

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. 含 donepezil 成分藥品安全資訊風險.....1
2. NSAIDs 與心血管疾病相關性.....2
3. 新藥公告- Viagra ODT®威而鋼口溶錠.....5

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

含 donepezil 成分藥品安全資訊風險

2022/2/28 澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 發布含 donepezil 成分藥品可能具有 QT 區間延長風險致嚴重心臟傳導問題之安全警訊。

1. 用於治療阿滋海默症之含 donepezil 成分藥品，可影響心臟傳導系統之作用，因此可能具有潛在 QT 區間延長之風險。
2. 截至 2022/1/5 止，TGA 已接獲 18 例疑似使用含 donepezil 成分藥品後發生心臟傳導不良反應之通報案例，包含房室傳導阻滯 (atrioventricular block)、完全房室傳導阻滯 (atrioventricular block complete)、第二級房室傳導阻滯 (atrioventricular block second degree)、束支傳導阻滯 (bundle branch block)、雙分支阻滯 (bifascicular block)、及多型性心室心搏過速 (Torsades de Pointes) 等。
3. TGA 已更新 donepezil 之藥品仿單及用藥須知，包含具有下列情形者於用藥期間應謹慎使用之警語：
• 具有 QT 區間延長病史
• 具有 QT 區間延長之家族史
• 正在服用其他亦會導致 QT 區間延長之藥品
• 具有心臟相關疾病如心衰竭、近期心臟病發作或緩脈性心律不整
• 電解質不平衡 (低血鉀、低血鎂等)。

NSAIDs 與心血管疾病相關性

林美吟 藥師

前言

NSAIDs 廣泛用於疼痛及骨骼肌肉的治療，雖然NSAIDs 相當有效，但會造成胃潰瘍及出血的危險性。為了減少前述的危險性，選擇性COX-2抑制劑於1999 年被引進且快速被廣泛運用。

所有非選擇性的NSAIDs藥物會產生血小板抑制作用，但aspirin是唯一被證實可以降低心血管相關疾病（冠心病）。有4個初級預防試驗綜合分析顯示aspirin可以明顯降低15 %的心血管疾病及30 %的MI（myocardial infarction）發生率。

最近the third US preventiveservices task force 支持低劑量的aspirin 作為冠心病患高危險群的初級預防，aspirin 可以降低25 %的再發性MI或是血栓形成。美國心臟病學院及美國心臟協會實用指南建議長時間低劑量（75 至325 mg）的aspirin 作為冠狀動脈病人的次級預防。隨著非aspirin 的NSAIDs 藥物使用率增加，發現這些藥物可能使病人冠狀動脈心臟疾病的危險率增加。

NSAIDs藥理作用機轉

NSAIDs藥理作用機轉是抑制COX（cyclooxygenase）、prostaglandin G/Hsynthase、牽涉到arachidonic acid的氧化及prostaglandin合成，COX至少有2個異構型分別為COX-1 及COX-2。COX-1enzyme幫助維持腎臟、胃腸道及血小板的正常生理狀態，COX-2 enzyme是經由各種調節者所誘導包括：cytokine、endotoxins、growth factors。COX-2會促使arachidonic acid產生PGI₂，PGI₂會誘導發炎而導致疼痛腫脹及不適感，PGI₂也是一種強效的血管擴張劑並且會抑制血小板的凝集。

非選擇性NSAIDs具有COX-1抑制劑的優勢，如aspirin抑制COX-1的能力比抑制COX-2的能力強170倍。Aspirin是藉由不可逆的乙醯化（acetylates）及抑制COX-1作用而達到血小板的抑制。相對地，其它非選擇性NSAIDs（naproxen、ibuprofen）則可逆性結合COX-enzyme而產生短暫可逆性的血小板抑制作用。

Aspirin及其它非選擇性的NSAIDs藥物與COX-1具有抗血栓作用。此特性導致胃腸的毒性包括造成出血的危險，為了減少這些副作用於是選擇性COX-2抑制劑被開發出來治療發炎及疼痛。這些製劑不會產生抗血栓作用，但可能會增加心血管不良作用，特別是心肌梗塞的危險性會增加。非選擇性 NSAIDs 與心血管疾病相關性Rofecoxib 對於GI 的研究VIGOR（ rofecoxib gastrointestinal outcoms research study）被發佈對心血管有不良作用。

NSAID 與心血管疾病相關性

以8076位風濕性關節炎病人作研究，對病人年紀在50 歲以上給予rofecoxib和naproxen做比較，將最近有心血管事件或是服用aspirin的病人排除在外，研究GI毒性相對危險性，實驗結果卻意外發現服用rofecoxib要比服用naproxen有較高的心肌梗塞發生率（0.4%對0.1 %）。

Celecoxib長期使用於風濕性關節炎病人的安全性研究CLASS（celecoxiblongterm arthritis safety study）發現，選擇性COX-2抑制劑celecoxib和使用非選擇性NSAIDs（ibuprofen、diclofenac）

其發生心肌梗塞的比率是相同的。

針對8059位骨關節炎或是有風濕性關節炎的病人做試驗，以每日 $<325\text{mg}$ 的aspirin預防心血管疾病，其中20%的病人同時使用NSAIDs及celecoxib對於發生心肌梗塞及心血管疾病的比率相同。Mukherjee et al 從VIGOR 及CLASS試驗中完成另一項資料分析，比較每年發生心肌梗塞的比率在安慰組病人是0.52%，而rofecoxib及celecoxib則增為0.75%及0.8%。分析來自23個rofecoxib的臨床試驗2800位病人的資料，心血管事件為試驗終點，比較rofecoxib、安慰劑組或是非選擇性的NSAIDs(不包括naproxen)，發生血栓的危險性，發現rofecoxib比naproxen高，學者將結果歸因於naproxen的保護作用，而不是rofecoxib引起的損害。

在5435位參與rofecoxib骨關節炎的臨床試驗中，rofecoxib及許多非選擇性的NSAIDs曾被報告過有心血管血栓的個案發生。在心血管的危險性方面，rofecoxib、非選擇性的NSAIDs和安慰劑組之間並沒有不同處。

COX-1抑制劑與心血管疾病相關性

三個回溯性對照組研究已檢測出非選擇性的NSAIDs對於心臟血管有危險性但naproxen有保護作用的證據。一個研究以新澤西州醫療輔助計劃資料庫比較NSAIDs藥物在4425位住院病人發生MI的比率，以17700病人當對照組，發現使用NSAIDs病人和對照組一樣具有相同心肌梗塞的危險性，而naproxen會有意義的降低心肌梗塞。

第二個研究由英國所主導的檢驗病人服用naproxen治療風濕性關節炎所引起急性血管栓塞事件(例如：MI、突發性死亡、中風)，比較血栓形成之前的1年內不給naproxen及血栓形成前30天內給naproxen，發現naproxen對於血栓形成的危險性有下降趨勢。

第三個研究由加拿大所主導，以65歲以上曾發生MI或因MI住院病人，比較naproxen和其它NSAIDs藥物用於續發性心肌梗塞的預防，研究發現使用naproxen者有降低心肌梗塞的現象。另一個後續研究評估181441位在tennessee 的醫療輔助計畫中使用非aspirin之NSAIDs的病人，病人的年紀和性別與未使用aspirin的NSAIDs對照組相仿，研究重點為因心肌梗塞住院或冠心病死亡。與先前討論的研究相反，此研究不能證明naproxen有心臟保護作用假說。直接比較ibuprofen與naproxen對於MI的危險性，發現使用naproxen的組別其發生率較低，此研究結果不知道是因naproxen的保護作用或是ibuprofen的有害作用。因此建議非aspirin 的NSAIDs，包括naproxen不該被用來作為心臟保護作用。

另一個研究以48584位住院的心肌梗塞病人，在出院時有1.5%病人給非aspirin的NSAIDs藥物，74.5%病人服用aspirin，而4.3%病人接受aspirin加上其它NSAIDs藥物，有19.6%沒接受上述藥物治療當作控制組。最初研究結果是以出院1年內病人死亡率和控制組作比較，結果只服用NSAIDs藥物其危險率(hazard ratios, HR)是0.77，而服用aspirin藥物是0.81，併用兩種藥物時HR為0.78。綜合其結果可知，NSAIDs及aspirin心臟保護作用整體上看來是相似的，但合併治療並沒有特別的好處。

綜合研究證據討論

由於NSAIDs藥物被廣泛使用，許多研究也在文章中討論，藥師可能被要求對NSAIDs藥物使用做建議。可惜的是最近這些研究不能提供結論性的答案。從VIGOR研究中，心肌梗塞危險性增高的報告引起了擔心的問題，COX-2選擇性抑制劑rofecoxib會促進血栓的形成，這些製劑缺乏抗血小板的作用以及降低PGI₂的形成，而PGI₂有血管擴張及抗血小板凝集特性。

VIGOR的研究以風濕性關節炎病人為對象，它本身就與心血管危險事件有關，在研究族群中有不同內在的危險因子，因而以這類病患作為推測研究，其結果是不適當的且有誤導之虞。在最初預防試驗中，從風濕性關節炎高危險群到低危險性安慰劑組，比較心肌梗塞的發生率其正確性已出現問題。23個有關rofecoxib所做的臨床試驗，病人包括有風濕性關節炎、骨關節炎、阿茲海默症、背痛的病人，與安慰劑組做比較，並無法顯示會增加血栓形成的危險。

因為 celecoxib的研究報告還沒有提及會增加心血管事件，COX-2抑制劑會增加心血管危險的可能性是存在的，但資料文獻上未能證實。如果選擇性COX-2抑制劑會增加心血管疾病是事實，那麼合併使用aspirin治療作用尚不清楚。CLASS的試驗中允許aspirin的使用，並沒有發現celecoxib的使用會增加心血管危險性的機會。以健康志願者所做的研究，調查併用各種不同的NSAIDs 藥物其血清中thromboxane B₂ 的濃度影響（thromboxane B₂乃是血小板COX酵素活性指標，具血小板凝集作用）。當併用ibuprofen治療時，會拮抗aspirin的血小板抑制作用，這些發現顯示各種不同的NSAIDs對於aspirin引起血小板抑制作用有不同的程度。

Naproxen心血管保護作用，用來解釋VIGOR的發現是合理的但非結論。Naproxen 比ibuprofen或diclofenac 對COX-1抑制作用強，naproxen抗血小板作用是可逆的，抑制thromboxane約95%，抑制血小板凝集約88%。

結論

對許多無法忍受非選擇性NSAIDs藥物的病人，選擇性COX-2抑制劑提供一種有效治療疼痛的方法，目前證據並無法證明這些藥物對於心血管的安全性，及中止這些藥物使用的正當性。Naproxen 以及其它非選擇性的NSAIDs藥物是否有潛在性心血管保護作用，調查研究必需再進一步查證。若沒有證據證明naproxen具有心血管保護作用，naproxen就不該取代aspirin當作心血管保護作用藥物。

當病人服用非選擇性或選擇性的COX-2抑制劑治療其他症狀時，若需要有心血管保護作用，可選擇持續低劑量的aspirin 或是其它抗血小板的藥物（ticlopidine、clopidogrel），而類風濕性關節炎的病人投予選擇性COX-2抑制劑已確定有較高的心肌梗塞危險性。

新藥介紹

Viagra ODT®威而鋼口溶錠

吳品萱藥師

適應症

成年男性勃起功能障礙。

用法用量

1. Viagra 應視需要於性區行為前的 1 小時服用。建議劑量為 50 毫克空腹服用，因為與食物併服會減慢吸收速率，並會延遲口溶錠的作用。
2. 視藥效與耐受性而定，可將劑量提高至最大建議劑量為 100 毫克。須將劑量提高至 100 克的患者，應連續服用兩顆 50 毫克口溶錠。
3. 最高建議服藥頻率為每日一次。
4. 如需使用 25 毫克的劑量，應建議患者使用 25 毫克膜衣錠。
5. 老年人病患(≥ 65 歲): Sildenafil 於老年患者體內清除率會下降，因此可以考慮使用 25 毫克的起始劑量。基於藥效與耐受性的考量，可提高至 50~100 毫克。
6. 腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘): 體內清除率會下降，因此可以考慮使用 25 毫克的劑量。視藥效與耐受性而定，可逐步提高至 50 毫克，最高至 100 毫克。

副作用

可能有頭痛、潮紅、消化不良、視力改變、鼻塞等情形。

禁忌

- (1) 曾對本品過敏者，禁止使用。
- (2) 不可與有機硝酸鹽類併用。
- (3) 因心血管危險因子而不適合進行性行為者。(如：有嚴重心血管疾病，患有心衰竭和不穩定型心絞痛者。
- (4) 曾發生非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)的勃起功能障礙男性患者。

注意事項

- (1) 請依醫囑服用。
- (2) 請勿與有機硝酸鹽類藥品併用。
- (3) 本品具血管擴張作用，可能導致血壓輕微短暫下降。
- (4) 請將本品至於口中舌面上，待溶散後與水或不與水直接吞服。

(5) 服用本品期間，若出現視力模糊，應立即就醫。這種事件可能是非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)的徵象。

(6) 服用本品期間，若出現聽力突然減弱或喪失，應立即就醫。這種事件可能伴有耳鳴或頭暈。