



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 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：馬 旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年09月  
第 31 卷 第 9 期

主 編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>  
編 輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Dienogest用於子宮內膜異位症

吳建興

子宮內膜異位症 (endometriosis) 是由於子宮內膜組織出現在子宮腔以外的地方，並引發慢性發炎反應，是一雌激素依賴型疾病，常見位置包括卵巢、輸卵管及其他骨盆腔內的器官和組織。若子宮內膜長在卵巢內，則形成所謂的巧克力囊腫；而長在子宮肌層的則稱做子宮肌腺症；長在骨盆腔腹壁的腔壁，則稱為散在性的子宮內膜異位症。生育年齡的婦女子宮內膜異位症發生率為5-10%，伴隨有70-90%會有慢性骨盆腔疼痛及21-40%會有不孕症。另外症狀還包括經前和經期疼痛、性交疼痛，嚴重或異常出血、排尿疼痛、血尿、腹瀉、便秘、排便困難、慢性疲勞等。危險因子則包括初經過早 (10歲之前)、月經週期小於28天、經期長度5天以上、更年期晚期 (55歲以上)、高咖啡因攝取、生殖道異常、低出生體重、未生育或懷孕間隔時間延長、較短的哺乳間隔、白人種族等。目前造成子宮內膜異位症病因尚不清楚，致病機轉可能跟月經期剝落的子宮內膜逆流、腹腔內皮表層發生腹膜變性、子宮內膜組織經由血液淋巴系統運送，自體免疫異常等有關。診斷主要藉由觸診、抽血檢查、超音波、腹腔鏡檢查等。

過去用於治療子宮內膜異位症相關的骨盆腔疼痛包括：(1) 外科手術 (2) 藥品治療：止痛劑、賀爾蒙避孕藥、黃體素、促性腺激素釋放賀爾蒙致效劑如leuprolide及芳香環轉化酶抑制劑。外科手術後常有復發情形，因此經常搭配藥品治療。而治療選擇則依據病人的臨床

表現、症狀及疾病的嚴重程度、部位、年齡、有無生育打算、藥品副作用及費用等。因傳統治療方式只能靠外科手術或藥品治療具有較多的副作用 (如痤瘡、多毛症、體重增加、青春痘、水腫等)，新一類口服治療藥品dienogest (Visanne<sup>®</sup>, 2 mg/tab, 異位寧) 於是誕生，相較其他藥品副作用較少。

Dienogest是一個第四代黃體素，為19-nortestosterone延伸而來的19-norprogesterin，在17 $\alpha$ 的位置由官能基cyanomethyl取代ethinyl，此獨特結構使得生體可用率高且對黃體素受體親和力強，因此對子宮內膜作用強。此藥具有抗雄性激素活性，不具有雄性激素、礦物性皮質素或糖皮質素活性，對子宮內膜異位症作用來自於減少內源性雌二醇，因此抑制雌二醇對於子宮內膜滋養作用。如果持續投予，會造成雌激素低下、黃體素過多的內分泌環境，使子宮內膜組織開始蛻膜化，接著導致子宮內膜異位病灶的萎縮。此藥於2017年3月通過臺灣食品藥物管理署核准用於子宮內膜異位症伴隨之骨盆腔疼痛之治療。

Strowitzki等學者針對dienogest進行安慰劑對照臨床試驗，該研究為多中心、隨機、雙盲臨床試驗，以評估dienogest相較安慰劑臨床療效，共納入198名18-45歲子宮內膜異位症病人，以1比1隨機分派dienogest 2 mg (102人) 或安慰劑 (96人) 治療，為期12週，研究結果顯示使用dienogest 2 mg相較安慰劑在降低子宮內膜異位症相關性骨盆腔疼痛的視覺類比量表 (visual

analog scale, VAS) 減少分數效果較佳 (27.4 mm vs. 15.1 mm, 95% CI 6.4-18.1,  $p < 0.0001$ )；另外亦針對dienogest與leuprolide比較進行臨床試驗，該研究為開放、多中心隨機臨床試驗，比較兩個藥品臨床療效，共納入252名年齡18-45歲子宮內膜異位症病人，以1比1隨機分派每天一次口服dienogest 2 mg (124人) 或每4週一次肌肉注射leuprolide 3.75 mg (128人) 治療，為期24週。研究結果顯示使用dienogest 2 mg相較leuprolide在降低疼痛的VAS減少分數效果相當 (47.5 mm vs. 46.0 mm, 95% CI -9.26-6.25)。

Dienogest可於月經週期的任一天開始服藥，建議劑量為每日口服一次，每次2 mg，可隨餐或空腹服用，吸收快速，生體可用率91%，蛋白質結合率90%，達到最高血中濃度時間為1.5小時。無論是否發生陰道出血，均必須連續服藥。任何荷爾蒙避孕法均必須在開始dienogest治療前停用。若有避孕需要，應使用非荷爾蒙類的避孕方法 (如：阻隔式避孕)。如果漏服藥錠、嘔吐或腹瀉 (若發生於服藥後3-4小時內)，可能會降低dienogest療效，應補服一顆藥錠。此藥經由肝臟酵素CYP3A4代謝，因此臨床上與CYP3A4抑制劑併用會增加其血中濃度；與CYP3A4誘導劑併用會降低其血中濃度，因此要密切注意其臨床療效及副作用。排除半衰期為9-10小時，主要經由尿液排除，重度腎功能不全者應謹慎使用。禁用於活性期靜脈血栓栓

塞疾病、目前罹患動脈及心血管疾病或有其病史 (如心肌梗塞、腦中風、缺血性心臟病)、合併血管相關併發症之糖尿病、現有或曾患嚴重肝臟疾病且肝功能的各項數值未回復至正常值、現有或曾有肝臟腫瘤、已知或疑似罹患性荷爾蒙依賴型惡性腫瘤、未經診斷的陰道出血等。熱潮紅的病人比例比leuprolide低 (0.82-1.04天/週 vs. 0.78-4.7天/週)。其它較常發生副作用包括頭痛、乳房不適、噁心、體重增加、卵巢囊腫、憂鬱、睡眠擾亂、腹部痛、虛弱、性慾降低、易怒、脫髮、陰道出血、神經緊張等，建議使用dienogest時仍需監測相關副作用。

過去子宮內膜異位症相關的骨盆腔疼痛療法因傳統治療方式只能靠外科手術或藥品治療具有較多的副作用，新一類口服治療藥品dienogest相較其他藥品副作用較少，臨床試驗已證實其能顯著降低子宮內膜異位症嚴重度與疼痛 (性交疼痛、痛經、瀰漫性骨盆腔疼痛、經前疼痛)，另外熱潮紅的病人比例相較leuprolide較低，提供病人多一項用藥選擇。

#### 參考資料：

1. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;151:193-8.
2. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633-41.

## 藥品評估

### Drug Evaluation

# 藥品引起的腎毒性與因應措施

陳靜玟

近年來臺灣血液透析盛行率的世界排名始終居高不下，因此腎臟疾病及其併發症引起密切關注。根據臺灣腎臟醫學會指出，腎臟疾病常見的病因除先天性多囊性腎臟病、腎絲球腎炎、腎小管間質腎病、高血壓及糖尿病等，亦可能由藥品引起。因為不當使用藥品而造成腎衰竭的案例層出不窮，例如慢性腎臟疾病因併用具潛在腎毒性的藥品而導致腎功能快速惡

化，因此如何正確使用藥品以降低腎臟損傷的發生率是現今非常重要的課題。

面對腎臟病病人，應避免長期使用具潛在腎毒性藥品，若短期使用則須考量病人的腎功能損傷程度及藥品主要的代謝途徑調整劑量。Der Mesropian等人在2014年發表一篇回溯性研究，研究結果顯示社區型急性腎損傷的發生率顯著高於院內造成的急性腎損傷，特別是有糖

尿病或心血管疾病等共病症的老人，常有多重用藥的情形且為非住院期間，使醫療人員未能即時評估用藥適當性而易導致急性腎損傷。血管張力素轉化酵素抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs)、血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blockers, ARBs) 及非類固醇類消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 為造成急性腎損傷最常見的藥品，目前已知ACEIs與ARBs都具有保護心臟血管及腎臟的效果，然而若病人同時併有糖尿病、心衰竭或慢性腎臟疾病，因腎臟不良反應而入院的機率會較高 (HR 1.28; 95% CI 1.12-1.46)。基於改善急性腎損傷及降低其發生率，英國國家健康與照顧卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於2019年建議過去穩定使用ACEIs與ARBs的慢性腎臟病人，應於急性腎損傷獲得改善且病情穩定後重新使用藥物，除非病人具有血鉀大於5 mmol/L或低血液容積等禁忌症，才需避免使用。至於NSAIDs，Ungprasert等人在2015年發表一篇文獻綜述，使用傳統的NSAIDs相較於對照組可能顯著增加急性腎衰竭的風險 (95% CI 1.58 -2.11)，因此對於預期進行手術或NSAIDs使用超過24小時者，尤其是老人及慢性腎臟疾病之病人，需謹慎評估使用風險與效益。此外，常見具腎毒性藥品如顯影劑、抗生素、抗黴菌藥、抗毒

藥、化學治療藥物、免疫抑制劑等，針對高危險族群如老年、體液容積不足、電解質不平衡、糖尿病、腎功能不全、敗血症、敗血性休克、多種具腎毒性藥品合併或單獨長期使用等，應儘可能避免使用並改以其他替代藥物治療。

若因病情等因素需使用具腎毒性藥品，則應考量病人狀況包含腎功能、其他共病症及藥物交互作用等因素並謹慎使用，可選用等滲透或低滲透壓的非離子性含碘顯影劑、較不具腎毒性之用藥 (如liposomal amphotericin B取代amphotericin B deoxycholate、tenofovir alafenamide取代tenofovir disoproxil fumarate)、避免同時使用其他具腎毒性藥品、監測藥物血中濃度、追蹤病人腎功能及尿液檢查、依據腎功能調整劑量或頻率、延長藥品輸注時間、同時補充生理食鹽水等溶液以維持適當尿量及給予具潛在保護腎臟之藥品，以減少病人發生急性腎衰竭或加速慢性腎臟疾病的進展。

#### 參考資料：

1. 臺灣腎臟醫學會急性腎損傷醫療防治委員會、臺灣靜脈腸道營養醫學會、中華民國重症醫學會、臺灣急救加護醫學會、臺灣營養學會、臺灣急性腎損傷及腎病臨床試驗合作聯盟。臺灣急性腎損傷處置共識。臺北：臺灣腎臟醫學會，2020: 133-67.
2. James ET and Douglas AM. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management, 3rd ed. Bethesda: Amer Soc of Health System, 2018; 941-63.

表、本院具潛在腎毒性藥品及其因應措施

藥品	發生率	因應措施
證據等級:A		
Aminoglycoside	5-25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD 病人延長藥品使用間隔</li> <li>• 使用低毒性的tobramycin替代gentamicin</li> </ul>
Amphotericin B deoxycholate	20-65%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 改用脂質為基底的amphotericin B降低藥品於腎臟的分佈</li> </ul>
Atazanavir	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療期間至少一天喝1.5 L的水，若產生結石、多尿、急性腎損傷、高血壓或橫紋肌溶解，則須暫時停藥並補充水分</li> </ul>
Cisplatin	10-30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 減少同時使用具潛在腎毒性藥品</li> </ul>
Colistin	43-45%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 降低給藥頻率</li> </ul>
Cyclosporine	25-38%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 減低藥物劑量或使用mTOR inhibitors替代</li> </ul>
Foscarnet	1-5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 補充體液與維持適當尿量</li> </ul>
Ifosfamide	6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ccr&lt; 60 mL/min調降給藥劑量</li> </ul>
Methotrexate (>500 mg/m <sup>2</sup> )	12%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用前採靜脈輸液補充等張生理食鹽水等溶液</li> <li>• 治療前須確認Ccr&gt;60 mL/min及Scr&lt;1.5 mg/dL</li> </ul>
NSAIDs	1-7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年老、血中白蛋白不足或腎功能不全病人宜謹慎使用並減少劑量、縮短使用時間</li> <li>• 避免長期合併使用NSAIDs及利尿劑</li> </ul>

Radiocontrast media	0-81%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用前採靜脈輸液補充等張生理食鹽水或碳酸氫鈉溶液</li> <li>• 選擇等滲透或低滲透壓的非離子性含碘顯影劑</li> </ul>
Tacrolimus	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 減低藥品劑量或使用mTOR inhibitors 替代</li> </ul>
Tenofovir	12%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR&lt;90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>病人每兩年做一次尿液常規篩檢及評估血漿肌酐酸與血磷濃度</li> <li>• Ccr&lt;50mL/min調降給藥頻次</li> <li>• 使用低腎毒性的tenofovir alafenamide替代tenofovir disoproxil fumarate</li> </ul>
Topiramate	1-3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ccr&lt;70mL/min調降給藥劑量</li> </ul>
Vancomycin	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 劑量&lt;4 g/day並定期監測藥物血中濃度</li> <li>• 避免同時使用piperacillin/tazobactam或其他具潛在腎毒性藥品</li> </ul>
證據等級:B		
Furosemide	14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 避免用於曾對此類藥物發生不良反應之病人</li> </ul>
Rifampin	-	
ACEIs、ARBs	6-38%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR&lt;45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>降低起始劑量</li> <li>• 治療後一週內應評估eGFR與血鉀濃度</li> <li>• 須使用顯影劑、腸鏡檢查或重大手術等建議暫停使用</li> </ul>
Allopurinol	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎功能不全者且HLA-B*5801基因型檢測陽性，不建議使用</li> <li>• 起始劑量從≤100 mg/day開始，CKD stage 4以上應從50 mg/day開始</li> </ul>
Lithium	11.6-15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病人出現急性腎損傷或尿液濃縮則建議停藥。</li> </ul>
Sulfonamides	29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 控制Scr濃度上升幅度&lt;1.25 %左右</li> </ul>
Zonisamide	1.9-4%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎功能不全者須緩慢調整劑量，Ccr&lt;50 mL/min不建議使用</li> </ul>
證據等級:C		
5-Aminosalicylic acid	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 避免用於曾對此類藥物發生不良反應之病人</li> </ul>
Beta-lactam antibiotics	-	
H <sub>2</sub> -receptor antagonists	-	
Loop diuretics	-	
Phenytoin	-	
Thiazide diuretics	-	
Valproic acid	-	
Acyclovir	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD 病人建議使用靜脈慢速滴注方式</li> </ul>
Ampicillin	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ccr&lt;50 mL/min調降給藥頻次及劑量</li> </ul>
Ciprofloxacin	-	
Hydralazine	-	
Carboplatin	6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 減少同時使用具潛在腎毒性藥品</li> </ul>
Erythromycin	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ccr&lt;10 mL/min調降給藥劑量</li> </ul>
Ganciclovir	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 補充體液與維持適當尿量</li> </ul>
PPIs	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病人出現急性腎損傷則建議停藥</li> </ul>
Propylthiouracil	-	
Valganciclovir	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同時補充體液與維持適當尿量</li> </ul>

註: 1. ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin receptor blockers, eGFR: estimated Glomerular filtration rate, CKD: chronic kidney disease, Ccr: creatinine clearance rate, Scr: serum creatinine, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs: proton pump inhibitors

2. 證據等級: A:一項或多項隨機對照臨床試驗的證據; B: 非隨機臨床試驗、前瞻性觀察研究、世代研究、回顧性研究、病例對照研究、統合分析和/或上市後監測的證據; C: 一份或多份已發表的病例報告證據