

評估口服抗黴菌藥治療陰道炎

臺北市立聯合醫院和平婦幼院區藥劑科藥師 許勻婷、吳淑娟

摘要

本研究收集本院於民國99年6月1日至12月31日以口服 ketoconazole 及 fluconazole 錠劑來治療陰道炎之處方，比較使用這兩種藥品的病人再次就診的機率，討論醫師所開 ketoconazole 用法用量及併用外用藥是否合理，並探討醫師開立口服 ketoconazole 而未開立 fluconazole 來治療念珠菌陰道炎之原因。目前的治療準則及文獻皆建議以口服 fluconazole 為治療念珠菌陰道炎最理想的選擇，且考量 ketoconazole 具有較多的副作用及藥物交互作用，因此建議醫師仍應以 fluconazole 為治療念珠菌陰道炎之首選藥品。

關鍵字：ketoconazole、念珠菌陰道炎、用藥評估、candida vulvovaginitis、medication use evaluation

壹、前言

FDA 認定口服 ketoconazole 可用於治療陰道炎中的念珠菌感染，然而我國健保藥品給付規定僅將口服 fluconazole 及 itraconazole 列為可使用之藥品¹，衛生署核准 ketoconazole 之適應症僅有髮癬和汗斑，美國 CDC 治療準則也以口服 fluconazole 為治療念珠菌陰道炎的第一線藥品²。從本院治療陰道炎之處方，可看到有些醫師會將 ketoconazole 用於治療陰道炎，而不使用 fluconazole，探討其使用適當性。

貳、材料與方法

收集本院於民國99年6月1日至12月31日，使用口服 ketoconazole 及 fluconazole 來治療陰道炎之處方，比較病人使用兩種藥品的就診次數，探討醫師選擇開立口服

ketoconazole 而未開立口服 fluconazole (本院僅有 fluconazole 而沒有 itraconazole) 來治療陰道炎之原因，並討論所開用法用量是否合理，以及同時併用外用藥的必要性，以做為改善陰道炎患者用藥品質之實證依據。

參、研究結果

共計有 ketoconazole 處方79張及 fluconazole 處方185張納入研究，扣除部分多次就診的病人人次，所收案例分別為61位及156位。

一、病人基本資料

使用 ketoconazole 的病人平均年齡為 34.0 ± 9.8 歲，年紀最長的61歲；最年輕的19歲，以31-40歲的女性最多，佔44.3%；使用 fluconazole 的病人平均年齡為 32.8 ± 10.1

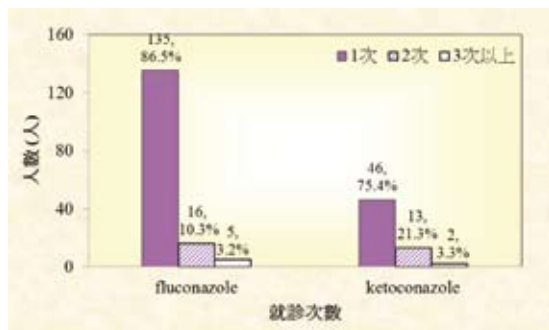
歲，年紀最長的67歲；最年輕的12歲，以31-40歲的女性最多，佔32.1% (表一)。

表一 病人基本資料-年齡

年齡 (歲)	人數 (人)	
	Ketoconazole	Fluconazole
<20	5 (8.2%)	16 (10.3%)
21-30	14 (23.0%)	55 (35.3%)
31-40	27 (44.3%)	50 (32.1%)
41-50	11 (18.0%)	29 (18.6%)
>50	4 (6.6%)	6 (3.8%)

二、病人因陰道炎而就診次數分析

本研究顯示使用 fluconazole 及 ketoconazole 的病人於研究期間分別有21 (13.5%) 及15人 (24.6%) 就診2次以上 (圖一)。



圖一 使用 fluconazole 與 ketoconazole 病人就診次數比較

三、Ketoconazole 用法用量之分析

醫師最常開立的用法用量為 ketoconazole 200 mg 1# qd × 7天，計有42 件 (53.2%)，其次為1# qd × 5天14件 (17.7%)，再次為1# qd × 3天11件 (13.9%) (圖二)。

四、併用其他外用藥品品項及人次分析

醫師開立 ketoconazole 時，經常同時併用其他外用藥膏或栓劑，有併用的人次共70人，佔所有人次的88.6%。最常併用的外用藥為 Nystatin 陰道栓劑 (VT) 100,000 units

(藥品成分詳見表二)，計有10件 (14.3%)，其次為 Isogen VT 100 mg 9件 (12.9%)、同時併用 Nystatin VT 和 Mycomb 乳膏9件 (12.9%)，再次為 Lomexin VT 200 mg 8件 (11.4%) (圖三)。



圖二 醫師開立 ketoconazole 200 mg 之用法用量

表二 外用栓劑及藥膏之成分

商品名	成分 (每公克含量)	抗黴菌藥	抗生素	類固醇	抗組織胺
Isogen VT	isoconazole 100 mg	✓			
Lomexin VT	fenticonazole 200 mg	✓			
Nystatin VT	nystatin 100,000 units	✓			
Antifungal cream	miconazole 20 mg	✓			
C. B. oint.	chlorpheniramine 10 mg lidocaine 30 mg hexachlorophene 1 mg methyl salicylate 10 mg menthol 10 mg camphor 5 mg				✓
Dr. PI cream	betamethasone 0.5 mg clotrimazole 10.0 mg gentamycin 1.0 mg	✓	✓	✓	
Mycomb cream	nystatin 100,000 units neomycin 2.5 mg gramicidin 0.25 mg triamcinolone 1.0 mg	✓	✓	✓	
Tricodex cream	neomycin 3 mg diphenylpyraline 1 mg nylidrin 1 mg hydrocortisone 5 mg		✓	✓	✓



圖三 併用其他外用藥品品項及人次

肆、討論

一、Ketoconazole 使用之適當性

儘管有限的文獻指出 ketoconazole 與 fluconazole 的治療效果並無顯著不同³，本研究顯示使用 fluconazole 之病人於研究期間再次就診率明顯低於使用 ketoconazole 之病人，醫師選擇使用 ketoconazole 而不用 fluconazole 的原因，推測可能為價格上的考量或是醫師開藥習慣，ketoconazole 的肝毒性雖然罕見，但被 FDA 列為禁忌警告 (black box warning)⁴，用於肝功能不全患者必須特別小心並且考慮調整劑量。

念珠菌陰道炎依據發生頻率、症狀、菌種及治療反應等，分為非複雜型及複雜型 (表三)^{2,5}，複雜型陰道炎易有重複感染情形，部分病人因此多次就診。根據複雜型陰道炎之定義，本研究所收之案例，使用 ketoconazole 及 fluconazole 的病人分別至少有 15 人 (24.6%) 及 21 人 (13.5%) 就診 2 次以上，可判斷為複雜型陰道炎；非複雜型陰道炎定義較為嚴謹，因此病歷上所載資料不足以判定於研究期間就診一次者是否患有非複雜型陰道炎。複雜型陰道炎一般不使用 ketoconazole，然而本研究中 15 位就診 2 次以上，判斷患有複雜型陰道炎的病人使用 ketoconazole，且用法為治療非複雜型念珠

菌陰道炎的用法用量，建議醫師在檢視病歷時，若發現病人復發情形嚴重，可讓病人自費買藥並依據治療準則用法來預防復發。

表三 念珠菌陰道炎分類^{2,5}

項目	非複雜型	複雜型
症狀嚴重度	輕至中度	嚴重
頻率	偶發性	重複感染
菌種	白色念珠菌	非白色念珠菌
宿主	正常婦女	不正常 (如：糖尿病、免疫抑制等)
定義	須符合上述每一項	符合上述任一項

二、Ketoconazole 之用法用量

Ketoconazole 廠商建議用於非複雜型念珠菌陰道炎之使用方法為 200-400 mg qd，至少使用一至兩週⁴，文獻上所載之用法用量則多為 200 mg bid × 5 天或 400 mg qd × 5 天^{3,6,7}，然而也有文獻指出，非複雜型陰道炎的療程長短對於治療率並沒有顯著的不同⁸，且即使是 200 mg qd × 3 天使用，仍可達到 80% 的治療率⁹。臨床上看到醫師開立 3 天療程，雖較廠商及多數文獻建議療程為短，但由於醫師大多會同時開立陰道軟膏和栓劑，或是認為病情輕微，這樣的治療應是足夠的；不過，換另一角度來思考，目前尚未有文獻建議併用口服藥與外用藥這樣的用法^{2,5,8,10}，同時開立是否有其必要性值得加以討論。

三、併用其他外用藥品品項

使用抗黴菌藥品無法立即減緩病人陰道炎症狀，含類固醇藥膏有較快速的止癢效果，尤其症狀嚴重者更為明顯。本研究顯示：就診兩次的病人 (共 13 人)，在第二次就診時，醫師常將外用藥膏刪除，口服藥或栓劑則維持不變，計有 7 人，佔 53.8%，推測

可能症狀有改善；更換另一種陰道栓劑的2人，佔15.4%，推測可能第一次治療效果不佳；兩次藥品皆相同的2人，佔15.4%；延長 ketoconazole 療程的1人；同時更換栓劑種類並延長 ketoconazole 療程的1人；刪除陰道栓劑的1人。

藥師曾因認為醫師使用 ketoconazole 療程過短而向醫師做確認，醫師表示併用抗黴菌外用藥可縮短口服療程，藥師推測也可能是考量到藥品的副作用，或是病人不希望服用太多口服藥，而有這樣的併用情形。

四、治療念珠菌陰道炎 azole 類藥品之比較

非複雜型念珠菌陰道炎使用口服或外用抗黴菌藥都有很好的療效，用藥後不論短期或長期來看，效果雷同¹¹。病人常因便利性或因使用油性基劑的陰道軟膏或栓劑可能使乳膠製保險套或子宮帽保護力下

降，而選擇口服藥^{2,12}，懷孕女性則不建議使用口服藥^{10,12}。目前常使用 azole 類，主要機轉為抑制 CYP450 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 (如：ketoconazole) 及 triazoles (如：fluconazole, itraconazole)，各藥品之間療效相近，若療程完整，治癒率可達80-90%²，然而考慮安全及方便性，imidazoles 已被 triazoles 所取代，triazole 類藥品副作用較少且輕微，單一劑量口服 fluconazole 150 mg 後，陰道組織及分泌物的 MIC₉₀可持續72-96小時¹³，itraconazole 在陰道中也能達到高濃度¹⁴，但由於價格昂貴，仍可選用 ketoconazole，ketoconazole 與其他藥物品的交互作用比 fluconazole 和 itraconazole 來的多，且使用前後須監測肝功能。Ketoconazole、fluconazole 及 itraconazole 之特性比較如下表四。

表四 口服 Ketoconazole、Fluconazole 及 Itraconazole 特性之比較⁴

藥品 比較項目	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole
非複雜型陰道炎之用法用量	200-400 mg qd，至少使用一至兩週 200 mg bid × 5天 400 mg qd × 5天	150 mg單一劑量使用	200 mg bid × 1天 200 mg qd × 3天
複雜型陰道炎之用法用量	100 mg qd，持續6個月 ⁷ (尚有爭議)	一開始每3天口服一次100, 150或200 mg，三劑之後每週一次口服150 mg，持續6個月	每月200 mg bid，持續6個月 ¹⁴ (尚有爭議)
代謝	CYP3A4 CYP1A2 CYP2C9	CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4
食物及胃酸影響	酸性環境下會增加吸收，建議與食物併服並避免服用制酸劑	食物及胃酸不影響	酸性環境下會增加吸收，建議與食物併服並避免服用制酸劑
常見副作用	皮膚癢、噁心嘔吐	腸胃不適、頭痛、肝酵素上升	腸胃不適、頭痛、頭暈
罕見但嚴重副作用	致命肝毒性、過敏	心律不整、Stevens-Johnson syndrome、癩癩	心律不整、Stevens-Johnson syndrome
健保單價	4.83元/錠	50元/顆	30.6元/顆

五、美國疾病管制局治療準則、我國健保藥品給付規定及 MICROMEDEX 之比較 (表五)^{1,2}

目前治療非複雜型念珠菌陰道炎的治療準則和文獻，口服藥皆以 fluconazole 為第一線用藥。由於實驗證明 fluconazole 和 ketoconazole 相比或是 fluconazole 和

itraconazole 相比，治療效果並沒有顯著的不同^{3,4,15}，推測優先使用 fluconazole 而不用 ketoconazole 的原因，主要為副作用的考量，另外，ketoconazole 也會產生較多的藥物交互作用，且療程較長而易影響病人順從性；治療複雜型念珠菌陰道炎口服藥也以 fluconazole 為第一線用藥。

表五 美國疾病管制局治療準則、我國健保藥品給付規定及 MICROMEDEX 治療念珠菌陰道炎之比較

治療準則 比較項目	美國疾病管制局	我國健保藥品給付規定	MICROMEDEX
非複雜型陰道炎之用法用量	fluconazole 150 mg 單一劑量使用	Fluconazole 或 itraconazole (限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用陰道塞劑者)	同美國疾病管制局準則
複雜型陰道炎之用法用量	一開始每3天口服一次 fluconazole 100, 150或200 mg，三劑之後每週一次口服 fluconazole 150 mg，持續6個月		

伍、結論

目前的治療準則及文獻皆建議治療念珠菌陰道炎，口服 fluconazole 為最理想的選擇，因此建議醫師仍應以 fluconazole 為治療念珠菌陰道炎之首選藥品。另外，也必須考量到藥物若未依藥品許可證所載之適應症或效能使用，發生嚴重藥品不良反應時，將無法申請藥害救濟。藥師在發藥時如遇使用口服 ketoconazole 治療陰道炎之病人，可主動關心她們的肝功能是否正常，並詢問有沒有正在使用一些禁忌併用的藥品 (colchicine, alprazolam, triazolam)，以避免這些藥物濃度過高產生毒性¹¹。

參考資料：

1. 行政院衛生署中央健康保險局：全民健康保險藥品給付規定，九十九年版。
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 55: 61, 62. Retrieved Oct. 18, 2011, from <http://www.cdc.gov/>

3. Brammer KW, Feczko JM. Single-dose oral fluconazole in the treatment of vaginal candidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 544: 561-563.
4. MICROMEDEX 2.0. Retrieved Oct. 18, 2011, from <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>
5. Sobel JD. *Candida vulvovaginitis*. UpToDate 2011.
6. Symoens J, Moens M, Dom J, et al: An evaluation of two years of clinical experience with ketoconazole. *Rev Infect Dis* 1980b; 2: 674-691.
7. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med* 1986; 315: 1455-1458.
8. Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, et al: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, 2008; 1958-9.
9. Creasas G, Zissis NP, & Lolis D. Ketoconazole, a new antifungal agent, in vaginal candidiasis. *Curr Ther Res* 1980; 28: 121-126.
10. Eckert LO. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1244-52.
11. Watson, Grimshaw JM, Bond CM, Ludbrook A. Oral versus intravaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis. *The Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev* 2007 Issue 1.
12. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, et al: *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 9th Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 65. 22-24.
13. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al: Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351: 876-83.

14. Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, et al: Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG* 2009; 116: 1499.
15. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al: Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1263-1268.

Medication Use Evaluation of Oral Ketoconazole Treatment for Candidal Vulvovaginitis

Yun-Ting Hsu, Shu-Chuan Wu

Taipei City Hospital, Heping and Women and Children Branch

Abstract

We collected ketoconazole and fluconazole prescriptions from June 2010 to Dec. 2010. Compared the number of OPD patients who using these two drugs during the study period, we discussed the appropriateness of ketoconazole use and the necessity of concurrent using topical medications. Furthermore, we analyzed the reasons why physicians prescribed oral ketoconazole instead of fluconazole for candidal vulvovaginitis. Guidelines nowadays recommend that oral fluconazole is the most optimal medication for candida vulvovaginitis. Compared to fluconazole, ketoconazole has more side effects and drug-drug interactions. We suggest physicians to prescribe fluconazole as the first-line treatment for candidal vulvovaginitis.

