



96年8月第30期

臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：彭瑞鵬
主編：陳立奇
總編輯：林綺珊
執行編輯：鮑俊蓓
陳怡靜

創刊：94年3月15日
地址：台北市大同區鄭州路
145號
電話：(02) 2552-3234 3092

藥物不良反應

Heparin-Induced Thrombocytopenia

和平藥劑科 官玫秀藥師

前言

Heparin 被廣泛用來預防血栓或其他臨床狀況，如心血管手術、侵入性的手術、急性冠心症、靜脈血栓、心房顫動、間歇性跛行、血液透析及使用葉克膜時。然而 heparin 卻會導致一些嚴重的副作用，包括血小板低下症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)，這是一個常見、嚴重甚至可能致命的不良反應。

HIT 引起的血小板低下是在接觸 heparin 後造成血小板數量減少的反應，分為 type I 及 type II 兩種類型 (表一)。Type I HIT 為良性且與血栓

無關，其機轉不明但與免疫反應無關，血小板數量也很少低於 10^6 platelet/ μ L，這類的病患大約佔 10%。Type II HIT 由免疫反應主導，與發生血栓有很大的關係。為了避免混淆，type I HIT 正名為 non-immune heparin associated thrombocytopenia，type II HIT 則稱為 HIT，也是本文所要探討的藥物不良反應。

病理生理學

Heparin 引起的血小板低下是一種免疫反應 (圖一)，主要的抗原為 heparin 與血小板第四因子的複合體 (heparin-PF4 complex)，當此複合體形成後人體會產生 IgG 抗體來攻擊這個複合體，接著 IgG 會與 heparin-PF4 complex 結合在一起，此免疫複合體會刺激血小板上的 Fc 受體而使血小板不正常活化然後產生

凝集作用，產生血栓。因血小板被大量使用於形成血栓，進而造成血小板數量低下，而產生的血栓則會阻塞動脈或靜脈，嚴重時會造成肺動脈或腎動脈栓塞而有生命危險，若栓塞發生於四肢造成缺血則可能需要截肢。

臨床表現及診斷

要診斷出同時罹患多種疾病的病人是否患有HIT具有相當挑戰性。首先必須先排除其他造成血小板低下的原因，如細菌感染、其它藥物或是骨髓問題，血小板數量也應在停用heparin後恢復。若是曾經使用過heparin的病人HIT可能發生於用藥的三天內甚至於幾個小時內，第一次使用的病患，HIT通常發生於給藥後5-10天。相反的，延遲型的HIT血小板低下發生於停藥後的第五天或是更晚。診斷的標準為血小板數量小於 $10^6/\mu\text{l}$ 或是小於50%的基準值(baseline)。

可經由實驗室檢查輔助診斷，在懷疑有HIT後可利用血清學或是功能性的檢驗(functional assays)來檢測是否有heparin-dependent抗體。在診斷HIT不能只是看檢驗值來判斷，應將臨床表現及檢驗值同時列入考慮。

治療

治療HIT的目標為藉由減低血小板的活化及凝血酵素的產生來降低血栓發生的危險性。當懷疑有HIT時，應該將所有的heparin停用，包括維持靜脈導管通暢的heparin溶液，並且開始使用其他種類的抗凝血劑。懷疑有HIT的病患不應使用低分子量的heparin(LMWH)作為抗凝血劑，因為LMWH也會與heparin-PF4 complex產生交互反應而使HIT繼續。單獨使用wafarin於剛發生HIT時是禁止的，因為會造成皮膚壞死(skin necrosis)及肢體靜脈壞疽(venous gangrene)。使用aspirin、裝置下腔靜脈濾器(inferior venacaval filter)或是兩者併用並不被認為是適當的替代療法。

治療HIT必須從以下兩類抗凝血劑中選取一個藥物：凝血酶抑制劑(direct thrombin inhibitor)及heparinoids。目前市面上有三種凝血酶抑制劑：lepirudin、agatroban與bivalirudin(表二)。凝血酶抑制劑可以直接與凝血酵素(thrombin)結合抑制其活性，不像heparin需要與抗凝血酵素(antithrombin)一起作用。凝血酶抑制劑的好處為半衰期短且不會

與 heparin 發生交叉反應。

Lepirudin 是類似水蛭蛋白 (hirudin) 的合成蛋白，根據研究顯示可降低死亡、截肢與栓塞的總和發生率，但卻會增加出血的發生率，因此老人及有腎功能損害的病患應調整劑量。初次使用 lepirudin 的病患 30% 會產生抗體，再次使用則有 70% 產生抗體。曾有報導因使用 lepirudin 發生過敏反應而致死的案例，所以不建議使用次數超過二次。

Agratroban 是一種小的合成分子，可逆性的結合在凝血酶的活化位置。與 lepirudin 一樣可降低死亡、截肢與栓塞的總和發生率，不過不會增加出血機率，也沒有產生抗體的研究報告。

Bivalirudin 是另一種合成的凝血酶抑制劑，被 FDA 核准使用於 HIT 高危險群接受冠狀動脈擴張術時。因其半衰期短，目前正在研究是否可以用在使用體外心肺循環 (cardiopulmonary bypass) 的 HIT 病患。本藥使用於治療 HIT 病患並沒有臨床研究報告。

除了上列的三種藥物，danaparoid 也是一個選擇，它是 heparin sulfate 與 dermatan sulfate 的

混合物。Danaparoid 與 heparin 一樣需要與抗凝血酶 (antithrombin) 一起作用來抑制第十因子 (FXa) 的活性。Danaparoid 禁用於正在出血、患有增加出血風險的疾病、試管試驗對 HIT 抗體有交叉反應的病人。出血的副作用因體質而異，年紀大或腎功能不全的病患都會增加出血的機率，因此應適當調整劑量。

治療時間的長短及之後口服抗凝血劑的使用取決於病人是否有發生栓塞的情況。如果病人只有單純的血小板低下，則使用治療劑量的替代療法直到回復基準值或達穩定，由於血栓的發生率在二至四週內還是很高，因此可考慮繼續使用替代療法或是口服 warfarin 四週。如果病人合併有血栓的情況，替代療法後 warfarin 應接著使用，但要注意要等血小板回復至 $150,000/\mu\text{L}$ 後再投與 warfarin。口服抗凝血劑應由低劑量開始使用並與替代療法重複至少五天，並使 INR 數值達治療目標至少持續 48 小時才停用替代療法，而口服抗凝血劑應持續使用三至六個月。

務必將 HIT 病史記錄在病人的病歷上，並且避免再次使用 heparin 於該病人。

表一，Type I 與 Type II HIT 的特性

特性	Type I	Type II
發生率	10-20%	1-3%
發作時間	2-3 天	5-10 天
最低血小板數(Nadir)	100,000/mcl	10,000-20,000/mcl
是否有抗體	無	有
血栓的後遺症	沒有	30-80%
治療	觀察病人	停止所有途徑的 heparin 給予,更換其他的抗凝血藥物,輔助療法

表二、HIT 的藥物治療

藥物	清除器官	治療劑量	監測
Direct thrombin inhibitors			
Lepirudin	腎臟	0.4 mg/kg IV bolus followed by infusion of 0.15 mg/kg/hr 老年人及腎功能不全不建議 bolus	aPTT：每次給藥後兩個小時；治療濃度為 1.5-2.5 倍的基準值 (理想的 aPTT 應小於 65 秒)
Argatroban	肝臟	2mcg/kg/min continuous infusion (max. infusion 10mcg/kg/min)	aPTT：開始給藥後兩個小時及每次改劑量後；治療濃度為 1.5-3 倍的基準值 (aPTT 不得超過 100 秒)
Bivalirudin	酵素(80%) 腎臟(20%)	For PCI, 0.75 mg/kg IV bolus followed by 1.75 mg/kg/hr for remainder of procedure; 術後可繼續輸注 4 小時或低劑量(0.2mg/kg/hr)輸注 20 小時	Activated clotting time : IV bolus 結束後 5 秒
Anti-factor Xa thrapy			
Danaparoid	腎臟	IV, 2250 U bolus followed by 400 U/hr for 4 hrs, then 300 U/hr for 4hrs, then 150-200 U/hr	不需要；如果需要則保持 anti-factor Xa 濃度在 0.5-0.8 U/ml

骨頭的海砂屋—— 骨質疏鬆症 osteoporosis

和平院區藥劑科 黃蘭舒藥師

前言

骨質疏鬆症是一種結締組織鈣化的疾病，可能長期都不具有明顯的症狀，為一種沉默的疾病(silent disease)，通常經過七～十年的骨質流失，才會有駝背、變矮等症狀出現。所以早期不易查覺，造成延遲診

斷。通常骨質疏鬆症的診斷都是在發生骨折或多發性骨折之後才被確定，尤其是在老年人身上。

定義

骨質疏鬆為骨密度降低以及骨細微架構退化，造成骨頭變脆，也因此增加了骨折的危險性。下表為WHO建立的骨質疏鬆症診斷參考標準。

	Bone Mineral Density (T Score)
正常者 Normal	T 值比年輕成人骨密度平均值低於 1 個標準差以內者
骨量不足者 Osteopenia	T 值比年輕成人骨密度平均值低 1 至 2.5 個標準差者
骨質疏鬆症 Osteoporosis	T 值比年輕成人骨密度平均值低 2.5 個標準差以上者
嚴重骨質疏鬆 Severe osteoporosis	T 值比年輕成人骨密度平均值低 2.5 個標準差以上，同時有一個部位以上發生骨折者。

生理學

骨頭的結構分皮質骨(cortical bone)及小樑骨(trabecular bone)，皮質骨為骨的外層，佔骨質 80%；小樑骨在骨的內層，為鬆散海綿狀結構，佔骨質 20%，不過其對於骨的新陳代謝(bone-remodeling)很敏感，也是骨質流失(溶蝕作用 resorption)

的主要結構。

當骨的溶蝕作用開始時，非活性的造骨細胞(osteoblast)會使蝕骨細胞露在礦化的骨基質上，蝕骨細胞分泌 collagenases 及 proteinases 來溶解骨基質，鈣也在此時釋放。接下來造骨細胞使 collagen 合成到新的骨基質，過程大約是十幾天，之後再進

行礦化，整個過程要好幾個月，這樣的過程就稱之為骨的新陳代謝或骨的重塑(bone-remodeling)。

骨質疏鬆症的預防與治療

骨質疏鬆症的藥物治療目標是降低照護成本與改善病患生活品質。治療藥物依作用機轉可分為抑制骨溶蝕作用劑 (antiresorptive drugs) 及促進骨質生成劑 (bone-building agents)兩種。

(一) 抑制骨溶蝕作用劑：

1. Bisphosphonates (雙磷酸鹽類)

雙磷酸鹽類可與骨骼礦質表層結合，抑制蝕骨細胞的活性，減少骨質溶蝕作用的速率。改良型的雙磷酸鹽類(alendronate sodium, Fosamax[®])對於蝕骨細胞的骨溶蝕作用為直接的專一性抑制劑。

食物會降低 alendronate 的吸收。目前一般的建議劑量是每週一次 70mg。下列患者不建議使用：Clcr 小於 35ml/min 的患者、會延遲食道排空的食道不正常現象，如食道狹窄或弛緩不能、無法站立或坐直至少 30 分鐘者、對於 alendronate 任何成分有過敏者、低血鈣症者、懷孕婦女、授乳婦女及小孩。

Alendronate 最常見的不良反應主要是在腸胃道方面，如食道炎、食道糜爛、食道潰瘍、吞嚥困難、消化不良、胃脹、腹痛。其他方面的副作用則有肌肉骨骼酸痛、便秘、脹氣、頭痛。若是與鈣質補充劑、制酸劑或其他口服製劑同時服用，可能會影響 alendronate 的吸收。因此，服藥方式為起床後在飲食第一道食物或飲料前、及服用其他藥物之前半小時，伴以大量白開水服用。且為了減少對食道的刺激，在服藥後需保持身體直立姿態至少 30 分鐘，直到吃過第一道食物。並且錠劑不可咀嚼或吸吮。

2. Hormonal replacement therapy (HRT；荷爾蒙補充治療)

婦女在停經或卵巢切除以後，雌激素(estrogen)的分泌逐漸減少會使得鈣質不易留存體內，長期會影響骨骼蝕骨細胞的溶蝕作用及骨骼生成的不平衡，導致每年約有 2~3% 的骨質急速流失，增加了骨質疏鬆症發生的機率。

荷爾蒙補充療法就是藉外來的補充，使體內荷爾蒙回復到停經前的濃度，能夠免除更年期症候群，預防對於心臟血管系統、骨骼和中樞神經系統產生的功能障礙和疾病。口服製

劑因為會在肝臟進行首渡效應，所以嚴重肝功能受損者禁止服用，有乳癌病史、子宮內膜癌病史、急性栓塞或血栓等血管疾病、空腹三酸甘油酯大於 500mg/dl 者應避免使用。對有高血壓、偏頭痛、缺血性心臟疾病的病患也要加以注意。

3. Selective estrogen receptor modulators (SERMs, 選擇性雌激素受器調節劑)

選擇性雌激素受器調節劑與雌激素受體(estrogen receptor)結合後透過基因的調節，能夠在不同的組織中表現雌激素的特性或拮抗性。

新一代的raloxifene (Evista[®]) 於 1997 年經由FDA核准，可使用在預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。

Raloxifene 在骨骼及脂肪組織表現雌激素作用，除可降低骨骼蝕骨細胞的溶蝕作用外，並且可降低骨骼轉換率(bone turnover)，使得骨質密度增加。臨床上最常見的不良反應包括臉部潮紅以及腿部抽筋，因此建議女性在停經初期的前兩年，為減低臉部潮紅的停經症候群，仍以使用荷爾蒙替代療法(HRT)為佳，之後再使用 raloxifene。有研究指出，此藥可能導致婦女發生靜脈血栓栓塞的危險

性增加，尤其是在最初使用的前四個月。因此在長期不能活動(如長期臥床休息、手術後)期間，至少應在 72 小時之前停止服藥，直到患者恢復行動能力。而進行長途旅行的患者，應注意要時常走動。

4. Tibolone (Livial[®])

Tibolone 是一種合成的類固醇，具有促雌性素(estrogenic)、促黃體素(progestogenic)，及促雄性素(androgenic)活性。對骨質流失的療效則可能來自於腎小管對鈣再吸收的增加進而使鈣的排除降低。

治療及預防停經後骨質疏鬆症一般劑量為每日 2.5mg，每日劑量小於 2.5mg 則效果較差，若大於 2.5mg 則陰道出血之機率增加。可能有的副作用有頭痛、暈眩、水腫、體重增加、胃腸不適等；陰道出血則多發生於停經後一年內之患者。

5. Calcitonin (抑鈣素)

抑鈣素是由甲狀腺濾泡內特化的甲狀腺 C 細胞所分泌的多肽荷爾蒙，可以與蝕骨細胞上的受體結合，抑制其活性，降低鈣的溶蝕作用，既可幫助患者預防進一步的骨質流失而增強骨礦質密度(BMD)且降低脊椎骨折的風險，其最大的優點為

可降低骨質疏鬆症引起的骨頭疼痛。但因目前只有靜脈注射與鼻內劑兩種劑型，無口服劑型。

6. Calcium and vitamin D

全身的鈣質有 99% 是在骨頭裡面，所以鈣質是治療與預防骨質疏鬆症很重要的輔助藥物。鈣缺乏會造成次發性副甲狀腺機能過高而衝擊骨質量(bone mass)，加速鈣釋出於血液。隨者年齡的增長，鈣質的吸收會逐漸下降，且鈣質從腎臟的排泄亦會增加，故適當的補充流失的鈣質對維持骨骼正常功能相當重要。平時除了飲食上要攝取充足的鈣質外，鈣缺乏或治療時則可以使用鈣補充劑。

Vitamin D 可促進鈣質的吸收，維持血清中鈣與磷酸根離子於正常濃度範圍內。併用鈣與 vitamin D (每日 400-800IU，年長且少曝曬於陽光下者應提高劑量) 可以有效降低年長女性髖骨與非脊椎骨折的機會。本院的 Biocal[®] 802mg/tab，含有 tricalcium phosphate 與 cholecalciferol。

Vitamin D 可經由皮膚日曬或飲食中攝取，而外生性來源有從植物來的 ergosterol (vitamin D₂)，及從動物(如魚肝油 fish liver oil) 來的 cholecalciferol (vitamin D₃)。Vitamin

D 需經過肝腎代謝為活性物 1,25 hydroxyvitamin D [1,25(OH)₂-D]，1,25(OH)₂-D 會增加鈣質在腸胃道的吸收。

(二) Bone-building agents (促進骨質生成劑)

1. PTH 副甲狀腺荷爾蒙

Teriparatide 為一種基因重組的人類副甲狀腺素賀爾蒙 hPTH (1-34)，可以調節骨中鈣與磷的代謝。藉由同化作用(anabolic effect) 增加造骨細胞的數目及作用，而刺激新骨頭的形成。

Teriparatide (Forteo[®])，能比雙磷酸鹽類藥物(alendronate) 增加約 5 倍的腰間骨質密度並且能增加骨頭強度。目前已獲准用於治療具有高骨折風險機率之停經後婦女與男性骨質疏鬆症患者。

治療劑量為靜脈注射 20 mcg，一天一次，需注射在大腿或腹部。治療期間不建議超過兩年。副作用有噁心、頭暈和腳抽筋，但都是很輕微。而患有高血鈣的病人、懷孕及哺乳的婦女或曾診斷有骨癌或其他癌症擴及至骨頭者都不應使用。