

藥訊

總編輯：曾碧萊

主編：曾淑鈺

編輯：葉明欽

發行日期：95年9月



本期內容

I 藥物諮詢 Q&A

1.1 Amphotericin B 注射時是否須避光？

1.2 本 請問病患在總膽紅素值34情況下是否需調整長期每日使用Imatinib 400毫克的劑量？

2 名列印更改公佈欄

2.1 Ascoty1 E.M. Cap 100mg

2.2 Tapal Tab 100mg

2.3 Harnalidge Cap 0.2mg

2.4 25mg Neoral Sandimmun Soft Cap

2.5 100mg Neoral Sandimmun Soft Cap

2.6 Allermin Inj 5mg

2.7 Cephalexin Cap 500mg

3 藥物介紹

3.1 Bevacizumab 100mg/4ml/vial

3.2 Propiverine 15mg

4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 類固醇可治療藥物引起的膽汁鬱積

4.2 Escitalo pram但不是它的主要代謝物，具有抗血小板凝集的作用

4.3 局部使用1% itraconazole 與5% nata mycin用於治療絲狀黴菌感染角膜炎之比較

I. 藥物諮詢 Q&A

I.1 Amphotericin B 注射時是否須避光？

答：Amphotericin B為Polyene類抗黴菌用藥；藉由與黴菌細胞膜上的脂類(sterol)結構結合，破壞細胞完整性，使細胞內物質滲出而達到抑菌或殺菌作用；使用Amphotericin B時需先用10ml滅菌注射用水稀釋成5mg/ml，繼而用D5W(不可用Normal Saline)調成所須濃度，建議周邊靜脈給藥最高濃度為0.1mg/ml。以往藥廠資料建議於施打Amphotericin B時需避光；但後續研究資料顯示在醫院一般照明光線下，雖經過24小時亦無明顯藥效喪失；因此我們建議，於注射Amphotericin B時若藥物未被日光直照，且注射時間在24小時內，是可以不要避光。(葉明欽 藥師)

I.2 請問病患在總膽紅素值34mg/dL情況下是否需調整長期每日使用Imatinib 的劑量？

答：Imatinib具有肝毒性，因此血清總膽紅素大於正常值上限的3倍時，應先停用Imatinib，當肝臟轉胺酶小於正常值上限的2.5倍且血清總膽紅素小於正常值上限的1.5倍時，Imatinib的治療以較低的劑量重新給予，原本每日400毫克減少為300毫克、原本每日600毫克減少為400毫克重新給予。(陳儷佳 藥師)

2. 藥名列印更改公佈欄

為配合新進藥品及減少調劑、給藥疏失，本部將不定期全盤考量現有藥品之藥名、品名，並把部份藥品於藥袋上的列印方式加以改變；護理站列印之給藥記錄(eMAR)所列印藥品名稱亦將隨之更動，更改原則：1) 因應護理部eMAR藥品核對需要。2) 多重規格含量者，將含量前移。3) 不同廠牌相同成分，改以商品名為主。4) 學名較長者，改以商品名為主。每次更改後，除以電子郵件通知外，並將於每期藥訊公告。最近更改之品項下：

更改前	更改後
藥名：Aspirin Cap 100mg 品名：Ascotyl Enteric-Microencapsulated	藥名：Ascotyl E.M. Cap 100mg 品名：Aspirin "Standard"
藥名：Tapal Tab 100mg 品名：Acetylsalicylic Acid	藥名：Tapal Tab 100mg 品名：Aspirin "Sterling"
藥名：Tamsulosin HCl Cap 0.2mg 品名：Harnalidge	藥名：Harnalidge Cap 0.2mg 品名：Tamsulosin HCl
藥名：100mg Sandimmun Neoral Soft Cap 品名：Ciclosporin	藥名：100mg Neoral Sandimmun Soft Cap 品名：Ciclosporin
藥名：25mg Sandimmun Neoral Soft Cap 品名：Ciclosporin	藥名：25mg Neoral Sandimmun Soft Cap 品名：Ciclosporin
藥名：Chlorpheniramine Maleate Inj 5mg 品名：Allermin	藥名：Allermin Inj 5mg 品名：Chlorpheniramine Maleate
藥名：500mg Cephalexin Cap 品名：Ceflexin	藥名：Cephalexin Cap 500mg 品名：Ceflexin

3. 藥物介紹

3.1 Bevacizumab 100mg/4ml/vial 曾淑鈺科主任

一、 藥理作用：

腫瘤的血管新生與腫瘤的成長及轉移有極大的關係，故抑制腫瘤新生血管的生成，成為治療實質腫瘤的新方法之一。血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知最有效且最具特異性地促進血管新生的因子之一。而且發現VEGF的表現和大腸直腸癌的腫瘤侵犯性、血管密度、轉移、復發及預後都很有關係。約有50%大腸直腸癌會表現VEGF過度分泌，Bevacizumab 是一對抗VEGF的基因重組型人類化之單株抗體。它可結合VEGF使其無法和受體結合，進而阻斷VEGF的作用。

可有效抑制多種癌症細胞株的生長，而且和化學治療合用有加乘效果。在第一相臨床試驗中，Bevacizumab可有效降低病人血中VEGF的濃度，減少腫瘤血管通透性、降低腫瘤內壓使化學治療藥物更容易進入腫瘤組織。

目前也已經獲得美國FDA核准：合併化療使用於轉移性大腸癌第一線治療的適應症。及台灣衛生署許可：與含有 irinotecan / 5-fluorouracil / leucovorin 或 5-fluorouracil / leucovorin 化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

二、 副作用：

較常見的有流鼻血(50%)、高血壓 (10-30%)、血管栓塞 (13-26%)以及輕微蛋白尿(40-64%)。

原開發廠日前更新關於Bevacizumab使用之嚴重藥物不良反應資訊，證據顯示：使用Bevacizumab會增加嚴重動脈血栓栓塞的風險，包括腦血管意外(中風)、心肌梗塞、暫時性腦缺血以及心絞痛；致命性動脈血栓栓塞的風險也會增加。在治療期間發生動脈血栓栓塞的病人應永久停用Bevacizumab。在對大腸直腸癌轉移病患進行的隨機控制試驗中，併用Bevacizumab以及5-FU輸液的化療病人發生嚴重動脈血栓栓塞的風險是一般人的兩倍，而估計的發生率最高不超過5%。發生動脈血栓栓塞的危險因子包括：使用Bevacizumab前曾發生過動脈血栓栓塞、年齡超過65歲、以及正在使用Bevacizumab治療。腦血管意外(中風)、心肌梗塞、暫時性腦缺血以及心絞痛在這些高危險群病人的發生率也較高。

三、與院內現有單株抗體藥物比較：

	Trastuzumab 440mg	Rituximab 100,500mg	Bevacizumab 100mg
商品名	Herceptin	Mabthera	Avastin
健保給付規定	1.單獨使用於治療腫瘤細胞上有過度HER2表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。 (91/4/1) 2.與paclitaxel併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為IHC Test3或FISH(+)者。 (93/8/1) 3.經事前審查核准後使用。	1.限用於復發或對化學療效有抗性之低惡度B細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1) 2.併用CHOP(見註)或其他化學療法用於CD20抗原陽性之B瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1) 3.併用CVP(見註)化學療法，用於未經治療之和緩性(組織型態為濾泡型)B細胞非何杰金氏淋巴瘤的病人。(95/3/1) 4.經事前審查核准後使用。	尚未給付
健保給付價	61192元/ 440mg	39676元/500mg 8817元/ 100mg	售價： 17520元/100mg
劑量	Loading dose：4mg/kg IV for 90 min Maintain dose： 2 mg/kg/wk for 30 min 0.9% NaCl 250ml的溶液中稀釋，禁止使用5% Dextrose 溶液，因為會引起蛋白質凝集。	每週靜脈注射375mg/m ² ，首次投與50mg/ hr，每30分鐘增加50mg/hr，最高給藥速度：400 mg/hr NaCl或Dextrose均可	每次靜脈注射5mg/kg 每兩週注射一次 以0.9% NaCl稀釋成100ml。不可用含dextrose之稀釋液。

註：

CHOP：Cyclophosphamide、anthracycline(如doxorubicin or epirubicin)、oncovin、prednisolone

CVP：Cyclophosphamide、oncovin、prednisolone

IHC Test3：免疫組織化學染色

FISH：Fluorescence In Situ Hybridization，螢光免疫雜交反應

HER2：human epidermal growth factor receptor 2 protein，人類上皮生長因子接受器第2蛋白

3.2 Propiverine 15mg 曾淑鈺科主任

一、藥理作用:

Propiverine 是一具有anticholinergic 及calcium blocking作用的平滑肌鬆弛劑，能直接作用在平滑肌上，減低平滑肌的收縮，並具有獨特的向肌性作用，能直接鬆弛泌尿道的平滑肌，比起常用於尿失禁的單純抗膽鹼藥物 (propantheline, oxybutynin)，本品並非一強效解痙、鎮痛作用的抗膽鹼類藥物，副作用亦相對減少。

二、與本院現有藥物之比較：

藥品	Tolterodine 2mg	Oxybutynin 5mg	Flavoxate 200mg	Propiverine 15mg
商品名	Destrusitol	Ditropan	Genurin	Urotrol
作用機轉	Anticholinergic & used as antispasmodic	Anticholinergic & used as antispasmodic	Antiphosphodies-terase Calcium blocking	Anticholinergic Calcium blocking
藥物動力學				
生體可用率	77%	6%	--	35-87%
食物之影響	無影響	增加血中濃度	--	無影響
Onset	1 hr (失禁)	30-60 min (遺尿)	55min	--
Peak response	-	3-6 hr (遺尿)	112min	2-3 hrs
Duration	5 hr	6-10 hr (遺尿-單一劑量)	--	--
Tmax	1-2 hr	1 hr	--	--
代謝 活性代謝物	主由肝臟 (CYP 2D6) 代謝 5-hydroxymethyl 代謝物	主由肝臟代謝 Desethyloxybutynin	Methyl flavone carboxylic acid	主由肝臟代謝活 性不明的 propiverine-N- oxide
排除	77%由腎臟排除， 17%由糞便排除	< 1% 由腎臟排除	57%由腎臟排除	42-48% 由糞便排 除， 其餘由腎臟排除
半衰期	1.9-3.7 hr	1.1-2.3 hr	--	4 hr

藥品	Tolterodine 2mg	Oxybutynin 5mg	Flavoxate 200mg	Propiverine 15mg
FDA核准之適應症	過動性膀胱(迫尿肌過度興奮、排尿頻繁及緊迫、尿失禁或尿急)	遺尿、尿失禁、神經性膀胱	12歲以上：膀胱功能異常	FDA 並未核准使用，衛生署核准之適應症：因下列因素所造成的：(1)尿失禁。(2)不穩定性膀胱狀態之尿急及頻尿。造成上述狀態之因素有：甲：原因不明之膀胱不穩定性。乙：神經性膀胱迫尿肌反應過度，源自脊髓損傷(如：橫切損傷造成雙下肢癱瘓的病人)。
懷孕分級	C	B	B	B
劑量	1-2 mg bid	5 mg bid-qid 老年人： 2.5-5 mg tid max: 30mg/d	200-400mg TID	15mg BID-TID
副作用	口乾、視覺模糊、心悸、便秘、暈眩	口乾、視覺模糊、心悸、便秘、暈眩	想睡覺、高劑量下有便秘	想睡覺、便秘、口乾、視覺模糊
健保核價	21元/2mg/tab	4.04元/5mg/tab	12元/200mg/tab	10.8元/15mg/tab
每日藥價	21-42 元	8.08-12.12元	36-72元	21.6-32.4元
健保給付規定	須符合下列診斷標準條件之一者(見註)	無	無	無
本院使用情形	限婦產科、泌尿外科	無	限泌尿外科專科醫師以上	限婦產科、泌尿外科

註：Tolterodine健保給付規定：

- 一、頻尿：每天(24小時)排尿次數超過八次，並有詳實病歷紀錄。
- 二、急尿：病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿的感覺。
- 三、急迫性尿失禁：對於尿急的感覺無法控制，並於24小時內至少也有一次漏尿之情形。

*** 不宜使用本類藥品者：**

- 一、小兒夜尿。
- 二、單純性應力性尿失禁。
- 三、膀胱逼尿肌無反射(detrusor areflexia)或膀胱不收縮所引起之排尿困難或尿失禁之症狀。

4. 醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要具有臨床啟發性之文章或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊

中文標題：使用類固醇治療藥物引起嚴重型膽汁鬱積的病例

英文標題：Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis.

原文出處: Ann Pharmacother.2006, 40(6):1196-99

摘要內容:

藥物可藉由直接的毒性反應(與劑量相關)或經引起過敏或代謝性特異體質反應(與劑量無關)，導致肝臟疾病發生，此不良反應可能在藥物治療的任何期間內發生。藥物引起肝毒性的表徵變化多端，可從毫無症狀的單純增加肝臟酵素值到發生猛暴型肝臟衰竭。最常引起肝毒性的藥物包括: 抗痙攣藥、抗癌藥、類固醇、acetaminophen、非類固醇性抗發炎藥(如: nimesulide、diclofenac)及抗生素(如: penicillins、macrolides)。

本篇敘述一位15歲身體健康的女孩，因罹患上呼吸道感染使用 **clarithromycin** (500mg/天)及**nimesulide** (100mg/天)治療15天，完成治療的一週後，女孩出現黃膽，當時ALT: 69 U/L、AST: 60 U/L、T. bili: 10.62 mg/dl、conjugated bili: 6.9 mg/dl (γ -GT正常)，隨時間黃膽更加嚴重，入院時ALT及AST已分別攀升至正常值的2.6及2.3倍，T. bili: 23.9 mg /dl。經每日服用 20mg/kg ursodeoxycholic acid治療20天仍然無效，T. bili繼續增加至25.6 mg/dl (conjugated bili: 20.6 mg/dl)，患者開始每天使用1mg/kg prednisolone，10天後T. bili降低至7.5 mg/dl (conjugated bili: 3 mg /dl)，治療2週內患者的黃膽及搔癢症狀消失，3週後將劑量調降並持續治療12週，患者的所有症狀及檢驗數據均持續維持正常。

討論: 由於患者肝臟穿刺結果顯示有嚴重小管膽汁鬱積、膽汁淤塞於擴張的膽管內、巨細胞變型、有門脈及肝葉浸潤；而一系列檢查均排除其他可能造

成肝臟疾病的因素，依據藥物不良反應Naranjo評分，此副作用極可能由 **clarithromycin** 及/或 **nimesulid**所引起。此兩種藥物均曾被報導引起肝毒性，且**macrolides**造成的肝毒性通常發生於用藥後的1-3週。

除**N-acetylcysteine**確實可用於治療**acetaminophen**過量引起的肝毒性外，對於藥物引起的肝損傷尚無特定療法，唯一處理方式為早期確認並停用可疑藥物，但少數病例在停藥後肝毒性仍會持續進展。某些研究顯示 **ursodeoxycholic acid**可成功治療2 /3藥物引起肝毒性的病例，但只有少數病例報告曾顯示類固醇有此功能。

結論: 類固醇在此病例成功的治療，似乎提供了嚴重型膽汁鬱積治療上的另一種選擇。(曾碧萊 主任)

中文標題：Escitalopram 但不是它的主要代謝物，具有抗血小板凝集的作用。

英文標題：Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans.

原文出處：J Clin Psychopharmacology. 2006 April;26(2):172-177

摘要內容：

Escitalopram是一個選擇性抑制血清促進素serotonin(5-HT)再吸收的抗憂鬱劑，為 **citalopram** 的 S(+)- enantiomer，是主要具有抗憂鬱作用的部份，體外研究顯示：Serotonin(5-HT)再吸收抑制作用，**escitalopram**比 **R(-)-citalopram**強130倍，且對於norepinephrine或dopamine的再吸收幾乎沒有作用。動物研究顯示**escitalopram**具有抗焦慮作用，而**R(-)-enantiomer**則毫無反應。吸收後幾乎完全由肝臟CYP450代謝，活性代謝物：**S(+)-Desmethylocitalopram**；8%以原型由腎臟排除，約10%以活性代謝物由腎臟排除。本文的研究背景與因憂鬱症病患常因急性冠狀動脈疾病而增加死亡率。有些證據證明SSRI具有抗血小板凝集的作用。本文評估**escitalopram**在體外試驗時，確實具有抗血小板凝集的作用，此作用與**aspirin**類似。而其主要的代謝物：**S(+)-desmethylocitalopram**及**S(+)-di-desmethylocitalopram**，則沒有此作用。有文獻報告顯示：**sertraline** 治療憂鬱症8週後，發現亦有明顯的抗血小板凝集的作用，但 **fluoxetine** 及 **paroxetine**，則沒有此作用。上述作用是否具有臨床的意義，仍需進一步試驗。（曾淑鈺科主任）

中文標題：局部使用1% **itraconazole**與5% **nata mycin**用於治療絲狀黴菌感染角膜炎之比較。

英文標題：Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis.

原文出處: *Cornea*. 2005 May;24(4):449-52.

摘要內容:

本文的目的在比較1% **itraconazole**與標準療法的5% **natamycin**用於治療絲狀黴菌性角膜炎的臨床療效。方法是為期一年內，取100名經臨床檢查及顯微鏡檢，證實患有黴菌感染角膜炎之病人。角膜潰瘍分為嚴重性與非嚴重性。前50名病人接受5% **natamycin** 每小時一次的治療，後50名病人接受1% **itraconazole**每小時一次的治療。療效的主要評估準則是依醫師的臨床診斷、治癒率、失敗率。結果是：100名病人中有88位經顯微鏡檢及組織培養均為陽性反應，確定診斷黴菌感染，有12位只有顯微鏡檢為陽性反應。分離出主要的菌種有 *Fusarium*、*Aspergillus*、*Curvularia*等。5% **natamycin** 組有72%(36/50)有療效，其中非嚴重組佔28/37，嚴重組佔8/13，治療平均天數為20.5天。1% **itraconazole**組有60%(30/50)有療效，其中非嚴重組佔25/38，嚴重組佔5/12，治療平均天數為23.1天。若針對*Fusarium*而言，有79%(19/24)對5% **natamycin**有效，明顯優於1% **itraconazole**的44%(8/18)。但對*Aspergillus*、*Curvularia*而言，二者無明顯差異。針對*Aspergillus*而言，有54.5%(6/11)對5% **natamycin**有效，有50%(5/10)對1% **itraconazole**有效。兩組均耐受性良好，無不良反應發生。

結論: 5% **nata mycin**仍是治療絲狀黴菌感染角膜炎的選擇用藥，尤其是*Fusarium*感染者。 (曾淑鈺 科主任)