

移植術後免疫抑制劑相關問題與病患用藥教育

林慧玲 柯文哲* 黃甄彥** 蘇錦玲** 蔡孟昆* 李伯皇*

國立台灣大學醫學院藥學系 國立台灣大學醫學院附設醫院外科部* 藥劑部**

前言

器官移植後最大的挑戰就是排斥與感染。爲了保住移植的器官，病人必定需使用免疫抑制劑(即『抗排斥藥品』)，而免疫抑制劑的使用卻可能帶來各種感染症、高血壓、高血脂症、糖尿病、癌症等副作用。醫療人員應對這些用藥相關的問題應有基本的概念，才能協助病患在藥品的療效與不良反應中找到他們一個平衡點[1]。

在回答或教育藥品相關問題之前，醫療人員必須先向病人說明：並非使用某種藥品的每個人都會發生該藥品所有的副作用。讓病人充分了解藥品的副作用，主要是爲了及早偵測，預防副作用對病人造成更大的傷害。本文主要是針對一些病人對免疫製劑常見的疑慮，提出說明。

使用免疫抑制劑一般注意事項[2]

病患用藥教育時須先向病人簡單說明什麼是器官排斥作用，接著必須強調『抗排斥藥品』是器官移植後絕對不可缺少的藥品。因此爲了器官的功能並減少藥品的不良反應，病患必須確實遵從醫囑服藥並密切注意身體異樣，不可擅自調整劑量或停藥。每天服藥時間須固定，未經醫師許可切勿擅自停藥或更改劑量。如果忘記二劑以上，一定要與醫師聯絡。要病患確定有足夠的藥量，特別是要去度假時。

服用免疫抑制劑會使病患抵抗力較弱，若有類似感冒、發燒或感染症狀時，必須聯絡醫師。服用此類藥品勿授乳；如欲懷孕，必須告知醫

師。不可讓任何人服用病患的藥品。此類藥品應放在陰涼乾燥、小孩無法拿到處，不可放冰箱。服用此藥時，除非主治醫師指示，不可打預防針、疫苗及任何皮膚測試。

讓病患隨身攜帶卡片，上面記錄病患的姓名、疾病、使用之藥品及劑量，醫師姓名、電話號碼。在就醫或緊急狀況下，可以讓醫療人員特別注意病患是器官移植者，避免有禁忌或有交互作用的治療。應鼓勵病患對於藥品有任何疑問時，請教醫師或藥師。

抗排斥藥是否須終生服用？

到目前爲止，也許有些軼事性的報導提及有些人可能可以停藥，但並沒有好的研究可以證明。

外來器官與病人的相容性個別差異頗大，如腎臟捐贈者與接受者 HLA-antigen 及 DR-antigen 吻合程度不同，腎臟近親活體移植(living-related graft)較屍腎移植(cadaveric transplant)慢性排斥問題小。不同的器官移植也有差異，如肝臟移植較心臟、腎臟移植慢性排斥問題少[3]。

隨著移植時間增加，排斥的風險會逐漸降低。移植後最初 1-3 月最易發生急性排斥，因此須較高的劑量，較多種藥。多數醫學中心在屍腎移植的前 6 個月使用三種免疫抑制劑(triple-therapy)，腎臟近親活體移植使用兩種免疫抑制劑(dual-therapy)；時間較久後，抗排斥藥可以經 6-12 個月逐漸降低劑量，有些病人可能可以停掉某種抗排斥藥品[1]，但由於器官排斥帶來的風險極大，不應完全停掉所有免疫抑制劑。

Title: Post-transplantation Immunosuppressant-Related Problems and Patient Education on Medication

Authors: Fe-lin Lin Wu, Wen-Je Ko*, Chin-Ling Su**, Chen-Yen Huang**, Meng-Kun Tsai*, Po-Huang Lee*, School of Pharmacy, National Taiwan University Medical Center, Departments of Surgery* and Pharmacy**, National Taiwan University Hospital

Key Words: immunosuppressant, transplantation, patient education

免疫抑制劑用藥為何要問 身高體重?

不只免疫抑制劑用藥要問身高體重，許多藥用藥我們都會問身高體重。尤其是副作用較多、較大的藥品，依照體重給的劑量會較所有人都給同樣劑量精準而安全。免疫抑制劑中 cyclosporine、tacrolimus、azathioprine、corticosteroid 等，基本上我們均依照體重來給藥。此外，使用 cyclosporine、tacrolimus 時我們須監測腎功能，其中肌胺酸酐廓清率(creatinine clearance)的估算有時也須使用理想體重[4]。

由於有些人較肥胖，有些藥(例如 cyclosporine)如依實際體重算出的劑量會造成過量，因此必須依理想體重來計算。理想體重的計算需要身高。依照 Huang PC 等人[5]，華人理想體重的算法是男性： $(\text{身高}-80) \times 0.7$ ；女性： $(\text{身高}-70) \times 0.6$ 。

醫療人員應養成習慣，詢問或直接測量病人身高、體重。台灣所有門診處方均不列身高體重，藥師因此未能覆核劑量，對病患非常沒有保障。

免疫抑制劑的毒性

免疫抑制劑的腎毒性

移植病人最常用的免疫抑制劑為 cyclosporine(環孢靈)及類固醇。由於 cyclosporine 會使腎血管收縮，與劑量有關之腎毒性為 cyclosporine 最常見的副作用，發生於 25 至 38% 移植病患[6]，症狀包括尿量減少、水腫、疲倦、噁心。hemolytic uremic syndrome 及血尿則很罕見[6]。

早發性的急性腎毒性通常在減低劑量時可以恢復，慢性腎毒性則在使用 6-12 個月後發生[7]。偵測腎毒性方法包括：注意尿量是否減少，終身例行性檢查 cyclosporine 血中濃度及血清肌胺酸酐(creatinine)。腎臟活組織檢查(renal biopsy)是唯一可以確切鑑別診斷腎毒性與移植腎排斥作用的方法，但不會例行的進行。

避免 cyclosporine 腎毒性的方法包括：減低 cyclosporine 劑量(使用最低有效劑量)；改用不具腎毒性的藥品，如 mycophenolate mofetil (MMF)

或 azathioprine，但須小心排斥的機率上升[7]。使用鈣離子阻斷劑(calcium channel blockers)，尤其是 lacidipine 及 isradipine，可以反轉(reverse) cyclosporine 引起的血管收縮[8,9]；這些 dihydropyridine 類鈣離子阻斷劑還可能對 delayed graft function 具保護功能[7]。Isradipine 同時是少數不會與 cyclosporine 有交互作用的鈣離子阻斷劑之一[10]，因此是移植病患高血壓治療的首選藥品。

由於病人多數知道 cyclosporine 會影響腎功能，因此在併用一些藥品如非類固醇消炎藥(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)，他們可能關心對腎功能的影響。實際上，併用 NSAIDs 確實可能增加 cyclosporine 血中濃度及腎毒性的機會[11-13]，此交互作用屬延遲型，須一段時間後才會見到後果，停藥後可以恢復[11]。醫療人員應秉持用藥的最高原則：「只使用絕對必要的藥品」，在確有必要併用增加腎毒性藥品時，教導病人偵測腎毒性方法，包括：注意尿量是否減少，終身例行性檢查 cyclosporine 血中濃度及血清肌胺酸酐(creatinine)。一旦腎毒性發生，應停用 NSAID。

另一主要免疫抑制劑 tacrolimus (FK-506)也具腎毒性，腎毒性發生於 36 至 52% 移植病患[6]，常發生於移植早期，主要症狀為血清肌胺酸酐值上升、尿量減少，少數病人有血尿[14]。偶有 hemolytic uremic syndrome 之報告[15]。病人血清肌胺酸酐上升前一兩天往往見到 tacrolimus 血中濃度上升[16]，因此密切監測 tacrolimus 血中濃度是必要的。

免疫抑制劑引起的牙齦增生及腫大

移植病人常有牙齒方面的問題，尤其是牙齦增生及腫大(gingival hyperplasia)，主要的原因就是服用 cyclosporine。約有 5-16% [6]甚至 70% [17] 服用 cyclosporine 的病人會牙齦增生及腫大，通常於開始服藥的三個月內發生[18]。唾液中 cyclosporine 濃度較高、年輕、或使用高劑量的人較易有此不良反應[19]。同時使用鈣離子阻斷劑(如 nifedipine、diltiazem、verapamil、amlodipine)，尤其是 nifedipine，大幅提高發生此不良反應之可能性[20, 21]。如需要使用鈣離子阻斷劑，應

使用較不會引起此副作用的 isradipine。

教導病人注重口腔衛生，好好使用牙刷與牙線清潔牙齒與口腔，可減少此副作用的發生。使用含 chlorhexidin(如 Hibitane)之漱口水不一定有效[22]。

發生牙齦增生及腫大，有時減低 cyclosporine 劑量可以解除症狀[23]，但這應在醫師的監控下進行。有人使用 azithromycin 500mg qd，連續 3 天來治療[24]，嚴重者可能需要牙周手術[25]。

免疫抑制劑對眼睛的影響

免疫抑制劑對眼睛的副作用是病人自覺得到的，且常引起很大的憂慮。這些副作用有些是藥品直接對眼睛造成的，有些則是抵抗力減弱造成的感染所致。

最常造成眼睛問題的免疫抑制劑為皮質類固醇(corticosteroid)，簡稱類固醇。類固醇可能引起白內障(posterior subcapsular cataracts,發生率 2.5-60%)、眼壓升高(多數輕微)、視神經受損(optic nerve damage)、及視乳頭水腫(papilledema)。

Prednisone 劑量大於一天 10mg，連續 1-4 年會增加白內障的風險[22]。小兒的白內障有可能在停藥後恢復。Betamethasone 及 dexamethasone 是最常引起青光眼的類固醇，prednisone 較少發生，hydrocortisone 及 cortisone 最少[22]。

使用 cyclosporine 病人可能會淚水分泌增加[26]，也可能因睫毛增生(trichomegaly)刺激眼睛[27]，約有 2%病人會結膜炎。在一些使用高劑量 cyclosporine 的案例，嚴重神經毒性可能造成 cortical blindness，停藥或減量可以恢復[28-30]。

tacrolimus 眼睛的副作用不多，曾有報導引起視力模糊與怕光，主要是注射時發生[31,32]。

在 psoriasis 病人較高劑量的 mycophenolate mofetil 曾引起白內障(nuclear sclerotic cataract)、角膜炎(keratitis)、眼瞼炎(blepharitis)、青光眼、黃斑部異常(macular abnormalities)，但在移植病人並未曾發生這些副作用[22]。黃斑部退化有很多原因，包括年紀大。只有少數藥品會引起黃斑部退化，抗排斥藥品中也只有 mycophenolate mofetil 曾有此不良反應之報導，但我們不知此

不良反應是否與 mycophenolate mofetil 可能引起的 CMV retinitis 相關。

免疫抑制劑會降低病患的免疫能力，病人可能因此發生眼部感染，如 Herpes simplex keratitis、cytomegalovirus(CMV)retinitis 等。後者尤其困擾，可能引起視網膜壞死(retinal necrosis)、黃斑部水腫(會失去 visual acuity)、視網膜剝離(retinal detachment)、視乳頭水腫(papilledema)，因而失去中央或周邊的視力[33]。

用於 CMV retinitis 的藥品包括 ganciclovir、foscarnet、及 cidofovir 等病毒抑制劑，可以局部或全身性給藥[33]。全身性的治療先給“induction”治療 14 天(例如 ganciclovir 5mg/kg iv q12h)，抑制 CMV 活性，防病灶擴大；再改為維持治療(例如 ganciclovir 5mg/kg iv qd 或 1g po tid)。愛滋病的病人及免疫力被強力抑制的病人，一般須慢性治療防止病毒再活化。靜脈注射之 ganciclovir 在肌胺酸酞廓清率低於 80mL/minute 即需降低劑量[34]。在服用 azathioprine 或 mycophenolate mofetil 之腎移植病人，口服 ganciclovir 須依肌胺酸酞值調整：creatinine 1.8-2.5 者 1g bid；creatinine >2.5 者 1g qd；須透析者 0.5g qd [34]。

局部的治療較有效且較少副作用，可用 ganciclovir 0.2-2 mg 直接注入玻璃體腔(vitreous cavity)每週 2 至 3 次，共 2 至 3 週；接著以每週一次維持。另有 ganciclovir 4.5 mg intra-ocular implant 利用手術植入玻璃體腔，可維持 6 至 8 個月，效果與全身性治療差不多[22,33]。

治療 CMV disease，醫師仍須面對藥品交互作用的問題。例如 ganciclovir 與 imipenem、probenecid、tacrolimus、zidovudine 均有嚴重的交互作用[22]。同時使用 ganciclovir 與 tacrolimus 一段時間後，腎毒性可能增加[14]；同時使用 ganciclovir 與 imipenem 可能很快造成 generalized seizure；同時使用 ganciclovir 與 probenecid 一段時間後，ganciclovir 可能因排出受阻而副作用增加；同時使用 ganciclovir 與 zidovudine 一段時間後，貧血與顆粒性白血球減少症發生率倍增[22]。

免疫抑制劑的神經毒性

除了腸胃道的副作用，病人在使用免疫抑制劑最快感受到的副作用之一就是神經毒性。藥品過量時常有神經上的症狀，此時醫師應考慮是否須調整劑量、停藥或改藥。

約有 21%至 55%服用 cyclosporine 的病人會發生震顫(tremor)[6]，震顫通常於治療開始數天內發生且與劑量相關。頭痛發生率為 2 至 15%；1 至 5%病人可能產生癲癇，這些病人可能伴有 hypomagnesemia。cyclosporine 其他神經毒性有感覺異常、混亂(confusion)、情緒或性格改變、聽力喪失、啞、cortical blindness、quadriplegia、flaccid hemiparesis、motor neuropathy、coma、delirium、dementia、encephalopathy [6]等。

Cyclosporine 過量的症狀包括頭痛、噁心、中樞神經抑制、味覺異常、臉部潮紅、震顫、局部肌收縮(fasciculations)、觸覺痛感(dysesthesias)、暫時性腎功能不全、高血壓、肢端水腫、腹脹等，醫療人員在遇到這些症狀時應考慮調整劑量或暫時停藥[22]。

移植手術中及術後早期會使用高劑量類固醇，類固醇可能引起癲癇發作、顱內壓增加伴隨視乳頭水腫、眩暈、頭痛、感覺異常、失眠、性格改變與精神異常(psychosis)[22, 35]。

Tacrolimus 是免疫抑制劑中神經副作用最多的，包括頭痛(37%至 64%)、震顫(48%至 56%)、失眠(32%至 64%)、感覺異常(17%至 40%)、眩暈(19%)。降低劑量可以減輕震顫、頭痛、delirium、coma。其他神經副作用還有激動、焦慮、混亂、癲癇(>3%)、精神異常等[14]。其過量的症狀仍不很明確，大致與 tacrolimus 常用劑量所引起的神經毒性相仿。原則上應鼓勵病人有任何不尋常的症狀時詢問醫療人員，可以適時調整劑量或做處置。

免疫抑制劑的骨髓抑制作用

Azathioprine 與 mycophenolate mofetil 是預防移植慢性排斥之免疫抑制劑中較具骨髓抑制作用者[22,36,37]，骨髓抑制也是它們主要的副作用。

白血球減少與 CMV 感染是 mycophenolate

mofetil(併用 cyclosporine、corticosteroid)常見的併發症，使用 mycophenolate mofetil 會有 11-34%之病患發生白血球減少，25-43%病患發生貧血，8-24%病患發生血小板減少[36]。大於 50%使用 azathioprine 之腎移植病患會發生白血球減少，血小板減少也不少[37]。這些骨髓抑制作用與劑量相關。醫師應會依照血球數調整劑量。

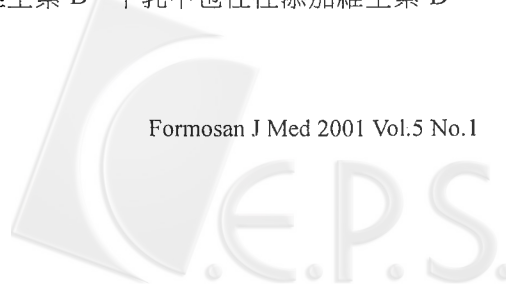
醫療人員應教育病患骨髓抑制副作用的臨床症狀，如感染的症狀、出血的徵兆、貧血的徵兆，以及早發現這些較嚴重的副作用。

類固醇造成的骨質疏鬆

類固醇是最常引起骨質疏鬆的藥品，多數長期使用類固醇的病人，尤其是劑量大於一天 7.5 毫克，會骨質疏鬆，其中四分之一以上可能因而骨折[38]。預防骨質疏鬆的方法包括[22]：

1. 使用最低有效劑量之類固醇；
2. 參加承重訓練課程；
3. 不要吸菸，少喝酒；
4. 開始長期治療前、治療後不久、及每年 X 光檢查，如骨密度下降大於 5%，可每半年 X 光檢查一次；
5. 11 歲以上每天攝取維生素 D 400~800IU 及 1.5 公克元素鈣(包括食物與補充劑)；
6. 11 歲以下每天攝取維生素 D 400IU 及元素鈣 0.8 公克(1-5 歲)、1.2 公克(6-10 歲)；
7. 如無禁忌，停經後婦女開始荷爾蒙替代療法，男性激素偏低之男性補充男性激素；但要小心口服避孕丸與 cyclosporine 之交互作用，曾有併用造成嚴重肝毒性與 cyclosporine 血中濃度增加的案例[22]；
8. 不能使用性激素之病人使用 calcitonin 隔週皮下注射 100IU，或每日 100IU 滴鼻。或使用 bisphosphonates(如 alendronate, etidronate)或 estrogen receptor modulator(如 raloxifene)。

富含鈣質的食物主要是牛乳與乳製品(如乳酪)，240 毫升脫脂奶含約 300 毫克元素鈣，不過大家要注意鮮乳瓶或奶粉罐上(尤其是聲稱高鈣奶粉者)的標示，不要攝取過量維生素 D [39]。綜合維生素中往往含 400IU 維生素 D，許多鈣片會添加維生素 D，牛乳中也往往添加維生素 D。



活化型維生素 D (calcitriol 或 alfacalcidol) 含非常高單位的維生素 D，1mcg calcitriol = 2mcg alfacalcidol = 50,000IU 維生素 D，核可之適應症為副甲狀腺功能低下 (pseudo-hypoparathyroidism、postsurgical hypoparathyroidism、及 idiopathic hypoparathyroidism) 導致的低血鈣症 (hypocalcemia)[40]，並非用來治療骨質疏鬆。如使用這些藥品，一定要定期追蹤血鈣值，以免發生高鈣血症甚至腎衰竭。

選擇鈣片時，除注意維生素 D 含量，也應注意元素鈣含量。選擇純的鈣鹽(如醋酸鈣、檸檬酸鈣、碳酸鈣、乳酸鈣等)，儘量不要選宣稱天然鈣質的螯殼粉，以免重金屬污染。

會促進鈣吸收的物質包括維生素 D、乳糖。會減低鈣吸收的食物包括富含磷酸的食物(如糙米、米糠、小麥)及富含草酸的食物(如可可、黃豆、海帶、及菠菜)[39]。

免疫抑制劑的藥品交互作用

免疫抑制劑(尤其是 cyclosporine、tacrolimus、rapamycin)有非常多的藥品交互作用，因此應提供病患此方面資料，並強調不可自行服用任何藥品，包括健康食品、中草藥等。

免疫抑制劑的藥品—藥品交互作用

表一至表四列出一些常見的藥品交互作用，但並不一定周全。由於 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 均由 CYP 450 3A4 代謝，理論上 CYP 450 3A4 誘導劑均會降低它們的血中濃度；而 CYP 450 3A4 抑制劑均會增加它們的血中濃度。Cyclosporine 的經驗最豐富，因此有些交互作用我們引用 cyclosporine 的交互作用推估至其他兩種藥品(表二)。

並非 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 所有交互作用均相同。Cyclosporine 與 tacrolimus 均具腎毒性，因此應避免併用具有腎毒性的藥品(表三)，但 sirolimus 則較無此顧慮。

由於移植病患可能併發高血壓、高血脂症、糖尿病、黴菌感染、病毒感染等，這些疾病之用藥也有重大的交互作用，如降血脂的 HMG Co-A reductase inhibitor 就不可與 azole antifungal agents 併用，以免 myopathy、rhabdomyolysis [41]，在已使用 cyclosporine 之病人危險性更高。若病患有高血脂症，又發生灰指甲需要 antifungal agents，terbinafine 可能是較佳選擇，雖然其可能降低 cyclosporine 血中濃度。萬一需要使用 azole antifungal agent，一定要暫停 HMG Co-A reductase。此外，藥品交互作用的結果常因病人及臨床狀況而異，並不易預測。因此加入或減少一

表一：與 Azathioprine、mycophenolate mofetil 交互作用的藥品[2, 22]

免疫抑制劑	併用藥品	臨床反應	如何處置
azathioprine	allopurinol	增加 azathioprine 的毒性：噁心、嘔吐、白血球減少或貧血	避免合併使用；否則口服的 azathioprine 宜減至 1/3~1/4 劑量
	ACEIs、cotrimoxazole	引起貧血或白血球減少的毒性	避免合併使用；如須併用應監測對病患的骨髓抑制作用
	warfarin	降低 warfarin 抗凝血作用	應嚴密監測 PT ratio，並適度調整 warfarin 的劑量
mycophenolate mofetil	制酸劑、cholestyramine	降低 mycophenolate mofetil 之血中濃度	投予 mycophenolate mofetil 之後 2 小時再投予制酸劑或 cholestyramine
	acyclovir、probenecid	增加 mycophenolate mofetil 之血中濃度	避免合併使用，如需併用應嚴密監測其毒性
	sulfipyrazone	增加 mycophenolate mofetil 之毒性	避免合併使用，如需併用應嚴密監測其毒性

表二：Cyclosporine、Tacrolimus、Sirolimus 共同之藥品交互作用 [2,22,42,43]

臨床反應	併用藥品	作用快慢	如何處置
增加 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 血中濃度	acetazolamide allopurinol Azole antifungal agents clotrimazole、fluconazole、itraconazole、ketoconazole bromocriptine Calcium antagonists diltiazem、nicardipine、verapamil cimetidine Macrolide antibiotics erythromycin、josamycin、clarithromycin、troleandomycin metoclopramide、cisapride Steroid hormones methylprednisolone、methyltestosterone oral contraceptives / danazol Protease inhibitor indinavir、ritonavir Other antimicrobial norfloxacin、imipenem/cilastatin	延遲性	監測 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 血中濃度，及可能增加的毒性
降低 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 血中濃度	Anticonvulsants carbamazepine、fosphenytoin phenobarbital、phenytoin Antimicrobials clindamycin、cotrimoxazole INAH、nafcillin、terbinafine rifampin、rifabutin、rifapentine octreotide	延遲性	監測 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 血中濃度，及藥效的降低
降低疫苗效果	麻疹、德國麻疹、腮腺炎、卡介苗、水痘、傷寒等活體疫苗		使用免疫抑制劑期間不應接受活體疫苗接種

個藥品時，應於一段時間內加強監測療效與毒性。

cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 與食物的交互作用

食物會影響 cyclosporine、tacrolimus 或 sirolimus 的吸收，因此應固定於飯前或飯後服用 [22]。由於 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus 均由 CYP 450 3A4 代謝，葡萄柚汁會抑制腸道及肝的 CYP 450 3A4，增加藥品毒性，因此這些藥品均不可與葡萄柚汁同服 [44,45]。Cyclosporine

與 sirolimus 均有液劑，cyclosporine 液劑可用水、柳橙汁、牛奶、巧克力奶稀釋，但 sirolimus 液劑只能用水或柳橙汁稀釋。由於 cyclosporine 與牛乳一起服用，吸收會較與柳橙汁同服吸收增加 23-39%，應保持使用同一種飲料來服藥 [46]。大量的酒會增加 cyclosporine 血中濃度，應該避免；一小杯酒則影響不大 [47]。

病患可能詢問服用 cyclosporine、tacrolimus 除了不能喝葡萄柚汁，還有什麼不能吃？可以告訴病患基本上一些另類療法的中草藥、補藥由於

表三：其他 Cyclosporine、Tacrolimus 相同之藥品交互作用 [2,22]

併用藥品	臨床反應	如何處置
NSAIDs aminoglycoside amphotericin B cisplatin acyclovir ACEI	增加腎毒性	避免合併使用，如需併用應嚴密監測腎功能
triamterene spironolactone amiloride	高血鉀	避免合併使用

表四：Cyclosporine、Tacrolimus、Sirolimus 間之藥品交互作用 [2,22]

併用藥品	臨床反應	作用快慢	如何處置
cyclosporine + sirolimus	增加 sirolimus 血中濃度	迅速	sirolimus 應在口服 cyclosporine 4 小時後才用藥
cyclosporine + tacrolimus	增加腎毒性	迅速	避免合併使用；開始 tacrolimus 治療前，cyclosporine 至少須停藥 24 小時以上

幾乎找不到資料，應儘量避免；明槍易躲，暗箭難防。健康食品市場也是政府很難管理或放任的市場，有些無法通過藥品申請的物質，可能流入健康食品市場。例如美國流行用於憂鬱的另類療法草藥金絲桃(St. John's Wort)，會大幅降低 cyclosporine 血中濃度[48, 49]，有腎臟移植病人因而失去移植的腎臟[48]。

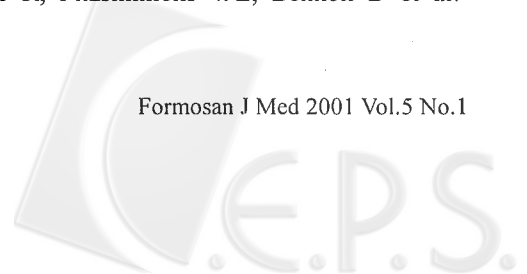
結 論

使用免疫抑制劑的移植病患最關心的是藥品不良反應與藥品交互作用，醫療人員應傾聽病人的問題，勿只做症狀治療，以避免藥品交互作用，也可及早發現藥品不良反應。如何找到讓醫師安心且病患可以承受最少藥物引起之疾病的『最低有效劑量』，還須醫療團隊共同的努力，與較嚴謹的觀察與統計研究。

推薦讀物

- Johnson HJ, Heim-Duthoy KL, Ptachcinski RJ: Renal Transplantation. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG. Posey LM, eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999: 771-94.
- 台大醫院藥劑部：病患用藥指導手冊—抗排斥藥品
- Somani AZ, Burckart GJ: Liver transplantation. In: Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG. Posey LM, eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 4th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999: 676-85.
- Lott RS, Hayton WL: Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration A review, Drug Intell Clin Phar 1978; 12:140- 50.
- Huang PC, You SL, Lin YM, Chu CL: Body weight of Chinese adults by sex, age and body height and criterion of obesity based on body mass index. J Chinese Nutri Soc 1992; 17: 157-72.

6. Product Information of Sandimmune(R), 1997.
7. de Mattos AM, Olyaei AJ & Bennett WM: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:333-46.
8. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L et al: Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993; 43:706-11.
9. Jorkasky DK, Audet P, Shusterman N et al: Fenoldopam reverse cyclosporine-induced renal vasoconstriction in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1992; 29:567-572.
10. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A et al: Interaction between cyclosporine A and verapamil, felodipine, and isradipine. *Nephron* 1999; 81:117-8.
11. Harris KP, Jenkins D & Walls J: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine: a potentially serious adverse interaction. *Transplantation* 1988; 46:598-9.
12. Branthwaite JP & Nicholls A: Cyclosporine and diclofenac interaction in rheumatoid arthritis (letter). *Lancet* 1991; 337:252.
13. Sturrock NDC, Lang CC & Struthers AD: Indomethacin and cyclosporin together produce marked renal vasoconstriction in humans. *J Hypertens* 1994; 12:919-24.
14. Product Information of Prograf(R), 1997
15. Ichihashi T, Naoe T, Yoshida H et al: Haemolytic uraemic syndrome during FK506 therapy (letter). *Lancet* 1992; 340:60-1.
16. Katari SR, Magnone M, Shapiro R et al: Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11:237-42.
17. McGaw WT & Porter H: Cyclosporine-induced gingival overgrowth: an ultrastructural stereologic study. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1988; 65:186-90.
18. Seymour RA & Jacobs DJ: Cyclosporin and the gingival tissues. *J Clin Periodontol* 1992; 19:1-11.
19. McGaw T, Lam S & Coates J: Cyclosporin-induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivitis scores, and cyclosporin levels in serum and saliva. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1987; 64:293-7.
20. Thomason JM, Seymour RA & Rice N: The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993; 20:37-40.
21. Perkal MF, Gulino D, Delfini RH et al: Severe gingival overgrowth associated with cyclosporine and verapamil therapy. *Clin Transplantation* 1992; 6:399-402.
22. Micromedex computerized clinical information system. Englewood: Micromedex, Inc. 2000.
23. Daly CG: Resolution of cyclosporin A (CsA)-induced gingival enlargement following reduction in CsA dosage. *J Clin Periodontol* 1992; 19:143-5.
24. Gomez E, Sanchez-Nunez M, Sanchez JE et al: Treatment of cyclosporin-induced gingival hyperplasia with azithromycin. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2694-7.
25. Daley TD & Wysocki GP: Cyclosporine therapy: its significance to the periodontist. *J Periodont* 1984; 55:708-12.
26. Palmer BF & Toto RD: Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:116-21.
27. Jayamanne DGR, Dayan MR & Porter R: Cyclosporin-induced trichomegaly of accessory lashes as a cause of ocular irritation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1139-61.
28. Wilson SE, de Groen PC, Aksamit AJ et al: Cyclosporin A-induced reversible cortical blindness. *J Clin Neuro Ophthalmol* 1988; 8: 215-20.
29. Ghalie R, Fitzsimmons WE, Bennett D et al:



- Cortical blindness: a rare complication of cyclosporine therapy. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6:147-9.
30. Rubin AM & Kang H: Cerebral blindness and encephalopathy with cyclosporin A toxicity. *Neurology* 1987; 37:1072-1076.
 31. Fung JJ, Todo S, Tzakis A et al: Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK 506-based immunosuppression: benefits and pitfalls. *Transplant Proc* 1991; 23:14-21.
 32. Shapiro R, Fung JJ, Jain AB et al: The side effects of FK 506 in humans. *Transplant Proc* 1990; 22(suppl 1): 35-6.
 33. Au Eong KG, Beatty S, Charles SJ: Cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Postgrad Med J* 1999; 75:585-90.
 34. Anon: Drugs for non-HIV viral infections. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41(1067): 113-120.
 35. Adler RA & Rosen CJ: Corticosteroids and Osteoporosis. *Endocrin Metab Clin North Am* 1994; 23:655-70.
 36. Production Information of CellCept(R), 1998.
 37. Production Information of Imuran(R), 1997
 38. Allen Jr LV: Nutritional products. In: Covington TR ed. *Handbook of Nonprescription Drug* 11th ed. Washington DC: American Pharmaceutical Association; 1996. P.361-392.
 39. Production Information of Rocaltrol(R), 1998.
 40. Drug Facts and Comparison 2000. St. Louis: Facts and Comparisons; 2000.
 41. Product Information of Mevacor (R), 1996.
 42. Product Information of Rapamune (R), 1999.
 43. Thurnheer R, Laube I & Speich R: Possible interaction between clindamycin and cyclosporin [letter]. *Br Med J* 1999; 319:163.
 44. Edwards DJ, Fitzsimmons ME, Schuetz EG et al: 6',7'-dihydroxybergamottin in grapefruit juice and seville orange juice: effects on cyclosporine disposition, enterocyte CYP3A4, and p-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:237-44.
 45. Yee GC, Stanley DL, Pessa LJ et al: Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet* 1995; 345:955-6.
 46. Keogh A, Day R, Critchley L et al: The effect of food and cholestyramine on the absorption of cyclosporine in cardiac transplant recipients. *Transplant Proc* 1988; 20:27-30.
 47. Paul MD, Parfrey PS, Smart M et al: The effect of ethanol on serum cyclosporine A levels in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:133-5.
 48. Barone GW, Gurley GJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR: Drug interaction between St. John's Wort and Cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1013-6.
 49. T Breidenbach, MW Hoffmann, T Becker, H Schlitt, J Klempnauer: Drug interaction of St John's wort with cyclosporin [letter]. *Lancet*. 2000;355: 1912.

