



本期內容

1 藥物安全藥品異動訊息

1.1 Vytorin (Simvastatin/Ezetimibe) 藥品安全資訊

1.2 衛生署重申Ketorolac 不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛

2 藥物相關專題介紹

2.1 Solifenacin succinate 5mg Tab (商品名 Vesicare，衛喜康膜衣錠)

2.2 Miyarisan-BM (Clostridium Butyricum Miyairi) 40mg / GM powder 妙利散

3 醫藥文獻新知摘要選粹

3.1 和Irinotecan 毒性相關之臨床和藥理遺傳因子。

3.2 Topiramate 應用於治療酒精依賴。

3.3 口服麩胺醯胺以預防化學治療引起的週邊神經病變。

1. 藥物安全藥品異動訊息

1.1 Vytorin (Simvastatin/Ezetimibe) 藥品安全資訊

Vytorin 中文藥品名稱「維妥力錠」為兩種降血脂肪成份 (Simvastatin / Ezetimibe) 之組合，衛生署核准含Simvastatin/Ezetimibe成份藥品適應症為：「原發性高膽固醇血症，同型接合子家族性高膽固醇血症(HOFH)」。美國FDA於2008年8月21日發布 Vytorin在SEAS臨床試驗結果，在近5年之試驗報告並未發現該藥品有降低大主動脈狹窄症病患發生心血管事件之風險，然而資料顯示，服用Vytorin之試驗組較安慰劑組有較高比例的個案死於癌症。基於藥廠還有2個與心血管風險有關的大型臨床試驗正在進行，因此美國FDA將會彙整所有可分析資料進一步評估Vytorin與心血管疾病之相關性。

衛生署呼籲醫師為病患處方Vytorin藥品時，應謹慎評估其用藥之風險與效益，更應小心監視其不良反應發生。

本部因應措施：密切注意美國FDA進一步之評估結果。

1.2 衛生署重申Ketorolac 不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛

因國內曾發生使用含ketorolac 成份藥品後導致過性休克，甚至死亡案例，衛生署統一含ketorolac 成份注射劑之適應症為“短期(≤5天)使用於緩解無法口服病人之中重度急性疼痛，通常使用於手術後”。且“含Ketorolac 之口服及注射劑均不可用於退燒，且禁止使用於產科相關止痛。”；“使用注射劑時應有急救設備備用，注射後半小時內應有人監控病人之安全性。”

本部因應措施：於醫師開立處方時加註提示，提醒處方時應注意。

2. 藥物相關專題介紹

2.1 Solifenacin succinate 5mg Tab (商品名 Vesicare ， 衛喜康膜衣錠)

藥物資訊中心

膀胱過動症的定義為尿急、伴有或不伴有緊迫性失禁，通常伴有尿頻及夜尿。膀胱過動症的常見症狀包括解尿前感覺急迫，合併尿失禁或者未合併尿失禁，通常有頻尿及夜尿症狀，包括年紀大、糖尿病、泌尿道感染、抽菸、神經性疾病，以及骨盆腔鬆弛等，都是造成膀胱過動症的危險因子。最常見的致病原因為迫尿肌異常興奮，因此在膀胱儲尿期時迫尿肌會不自主收縮，因而增加排尿次數 (> 8次/天)。

藥理作用：

人類膀胱的 Muscarinic receptors 為 M2 及 M3 (M2: M3 = 3: 1)，而 M3 是主控迫尿肌的收縮。Solifenacin 是一個選擇性 muscarinic type-3 拮抗劑，可降低膀胱機的收縮進而改善膀胱過動症的症狀。本藥經口服後吸收良好，生體可用率高達 90%，食物的存在與否並不影響本藥品在胃腸的吸收；主要由肝臟代謝，藉由腎臟及糞便途徑排泄，半衰期達 40-68 小時。一般成人建議劑量為每天一次，每次一錠 (5mg)。

Vesicare 與本院現有類似藥物之比較：

藥物	Solifenacin succinate Tab 5mg	Tolterodine L-tartrate Tab 2mg	Oxybutynin Chloride Tab 5mg	Flavoxate HCl Tab 200mg
商品名	Vesicare	Detrusitol	Ditropan	Genurin
作用機轉	selective muscarinic type-3 antagonist	competitive muscarinic receptor antagonist	antagonizes the muscarinic actions of Ach; direct spasmolytic action	Antiphosphodiesterase & Calcium blocking (antispasmodic activity)
生體可用率	90%	77%	6%	--
食物的影響	無影響	無影響	增加血中濃度	--
Onset	2 weeks (膀胱過動症)	1 hr (失禁); 1 week (膀胱過動症)	30-60 min (遺尿)	55min
Peak response	-	-	3-6 hr (遺尿)	112min
Duration	2 weeks	5 hr (失禁)	6-10 hr (遺尿-單一劑量)	--
Tmax	3-8 hr	1-2 hr	1 hr	--

藥物	Solifenacin succinate Tab 5mg	Tolterodine L-tartrate Tab 2mg	Oxybutynin Chloride Tab 5mg	Flavoxate HCl Tab 200mg
商品名	Vesicare	Detrusitol	Ditropan	Genurin
代謝 活性代謝 物	主由肝臟 (CYP 3A4)代謝 4R-hydroxy solifenacin	主由肝臟 (CYP 2D6)代謝，5-hydroxymethyl 代謝物	主由肝臟代謝 Desethyloxybutynin	Methyl flavone carboxylic acid
排除	3-6%由腎臟排除， 22.5%由糞便排除	77%由腎臟排除， 17%由糞便排除	< 0.1% 由腎臟排除	57%由腎臟排除
半衰期	40-68 hr	1.9-3.7 hr	1.1-2.3 hr	--
懷孕分級	C	C	B	B
常見副作用	便秘、消化不良、 噁心、口腔乾燥、 視覺模糊、尿液滯 留、泌尿道感染	便秘、口腔乾燥 、頭痛	排汗降低、便秘、 腹瀉、噁心、口腔 乾燥、頭痛、暈 眩、嗜睡	噁心、嘔吐、口腔乾燥、 頭痛、嗜睡、視覺模糊、 緊張、咽喉乾燥
衛生署核 准之適應 症	對於膀胱過動症病人所 伴隨之急迫性尿失禁、 頻尿、尿急等之症狀性 治療	治療伴有急尿、瀕 尿或急迫性尿失禁症 狀的膀胱過動症	因膀胱神經之控制 不適所伴隨排尿諸 症之緩解	一般及尿道手術後或後 遺之尿道痙攣、疼痛及 由於導尿術或膀胱內視 鏡引起之痙攣、諸症之 治療
劑量	5-10mg qd	1-2 mg bid	5 mg bid-qid (max: 30mg/d) 老年人: 2.5-5 mg tid	100-200mg tid-qid
本院使用 規定	限復健科專科醫師 及婦產部、 泌尿外科醫師	限復健科專科醫師 及婦產部、 泌尿外科醫師	無	限泌尿外科專科醫師

健保給付規定

1. 限符合下列診斷標準條件之一者：

- (1) 頻尿：每天（24小時）排尿次數超過八次，並有詳實病歷紀錄。
- (2) 急尿：病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿的感覺。
- (3) 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。

2. 不宜使用本類藥品者：

- (1) 小兒夜尿。
- (2) 單純性應力性尿失禁。
- (3) 膀胱逼尿肌無反射（detrusorareflexia）或膀胱不收縮所引起之排尿困難或尿失禁之症狀。

3. Solifenacin succinate（如Vesicare Film Coated Tab）藥品每天限使用1錠。

雖然Vesicare使用劑量可視臨床需要增加為每天10mg，但因健保規定每天限使用1錠，因此本院藥品基本資料將每次及每天最大使用劑量均設定為1錠(5mg)。

2.1 Miyarisan-BM (Clostridium Butyricum Miyairi) 40mg / GM powder 妙利散

藥物資訊中心

“Probiotics” 又稱益生菌，是對身體友好的某一種或多種微生物「好菌」，可改善宿主腸內菌相平衡，對腸道之消化吸收有益之微生物，有益宿主健康，如：一般所稱的A、B菌，被認為具有保健效益，主要為乳酸菌和部分酵母菌。

“Prebiotics” 又稱益生元，指可以刺激腸道裏好菌生長的「物質」，如：膳食纖維和果寡糖等，能夠被有益菌利用而產生有機酸，刺激腸蠕動，並能促進有益菌的生長，抑制壞菌的數量，使腸道更健康。將益生菌與益生元混合，則稱為“Synbiotics”，又稱共菌生，如：市面上將乳酸菌與寡糖混合之製品。

藥理作用：

Miyarisan-BM屬於益生菌，每包含Clostridium Butyricum Miyairi 40mg，能抑制腸內病原菌、腐敗菌的增殖及促進比菲德氏菌、乳酸菌之發育，調整腸菌叢之平衡，改善腸道疾病，其活性不受胃酸影響。

Miyarisan-BM與本院現有同類產品之比較

藥名	Miyarisan-BM	Antibiophilus	Vioment
主成分及含量	每包1 gm散劑含： Clostridium Butyricum Miyairi 40mg	每膠囊含： Lactobacillus Casei 250mg，每公克含 8×10^8 $\sim 8 \times 10^9$ 個乳酸桿菌屬之冷凍乾燥結晶)	每錠含： Lactobacteria (Streptococcus faecalis) 3 mg Glycobacteria (Bacillus natto) 2mg
特性	不受胃酸影響	膠囊可打開，與牛奶、微溫飲食混合稀釋後餵食	不是高單位純化的菌種
菌種	活菌	高單位純化的活性乳酸菌	活性不明
衛生署核可適應症	急慢性腸炎、腸內異常發酵	暫時緩解輕度腹瀉、腹痛及便秘、整腸(調整排便)、軟便	暫時緩解輕度腹痛
用法成人 兒童	1.5-3gm/d (分3次服用)，依年齡增減	1-2# BID-QID 同成人劑量	1~2# TID
儲存	25度C以下	25度C以下	25度C以下
健保給付	無	4.9元/ cap	無

健保局對益生菌類藥物Antidiarrheal microorganisms之給付規定：限用於受放射治療、化學療法患者，治療期間造成的腹瀉。

3. 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：和Irinotecan毒性相關之臨床和藥理遺傳因子。

英文標題：Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity.

原文出處： *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 656-669.

摘要內容：

Irinotecan是topoisomerase-I抑制劑，在固態腫瘤的治療上具有廣泛抗腫瘤活性，但也可能造成威脅生命之嗜中性白血球減少和腹瀉的毒性。這篇文章主要探討和Irinotecan毒性相關之臨床和藥理遺傳因子，病患年紀較大、行為能力狀況較差、有合併其他藥物治療（如：Fluorouracil/Leucovorin）以及肝功能指數上升皆可能會增加嗜中性白血球減少和腹瀉的危險性；此外，肝功能不良引起的膽紅素值上升、肝臟之共軛反應異常以及具有UGT1A1*28基因型皆可能會增加嗜中性白血球減少和腸道毒性的機率，雖然具有UGT1A1*28基因型病患第一次接受Irinotecan治療時建議宜減少起始劑量，但因缺乏前瞻性的資料，所以無法得知減少治療劑量是否會降低毒性發生或改變抗腫瘤的效果。而經毒性分析結果顯示大部分出現嗜中性白血球減少和/或腹瀉病患並非具有UGT1A1*28基因型，因此，之後的研究應朝向合併考量藥理遺傳因子和臨床因子，如：行為能力狀況、是否有合併其他藥物治療等，以預估Irinotecan的毒性及制定劑量調整之方針。

（藥劑部 陳儷佳藥師）

中文標題：Topiramate應用於治療酒精依賴

英文標題：Topiramate for Alcohol Dependence

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy, 2008; 42 : 1475-1480

摘要內容:

本篇是由醫學資料庫MEDLINE (1966–June 2008)及 Cochrane Database (2008, Issue 1)以關鍵字alcohol dependence 與 topiramate 進行蒐尋、分析，結果蒐尋到三篇隨機、控制臨床試驗及2個再分析(reanalyses)研究。

酒精依賴(alcohol dependence)造成的死亡是美國位居第三的可以避免(preventable)的死亡原因，每年造成高達85,000名美國人死亡。且只有30%的此類病患接受治療。酒精依賴可能與人體內的神經傳導物質有關，包括興奮性麩胺酸受器 (excitatory glutamate receptors)、抑制性的GABA(r-aminobutyric acid)及dopamine。

Topiramate藥理作用為拮抗興奮性麩胺酸受器 (excitatory glutamate receptors)，可抑制dopamine 釋放並加強具抑制性的GABA(r-aminobutyric acid)功能。而這些功能在治療酒精依賴(alcohol dependence)病患時更加明顯。在一控制型臨床研究以每天給予病患topiramate，最高劑量為在第八週時達300mg，共使用12週；結果顯示topiramate 可以減少飲酒行為，改善使用者的生活品質。使用topiramate常見的副作用包括皮膚感覺異常、頭昏、味覺異常(taste perversion)、食欲減退、皮膚搔癢、記憶功能及專注力減弱。若於短時間內很快的減低藥物用量可能會引起戒斷現象。近來有報告指出，topiramate 可能增加使用本藥的癲癇 (epilepsy) 患者自殺的傾向；但於酒精依賴患者使用topiramate的研究中並未發現有自殺的案例。

結論：在本研究所蒐集到的資料顯示，topiramate 雖可以有效且安全地減少飲酒行為並進而改善其生活品質，但仍不足以支持以topiramate作為治療酒精依賴的第一線用藥。仍有待更大型、更長久的研究時間以確定哪些型態的酒精依賴病患可以因使用topiramate而獲益。(葉明欽 藥師)

中文標題：口服麩胺醯胺以預防化學治療引起的週邊神經病變。

英文標題：Oral Glutamine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuro
pathy.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy, 2008; 42 :.1481-1485. DOI 10.1345/aph.1L179

摘要內容:

本篇是由醫學資料庫PubMed (1990–May 2008)以關鍵字glutamine, chemotherapy, peripheral neuropathy, neurotoxicity, safety, paclitaxel, platinum compounds, and vinca alkaloids進行蒐尋。

化學治療引起的週邊神經病變(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是使用taxanes (paclitaxel, docetaxel)、 platinum (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)及 vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine)類化學治療藥物最常引起的副作用，但至今仍無一標準治療方法。麩胺醯胺為一非必需(nonessential)胺基酸，一直以來，可能因麩胺醯胺可以向上調節神經生長因子(upregulation of nerve growth factor)，而被認為具有神經保護作用。

在蒐集到資料中，有一個研究包括45位第四期乳癌患者，接受paclitaxel 825 mg/m² 治療，33位於第一次治療時未使用口服麩胺醯胺，12位於第二次治療完成paclitaxel 825 mg/m² 治療24小時後接受口服麩胺醯胺（10 g tid X 4 days）；結果顯示，口服麩胺醯胺可以有效減低因使用高劑量paclitaxel造成的神經病變，包括減少麻木感、不悅異常感(dysesthesias)，運動困難及較少的振動感覺減損(vibratory sensation loss)。另有一個用高劑量paclitaxel類似研究中，包括了46名患者，29名在控制組（未使用口服麩胺醯胺），17名在治療組，使用口服麩胺醯胺，兩組均施以神經傳導及神經學研究；結果顯示，口服麩胺醯胺可以有效減低因使用高劑量paclitaxel造成的神經病變，但對神經傳導並無影響。

第三個研究顯示，在86位使用oxaliplatin的轉移性大腸直腸癌患者中，42名接受口服麩胺醯胺（15 g bid x 7 days every 2 weeks），另44名則未使用口服麩胺醯胺；完成兩週期的治療後發現，接受口服麩胺醯胺組，無論是在1~2或3~4級的神經

病變均可以有效減少因oxaliplatin引起週邊神經病變，故不必因藥物副作用而必須減低oxaliplatin的劑量。但上述研究樣本數較少，且不為隨機、安慰劑對照組的臨床試驗。

結論：若欲以口服麩胺醯胺來預防paclitaxel 或oxaliplatin 引起的週邊神經病變，仍有待大型、隨機、具對照組的臨床試驗結果。。 (葉明欽 藥師)