

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本期內容

1. aminoglycoside 類藥品可能導致耳毒性風險增加.....1
2. 陰道念珠菌感染之治療.....2
3. 新藥公告- Pradaxa® 普栓達膠囊6

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

aminoglycoside 類藥品可能導致耳毒性風險增加

1. 2021/1/7 英國醫藥品管理局(MHRA)發布安全資訊，說明具粒線體基因突變之病人使用含 aminoglycoside 類藥品（包括 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分）可能導致耳毒性風險增加。
2. Aminoglycoside 為廣效性抗生素，包含 gentamicin、amikacin、tobramycin 及 neomycin 等成分。此類藥品之治療濃度區間狹窄且有導致毒性之風險，包括腎毒性及可能導致永久性聽力喪失之耳毒性；此毒性與使用藥品劑量 及治療持續時間有關，且會因腎臟或肝臟功能障礙（或兩者）而加劇，較常發生於老年人及新生兒。
3. 數篇已發表的流行病學研究顯示，具粒線體基因 m.1555A>G 突變的病人使用含 aminoglycoside 類藥品會增加耳聾風險，即便該基因突變之病人血中 aminoglycoside 藥品濃度在建議範圍內，仍有發生耳聾之案例。部分案例與母系耳聾家族史或與粒線體基因突變相關，亦可能與上述兩者相關。此外，醫學文獻中統計 10 例此類之毒性報告，其生化實驗結果顯示，突變的粒線體核糖體與細菌的核糖體較類似，可能提供結合位置予 aminoglycoside，進一步支持該突變導致毒性風險之可能機轉。
4. 目前雖未有 neomycin 或局部使用 gentamicin、amikacin 或 tobramycin 等製劑之相關耳毒性不良反應案例，然基於該類藥品具共同之作用機轉，故 neomycin 及用於毒性部位（耳朵）之其他含 aminoglycoside 類藥品可能亦有相似之作用。

陰道念珠菌感染之治療

吳品萱 藥師

壹、前言

念珠菌感染是感染性陰道炎中最常見的原因，佔所有患者40-50%。由於念珠菌所感染的陰道炎(candidal vaginitis)以外陰部症狀為主，因此又稱為外陰陰道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis；VC)。成年婦女估計至少有75%曾感染過，其中40-45%的婦女曾感染兩次或更多。念珠菌是陰道正常菌株之一，與其他菌種共存而無害。有症狀的念珠菌陰道炎90%是由白色念珠菌(*Candida albicans*)所引起，其他如*C. glabrata*及*C. tropicalis*亦可導致陰道炎，症狀可能較輕，但治療上通常具有抗藥性。一些專家認為廣泛的使用OTC藥物、長期使用抗黴菌藥(azoles)或使用抗黴菌藥療程過短，可能導致它種念珠菌感染，特別是*C. glabrata*。

貳、危險因素

陰道念珠菌感染(VC)主要是宿主及微生物平衡破壞有關，雖然是偶發性，但有許多因素與破壞平衡、引起感染息息相關。糖尿病患者，尤其是血糖控制不好、使用廣效性抗生素、懷孕期間、經期前、使用含女性素藥物(荷爾蒙補充療法/口服避孕藥)、免疫抑制劑者如服用Corticosteroids，或罹患HIV感染易罹患念珠菌感染。而避孕器的使用，如：陰道海綿、子宮帽、子宮內避孕器等也可能與VC相關；另外，遺傳基因、性行為、生活環境等因素都會促進VC產生。VC並非典型的性傳染病(sexually transmitted disease；STD)，可發生在無性行為女性，治療男性伴侶無法降低VC的復發率，但性行為頻繁其罹患率增加。衛生習慣、穿緊身衣等與VC之間並沒有強烈的相關性。

參、臨床症狀/特徵

外陰癢是VC重要的特徵，常見主訴有外陰痛、刺激、性交疼痛、排尿不適等；分泌物可能少量或沒有，也可能出現典型白色成塊狀分泌物(凝乳狀)。身體檢查一般可見到外陰紅、腫、陰道黏液，分泌物多數為厚、黏稠、乳酪狀，但也可能清淡，因此無法用分泌物的特性來區別陰道炎的類型。初次感染*C. glabrata*的部份陰道念珠菌感染之治療79患者分泌物少量、通常只有陰道檢查時外陰紅。

肆、診斷(Diagnosis)

自我主觀性診斷其準確度不高，因此不建議採用婦女自我診斷。Ferris等人評估前往OTC購買抗黴菌藥的婦女，完成實驗室檢查，包括顯微鏡檢，培養、僅33.7%為VC。一般診斷參考病患的主訴，察看外陰是否紅、腫，另取分泌物檢測pH值及顯微鏡檢查(Microscopy)。陰道分泌物一般pH值4-4.5，顯微鏡檢查可確定診斷，鏡檢前先加入10% KOH破壞其他細胞組織使黴菌更易觀察，如出現黴菌的孢子、菌絲則可確定診斷，即使沒有觀察到也無法排除感染的可能，罹患VC者50%以上顯微鏡檢查為陰性。黴菌培養雖是可靠的方式，但並不用於VC的常規檢查，因培養需花費較長的時間、較高的價格，另外正常成年婦女有10-20%可培養出黴菌。但在治療失敗、重複性感染的患者則相當重要，因黴菌培養可確認是否由其他非白色念珠菌所引起，

幫助選擇正確的抗黴菌藥物。

伍、治療

主要目的為緩解症狀，正常成年婦女陰道可能存在黴菌菌株，因此無症狀婦女並不需要治療。VC依據發生頻率、症狀、微生物及治療反應等分為非複雜性及複雜性(表一)，在藥物的選擇及療程上會有所不同。

一、非複雜性VC治療

VC以非複雜性感染為主，佔90%，需同時包括下列幾項：偶爾出現、症狀輕度至中度、可能為白色念珠菌感染及健康沒有懷孕的婦女。非複雜性VC不論使用口服或外用抗黴菌藥都有很好的反應，目前常使用azole類，主要機轉為抑制CytochromeP-450酵素，使黴菌細胞膜的成份麥角固醇(ergosterol)無法合成。Azole類依結構式分為imidazoles(clotrimazole, ketoconazole, miconazole)及triazoles(fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole)。各藥物之間療效相近，可視病患需要選擇外用或口服，若療程完整，治癒率可達80-90%。

(一)、外用藥

使用imidazole類藥物(表二)。CDC建議小劑量陰道栓劑每日一次維持7天，雙倍劑量每日一次維持3天，大劑量則單一劑量，如clotrimazole 100mg、200mg及500mg，依劑量不同療程分別為7天、3天至單一劑量。使用陰道乳劑，如1%clotrimazole則需7至14天。

(二)、口服藥

因考慮安全、療效及方便性，imidazole已經被triazoles所取代，CDC建議triazoles類的fluconazole 150mg口服一次，食物及胃酸不影響吸收，有效治療濃度可在陰道中持續至少72小時。其次為itraconazole 200mg一天兩次，藥物的吸收會受胃酸影響(增加)，建議與食物併服，避免使用抑制胃酸分泌藥物或制酸劑。Triazoles類，副作用少且輕微，但由於價格較貴，因此仍可選用imidazole類的ketoconazole 200mg一天兩次治療5天，少數人會出現腸胃道不適、頭痛，偶產生肝毒性，因此使用前後需注意肝臟功能。Azole類口服藥物皆會抑制肝臟代謝酵素(CYP2C19, 2C9及3A4)，尤其是ketoconazole，因此需注意與其他藥物的交互作用。

(三)、其他藥

抗黴菌老藥nystatin屬polyene類，陰道栓劑療效較Azole類為弱，療程為14天。另外，使用抗黴菌藥物無法立即減緩病患陰道炎症狀，因此可局部使用類固醇藥膏緩解，尤其症狀嚴重者更為明顯。

二、複雜性VC治療

複雜性VC佔10%，符合下列任何一項：重複性感染(一年超過4次)、症狀嚴重、非白色念珠菌感染、懷孕婦女、控制不良的糖尿病患、免疫抑制者。Azole類對白色念珠菌少有抗藥性，但療程延長，不使用短期療效(3天)。依據不同情況在藥物及療程上有所差異，以下為各類型的建議方式(表三)。

(一)、嚴重症狀者

口服使用fluconazole 150mg間隔72小時投與第二次，視情況再投與第三次。使用陰道栓劑，療程為7天，有些病患外陰不適，如同時使用corticosteroid反應更佳。

(二)、重複性感染者

分為初次治療及維持治療兩階段。首先口服使用fluconazole 150mg間隔72小時投與共三次

(第1、4、7天)，之後採取維持治療(2週後)，每週投與一次fluconazole150mg維持六個月。亦可首先使用陰道栓劑，療程為7-14天(視症狀)，之後採取上述的fluconazole維持治療。維持治療也可選擇陰道栓劑，如clotrimazole500mg一週一次，但維持治療的最適當時間目前仍未確定。有報告指出使用fluconazole維持治療，停藥後6個月有91%無復發，使用安慰劑者36%無復發。停藥後1年43%無復發，使用安慰劑者22%無復發。平均復發時間，使用維持治療為10.2個月，安慰劑者4.0個月⁹。雖然使用fluconazole較其他的藥物方便、安全、有效、無抗藥性產生，但停藥後1年的復發率仍超過一半。複雜性VC中以重複性感染最常見，但因療程較繁瑣，多數專家仍以治療非複雜性方式處理每一次發生的VC。因此，採用何種療程，是否使用維持性治療，病患需求及專家判斷是最重要的依據。

(三)、非白色念珠菌感染者

佔VC感染的10%(90%是由白色念珠菌所引起)，這些患者對azole類標準治療約一半有效，另一半則無效，目前尚無最合適的治療方式。對於使用azole無效者，CDC建議需做培養以確認菌株，另建議非白色念珠菌感染者(如：C. glabra, C. krusei)，首先使用非 fluconazole的藥物治療7-14天，如果失敗則每日陰道內使用600mg硼酸(boric acid)，持續14天。對C. glabrata更有效方式為使用陰道內flucytosine乳膏，維持14天，但目前已無廠商製造。口服藥 voriconazole治療C. glabrata目前尚無良好的資料可支持。

表一 念珠菌陰道炎的分類

項目(Variable)	非複雜性*	複雜性#
症狀嚴重度	輕至中度	嚴重
頻率	偶發性	重複感染
菌株	白色念珠菌	非白色念珠菌
宿主	正常婦女	不正常(如：糖尿病控制不良、免疫抑制、懷孕等)
* 病患需符合其中每一項才定義為非複雜性		
# 病患需符合其中任一項即為複雜性		

From the Centers for Disease Control and Prevention (2006).[25]

表二 非複雜性念珠菌陰道炎的治療(台灣目前用藥)

藥物名稱(Drug)	製劑(Formulation)	使用方式(Dosage regimen)
局部		
Clotrimazole	1% Cream	5gm × 7-14 days
	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
	200mg vaginal suppository	1 # × 3 days
	500mg vaginal suppository	Single dose
Miconazole	2% Cream	5gm × 7 days
	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
	200mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Nystatin	100000 u vaginal tablet	1 # × 14 days
Butoconazole*	100 mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Econazole*	50mg vaginal suppository	1 # × 14 days
	150mg vaginal suppository	1 # × 3 days
Isoconazole*	100mg vaginal suppository	1 # × 7 days
Sertaconazole*	500mg vaginal suppository	Single dose
Fenticonazole*	2% Cream	
	200mg vaginal suppository	1 # × 3 days , 必要時可延長至6天
口服		
Fluconazole	150mg oral capsule	Single dose
Ketoconazole*	200mg oral tablet	Bid × 5 days
Itracoazole*	100mg capsule	2# bid × 1day, 2#qd × 3 days
From the Centers for Disease Control and Prevention (2006).[25]		
*目前治療念珠菌陰道炎之抗黴菌藥物，未記載於CDC guideline 中，使用方式以仿單為主。		
*外用藥膏油性基劑會減弱保險套及子宮帽作用，因此治療期間如使用上述，避孕必須改用其他方式。		

新藥介紹

Pradaxa® 普栓達膠囊

黃美雲藥師

藥理作用

Dabigatran 與其 acyl glucuronides 代謝產物為競爭性凝血酶直接抑制劑。因為於凝血系列反應過程中，凝血酶 (serine protease) 能將纖維蛋白原 (fibrinogen) 轉變為纖維蛋白 (fibrin)，因此抑制凝血酶即可預防血栓發生。游離態凝血酶和與血塊結合的凝血酶、以及凝血酶所誘發的血小板聚集，均會受這些活性成分所抑制。

適應症

1. 用於靜脈血栓高危險群病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。
2. 預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞。
3. 急性深層靜脈血栓 (DVT) 及/或肺栓塞 (PE) 之治療。

用法用量

Pradaxa 空腹或飯後服用均可。應以一杯開水配服，以利到達胃部。如果病患出現胃腸道症狀，建議可隨餐併用 Pradaxa 及/或投予質子幫浦抑制劑如 pantoprazole。

應告知病患，勿將膠囊打開，因為這可能增加出血風險。

用於靜脈血栓高危險群病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE):
膝關節置換手術後的病患

Pradaxa 的建議使用劑量為每次口服 150 mg (兩顆 75 mg 膠囊) 或 220 mg (兩顆 110 mg 膠囊)，一天一次。治療應於手術結束後 1-4 小時內開始 (口服一顆膠囊)，隨後每次服用 2 顆膠囊，一天一次，總計 10 天。

髖關節置換手術後的病患

Pradaxa 的建議使用劑量為每次口服 150 mg (兩顆 75 mg 膠囊) 或 220 mg (兩顆 110 mg 膠囊)，一天一次。治療應於手術結束後 1-4 小時內開始 (口服一顆膠囊)，隨後每次服用 2 顆膠囊，一天一次，總計 28-35 天。

預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞：

建議劑量

建議使用劑量為每次口服 110~150mg，一天兩次，空腹或飯後服用均可，視病人個人條件及臨床狀況使用之。一顆 150mg 膠囊可用兩顆 75mg 膠囊代替。

具出血性風險者宜使用劑量為每次口服 110mg，一天兩次，例如：年齡大於等於 75 歲、CHADS 2 分數 > 3、體重 < 50kg、先前有胃腸出血、中度腎功能受損 (肌酸酐清除率 30-50mL/min) 等病患。

請告知病患須將膠囊整顆吞服，弄破、咀嚼或取出膠囊內藥粒均可能導致藥物暴露量增加。

急性深層靜脈血栓 (DVT) 及/或肺栓塞 (PE) 之治療：

成人

建議於注射型抗凝血劑治療至少五天之後，使用一天 300 mg 劑量的 PRADAXA（每次口服一顆 150 mg 膠囊，一天兩次），持續治療 6 個月。

副作用

出血、腹痛、噁心。

禁忌

- 已知對 dabigatran 或 dabigatran etexilate 或本產品的任一賦型劑過敏。
- 嚴重腎功能受損（肌酸酐清除率 < 30 ml/min）
- 有出血症狀表現、存在出血因素、或有自發性或藥物性止血功能受損的病患。
- 存在臨床嚴重出血風險的器質性病變，包括過去 6 個月內發生的出血性中風。
- 同時接受全身性 ketoconazole, cyclosporine, itraconazole 治療。
- 人工瓣膜置換。