



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 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：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年6月
第32卷第6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

消息報導

News Watch

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 藥品交互作用跨院查核警示功能

林韋綺、林家潔、王斯郁、張豫立

藥品nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 在2021年12月由美國FDA核准使用於發病5天內、具有重症風險因子的成人與12歲以上且體重至少40公斤兒童之輕至中度COVID-19確診者，在臺灣尚未取得藥品許可證，然而2022年5月時臺灣本土COVID-19疫情升溫，因應緊急公共衛生情事所需，衛福部專案核准輸入該藥，經醫師評估且病人同意下即可開立Paxlovid®。由於當中成份ritonavir為強效CYP3A抑制劑，若合併使用其他經CYP3A代謝的藥品時，則可能增加他藥的血中濃度及副作用發生之風險，且Paxlovid®同時也經CYP3A4代謝，當併用CYP3A4誘導劑則可能降低Paxlovid®的抗病毒療效，因此醫師開立Paxlovid®時應謹慎評估並調整病人用藥，以預防潛在交互作用的發生。然而在本土的COVID-19疫情升溫初期，因確診人數快速攀升，醫療人員工作量和壓力驟增，加上Paxlovid®的藥品交互作用資訊繁複，醫師及藥師需綜合參考多個國外大型資料庫後再行評估及調整病人之用藥，過程耗時費工，且參照資料來源不一，恐面臨難以快速凝聚用藥調整共識之困境。

為提供臨床端即時且完善的交互作用資訊，於處方開立時自動比對並呈現綜整重要資料庫之內容供醫師快速決策參考，系統性降低潛在藥品交互作用以確保處方的適切性，本院藥品交互作用即時自動查核警示系統自2004年

上線，2017年新增門診程式可自動比對雲端藥歷，查核跨院所藥品交互作用，本院藥學部除依Micromedex®、Lexi-comp®兩個主要交互作用知識庫參考來源，此次為配合Paxlovid®開放使用並新增納入Liverpool Drug Interaction Group for COVID-19 therapies資料庫，建置Paxlovid®潛在藥品交互作用之組對，收錄嚴重程度為「絕對不可併用」及「重度」之交互作用，警示內容包含「發生速度」、「文獻佐證」、「臨床表現」及「建議」，共收錄130項藥品組對，並於2022年5月18日院內Paxlovid®開檔啟用時即更新至本院藥品交互作用警示系統知識庫。配合本院交互作用系統檢核邏輯，能即時查核跨院所及跨科別生效中之門診處方，住院處方則檢核生效中之處方，於醫師開立與Paxlovid®具潛在藥品交互作用的藥品時主動予以警示 (圖1及圖2)。同時本部也將相關文獻及臨床建議整理成中文的簡明表格放置於本部網頁，提供本院臨床醫事人員參考及查詢。本系統資料庫將持續更新並每月定期分析系統成效，避免人因疏失所導致的藥品相關不良反應發生，有效維護病人用藥安全。

參考資料：

1. Paxlovid. Drug Interactions. IBM Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. <http://www.micromedexsolutions.com> Accessed May 01, 2022.
2. Lexicomp® interaction, Waltham, MA: UpToDate Inc.;

<https://online.lexi.com/lco/action/interact>. Accessed May 01, 2022.

3. Liverpool® Drug Interaction Group for COVID-19 thera-

pies. University of Liverpool, available from www.covid19-druginteractions.org, Accessed May 01, 2022.

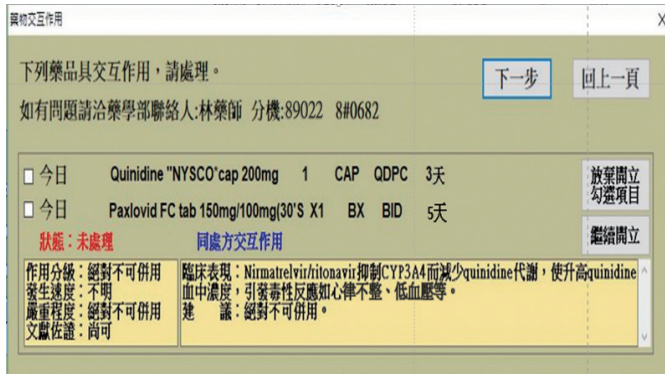


圖1、門診醫令處方系統Paxlovid®藥品交互作用警示畫面

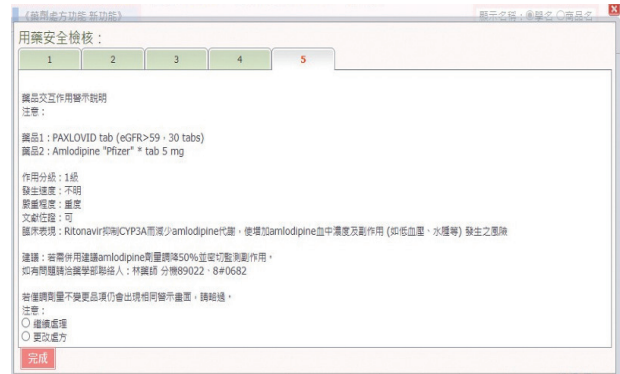


圖2、住院醫令處方系統Paxlovid®藥品交互作用警示畫面

藥品新知

Drug Update

Tolvaptan用於自體顯性多囊性腎臟病

吳建興

自體顯性多囊性腎臟病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 為最常見的腎臟遺傳性疾病，於第16對染色體上的PKD1基因或第4對染色體上的PKD2基因變異，佔比分別為85%及15%。致病機轉與鈣離子、環狀腺苷單磷酸3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)、mammalian target of rapamycin (mTOR) 有關，當細胞內鈣離子濃度降低時會使cAMP增加，促使細胞增生、液體分泌而於正常腎臟組織出現許多大小不等的囊泡，隨著時間會逐漸變大且壓迫正常腎臟組織，導致腎臟功能不可逆損害且可能進展至末期腎臟病變而須接受長期透析。約80%病人伴隨肝臟囊泡，其他常見症狀包括高血壓、腎結石、血尿與囊泡出血、腎囊泡感染、腰腹部痠痛、腦部動脈瘤等。目前主要治療原則是延緩腎功能惡化及處理併發症為首要目標，故應及早診斷與治療，積極控制併發症並定期追蹤。

過去用於治療ADPKD包括：(1) mTOR抑制劑: sirolimus與everolimus (2) somatostatin 衍生物:

octreotide，可抑制細胞增生與囊泡形成，但卻無法進一步延緩腎功能衰退。新一類治療藥品tolvaptan (Jinarc®, 30或90 mg/tab, 佳腎康) 為抗利尿激素V2受體拮抗劑 (vasopressin V2 receptor antagonist)，ADPKD因囊腫生成導致腎臟總體積的增加與cAMP上升有關，而此藥可降低腎細胞內cAMP，減緩囊腫生成及腎功能惡化。此藥於2018年3月通過臺灣食品藥物管理署核准用於ADPKD且肌酸酐清除率 $>25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 之慢性腎臟病成年病人，已出現病情迅速惡化跡象，用以延緩ADPKD囊泡生長及腎功能惡化。本院治療ADPKD藥品之比較如附表。

Torres等學者針對tolvaptan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tolvaptan相較安慰劑臨床療效，共納入1445名18-50歲ADPKD且腎臟總體積 $\geq 750 \text{ ml}$ 、肌酸酐清除率 $\geq 60 \text{ ml/min}$ 病人，以2比1隨機分派tolvaptan或安慰劑治療，為期3年，研究結果顯示比較tolvaptan與安慰劑的腎臟總體積每年增加率分別為2.8%及5.5% ($p < 0.001$)，腎功能惡

化分別為每100人年2件及5件 ($p<0.001$)，發生腎臟疼痛則分別為每100人年5件及7件 ($p=0.007$)，肌酸酐每年衰退分別下降 $2.61 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ 及 $3.81 \text{ (mg/ml)}^{-1}$ ($p<0.001$)。另外，Torres等學者評估tolvaptan相較安慰劑在慢性腎臟病病人延緩腎功能惡化臨床療效，該研究為安慰劑對照、多中心、隨機、雙盲臨床試驗，共納入1370名18-65歲ADPKD病人 (18-55歲其肌酸酐清除率 $25\text{-}65 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 及56-65歲其肌酸酐清除率 $25\text{-}44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)，以1比1隨機分派tolvaptan或安慰劑治療，為期1年，研究結果顯示tolvaptan肌酸酐清除率變化低於安慰劑 ($-2.34 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ vs. $-3.61 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ， $p<0.001$)。總結來說，tolvaptan可以降低ADPKD病人腎臟增長速度及延緩腎功能惡化。

Tolvaptan起始劑量為每日60 mg，以45+15 mg之兩種劑量給藥 (split dose regimen)。睡醒時早晨的一劑應在早餐的30分鐘前服用45 mg，8小時後服用每天的第二劑可在進食或非進食時15 mg，若可耐受，則可將劑量調高至每日90 mg的tolvaptan，以兩種劑量給藥 (60 mg+30 mg)，並隨後調高至目標劑量，每日120 mg的tolvaptan，以兩種劑量給藥 (90 mg+30 mg)；惟每一次劑量調整階段，應至少間隔一週。此藥吸收迅速，生體可用率56%，蛋白質結合率98%，達到最高血中濃度時間為2小時。此藥經由肝臟酵素CYP3A代謝，因此臨床上與中或強效CYP3A抑制劑併用會增加其血中濃度，因此須調降劑量；與強效CYP3A誘導劑併用會降低其血中濃度，因此應避免併用。末端排除半衰期 (terminal elimination half-life) 為8小時，主要經由糞便排除，腎功能不全者不須劑量調整。禁用於對benzazepine 衍生物過敏、無尿、體液缺乏、高血鈉症、無法感知或反應口渴、懷孕、哺乳。不論治療之前或治療過程中，符合異常狀況 (AST或ALT >8倍正常值上限、>5倍正常值上限2週

以上、>3倍正常值上限及總膽紅素>2倍正常值上限或INR>1.5、>3倍正常值上限且具有肝臟損傷之持續性症狀) 則永久停用。其它較常發生副作用包括多尿 (4-70%)、增加口渴 (12-64%)、噁心 (21%)、疲倦 (14%)、腹瀉 (13%)、暈眩 (11%) 等，建議使用tolvaptan時仍需監測相關副作用。

Tolvaptan健保給付規定如下：1. 限腎臟專科醫師處方，須經事前審查核准後使用，每日至多使用2粒，每年檢附評估資料重新申請。2. 初次使用限用於已出現病情迅速惡化跡象之第3期慢性腎臟病的18-50歲ADPKD病人，且腎臟影像呈雙側/瀰漫性水泡，病情須符合下列至少一項：(1) 一年之內肌酸酐清除率下降 $\geq 5.0 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 或五年內肌酸酐清除率每年下降 $\geq 2.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ，且排除其它如脫水、藥品、感染、阻塞等原因所致。(2) 腎臟總體積符合 Mayo 分期1C-1E disease。3. 開始使用tolvaptan前，確認下列條件及病史：(1) 用藥前肝功能正常。(2) 血清尿酸濃度控制在7 mg/dL或以下。(3) 沒有青光眼或經眼科醫師證明眼壓控制良好。(4) 沒有皮膚腫瘤的病史。(5) 沒有電解質異常。(6) 排除懷孕、哺乳、脫水、尿路阻塞、及肝臟損傷病史。4. 出現下列情況時停用 tolvaptan：(1) 在藥品調整後，肝功能指數仍高於上限三倍。(2) 在使用tolvaptan一年後，肌酸酐清除率下降仍 $\geq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 。(3) 有明顯副作用以致有危害健康的疑慮時。過去治療ADPKD藥品無法進一步延緩腎功能衰退，新一類治療藥品tolvaptan是唯一可延緩腎功能衰退藥品，可望能成為ADPKD病人新的用藥選擇。

參考資料：

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1930-42.



表、本院治療ADPKD藥品之比較

學名	Tolvaptan	Octreotide	Sirolimus	Everolimus
英文商品名	Jinarc [®]	Sandostatin LAR [®]	Rapamune [®]	Afinitor [®]
中文商品名	佳腎康	善得定	斥消靈	癌伏妥
規格含量	Tab, 30/90 mg	Vial, 20 mg	Tab, 1 mg	Tab, 5 mg
藥理分類	抗利尿激素V2受體拮抗劑	Somatostatin衍生物	mTOR抑制劑	mTOR抑制劑
用法用量	口服，起始劑量每日60 mg，若可耐受，則可將劑量調高至每日90 mg，並隨後調高至目標劑量每日120 mg，惟每次劑量調整應至少間隔一週	肌肉注射，每月 40 mg	口服，每天2 mg	口服，每天5 mg
延緩腎功能衰退	可以	無法	無法	無法
副作用	多尿、增加口渴、噁心、疲倦、腹瀉、暈眩	腹瀉、腹痛、嘔吐、脹氣	尿蛋白、腹瀉、噁心	尿蛋白、腹瀉、噁心

用藥新警訊

Medication Watch

2022年3月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澧

表、美國FDA發布藥物安全警訊

日期	摘要	說明
3/30	美國FDA 建議嬰幼兒接受影像學檢查而使用含碘顯影劑，應監測甲狀腺功能。	顯影劑用於改善 X 光、電腦斷層 (CT)、磁共振造影 (MRI) 所產生的影像，增進器官、血管、組織的可見性，協助醫療人員診斷疾病。自2015年11月發佈有關嬰兒使用含碘顯影劑可能造成罕見的甲狀腺功能低下警訊，美國FDA回顧後續共六項新發佈評估相關風險試驗及五篇醫學文獻，各收納10~2320名新生兒至三歲幼童使用含碘顯影劑，甲狀腺賀爾蒙下降發生率介於1-5%，大部分個案症狀僅暫時且無需介入治療，且以新生兒機率較高，尤其是早產兒。患有心臟疾病者，可能因需使用較高劑量顯影劑進行侵入性心臟手術，顯示有較高風險。不良反應事件發生在使用顯影劑後8.5-138天之間，大多數為使用後三週內發生。美國FDA提醒醫療人員，新生兒至三歲幼童使用含碘顯影劑後三週內應監測甲狀腺功能，尤其是出生體重極低或早產兒的新生兒，或罹患有心臟疾病及其它疾患須轉入加護病房照護者，有較高甲狀腺功能異常風險。甲狀腺功能低下或暫時性甲狀腺賀爾蒙指數下降，雖為罕見，但為避免未來認知功能及其他發展障礙等潛在併發症，應確實診斷及儘早處置。