



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

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

109年12月
第30卷第12期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：周月卿、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

北榮藥學部鼓勵藥師 爭取美國專科藥師認證

張豫立

藥師專業的角色在過去數十年的變革中，已從傳統產品導向的服務轉變為以病人為中心的藥事服務，在藥物治療快速進展的今日，藥師唯有不斷強化臨床專業能力，才能達成病人及醫療團隊對藥事服務的高標準要求。臺北榮總藥學部秉持「成為國際一流藥事服務中心」的願景，在院方大力支持與全體藥師的努力下，臨床藥師團隊的規模由民國80年的5人，發展成為今日專職臨床藥師達約35人，服務範圍擴充至15個加護病房、12個癌症專科及22個臨床專科之規模。醫師的肯定與病人的信賴是對藥師專業服務的無形認證，但對於藥師的專業服務能力，國內迄今仍無一實質之專業認證制度。

美國是全球藥學執業發展的先驅，已逐步建立可經由既定程序的考試認證，獲取專科藥師資格之制度。1976年成立的美國藥學專科委員會 (Board of Pharmacy Specialties, BPS)，迄今已認證包括藥物治療 (Pharmacotherapy)、重症加護藥學 (Critical Care Pharmacy)、腫瘤藥學 (Oncology Pharmacy)、精神科藥學 (Psychiatric Pharmacy) 等十三類專科。臺灣雖有先進完善的健保制度與高端的醫療水平，但藥師在專科認證制度方面，卻起步甚晚，國內目前雖陸續有藥師考取美國專科藥師認證 (Board of Pharmacy Specialties, BPS)，但人數仍不多，只有二十多位，相較於亞洲其他國家如韓國、馬來西亞、新加坡等國家通過認證藥師人數從數十名到二百多名之現況，仍有極大的努力空間。

本部建置多年的臨床藥學服務在國內藥學界

一直扮演著領銜角色之一，始終鼓勵臨床藥師積極充實專業能力，支持爭取獲得各項專業認證。自103年迄今，本部陸續有6位臨床藥師獲得美國專科藥師認證：兩位腫瘤專科 (BCOP, Board Certified Oncology Pharmacist)、二位重症專科 (BCCCP, Board Certified Critical Care Pharmacist)、一位心臟專科 (BCCP, Board Certified Cardiology Pharmacist)、一位通過美國感染症藥師協會舉辦之 Antimicrobial Stewardship Program 認證。

本部目前持續透過組織讀書會、補助相關規費、提供教材、績效獎勵等方式鼓勵藥師皆能積極爭取國際認證，提升臨床專科服務知能。期許未來國內陸續有更多藥師通過認證，藉此提升個人臨床藥事服務能力，提供更深入、更優質的藥事服務，以確保病人用藥療效與安全；進而能夠建立國內專科藥師認證制度，以全面提升藥事照顧品質。



藥品評估

Drug Evaluation

Topiramate併用Valproic Acid可能增加高血氨症風險

王明業

Topiramate (TPM) 在上市初期是做為難治型局部癲癇的輔助治療，而後研究證實其對於全身型發作、Lennox-Gaustaut syndrome (LGS) 等癲癇及預防頭痛都具有療效。而valproic acid (VPA) 則廣泛應用在癲癇、雙極性疾患、思覺失調症、偏頭痛和神經痛等疾病。單獨使用VPA即可能使血氨上升，導致高血氨症 (hyperammonemia)，進而會對中樞神經系統 (central nervous system, CNS) 造成傷害，增加皮質萎縮 (cortical atrophy)、腦室增大 (ventricular enlargement) 與脫髓鞘 (demyelination) 的風險，其症狀包含嘔吐、攻擊性、運動失調 (ataxia)，或是增加癲癇頻率，然而VPA造成高血氨症的機轉至今尚未完全明朗。

過去曾有個案報告描述病人原先在單獨使用VPA的療程下皆維持穩定狀態，卻在加入TPM治療後，發生VPA相關之高血氨性腦病變 (hyperammonemic encephalopathy)。為此，Micromedex 針對VPA與TPM之交互作用提出警語，定義其嚴重性為「中度」(moderate)，並給予臨床處置的建議：「併用TPM及VPA可能導致高血氨症、腦病變及失溫症 (hypothermia)，亦可能降低其一或兩者之藥物血中濃度。併用TPM與VPA時，可能需調整藥物劑量，並監控療效與不良反應。若患者出現失溫情形，應評估血氨濃度，於出現血氨升高時停用TPM或VPA。」Lexicomp對於此藥物交互作用的危險分級為「C」，亦即在併用TPM與VPA之療程中應密切監控是否出現不良反應，如腦病變、肝功能異常、失溫症等。

臺灣近期亦出現疑似因併用TPM與VPA，致使產生藥物交互作用而引起高血氨症的案例。衛生福利部食品藥物管理署彙整國內、外相關資訊進行整體評估之後，要求所有含VPA之藥品於中文仿單「警語及注意事項」、「交互作用」及「不良反應」處加註高血氨症，以及與TPM藥物交互作用之相關安全資訊。另也要求含TPM藥品於中文仿單「交互作用」處，將「高氨尿症」修改為「高血氨症」。

對於高血氨性腦病變副作用的機轉有許多推測，部份證據認為VPA引起之毒性可能導因於肉鹼 (carnitine) 的缺乏，而肉鹼缺乏的可能機轉包括：1) valproylcarnitine 的尿液排除、2) 腎小管對於游離肉鹼與acylcarnitine的再吸收減少、3) valproylcarnitine 抑制肉鹼通道、4) 游離脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 代謝減少導致ATP合成下降，進而造成ATP依賴性肉鹼通道減少、5) 肉鹼再儲存降低。肉鹼減少會使得VPA代謝更偏往 ω -氧化作用，以致VPA毒性代謝物增加，而其他抗癲癇藥物也會誘發 ω -氧化作用路徑，進而增加VPA相關毒性代謝物。VPA毒性代謝物4-en-VPA會抑制氨甲醯磷酸合成酶 (carbamyl phosphate synthetase, CPS-I)，對於銨離子 (NH_4^+) 與碳酸氫根離子 (HCO_3^-) 的轉化造成影響。除此之外，TPM具有碳酸酐酶 (carbonic anhydrase) 抑制作用，可能因而使碳酸氫根離子減少，同樣影響銨離子與碳酸氫根離子的轉化。上述機轉均可能造成氨在體內堆積。對於血氨的來源，另一可能的機轉在於：麩醯胺酸 (glutamine) 經麩醯胺酸酶 (glutaminase) 轉化為麩醯胺酸 (glutamate)，並產生氨，反之麩醯胺酸與氨經麩醯胺酸合成酶 (glutamine synthetase) 轉化為麩醯胺酸。而4-en-VPA會提高麩醯胺酸酶的活性，同時VPA和TPM會降低麩醯胺酸合成酶的活性，兩者作用使得血漿中的氨不斷堆積，進而造成高血氨症。

韓國一項回溯性研究針對8,372位單獨使用VPA和1,236位併用VPA和TPM的患者進行分析。兩組在基線 (baseline) 時的分佈相當平衡。研究發現，共有11位 (0.13%) 病人在治療後發生VPA引起之腦病變，其中7位是接受VPA與TPM合併療法的患者。分析顯示，併用VPA與TPM者相較於單獨使用VPA，發生腦病變之勝算比 (odds ratio) 高達10.16，證實VPA併用TPM與VPA相關腦病變具有非常顯著的正相關性。作者表示，儘管VPA相關腦病變的盛行率相當低，僅約0.1%，合併TPM和VPA仍大幅提高了發生VPA相關腦病變的風險。

高血氨症雖然是較為罕見的副作用，然而已有多項研究觀察到VPA與TPM，無論是單獨使用或者併用，都有可能增加高血氨症的風險。個案報告中，高血氨性腦病變可能在給藥之後快速發病，病患甚至沒有伴隨任何潛在的肝臟或腎臟疾病。臨床醫療人員應對此一嚴重副作用有所警覺，因為高血氨性腦病變的發生與VPA劑量、血中濃度和治療時間的相關性不高，意味著此副作用高度仰賴醫療人員的臨床觀察。在更多研究釐清確切機轉之前，給予VPA與TPM前建議先行檢測血氨濃度，並以每2週最多增加25 mg的速度逐步調升TPM的治療劑量。VPA與TPM併用期間，須監測病患的藥物血中

濃度、血氨濃度和臨床表現，若癲癇控制的治療反應良好，可考慮逐步調降VPA的劑量，以維持療效同時避免腦病變。若出現腦病變、肝功能異常、失溫症等，應考慮停用TPM或VPA以確保病患的用藥安全。

參考資料：

1. Noh Y, Kim DW, Chu K, et al. Topiramate increases the risk of valproic acid-induced encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54:e1-4.
2. Latour P, Biraben A, Polard E, et al. Drug induced encephalopathy in six epileptic patients: topiramate? valproate? or both? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:193-203.

藥品諮詢

Question & Answer

Cyclosporine口服溶液 是否可置於塑膠容器中？

李蕎安

問：Cyclosporine口服溶液是否可置於塑膠容器中？

答：塑化劑為食品藥物安全重要相關議題，依據產品性質需求，各類塑膠皆可於製程內添加塑化劑以增加彈性、柔軟度及延展性，市面上最常添加塑化劑之塑膠類別為聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC)，其他常見塑膠種類如表所示。現普遍使用的塑化劑為鄰苯二甲酸酯類化合物 (phthalic acid esters, PAEs)，為揮發性低、穩定性高的黏稠油狀液體，水中溶解度低，但易溶解於非極性有機溶劑。其中鄰苯二甲酸二酯 (diethylhexyl phthalate, DEHP) 因進入體內具類似雌激素作用，屬於環境荷爾蒙，動物研究顯示長期大量暴露可能干擾生殖系統並損害肝腎功能，已被國際癌症研究中心 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 歸類為第2B級人類致癌因子；另根據衛生福利部於2011年公布之資料，目前臺灣針對DEHP的每日耐受量建議為0.05 mg/kg bw/day。

Cyclosporine為免疫抑制劑，臨床應用於器官移植後預防排斥或治療免疫相關疾病，常見不良反應包含腎毒性、震顫、

多毛症、高血壓等。本身難溶於水，故其溶液含有聚氧乙烯40氫化蓖麻油 (polyoxyl 40 hydrogenated castor oil)，此非離子增溶乳化劑可增加溶解度，其與塑膠容器接觸後可能增加塑化劑 (如：DEHP) 的溶出。仿單中說明應以玻璃容器盛裝藥液，並立即服用。

過去文獻並未特別針對口服 cyclosporine 溶液之容器選擇提供穩定性研究，但由於靜脈輸注之cyclosporine溶液中也含有聚氧乙烯40氫化蓖麻油，故預期口服溶液及容器之交互作用結果將類似，以下報告可供參考。首先，1986年 Venkataramanan 等人利用氣相色譜法 (gas chromatography, GC) 觀察並分析cyclosporine溶液於玻璃及PVC容器中所釋出 DEHP 的總量。結果顯示，保存於PVC軟袋中的溶液，會釋出DEHP且總量隨著放置時間而增加，在48小時中即釋出DEHP 33 mg。2005年Gotardo等人亦進行類似研究，以水為對照組，觀察0.5 mg/ml、2.5 mg/ml兩種濃度的cyclosporine稀釋液及單純使用0.9% NaCl於室溫下 (25±1°C) 在PVC軟袋中溶出DEHP之情形。結果顯示，0.9% NaCl及水於實驗過程中並未測得DEHP釋放量，然而含有cyclosporine之稀釋液與PVC在接觸第4個小時後開始可測得DEHP，最終在接觸12小時釋出最多

DEHP，且兩種濃度之cyclosporine溶液的釋出曲線相似。

除了探討與PVC接觸之結果，Mengqing等人於2011年發表關於cyclosporine稀釋液與聚丙烯 (polypropylene, PP) 軟袋及注射器接觸後的安定性與不純物釋出狀況。本研究以0.9% NaCl或D5W將cyclosporine配製成0.2 mg/ml、2.5 mg/ml置於250 ml聚丙烯-聚烯烴軟袋或60 ml的PP注射筒中，以高效液相層析法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 觀察。結果顯示在聚丙烯-聚烯烴軟袋中的溶液於室溫25°C放置14天後仍能保持安定性；而PP注射器的樣品卻發現，放置一天後即從針筒材質中溶出不純物。但額外實驗發現，以注射器盛裝未稀釋之50 mg/ml cyclosporine溶液，於10分鐘內未有不純物溶出。

綜合上述研究結論，亦考量醫療用塑膠以

PVC為大宗，若真的無法使用玻璃容器，請在最短時間內使用PVC或PP材質的容器盛裝後服用，以避免藥品吸附於容器，並降低病人接觸DEHP之風險。然而塑膠容器之詳細原料成份說明不易取得，一般人難以確認手邊塑膠容器是否包含塑化劑，因此仍建議依據仿單內容，使用玻璃容器盛裝自針筒抽出之藥液，並儘快服用。

參考資料：

1. Gotardo MA and Monteiro M. Migration of diethylhexyl phthalate from PVC bags into intravenous cyclosporine solutions. J Pharm Biomed Anal 2005;38:709-13.
2. Mengqing L, Jean-Marc F, Christian C, et al. Stability of cyclosporine solutions stored in polypropylene-polyolefin bags and polypropylene syringes. Am J Health Syst Pharm 2011;68:1646-50.

表、常見塑膠容器之材質種類

常見標示	名稱	材質特性
	聚對苯二甲酸乙二酯 (Polyethylene terephthalate)	耐酸、鹼、油性、高韌性、具有高透明度，但不耐熱；透過特殊製程可提升其不透明度與耐熱性。
	高密度聚乙烯 (High-density polyethylene)	耐水性、耐酸、鹼、耐油性佳，剛性也較高，通常為半透明或不透明狀。
	聚氯乙烯 (Polyvinyl chloride)	耐酸、鹼性、具阻燃性，可分為軟質或硬質PVC，易印刷，耐熱性較差。
	低密度聚乙烯 (Low-density polyethylene)	耐酸、鹼、酒精、水、油性、柔軟、耐熱性較差，通常為半透明或不透明狀，常用於食品包裝。
	聚丙烯 (Polypropylene)	耐酸、鹼、油、酒精、可煮沸、具光澤度、剛性佳。
	聚苯乙烯 (Polystyrene)	耐熱度、不耐酒精、油性、透明度佳、剛性佳、易染色、印刷性良好。
	包含美耐皿樹脂、聚碳酸酯、聚乳酸、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚苯乙烯-丙烯腈、矽膠。	依各自特性而有不同應用。

資料來源：衛福部食藥署 塑膠食品容器宣導網站

