

三總藥訊

(ISGH 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 洪乃勻藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 96 年 09 月

重要警語：

衛生署公告—含 **ceftriaxone** 成份藥品仿單應加刊警語
(不可與含鈣藥品混合或併用)

本期專題：

抗腫瘤藥物與其他藥物的交互作用

衛生署公告— 含 **ceftriaxone** 成份藥品仿單應加刊警語
(不可與含鈣藥品混合或併用)

發文日期：96 年 9 月 27 日

衛生署依據藥事法第 48 條公告函 ceftriaxone 成分藥品仿單應加刊警語，公告事項如下：

- 一、含 ceftriaxone 成分藥品，因與鈣不具相容性，若與鈣或含鈣溶液或含鈣產品併用，會產生 calcium-ceftriaxone 沉澱，導致嚴重藥物不良反應甚至危及生命，經本署評估後，所有含 ceftriaxone 成分藥品應加刊「ceftriaxone sodium(中/英文品名)因為與鈣不具相容性，若與鈣或含鈣溶液或含鈣產品併用，會產生 calcium-ceftriaxone 沉澱，特別容易沉澱在肺臟及腎臟引起嚴重不良反應，甚至危及生命，國外曾有新生兒發生該類致死案例，惟此風險不限於新生兒，而存在於各種年齡層之病患。**高膽紅素血症之新生兒**

(hyperbilirubinemia neonates) 或早產兒不得使用 ceftriaxone sodium 藥品。Ceftriaxone sodium 注射劑不僅不得與含鈣之溶液混合或併用之外，即使是使用不同輸注管也不行，倘因治療上之需要，也必須在注射 ceftriaxone sodium 48 小時之後才能再給予病患含鈣之溶液或其產品」等警語。

- 二、 持有前項藥品許可證者，應於 97 年 1 月 31 日前，依前述內容以粗體字加框自行刊印於仿單之起始，毋須另向本署報備，逾期未辦理者，依藥事法有關規定處理。嗣後向本署申請許可證展延時亦應檢附更新之仿單供本署核備，否則其許可證將不准予展延。

附註：

本院目前含 ceftriaxone sodium 成分藥品：**ROCEPHIN 500MG 5ML IV INJ、SINTRIX 1GM INJ**

抗腫瘤藥物與其他藥物的交互作用

詹美玲 藥師

前言

對於癌症病患可能遭受到的藥物交互作用風險是相當值得探討的議題。這一類病人大部分都接受許多的藥物，包括化療組合(chemotherapy regimen)中使用多種細胞毒殺藥物、賀爾蒙製劑、以及支持療法中的止吐劑、止痛劑和抗生素等。一般而言，細胞毒殺藥物其 therapeutic index 較窄，因此，即使化療藥物產生交互作用而使得化療藥的活性有些微改變，都可能造成嚴重毒性或是效果降低的情形。因此以下探討幾種常見化療藥物相關之交互作用，以期在化療藥物治療疾病的同時能兼顧病人之用藥安全，將化療藥物做最適當的應用。

5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU 是用在治療腸胃道癌和乳房癌。分解 5-FU 的速率決定酵素是取決於

dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，平常人中有 1-3%其 DPD 的活性較低，因此比較容易產生嚴重中毒情形。一般給藥物的方式是靜脈投予，因為口服的生物可用率較不穩定。為了改善這個問題，口服的前驅藥（capecitabine, doxifluridine 和 uracil/tegafur）順勢誕生。Leucovorin (folinic acid) 和 methotrexate 可當成 modulator 增加 5-FU 的抗腫瘤效果，但中毒機會會增加，然而值得注意的是目前沒有證據顯示 leucovorin 會改善存活率。

因為合併使用 5-FU 和抗病毒藥物-Sorivudine 發生中毒死亡的報告共有 15 例，因為 Sorivudine 會被腸內菌代謝成為(E)-5-(2-bromovinyl)uracil (BVU)，之後 BVU 被 DPD 活化，但是兩者產生不可逆的接合，導致 DPD 量降低，以致於 5-FU 被分解的量減少，產生更大的毒性。上述抑制 DPD 的作用機制即使在 sorivudine 被身體完全代謝後仍會持續作用。

Warfarin 如果和 5-FU 合用，其抗凝血的效果會增加，根據研究，併用時平均需要減少 44%的 warfarin 劑量。

Imatinib

Imatinib 是使用在治療成人的 chronic myeloid leukaemia。它主要是由 CYP3A 代謝，另外有少部分由 CYP1A2，2D6 和 2C9 代謝。因此若是有藥物會影響 CYP3A 的，都會造成 imatinib 血中濃度改變。

此外 imatinib 也是 CYP3A、CYP2D6 和 CYP2C9 的 competitive inhibitor，因此若是有藥物是經由上述酵素代謝，和 imatinib 併用將會增加其血中藥物濃度。特別需要注意的藥物有 CYP3A 的受質 cyclosporin 以及 CYP2C9 的受質 warfarin。

Irinotecan

Irinotecan 是廣泛使用在末期大腸直腸癌病患的抗癌藥，其代謝酵素是 CYP3A4，因此 CYP3A 的誘導劑 (inducer) 將會讓 Irinotecan 的效果降低，因為經由 CYP3A 代謝的不活化的代謝產物會增加，而非經 CYP3A 代謝之 irinotecan 的活性代謝物 SN-38 的量則會因此降低。例如，St. John's Wort 是一種 CYP3A4 的誘導劑，如果和 irinotecan 併用會使血液中 SN-38 的 AUC 下降 42%，因此必須格外小心使用。

相反地，CYP3A 的抑制劑將會增加 Irinotecan 的毒性。例如同時併用 UGT1A1 抑制劑如 valproic acid，則會減少 SN-38 的去活化，因此也會增加中毒

的危險。最後，PGP 的受質或抑制劑，例如：cyclosporin、valsopodar 和 verapamil 會干擾腎臟或膽汁排泄 Irinotecan 和 SN-38 而導致後二者之血漿濃度增加，因此也會增加中毒的危險。

Methotrexate

Methotrexate 是用在治療血液腫瘤的藥物，包含 acute lymphoblastic leukemia 和 non-Hodgkin's lymphoma，以及腦部、乳房、腸胃道、頭頸部、肺部、胰臟和攝護腺等部位的腫瘤，此外，也可以用在類風濕性關節炎和乾癬的治療。

臨床上有幾例 methotrexate 併用 NSAIDs 致死的報告，因為 methotrexate 主要藉由腎小管分泌的途徑由體內排出，但 NSAIDs 會阻斷此途徑且其抑制 prostaglandin 合成而會降低腎臟的血流量。此種交互作用在使用高劑量的 Methotrexate 時尤其顯著，病人若是腎功能不良時亦會增加其危險性。所以臨床上應避免 methotrexate 與 NSAIDs 併用，並應告知病人勿自行購買含 NSAIDs 之成藥或指示藥。

另外若是和 PPI 併用也可能造成產生毒性的藥物交互作用。曾有報告指出，methotrexate levels 之增加，與投予 omeprazole 有時間上的相關性，所以理想上 PPI 應該先停用數天後，再開始使用 methotrexate 治療，但若實際狀況無法如此做時，則需要密切注意病人是否有 methotrexate 中毒的表徵。

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

SERMs，例如 tamoxifen 和 toremifene 是使用在乳癌的內分泌治療。這兩種藥物的代謝都倚賴 CYP 酵素系統，因此，當併用其他會誘導或抑制此酵素系統中酵素的藥劑時，就可能產生藥物動力學上的交互作用。Tamoxifen 經由 CYP3A4 和 2C9 代謝，另外也可能還有 2D6，而 toremifene 則主要經由 CYP3A4 代謝。

CYP2C9 的誘導劑可能會降低 tamoxifen 的濃度，但 toremifene 不受影響。尤其是 aminoglutethimide，其可誘導 CYP3A4 和 2C9 酵素，因此尤其可能造成 tamoxifen 效力減少。相反地，CYP2C9 抑制劑可能會增加 tamoxifen 的濃度，雖然這種交互作用臨床上的重要性尚不清楚。合併使用 CYP2D6 的抑制劑-paroxetine，根據研究會有意義地降低 tamoxifen 的活性代謝物— endoxifen 的血漿濃度。

此外，tamoxifen 也會影響其他 CYP3A 和 2C9 的受質代謝。例如造成與臨床相關的 warfarin 抗凝血作用增加。另外，雖然 warfarin 和 toremifene 的交互作用

機轉並不清楚，但臨床上此二藥如果併用，仍建議需要密切監測。

Toremifene 和 tamoxifen 皆曾被報告與 thiazide 會產生交互作用。使用 toremifene 或 tamoxifen 的骨轉移患者如果併用 thiazide，會因為腎臟排除鈣的量下降而發生高鈣血症。此外 tamoxifen 也會和 anastrozole、letrozole 和 mitomycin 產生交互作用。併用 tamoxifen 和 anastrozole 會讓 anastrozole 的血漿濃度下降，但不會減少其對 oestradiol level 的效果。在 ATAC trial（針對早期乳癌的停經婦女）發現併用 tamoxifen 和 anastrozole 會使 anastrozole 的濃度有意義的平均下降 27%，此外，也會造成 letrozole 濃度下降 35-40%，不過作用機制仍不清楚。當和 mitomycin 合併使用，tamoxifen 會增加 hemolytic uremic syndrome 的機會，其可能機制是因為 mitomycin 導致的內皮細胞受損和 tamoxifen 的溶解血栓作用的加成影響所致。

Tamoxifen 曾被報告指出使用超過六倍建議劑量的患者其 QTc interval 會延長 (>80 mg/m² b.i.d.)，所以在心臟功能不佳或是有使用其他會造成 QTc interval 延長的藥物的患者，更加必須小心使用。

Taxanes

Paclitaxel 及 docetaxel 用來治療乳癌及非小細胞肺癌，paclitaxel 也被用於治療卵巢癌。為了增加注射藥物給藥時的溶解度，一般 paclitaxel 製劑含有非離子界面活性劑 cremophor EL (polyoxyethylated castor oil)，而 docetaxel 製劑中則使用 Tween 80 (polysorbate 80)。這些界面活性劑本身具有藥理活性，並且都會引起不良反應以及可能導致藥物交互作用。Cremophor 是 p-glycoprotein 抑制劑，它會競爭性抑制其他藥物經 p-glycoprotein 由膽汁排除。另外，cremophor 會形成微粒 (micelles)，在循環中作為藥物載體，當高度厭水性藥物同時被投予時，高度厭水性藥物會被陷入微粒中，因而改變其分布且使其到達代謝及排除的作用點受阻，隨著分布相和排除相被延長，使得被陷入藥物的血漿濃度及毒性也隨之增加。雖然 Tween 80 也會形成微粒 (micelles) 和影響 p-glycoprotein (PGP)，但是它對於其他藥物在藥動學的影響沒有 cremophor 顯著，其可能原因之一是 cremophor 排除半衰期約八十小時，而 Tween 80 很快地就會被血中 carboxylesterases 所排除。

當 doxorubicin 終生累積劑量大於 450 mg/m² 時，其產生不可逆心毒性的危險會快速增加，而 epirubicin 的單一劑量閾值則為 900mg/m²。在所有的 anthracyclines 及 anthracenediones，這些閾值都是劑量累積性的，且會因原本存在的心臟疾病及之前做過縱隔的放射線治療等危險因子存在而降低。Paclitaxel

會減少 doxorubicin 以及其主要代謝物 doxorubicinol 的清除率，使得 doxorubicin 進入心臟組織的比率增加，因此，paclitaxel 和 doxorubicin 併用會加強心毒性。然而，epirubicin 的代謝途徑與 doxorubicin 不同，而且在相同劑量下，epirubicin 的心毒性較小，所以，epirubicin 和 paclitaxel 併用對心毒性的影響也較小。

臨床上證實，anthracycline-paclitaxel 交互作用具有順序相關性，當先投予 paclitaxel 後，再給予 anthracycline 時，anthracycline 的清除率下降，反之則不然，因此投藥順序會影響心毒性。

Paclitaxel 是 CYP3A 和 CYP2C8 兩者的受質，而 docetaxel 是 CYP3A 的受質，並且此二藥皆是 PGP 的受質。雖然正式的藥物相互作用研究仍未進行，但是如果合併使用 CYP3A 的受質或是抑制劑將會使得 taxane 的藥物濃度增加，併用 CYP3A 的誘導劑則會減少 taxane levels 及其效力。

嚴重的 paclitaxel 藥物中毒曾經發生在兩位合併服用抗反轉錄治療（antiretroviral therapy）藥物-delavirdine、saquinavir 和 didanosine 的病患，可能是因為 delavirdine 和 saquinavir 造成 CYP3A 抑制的效果。此外，合併使用 valsopodar 也被報導指出會增加 paclitaxel 的血漿濃度，造成中毒和需要調降 paclitaxel 的劑量超過 50%，可能機轉為 valsopodar 抑制 PGP。若是合併使用 CYP3A 的抑制劑 ketoconazole 將造成癌症患者 docetaxel 的清除率（clearance）下降 49%，造成 febrile neutropenia 發生機會增加七倍。

神經毒性是 cisplatin 和 taxanes 兩者造成的一種和劑量相關的副作用。一個研究指出併用兩種藥物會產生比使用兩者其中一種相同劑量更高機會的周邊神經病變。因此，若是病人合併使用這兩者藥物，需要更密切監測其周邊神經是否發生病變。另一方面，骨髓毒性似乎是 cisplatin 和 taxane 兩者合用的一種 sequence-dependent 副作用，因為在一個 phase I 的研究發現，cisplatin 若是比 taxane 更早注射的話，將會比注射順序相反的方式發生更高比率的白血球低落症。然而，也有報告指出併用兩種藥物反而發生較低的白血球低落症，可能原因為 paclitaxel vehicle Cremophor 的關係。

結語

癌症病人除了接受化學治療外，其中有超過一半的病人可能在醫師不知情的情況下使用替代療法或者草藥治療。此外，癌症病人多數為老年人，可能合併有其他心血管疾病、腸胃道疾病、或者風濕免疫等相關疾病，因而需要服用多種藥物，而因為疾病和年齡的影響，這些癌症病人的肝、腎功能較一般正常成人差。

由上述種種因素可知，癌症病人是發生藥物交互作用之高危險群，因此充分了解化學治療藥物可能引起之藥物交互作用是必要的。一個理想的化療療程必須包含良好的抗腫瘤作用、簡單的給藥方法以及降低藥物交互作用的風險。

Reference:

1. Charity D, William D. Drug interactions in cancer therapy. *Nature Rev. Cancer* 6, 546-558,2006
2. Peter Blower, Ronald de Wit, Susan Goodin, Matti Aapro. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 55,117-142,2005
3. Venturini Marco, Lunardi Gianluigi, Del Mastro,et al. Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 18,2116-2125,2000