲非裔美國女性因甲狀腺亢進 (TSH 0.006 μ IU/ml、free T4 >7.77 ng/dl)，合併心房顫動入院，為預防血栓風險投與warfarin 5 mg qd po，7天後INR由1.12上升至4.41。病人後續以methimazole 10 mg qd po治療甲狀腺亢進，期間密集監測INR、甲狀腺功能，並調整warfarin及methimazole的劑量。使用methimazole 112天後，甲狀腺功能指數為TSH <0.005 μ IU/ml、free T4 0.65 ng/dl，warfarin劑量為每週37.5 mg，INR為1.9。上述病例報告顯示在甲狀腺功能亢進的狀態時可能提高warfarin的抗凝血藥效；使用抗甲狀腺藥品抑制甲狀腺功能時，可能降低warfarin的抗凝血藥效。

新型口服抗凝血劑〔包括直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor) dabigatran (Pradaxa®)

及凝血因子Xa抑制劑 (factor Xa inhibitor apixaban (Eliquis[®])、rivaroxaban (Xarelto[®])、edoxaban (Lixiana[®]) 等) 之抗凝血藥效目前尚無與甲狀腺功能相互影響之相關案例報告, 另Micromedex藥品交互作用資料庫中顯示上述新型口服抗凝血劑與影響甲狀腺功能藥品 (如levothyroxine、PTU、methimazole等) 間亦無已知交互作用。但以交互作用機轉推論, 甲狀腺功能亦可能影響新型口服抗凝血劑之藥效。

建議: 有甲狀腺疾病的病人使用warfarin時, 應小心監測甲狀腺功能及凝血功能, 並適時調整warfarin劑量。當此類病人合併使用影響甲狀腺功能之藥品, 如增加甲狀

腺功能之甲狀腺素 (levothyroxine, Eltroxin[®]) 或抑制甲狀腺功能藥品如propylthiouracil (PTU, Procil[®]) 及carbimazole (Newmazole[®]), 而產生甲狀腺功能波動時, 建議應增加凝血功能的監測頻率, 並適時調整抗凝血藥品劑量以避免抗凝療效過高或不足, 導致出血或血栓。新型口服抗凝血劑臨床無療效監測指標, 故建議甲狀腺功能異常之病人使用時應特別注意是否出現出血或血栓等臨床表現, 以確保療效及安全。

參考資料:

1. Chute JP, Ryan CP, Sladek G, et al. Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism. *Endocr Pract* 1997;3:77-9.
2. Howard-Thompson A, Luckey A, George C, et al. Graves' disease and treatment effects on warfarin anticoagulation. *Case Rep Med* 2014;2014:292468.

處方討論

Rx Focus

抗憂鬱劑於思覺失調症之療效評估

陳靖文

病例: H先生, 45歲, 73.7公斤, 診斷思覺失調症20餘年, 期間曾抱怨情緒低落、常感到煩躁不安, 因易與他人衝突, 導致工作穩定度不足, 故至社區復健精神科日間病房進行復健, 並使用quetiapine (Seroquel[®] XR) 200 mg q7pm、400 mg qn及長效針劑 haloperidol decanoate (Haldol decanoas[®]) 50 mg/ml q2w控制思覺失調症, 另合併venlafaxine (Efexor[®] XR) 75 mg tid、trazodone (Mesyrel[®]) 75 mg qn及flunitrazepam (Modipanol[®]) 2 mg qn治療憂鬱與失眠症狀。近日病人持續感到情緒低下, 本文藉此個案探討抗精神病藥併用抗憂鬱劑之合理性。

討論: 相較於正常族群, 25%思覺失調症患者會出現強迫症狀 (obsessive-compulsive symptoms, OCS)。而近60%思覺失調症患者會出現負性 (negative symptoms) 及認知功能受損。思覺失調合併憂鬱症狀之盛行率平均約25% (10-75%)。思覺失調症患者欲診斷憂鬱症相當困難, 必須鑑別症狀是否出其負性症狀、認知障礙或社交退縮等表現, 同時釐清是否為憂鬱症

所致。然目前臨床仍無法確認憂鬱是精神錯亂 (psychosis) 衍生出的症狀抑或是抗精神病藥所導致之副作用。有學者認為典型的憂鬱症 (major depressive disorder) 與思覺失調症所合併之憂鬱症致病機轉不同, 故評估工具應採用Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), 主要目的為檢測思覺失調症急性惡化所產生的憂鬱症狀及區分憂鬱是否為負性症狀或抗精神病藥造成之不良反應, 若選用傳統Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) 量表評估, 因無法釐清憂鬱根本原因, 結果可能有些偏頗。其他尚有Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 中評估憂鬱症的次量表、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 的憂鬱症次量表、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 及Raskin Depression Rating Scale (RDRS) 等都能做為判斷思覺失調合併憂鬱症狀的指標。

抗精神病藥一直為思覺失調症主要治療用藥; 然而, 臨床治療仍面臨許多挑戰, 研究指出超過20-30%的患者對藥品反應僅部份有成效。根據臨床實務觀察, 思覺失調症合併給予抗憂鬱劑十分普遍, 比例約占11-40%, 且有逐年上升趨勢。2012年Xiang等學者統計發現,

亞洲國家併用比例約大於10%，遠低於西方國家30-40%，而該研究也提出併用族群多較為年輕。多數國家對於治療思覺失調症合併憂鬱症狀之原則類似，首先應排除藥品造成之不良反應或濫用藥品等問題，透過劑量調整、更換抗精神病藥及給予抗巴金森氏症藥品緩解運動不能 (akinesia)，若憂鬱症狀為急性精神病發作引發，適當使用抗精神病藥便能改善精神錯亂，進而緩解憂鬱症狀，無須給予抗憂鬱劑。儘管美國精神協會 (American Psychiatric Association, APA) 治療準則認同抗憂鬱劑可用於思覺失調症之憂鬱及負性症狀；英國治療準則與The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team則認為其臨床實證不足，療效尚無定論，且合併抗憂鬱劑是否會惡化精神錯亂、增加不良反應等問題仍未釐清，故不建議用藥。相反的，一些理論推斷具5-HT拮抗作用之非典型抗精神病藥，可能導致5-HT與dopamine系統失衡，進而使OCS更加明顯，認知障礙、精神錯亂等症狀會更嚴重，故認為抗憂鬱劑有必要介入。過去文獻分析通常具有憂鬱症診斷、負性症狀或使用第二代抗精神病藥之思覺失調症患者才會合併抗憂鬱劑使用。亦有零星報告指出，思覺失調症急性期除給予抗精神病藥，搭配抗憂鬱劑、鋰鹽或電痙攣療法 (electroconvulsive therapy, ECT) 可能有幫助，在慢性期持續有憂鬱症狀表現者，使用抗憂鬱劑可能也有效果。然此類型研究對於何時給予抗憂鬱劑無法標準化設計且並非所有給予抗憂鬱劑之病人都有療效，故療效評估之證據有限。

早在1978年，TCAs (tricyclic antidepressants) 就曾用於思覺失調症合併憂鬱症患者，病人確實得到緩解，且認為持續給藥治療能預防憂鬱症再度復發及減少精神錯亂惡化。自從新機轉抗憂鬱劑SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) 及SNRIs (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors) 研發上市，有限資料顯示部份藥品能有效改善憂鬱症且副作用較TCAs低。Mirtazapine屬於NaSSAs (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants)，其結構類似TCAs，因拮抗神經節後5-HT₂、5-HT₃及 α 受體，對SSRIs或SNRIs所引起之副作用無法耐受者，NaSSAs或許是另一項選擇，然支持NaSSAs治療思覺失調症合併憂鬱症狀之文獻尚不足。NDRIs (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor)，如

bupropion，用於思覺失調症在近年一篇系統性研究評估中觀察到其有改善憂鬱症狀的趨勢，但統計並不顯著。目前臨床治療思覺失調症合併憂鬱症最常見之組合是SSRIs (如fluoxetine、citalopram、sertraline等) 合併第二代抗精神病藥，近期統合分析研究也指出，抗精神病藥合併抗憂鬱劑似乎安全性無虞，其加重精神錯亂之不良反應或其他副作用等相較控制組均無顯著差異。Mirtazapine及trazodone在部份隨機臨床試驗報告顯示對負性症狀有益處。Bupropion對負性症狀的治療並無益處，而SSRIs在緩解思覺失調症負性症狀之成效，多數臨床試驗結果則令人失望，學理推測其所提供腦部之serotonin濃度仍不足以舒緩負性症狀所致。其他包含SNRIs、TCAs臨床研究不多，需待更大規模且嚴謹的試驗，才能評估其療效。

最後應考量藥物間交互作用，多數抗憂鬱劑由肝臟代謝，合併用藥可能互相競爭代謝途徑，而使二者血中濃度提升。如抗精神病藥併用TCAs，因互相競爭抑制肝臟微粒體氧化酶，使得TCAs血中濃度提升70%，抗精神病藥血中濃度則增加50%以上。SSRIs和clozapine或haloperidol併用，會競爭CYP 450代謝酶，促使抗精神病藥濃度增加。目前SSRIs中sertraline及citalopram抑制CYP 450酵素能力相對弱效，故併用二藥在學理上相對安全。

本例患者因持續反應情緒低落，臨床醫師評估後，先將其長效針劑haloperidol decanoate原每2週施打，延長至1-1.5個月，排除抗精神病藥導致之副作用，合併抗憂鬱劑venlafaxine每日已達最大劑量225 mg，根據上述，SNRIs於思覺失調症合併憂鬱症狀之療效雖無明確文獻證明，但基於SNRIs治療憂鬱症效果類似SSRIs，且抗憂鬱劑出現療效平均需2-6週，需經至少半年療程再評估停藥與否。病人經過數個月抗精神病藥劑量調整及適時給予抗憂鬱劑後，情緒相對穩定，繼續規律於日間病房復健。

參考資料：

1. Terevnikov V, Joffe G, Stenberg JH. Randomized controlled trials of add-on antidepressants in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18: pyv049.
2. Helfer B, Samara MT, Huhn M, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:876-86.

用藥新警訊

Medication Watch

2016年12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
12/12	美國FDA針對pioglitazone可能增加膀胱癌風險做出結論，現行仿單警語及注意事項已加註使用本藥可能增加罹患膀胱癌的風險，本次FDA更新仿單資訊，新增近期發表之相關研究結果。	Pioglitazone屬於thiazolidinedione (TZDs) 之第二型糖尿病治療藥物，美國FDA於2010/9、2011/6、2011/8分別發佈警訊，警示服用pioglitazone可能增加膀胱癌風險，並建議勿處方該藥品予罹患活動性膀胱癌之病人，而有膀胱癌病史之病人，應謹權衡利弊得失後審慎處方。本院現有品項為Actos [®] tab 30 mg。
12/14	美國FDA發佈警訊，未滿3歲的幼童和懷孕第3期之婦女若反覆或長時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑，可能影響兒童腦部發育。FDA同時要求全身性麻醉劑和鎮靜劑之仿單警語加註此風險，以告知大眾潛在之風險。FDA將持續監測上述風險並公告所有最新資訊。	全身性麻醉劑或鎮靜劑經由阻斷N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受器或增加 γ -aminobutyric acid (GABA)活性而達其麻醉及鎮靜之效，為接受手術或其他高疼痛治療之必要處置用藥。幼年動物試驗發現，使用阻斷NMDA受器和促進GABA活性之麻醉劑或鎮靜劑3小時以上，會增加腦神經凋亡，進而導致長期認知缺損；由動物試驗外推，上述神經缺損可能影響第3孕期胎兒以及3歲以下幼兒。雖然近期人類研究顯示，單次、短時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑不會對嬰幼兒的行為和學習造成負面影響；但部分臨床研究顯示，長時間或反覆使用麻醉劑可能與神經發育遲緩、學習障礙、注意力不足過動症等認知行為問題有關，然仍無法釐清是否為麻醉藥品、手術本身、或病人疾病等其他因素所致。FDA建議任何需麻醉之非緊急處置，均應謹慎評估其臨床效益與風險以決定適當的手術時機；病人在危及生命時，不應延誤必要手術的進行。經查衛福部核准之全身性麻醉劑及鎮靜劑，包含desflurane、isoflurane、sevoflurane、etomidate、ketamine、propofol、lorazepam及midazolam，共42張證。本院現有品項為Suprane [®] for inhalation 240 ml (desflurane)、Forane [®] inhalation 100 ml (isoflurane)、Ultane [®] liq 250 ml/bot (sevoflurane)、Etomidate-lipuro [®] inj 20 mg/10 ml (etomidate)、Ketalar [®] inj 50 mg/ml 10 ml/vial (ketamine)、Anesvan [®] inj 500 mg/50 ml (propofol)、Anxicam [®] inj 2 mg/1 ml (lorazepam)、Dormicum [®] inj 5 mg/5 ml (midazolam)。
12/16	美國FDA回顧Pfizer和GlaxoSmith-Kline所進行的大型臨床試驗結果後，針對varenicline及bupropion可能導致之情緒、行為思考模式改變等嚴重精神不良反應風險做出結論。由於風險低於預期，FDA撤除兩藥仿單中可能導致嚴重精神不良反應之最高風險警示(boxed warning)，同時解除執行風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)，並同步更新上述試驗結果於仿單警語。	Varenicline及bupropion均為戒菸輔助藥品。美國FDA於2009/7/1日發佈警訊，要求藥廠於仿單最高風險警示加註服藥後可能出現情緒激動、敵意、攻擊行為、情緒低落、行為思考模式改變、或有自殺念頭及行為等嚴重精神不良反應。該大型臨床試驗結果顯示，上述風險仍然存在，特別是罹患憂鬱、焦慮、思覺失調症候群，或有相關病史之病人，但多數病人之症狀並不嚴重，且多為暫時性。FDA呼籲醫師處方varenicline和bupropion進行戒菸時，宜仔細瞭解病患是否有精神疾病史，審慎評估其臨床效益與風險；若病人出現上述症狀應停藥並立即回診。本院現有品項為Champix [®] FC tab 1 mg (Varenicline)、Wellbutrin [®] SR tab 150 mg (Bupropion)。