

臺北市立聯合醫院

藥劑部藥訊

第十八期 八月號 中華民國九十五年八月

發行人 譚延輝 編輯 廖宜立

地 址：臺北市大同區鄭州路 145 號 電話：(02)25523234-3078

讓「計劃」跟得上變化~ Oral contraceptives

和平院區 藥劑科
阮思璇藥師

前言

伴隨著社會結構和家庭觀念的改變，只生一個孩子的夫妻也愈來愈多，在不想再生孩子、或暫時不想生孩子時，即可選擇避孕的方式來實現家庭計畫。避孕的方法有許多種，而今日就來為大家介紹已普遍廣受採用的口服避孕藥。女性的生殖系統每個月都要經歷一次週期性的變化。這個變化是女性能夠為可能受孕作準備。

生殖性週期包括兩個相互關聯的部分：排卵週期和月經週期。這些發生在卵巢和子宮內的變化都是由 hypothalamus-hypophyseal-gland axis 所控制。

口服避孕藥的成分

口服避孕藥是一種賀爾蒙製劑，包含雌激素和黃體素。

Estrogen: 主要有 Ethinyl estradiol(EE)與 Mestranol(ME)兩種。

Progesterone: 種類很多，主要有 Levonorgestrel 與 Norethindrone 等等。黃體素的不同在於其具有對黃體素、雌激素、抗雌激素和雄性激素不同程度的作用。

依其作用方式可分為兩類：

1. Combined oral contraceptives

單相 (monophasic)：每顆錠劑中含固定比例的雌激素及黃體素。

多相 (multiphasic)：每顆錠劑中所含雌激素及黃體素的劑量不盡相同。

(如衛署家計 1 號採三段式低劑量製劑模擬正常生理的激素分泌情形。)

2. Progestin-only pills (minipill) 僅含低劑量的黃體素。

作用機轉

透過負回饋抑制腦下垂體下視丘，減少親生殖腺素(gonadotropin)、卵泡刺激素(FSH)及黃體化激素(LH)的產生，並能抑制中間期LH的起伏，因此能抑制卵巢排卵。此外，口服避孕藥亦能改變陰道狀態，包括改變子宮頸黏液分泌(防止精子穿透)及改變子宮內膜形態(干擾受精卵著床)，而達到避孕的效果。

口服避孕藥的效果主要是由黃體素而來，所謂「minipill」就只有黃體素成份。避孕藥加入雌激素的目的在於維持子宮內膜的穩定性，減少週期間的不正常出血。

禁忌

- 血栓靜脈炎，血栓栓塞疾病，腦血管疾病，心肌梗塞與冠狀動脈疾病。
- 已知或懷疑有乳癌或與estrogen有關之癌症患者。
- 過去或目前在使用動情激素製劑時產生良性或惡性肝臟腫瘤者。由於使用避孕藥會增加肝臟疾病、腫瘤及肝功能異常的發生率；可能與年齡(>30歲)和長期使用(>4年)有關。
- 未經診斷的不正常生殖道出血。
- 已知或懷疑懷孕者。(懷孕用藥級數:X級)
- 以往使用避孕藥伴隨有黃疸或懷孕時曾患膽汁鬱滯性黃疸者。

副作用

嚴重反應：血栓性靜脈炎及血栓，肺部栓塞，冠狀動脈血栓，心衰竭，腦部血栓，動脈血栓性栓塞，腎動脈栓塞，腦出血，高血壓，膽囊疾病，生殖器官異常，肝臟腫瘤及其他肝臟傷害。

輕微反應：大約25%使用口服避孕藥的婦女會有輕微的副作用，常見的副作用有不正常出血、噁心(可建議與食物一起服用或在睡前服用。)、體重增加、情緒改變、乳房脹痛、頭痛。通常在三個月後大都可自行消失。假使過了一段時間後仍有這些副作用，可考慮改用不同製劑或劑量的避孕藥。在避孕藥的選擇上：噁心、水腫、乳房脹痛、頭痛者，可選含雌激素劑量較低的避孕藥。有體重增加、情緒改變、青春痘、月經量過少、疲倦、焦慮、憂鬱、下腹疼痛、性慾減低者，可選黃體素劑量較低或含第三代黃體素的避孕藥。當持續的不規則出血時，應先排除懷孕或是惡性腫瘤的可能，若無其他病理上的原因，則應該用不同含量的製劑。選用雌激素含量高的藥品會降低不規則出血的可能，但會增加血栓的發生率。情緒低落一般認為是高劑量的黃體素干擾了Tryptophan的合成，補充維生素B6或許可改善(25-50mg/day)，建議一旦出現此反應最好還是停藥。

口服避孕藥的優點

避孕藥除了避孕之外，也可以減少卵巢癌、子宮內膜癌、大腸直腸癌、乳房良性疾病、卵巢囊腫、治療月經不規則、經血過多及其引起的貧血、治療經痛、減少子宮內膜異位症發生率、治療經前症候群、改善更年期症狀、治療痤瘡、多毛症，預防骨質舒鬆症、減少骨盆腔炎、子宮外孕、風濕性關節炎。

藥品的交互作用

避孕藥與其他藥物也有可能發生交互作用，而造成的避孕失敗常是被忽略的。

干擾避孕藥功效的藥物可為兩大類

第一類能夠干擾避孕藥功效的藥物便是抗生素，例如 Tetracyclines、Amoxicillin。抗生素會改變腸道菌株而影響其腸道代謝，可能會減弱避孕藥的作用。因此如需短暫服用抗生素，最好能配合其他的避孕方式至停藥後一星期。但是，如果抗生素療程是超過3星期，體內的益菌會對抗生素產生抗藥性，那時候便不需採用額外避孕措施。

第二類藥物能誘發 Cytochrome P450 酵素，加速避孕藥在肝臟中的代謝，減弱避孕效果。這些藥物包括大部分抗癲癇藥如 Carbamazepine 及 Phenytoin，抗黴菌藥 Griseofulvin，抗結核藥 Rifampicin 和 Rifabutin 及一些治療愛滋病的藥物如 Ritonavir 和 Nelfinavir。如果只是短暫服用以上藥物，婦女應在服藥期間至停藥後7天，加用其他非荷爾蒙式的避孕方式，如保險套。抗結核藥 Rifampicin 及 Rifabutin 對肝酵素的影響較其他藥物長久，因此如服用此類藥物，婦女應加用其他非荷爾蒙式的避孕方式至停藥後4星期。

亦有研究發現吃避孕藥及葡萄柚汁反而懷孕，這是由於葡萄柚汁能加強肝酵素的功效，使避孕藥中的雌激素加快新陳代謝，藥效自然減低。除此之外，吸煙中的尼古丁與避孕藥藥的荷爾蒙有加成作用，會影響血液中脂肪蛋白的代謝與分布，長期下來有可能會增加血管疾病和中風的危險，所以不建議吸煙者服用避孕藥。

病患教育資訊

- 為了達到最好的避孕效果，應固定時間服藥。
- 服藥的第一個月可能會有不正常的出血現象，不需停藥，輕微的出血通常會自動停止，若持續至兩個月以上或嚴重出血時，應告知醫師。
- 開始服藥的第一星期，應同時使用其他避孕方法。
- 忘記服藥時：應在12小時內補吃。若是超過12小時，避孕的效果可能減弱，應儘快補服忘記服用的藥丸，但仍於平常正常時間繼續服用剩下來的藥。

結論

避孕藥是一種很普遍及相當值得信賴的避孕方式，在正確的使用下避孕效果可達百分之九十八以上。在台灣，口服避孕藥毋須醫師處方即可在藥局所購得，往往一般民眾在一知半解下而忽視了避孕藥的安全性。身為醫藥從業人員應該熟知相關資訊，發揮專業的能力，積極教育病患正確用藥的常識，以協助達到理想的避孕效果。

克流感 Oseltamivir (Tamiflu®) 在禽流感之治療角色

和平院區 藥劑科
劉佳慧藥師

一、前言：

在韓國、日本及越南等國家於 2003 年 12 月相繼傳出禽流感疫情後，短短時間內，亞洲其他國家陸續淪陷，目前除了台灣及巴基斯坦外，皆相繼發現 H5N1 高病原性病毒株（表一），而在越南、泰國，更出現人類感染及死亡的病例，如此快速擴散的疫情，不但引發全球關注，也造成世人相當程度的恐慌。目前國內雖然尚未檢測出高病原性的禽流感病毒，但在面對鄰近國家相繼出現且逐漸升高的疫情，我們必需提防病毒入侵後，可能產生基因重組而造成禽傳人，甚至人傳人的嚴重後果，在面對人類無抗體、疫苗未研發的窘境下，及早做好因應措施為現階段政府單位最重要的防疫課題。

表一：病毒株

Country	H5N1	H5N2	H7,H9	Human Flu
越南	V			南半球株
泰國	V			南半球株
柬埔寨	V			南半球株
寮國	V			南半球株
中國大陸	V			南半球株
日本	V			南半球株
韓國	V			北半球株
印尼	V			北半球株
巴基斯坦			V	北半球株
台灣		V		北半球株

禽流感病毒如何演化成成人傳人？其可能機轉有三個途徑。最可能的方式就是透過豬的媒介，一般由候鳥傳至水禽，由水禽感染陸禽（如雞），再由雞傳給豬。由於豬的細胞上同時具有辨認人流感及禽流感病毒的受器，因此一旦豬隻同時受到這兩種病毒的感染，就可能在複製的過程中，出現基因互換，進而產生新的病毒。此外，病毒也可經由突變（如 H5N1），由雞傳人。也可能 H5N1 傳至人後，與人的流感病毒（如 H1N1 或 H3N2）重組而產生一個人傳人的新病毒。所以禽流感病毒確實可能進化到「人傳人」的情形，並造成如 1918 年西班牙流感引起的全球大流行。

二、禽流感臨床症狀：

人類禽流感所引發的症狀和流感類似，又由於初期某些症狀和 SARS 容易混淆，因此施打流感疫苗有助於早期的鑑別診斷，禽流感、流感與 SARS 臨床症狀區別表，詳見下表。

表二：禽流感、流感與 SARS 臨床症狀區別

	禽流感	流感	SARS
症狀	頭痛、發高燒、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛、肌肉關節痛、嘔吐、食慾不振、腹瀉等，與流感極為相似，難以辨別	發高燒、全身痠痛、咳嗽、流鼻水、喉嚨痛	發高燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、乾咳、呼吸急促或呼吸困難。可能隨症狀：包括頭痛肌肉僵直、食慾不振、倦怠、意紊亂、皮疹及腹瀉。胸部 X 光檢查可發現肺部病變
潛伏期	5-9 天	約 1-3 天，發病前、後均有傳染力	10 天，無證據顯示潛伏期會傳染他人
傳染途徑	接觸禽鳥糞便、糞便乾掉後隨灰塵揚起被人吸入	飛沫傳染	與病人密切接觸，吸入或黏膜接觸病人的飛沫或體液而感染
預防	避免接觸禽鳥，洗手	打流感疫苗	一般人發燒戴平面口罩、勤洗手、量體溫、少探病
治療	抗流感病毒藥物，如克流感	抗流感病毒藥物，如克流感	支持療法、干擾素、抗病毒藥物、抗生素
致病病毒	H5N1、H7N2	H1、H2、H3、N1、N2	SARS 冠狀病毒

三、藥理作用：

Oseltamivir phosphate (Tamiflu®) 是強力及選擇性的流行性感冒病毒神經胺酸酶酵素 (neuraminidase enzymes) 抑制劑的前驅物。病毒的神經胺酸酶 (neuraminidase) 是幫助新形成的病毒顆粒從感染細胞釋出及更進一步散播傳染病毒的必要物。

Oseltamivir 的活性代謝物能夠同時抑制流行性感冒病毒 A 和 B 型之神經胺酸酶，所需要抑制 50% 酵素活性 (IC50) 的活性代謝物濃度，僅在十億分之一莫耳濃度 (nanomolar) 的範圍，此活性代謝物也可抑制在體外實驗中流行性感冒病毒的生長和抑制在體內流行性感冒病毒的複製及致病能力。

此活性代謝物可以經由抑制這些具感染性病毒自受感染細胞中的釋出，進而降低了 A 型及 B 型流行性感冒病毒的擴散。

四、藥動學特性：

在口服 oseltamivir phosphate 後，oseltamivir 可迅速被消化道吸收，且大部分利用肝臟的酯酶 (esterase) 轉變成活性代謝物，在 30 分鐘內可測到活性代謝物的血中濃度，且在口服後 2-3 小時到達最高血中濃度，實質上此濃度遠超過前驅藥 (prodrug) 的濃度 (大於 20 倍) 至少口服劑量的 75% 會以活性代謝物的形式到達全身循環。被吸收的 oseltamivir 主要 (大於 90%) 是利用轉換成活性代謝物而被排除，活性代謝物並不會被更進一步地代謝，且主要是經由尿液排泄。在大部分的試驗對象中，活性代謝物濃度由最高血中濃度下降的半衰期為 6-10 小時。

五、適應症：

Tamiflu® Capsules 75 mg：

成人和 13 歲或以上青少年的流行性感冒之預防及治療。

Tamiflu® Powder for oral suspension 12mg/ml：

治療成人和 1 歲以上兒童的流行性感冒。

六、劑量及使用須知：

Tamiflu® 可以和或不和食物一起服用。

1. 流行性感冒的治療...

必須在出現流行性感冒症狀的第一或第二天內開始進行治療。

◎ 成年人和青少年 ·· Tamiflu® 在成人及 13 歲或以上青少年的口服建議劑量為 75 公絲膠囊，每天 2 次，為期 5 天。

◎孩童…若兒童的體重超過 40 公斤或 8 歲以上，且能夠吞服膠囊，則可以服用 75 公絲膠囊，每天 2 次，以取代 Tamiflu®懸浮液的建議劑量(見以下)。

1 歲或以上兒童服用 Tamiflu®懸浮液的建議劑量為：

體重	建議劑量，為期 5 天
≤ 15 公斤	30 公絲，每天 2 次
> 15 - 23 公斤	45 公絲，每天 2 次
> 23 - 40 公斤	60 公絲，每天 2 次
> 40 公斤	75 公絲，每天 2 次

提供標示 30 公絲、45 公絲和 60 公絲劑量的口服用調配器。

2. 流行性感冒的預防…

Tamiflu®對於與受感染個體有密切接觸的流行性感冒預防上，其口服建議劑量為 75 公絲，每天一次，至少 7 天。個體必須在接觸病源的兩天內開始進行治療。在爆發社區性流行性感冒流行期間，預防疾病的建議劑量為每天一次 75 公絲的 Tamiflu®。6 個星期的安全性和療效已獲得證實。隨著藥物的持續使用，其保護作用也會隨著持續下去。

3. 特殊劑量指示…腎功能障礙病患

在流行性感冒的治療及預防上，對於肌酸酐清除率(creatinine clearance)高於 30ml/min 的病患，並不需要調整劑量。但對於肌酸酐清除率為 10-30 毫 ml/min 的患者，在流行性感冒的治療上，我們建議可以降低 Tamiflu®的用量至 75 公絲每天給藥一次，為期 5 天。在流行性感冒的預防上，我們建議 Tamiflu®的用量可降低至 75 公絲每隔一天方式給藥或每天 30mg 的口服懸液用粉劑。對於需要進行例行性血液透析和持續性腹膜透析的腎病末期患者，以及肌酸酐清除率(creatinine clearance)≤10 毫升/分鐘的患者，尚未有可供參考的建議劑量。

七、警語及注意事項：

凡是對 oseltamivir phosphate 或其任何成分會產生過敏反應者，禁止使用。沒有證據顯示 Tamiflu®對 A 型及 B 型流行性感冒病毒以外的病原所引起的疾病有效。

八、副作用：

患者之治療研究~最常被報導的副作為噁心和嘔吐。這些不良反應通常是暫時性的且發生在第一次給藥的時候。這些反應在大部份的情況下，並不會使病患中斷服用研究藥物。表三列出在建議的每天二次 75 公絲劑量下，最常發生的藥物副作用。

表三：自然罹患流行性感冒的研究中最常出現的藥物副作用

副作用 (Adverse Event) *	治療(Treatment)**	
	安慰劑組 N=1050	Oseltamivir 75 公絲每天二次 N=1057
噁心(無 嘔吐)	71 (6.8%)	113 (10.7%)
嘔吐	32 (3.0%)	85 (8.0%)
腹瀉	84 (8.0%)	58 (5.5%)
支氣管 炎	52 (5.0%)	39 (3.7%)
腹痛	21 (2.0%)	23 (2.2%)
頭暈	31 (3.0%)	20 (1.9%)
頭痛	16 (1.5%)	17 (1.6%)
失眠	10 (1.0%)	11 (1.0%)

** 此副作用是指所有在每天二次服用 oseltamivir 75 公絲病患組的治療研究中最常被報導的副作用，此外，這些副作用的順序乃是依其在此病患組中的發生率遞減排列的。

曾有少數發生過敏反應的病例報告，例如皮膚炎、皮膚疹、濕疹、蕁麻疹這類的過敏性皮膚反應，也曾接獲發生多形性紅斑及 Stevens-Johnson 症候群的病例報告，但極為罕見。另外也有少數發生過敏、過敏性/類過敏性反應及面部水腫的報告。肝及膽汁分泌系統異常:因流行性感冒服用 oseltamivir 的病患中，曾有很少數肝炎及肝指數上升的現象發生。

九、結論：

目前大家不必聞禽流感色變，只要提高警覺，作好個人衛生習慣、勤洗手、避免接觸禽鳥之排泄物、不生食禽類及其相關製品、並避免到養殖或宰殺家禽場所及疫區旅遊。當有類似感冒症狀出現時，請即戴口罩就醫，並告知醫師旅遊史及接觸史。事實上對禽流感不需過度恐慌。

禽流感之治療方法與一般的流行性感冒基本上相同，除非已有細菌性感染，否則不須服用抗生素，兒童忌用含有阿司匹靈成分的藥物，以避免產生雷氏症候群。另香港 1997 年疫情中證明抗病毒藥劑對禽流感的治療有效，但濫用有可能使病毒產生抗藥性，所以必須依醫師處方指示小心使用。

十、參考文獻：

<http://www.medpagetoday.com/InfectiousDisease>

<http://www.patentbaristas.com/archives/000261.php>

<http://economictimes.indiatimes.com/articleshow/msid-1279109,curpg-2.cms>

<http://www.polity.org.za/pol/news/?show=77078>

ccis