

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第〇〇一號

三軍總醫院 臨床藥學部 藥物諮詢室 楊瑛碧藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 93 年9月

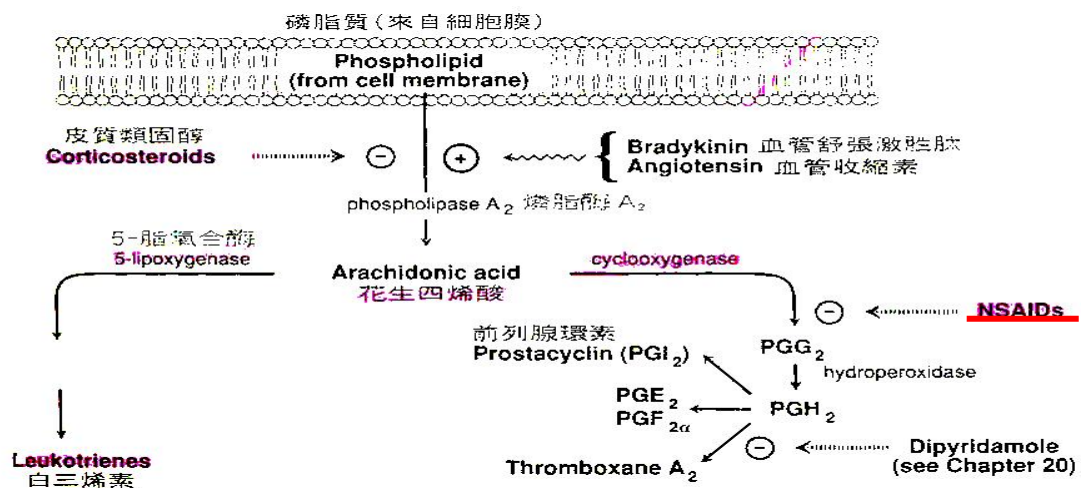
Aspirin用於女性不孕症 Female infertility

本期要目

- 一、Aspirin vs 女性不孕症
- 二、CCB用於Asthma
- 三、罕見疾病藥物-Tracleer®的介紹

鮑俊蓓藥師轉譯

Recurrent miscarriage(反覆性流產)有些可歸因於胎盤的血管栓塞所造成的。在一些研究中發現使用低劑量的 Aspirin (75 mg/天)可用來改善反覆性流產。⁽¹⁾懷孕時易產生凝血的現象，1988年 Rushton 首次在反覆性流產的孕婦胎盤靜脈發現小栓塊。低劑量 Aspirin 是一種 anti-platelet agent，不可逆的抑制血小板 cyclo-oxygenase 和減少 thromboxane A₂ (TXA₂) 的生產。



Aspirin 廣泛的被嘗試運用於有 antiphospholipid antibodies (aPL) 且有反覆性流產或血栓性靜脈炎自體免疫疾病的孕婦身上。Antiphospholipid antibodies 和流產有關係，3-7%的孕婦有此 antibodies，高流產風險的孕婦身上會比一般孕婦有較高甚至到 9 倍量的 antibodies，此 antibodies 高的孕婦，90%未來有流產的可能。⁽²⁾

TXA₂ 引發血小板凝集和血管收縮。PGI₂ 抑制血小板凝集和促進血管擴張。有 recurrent early miscarriage 的孕婦，在孕期 4-7 週會有過多 TXA₂ 製造，8-11 週 PGI₂ 不足的情形。TXA₂ 過多會引起血管及血小板作用，進而造成血栓形成，胎盤 necrosis。Tulppala 1997 年提出利用 Aspirin 控制 TXA₂ 及 PGI₂ 的平衡看是否能改變 early miscarriage 的機率。但使用 Aspirin 改善 recurrent early miscarriages 的孕婦中有幾個效果不良其原因如下：

1. recurrent early miscarriages 的孕婦還有未知不正常病理因素
2. Aspirin 也許真的無效
3. Aspirin 劑量太小，實驗時會使用 (60-75 mg/day) 是因為先前已證實低劑量 aspirin 有降低 myocardial re-infarction rates 且有較少的副作用。但用於反覆性流產孕婦治療可能需要較大劑量。1996 年 Kutteh 等學者發現低劑量 aspirin 只對反覆性流產的孕婦或有 aPL 且 acquired thrombophilic defect 的孕婦有幫助。但有較明顯的幫助在 previous late miscarriage，由此結果可假設 second trimester miscarriage 和 later pregnancy 易有 thrombotic aetiology 的原因⁽¹⁾。

也有人使用 heparin 和 aspirin 一起治療，發現同時使用 heparin 與 aspirin 會比單獨使用 aspirin 效果好⁽²⁾

資料來源：

1. Raj. Rai, May Backos, Noel Baxter, Ian Chilcott and Lesley Regan, Hum.Reprod.,15(10):2220. Recurrent miscarriage-an aspirin a day?
2. M Empson et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody : a systematic review of therapeutic trials. Obstetrics & Gynecology 2002 99:135

CCB 用於 Asthma

顏秋蘭藥師轉譯

Calcium channel blockers (CCB) 曾在臨床上運用於 asthma 的病人身上。這主要是與 Ca⁺² influx or release 的抑制有關。然而，先前，曾有專門研究 bronchoprovocation 的學者表示：CCB 會減弱氣道的過度反應性，使得 CCB 用於維持治療在 asthma 的患者身上，效果是不明確的。

目前國外有批學者，針對具有頑固性的氣喘病患（平均年齡 25 歲）做一項公開性的實驗，其研究目的在於探討 CCB 用於頑固型氣喘病患的影響。

將試驗者依雙盲試驗、交叉方式、隨機分佈的平均分成 placebo、nifedipine、diltiazem 三組，為期 4 weeks。實驗包括呼吸測量法 (spirometry)、早晨與夜間的呼吸尖峰流速、運動後的耗氧量…。

其中較有意義的為：【Figure 1】比較個別服用 placebo、nifedipine、diltiazem 的三組頑固型氣喘病患是否有發生夜間症狀發作而醒來、症狀發作而干擾白天作息、或哮喘、或咳嗽的情形。綜論：在這三組的治療結果並無顯著的差異。

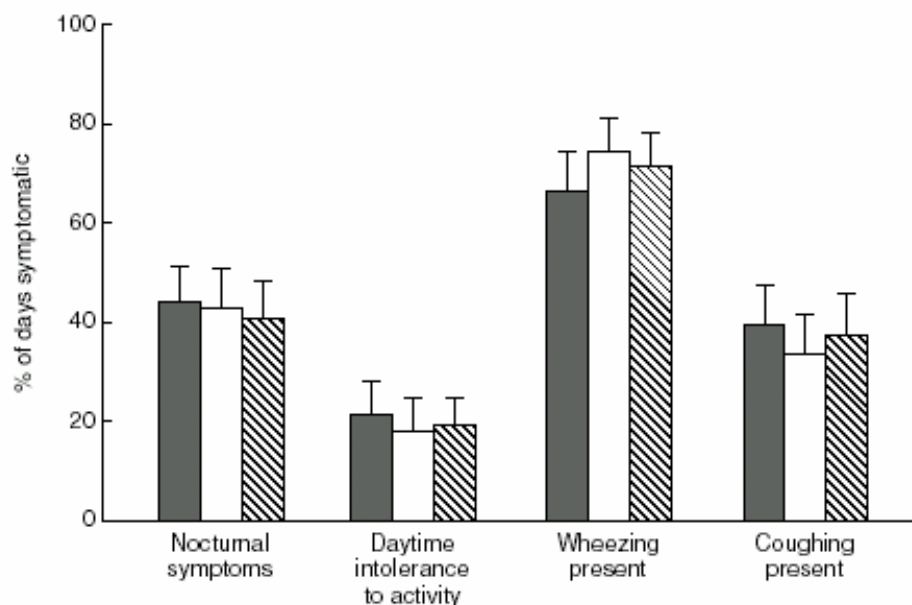


Figure 1 The mean (+s.e. mean) percent days when subjects experienced symptoms of nocturnal asthma that woke them, asthma symptoms that interfered with daytime activities such as going to school or work, and when wheezing or coughing was present. There was no significant difference between treatments for any of these subjective endpoints. ■ placebo, ▨ nifedipine, □ diltiazem.

下表中：對心血管方面的影響。在血壓方面並無太大的變化，但是 nifedipine 的心跳速率明顯上升，而 diltiazem 的 P-R interval 延長。

Table 4 Average cardiovascular parameters during the last 3 weeks of each treatment.†

	Placebo	Diltiazem	Nifedipine	P value
Blood pressure (mmHg)				
systolic	113 ± 1	116 ± 2	114 ± 1	NS
diastolic	70 ± 1	70 ± 1	67 ± 1	
Heart rate (beats min ⁻¹)	75 ± 2	72 ± 2	83 ± 2	0.0001
P-R interval	0.165 ± 0.003	0.178 ± 0.003	0.160 ± 0.002	0.0001

†Cardiovascular parameters were within normal limits for all subjects during the screening visit, a requirement for entrance into the study.

這個研究結果表示，若用 nifedipine 或 diltiazem 單獨用於維持治療氣喘患者，是無法改善 asthma 的症狀的，且在劑量上應注意會產生心血管方面的問題，也可以說，在這年輕族群中 nifedipine 或 diltiazem 無法有效治療輕～中度頑固型氣喘患者。

結論：目前的研究學者均認為 calcium channel blockers 無法在臨床上用於頑固型氣喘患者的維持治療。不過另外，當我們給予口服的 calcium channel blockers 時，我們也無法證明它會惡化氣喘症狀的發生；所以，它們可以安全的用於治療 angina、hypertention 或 migraine headache 伴隨有 asthma 的患者身上；然而，相對的 β -adrenoceptor blockers 是使用時的禁忌。

資料來源：

Twiss MA, et. Efficacy of calcium channel blockers as maintenance therapy for asthma. Br J Clin pharmacol 2002; 53: 243- 249

罕見疾病藥物-Bosentan (Tracleer®) 的介紹

林宗坤藥師

前言

行政院衛生署於民國九十二年十一月十八日公告新增四項適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥品名單，截至目前為止累計適用之罕見疾病藥物已達七十五種，其中新增的第十七項藥物為 Bosentan。經衛生署核定的適應症為治療：

1. 原發性肺動脈高血壓
2. 結締組織疾病，如：硬皮症、紅斑性狼瘡等疾病伴隨之肺動脈高血壓。

罕見疾病藥物又稱孤兒藥，所指的是罕見疾病患者用以治療或維持生命所需的特殊藥品或食品的總稱。所謂的罕見疾病，意指罹患率極低、人數極少的疾病，其中大部份為遺傳性疾病，只有部份為非遺傳或原因不明的疾病。依美國孤兒藥品法案 (The Orphan Drug Act) 的界定，凡是美國境內罹病人數少於二十萬人的疾病皆屬於罕見疾病，以美國境內人口二億六千五百萬人計，其盛行率約佔人口的萬分之七點五。為加強照顧罕見疾病患者，衛生署於八十七年著手研擬罕見疾病藥物法草案，經各界的努力，「罕見疾病防治及藥物法」於民國八十九年二月九日奉總統令制定公布，並於同年八月九日正式施行，該法的施行，不僅幫助許多罕見疾病患者及時取得治療所需藥物，解決其醫療上的問題，並獎勵及保障罕見疾病藥物之供應製造及研究發展。在台灣，2001年03月23日衛生署核准了第一張罕見疾病藥物許可證，造福了患有先天性非酮性高甘氨酸血症（尿素循環障礙）之罕見疾病患者。之後在2003年，行政院衛生署藥政處更發行「罕見疾病藥物處方集」，此處方集是由衛生署委託中華民國臨床藥學會所編訂的。處方集的發行，方便能讓醫藥人員在查詢罕見疾病用藥時，可以快速的查詢並有正確的認識，同時也建構了罕見疾病患者更完善的用藥環境。

Bosentan (Tracleer®) 的介紹

美國 FDA 於 2001 年 11 月 20 日核准上市 Bosentan。Bosentan 為一口服膜衣錠劑，每顆含主成分 62.5 毫克或 125 毫克，目前健保有給付，給付價皆為每粒 1,892 元，此藥品在台灣尚未有藥品許可證，所以有病人要使用時，必須先請醫療院所向衛生署藥政處申請專案進口，待衛生署同意後始可專案進口，病人於醫師處方開立前仍必須先向健保局申請專案給付。

依世界衛生組織(WHO)定義，正常人在休息狀態時的肺動脈壓力約在 18-25 毫米汞

柱，當肺動脈壓力在休息狀態時高於 25 毫米汞柱或運動時高於 30 毫米汞柱時就是肺動脈高血壓。肺動脈高血壓最普遍的症狀就是用力性呼吸困難、疲倦，有時也會出現胸痛、心悸、下肢水腫、及暈厥，當活動力增加時心臟無法提高心輸出量；即使冠狀動脈正常也可能出現心絞痛，少數病人會有咳血現象。衛生署核准 Bosentan 的適應症有原發性肺動脈高血壓與結締組織疾病（如：硬皮症、紅斑性狼瘡等疾病）伴隨之肺動脈高血壓。在臨床效益上服用此藥物可以改善病人運動能力及身體功能、減緩疾病惡化的程度與改善病人血液動力學狀態（心輸出量、肺動脈壓力、血管阻力等）。目前建議的劑量與投與方式如下表所示：

體重	起始劑量(前四週)	維持劑量(第五週之後)
10-20 Kg	31.25 mg(1/2 錠) 每天一次	31.25 mg(1/2 錠) 每天兩次
>20 to 40 Kg	31.25 mg(1/2 錠) 每天兩次	62.5 mg 每天兩次
>40 Kg	62.5 mg 每天兩次	125 mg 每天兩次
成人	62.5 mg 每天兩次	125 mg 每天兩次

血液中 endothelin 濃度的增加是造成肺動脈高血壓的主要因素之一；endothelin 是人體內最強的血管收縮劑，會造成血管細胞增生及肥大。而 Bosentan 是最新發展出治療肺動脈高血壓的藥品，是一種 endothelin 細胞接受體的拮抗劑，能阻斷 endothelin 的作用，臨床證明 Bosentan 能有效減輕症狀並避免病情惡化。

使用藥品時必須注意的事項為，Bosentan 的 FDA 懷孕分級為 X，研究表示可能會對胎兒產生傷害，所以孕婦禁止使用。使用此藥品之婦女若有懷孕之可能，每月應進行一次懷孕檢測。本品會影響荷爾蒙避孕藥之效果，應併行其他避孕方式。Bosentan 可能之副作用則包括：肝傷害、頭痛、下肢水腫、心跳加速、低血壓與搔癢等。此藥品可能會造成肝傷害，病患於用藥前應進行肝功能檢查，肝功能不正常者不建議使用。病人使用期間每月應進行一次肝功能檢查。每月偵測肝功能檢查 (AST/ALT) 之標準如下：

> 3 倍正常值，≤ 5 倍正常值	降低劑量或暫停 Tracleer，之後每兩周測量 AST/ALT，若回復治療前的濃度，則可再開始使用 Tracleer
> 5 倍正常值，≤ 8 倍正常值	暫停 Tracleer，之後每兩周測量 AST/ALT，若回復治療前的濃度，則可考慮再開始使用 Tracleer
> 8 倍正常值	暫停 Tracleer，不建議再使用 Tracleer

*AST/ALT 上升伴隨 bilirubin 也上升達 2 倍正常值，或有肝損傷的症狀出現，則應停止 Tracleer 治療。

*重新開始 Tracleer 治療時仍應以起始劑量開始，並應在 3 天內再測量 AST/ALT 的

濃度。

在藥品監測上，使用 Bosentan 之前與開始使用後的第一及第三個月、之後每三個月都須進行 hemoglobin 檢查。

結論

從前未經治療的原發性肺高壓患者平均存活期約為 2.8 年。但是因為近年來越來越多的治療藥物被研發出來，診斷方法進步、且醫師警覺性提高，使得病人能在疾病早期即開始有效的治療，存活期大幅延長。另外，「罕見疾病防治及藥物法」的施行，彰顯了我國對人權及人道的重視，也是保障罕見疾病及弱勢醫療族群生存權及醫療權的里程碑，希望衛生署能持續結合民間資源，提供罕見疾病患者更完善的醫療環境，以落實照顧罕見疾病患者的長遠目標。

參考資料：

1. 行政院衛生署藥政處：罕見疾病藥物處方集（九十二年版）
2. <http://www.tfrd.org.tw>（財團法人罕見疾病基金會）
3. Drug@FDA 藥品資料（Bosentan）



請多多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】