

藥訊

發行人: 曾碧萊

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 95年11月



本期內容

1 藥物諮詢 Q&A

1.1 請問以腦脊髓腔 (intrathecal, IT) 途徑投予化療藥物後是否需平躺數小時?

1.2 請問Leucovorin有分l-

isomer和 d,l- mix, 因其使用劑量不同, 本院藥物為哪一種型式, 兩者是否有區別?

2 名列印更改公佈欄

2.1 Cephalexin Cap 500mg

2.2 Fat Emulsion Inj 20% 250cc

2.3 Fat Emulsion MCT/LCT 20% 100cc

2.4 Fat Emulsion MCT/LCT 20% 250cc

2.5 Cryst. Penicillin Inj 3MU

2.6 Diclofenac Potassium Tab 25mg

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 : 服用 topiramate 引起的頑固性的難以治療的流鼻血。

4.2 Celecoxib 會增強 warfarin 的抗凝血作用嗎? 一個隨機取樣、雙盲的對照組 實驗。

4.3 Statin 類對肝腎臟的安全性評估

1. 藥物諮詢 Q&A

1.1 請問以腦脊髓腔 (intrathecal, IT) 途徑投予化療藥物後是否需平躺數小時?

答: 因為以腦脊髓腔方式投予的注射時間很短, 所以建議病患在投予之後平躺, 使化療藥物能平均分布於脊髓和腦; 另外, 以腦脊髓腔方式投予後數小時內病患可能出現會暈眩或視力模糊而失去平衡感, 因此建議病患在以腦脊髓腔方式投予後數小時平躺能有所助益。(陳儷佳 藥師)

1.2 請問Leucovorin有分l-isomer和 d,l- mix, 因其使用劑量不同, 本院藥物為哪一種型式, 兩者是否有區別?

答: l-isomer為Levoleucovorin, 而本院之Leucovorin為d,l-mix form, Leucovorin為(d,l)-5-formyltetrahydrofolate非對映異構物的外消旋混合物, d,l異構物具有不同藥物動力學和活性, l-isomer為天然產物且具生物活性, d-isomer則不具活性, l-isomer活性為Leucovorin (d,l-mix) 的兩倍; l-isomer能以主動運輸方式通過細胞膜(包括胃腸道黏膜), d-isomer則不行, 但兩者皆能以被動運輸方式進入細胞, 當Leucovorin以靜脈方式投予高劑量或高頻次時, d-isomer會累積在細胞外而抑制l-isomer以被動運輸方式進入細胞; 當投予Leucovorin 25mg, 幾乎100% l-isomer被吸收, 而只有20% d-isomer被吸收, l-isomer的半衰期為0.77hr, d-isomer的半衰期為6.74hr, 兩者皆會轉換成5-甲基四氫葉酸(5-methyltetrahydrofolate)。(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：Cephalexin Cap 500mg 品名：Ceflexin	藥名：Ceflexin Cap 500mg 品名：Cephalexin
藥名：Fat Emulsion Inj 20% 250cc 品名：Lipovenos	藥名：Lipovenos Inj 20% 250cc 品名：Fat Emulsion
藥名：Fat Emulsion MCT/LCT 20% 100cc 品名：Lipofundin MCT/LCT	藥名：Lipofundin MCT/LCT 20% 100cc 品名："100cc" Fat Emulsion
藥名：Fat Emulsion MCT/LCT 20% 250cc 品名：Lipofundin MCT/LCT	藥名：Lipofundin MCT/LCT 20% 250cc 品名："250cc" Fat Emulsion
藥名：Cryst. Penicillin Inj 3MU 品名：Penicillin G Sodium	藥名： Penicillin G Sodium Inj 3MU 品名：Cryst. Penicillin
藥名：Diclofenac Potassium Tab 25mg 品名：Meitan F.C.	藥名： Meitan F.C. Tab 25mg 品名：Diclofenac Potassium

3. 藥物介紹

3.1 Brinzolamide (Azopt) oph. Soln 1% 5ml/bot

曾淑鈺科主任

一、 藥理作用及適應症:

Carbonic anhydrase 存在於身體許多組織(包括眼睛)，可催化CO₂與carbonic acid間的反應。而brinzolamide為一強效的carbonic anhydrase 抑制劑，可選擇性作用於人類carbonic anhydrase isoenzyme II (此isoenzyme主要位於眼睫狀突)，延緩碳酸根離子形成，接著減少鈉及液體的傳遞，故可減少眼前房水的產生，進而降低眼內壓。

臨床上對於隅角開放性之青光眼或眼內壓升高亦有效。

二、 藥物動力學:

Brinzolamide經由眼部滴入，部份會吸收至全身，蛋白結合率60%，於體內代謝成活性代謝物N-Desethylbrinzolamide (但活性不及brinzolamide)，活性代謝物及brinzolamide主由尿液排出。

三、 劑量:

用於青光眼: 每次滴入1% brinzolamide eye susp 1滴於受感眼睛，每日使用2-3次 (q8- 12h)。若併用timolol，則每日使用2次 (q12h) 即可。使用1% brinzolamide eye drop後，2小時可達最佳反應。(單劑量投予後藥效可維持8-12hr)

四、 副作用:

最常見的副作用為眼睛刺痛、灼熱及不舒服感，1% brinzolamide比 2% dorzolamide 較不引起刺痛、灼熱。另有視力模糊、流淚、眼乾及懼光，亦有引起淺層角膜炎報導。其他副作用有: 苦味感、頭痛、噁心及疲倦/虛弱感。有時亦會引起過敏反應。

由於此藥主經腎臟排除(60%)，因此CCr < 30 ml/min 的患者不建議使用。18歲以下之患者，其安全性與有效性尚未建立。

五、與本院其他用於青光眼的藥水之比較：

藥名	Dorzolamide+ Timolol	Dorzolamide	Brinzolamide	Timolol
商品名	COSOPT	Trusopt	Azopt	Timolol (XE)
藥理分類	Carbonic anhy- drase Inhibitor + β-adrenergic block- ing	Carbonic anhy- drase inhibitor	Carbonic anhy- drase inhibitor	β-adrenergic block- ing agent
使用頻次	每日二次	每日三次	每日二~三次	每日一~二次
作用時間	12 hr	~ 8hr	~ 8hr	12-24 hr
減少眼前房水的 產生	+++	+++	+++	+++
增加眼房水外流	Non	None	None	+
對瞳孔之影響	Non	None	None	None
對睫狀肌之影響	Non	None	None	None
FDA適應症	1.Open angle glaucoma 2.Ocular hyperten- sion	1.Open angle glaucoma 2.Ocular hypertension	FDA未核准，臨 床上1.Open angle glaucoma 2.Ocular hypertension	1. Open angle glaucoma 2. Aphakin glaucoma 3. Ocular hypertension
禁忌	1.Asthma, COPD 2. Cardiogenic shock 3. Overt cardiac failure 4. Secondary or third degree AV block 5. Severe sinus bradycardia	Hypersensitivity	1. Hypersensitiv- ity 2. 對 sulfa drug 過敏 3. 嚴重腎損害	1. Asthma, COPD 2. Cardiogenic shock 3.Overt cardiac fail- ure 4. Secondary or third degree AV block 5. Severe sinus bra- dycardia
劑型	Eye drop 5ml/bot Ocumeter plus 全新改良藥瓶	Eye drop 2% 5ml/ bot	Eye drop 1% 5ml/ bot	Eye drop 5ml/bot
健保價	531元/bot	2% - 506元/bot	476元/bot	313元/bot (gel - XE)
健保使用規定	限經單一降眼壓藥 物治療，眼壓控制 不良之青光眼患者 第二線使用。	限對β- block er有 禁忌、不適或使 用效果不佳之青 光眼病患。	限對β- block er有 禁忌、不適或使 用效果不佳之青 光眼病患。	限青光眼病患
本院使用規定	限眼科專科醫師以 上	限眼科專科醫師 以上	限眼科專科醫師 以上	限眼科

臨床比較：

研究顯示用於降眼內壓: 使用2% dorzolamide eye drop q8h的效果與1% brinzolamide eye susp q8h相當，但使用後者的副作用：眼睛刺痛、灼熱及不舒服感較低。

3.2 Sirolimus (Rapamune)

曾淑鈺科主任

一、藥理作用:

Sirolimus 是一巨環的 lactone 構造，由 *Streptomyces hygroscopicus* 生成，Sirolimus 又名 Rapamycin 為一強效、安全的免疫抑制劑。其結構與 cyclosporine 不同，但具有相同的免疫抑制作用。抑制經由抗原和 cytokine (IL-2, IL-4 及 IL5) 刺激所引起的 T-淋巴細胞 (T-lymphocyte) 活化和增生，而此機轉異於其它免疫抑制劑。此外 Rapamune 亦抑制抗體之製造。

在細胞內，Sirolimus 與 immunophilin (FKBP-12, FK 結合蛋白) 結合形成免疫抑制複合體，而此複合體對 calcineurine 之活性並無作用。此複合體與一關鍵性調節激活酵素 mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) 結合並抑制其活性，而此抑制作用阻斷了由 cytokine 主導的 T-細胞增生時 cell cycle 由 G1 進入 S 階段。

衛生署許可適應症：1. 與 cyclosporine 及皮質類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥。2. 若病人有低度或中度免疫上的危險於移植後 2 到 4 個月，可以逐步停止使用 cyclosporine 而 Sirolimus 應增加劑量至到達血中建議濃度。

空腹或飯後服用皆可，但必須固定方式，不要有時空腹，有時飯後。服用本藥期間請勿食用葡萄柚汁。若與 Cyclosporine 併服，請隔 4 小時後再服用本藥。

二、與本院現有藥物之比較：

藥品	Tacrolimus (FK 506) 1,5mg	Cyclosporine 25,100mg	Sirolimus 1mg
商品名	Prograf®	Sandimmun Neoral®	Rapamune®
FDA核准年代	1994	1983	1999
藥物動力學			
吸收	不規律、不完全 (14-32%)	10-89%	不完全
食物對吸收的影響	降低吸收速率及程度	降低吸收速率及程度	降低吸收速率及程度
生體可用率	25%	60%	27%
達最高血中濃度時間	1-3 hr	1.5-2 hr	2 hr
蛋白結合率	99%	90%	40%
分佈體積	0.85-1.91 L/kg	3-5 L/kg	12 L/kg
分佈	廣泛 (肺、心、肝、腎、胰臟、脾等器官)，亦與紅血球結合	廣泛 (肝、腎、胰臟、脂肪)，亦與紅血球結合	廣泛 (肺、心、肝、腎、胰臟、脾等器官)，全身血球細胞
代謝	98-99 % 由肝臟的 cytochrome p450 代謝成至少 15 種代謝物	主由肝臟的 cytochrome p450 代謝成至少 25 種代謝物	小部份由小腸代謝，大部分由肝臟的 cytochrome p450 3A4 代謝成至少 10 種代謝物
排泄	< 2% 以原型排於尿中，其餘均由膽汁排除	6% 由腎臟排出，其餘均由膽汁排除	少量由腎臟排出，91% 均由膽汁糞便排除
半衰期	8.7-11.3 hr (10 hr)	5-18 hr (8 hr)	57-63hr

藥品	Tacrolimus (FK 506) 1,5mg	Cyclosporine 25,100mg	Sirolimus 1mg
藥物交互作用	由於tacrolimus 及cyclosporine均由肝臟的cytochrome p450代謝，因此會抑制或刺激此酵素的藥物均會影響兩者的血中濃度及藥效。另具有腎毒性的藥物 (Aminoglycosides、Amphotericin B、Cisplatin等)均會加重兩者腎毒性。		
適應症	併用類固醇制劑以預防同體器官(腎、肝)移植後的排斥	1. 併用其他抗免疫抑制劑以預防或治療同體器官(腎、心、肝)移植後的排斥 2. 風溼性關節炎 3. 乾癬	併用類固醇制劑以預防同體器官(腎、肝)移植後的排斥
不良反應	較易產生糖尿病、神經毒性及腎毒性	較易產生高血脂、高血壓、多毛症及齒齦增生	貧血、血球減少、高血脂、低血鉀、腹瀉
懷孕分級	C	C	C
單價(健保價)	1mg/cap – 114元 5mg/cap – 480元	25mg/cap – 49.2元 100mg/cap – 162元	1mg/tab – 152元
劑量	0.1-0.3mg/kg/d	15mg/kg/d漸減至5-10mg/kg/d	Combined-1-2mg QDAC Monotherapy-3-4mg QD
單日藥價	480-1440元	196.8-324元	152-304元
健保規定	1.肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植cyclosporin無效之第二線用藥。 2.心臟移植之第一線、第二線用藥。	1.器官移植抗排斥藥物。 2.嚴重乾癬引起之全身性紅皮症(需檢附照片)。 3.自體免疫性葡萄膜炎及貝西氏病病例使用，請檢附病歷摘要及診斷證明。 4.替代性療法無效或不適用之嚴重乾癬(需檢附三個月以上之病歷與用藥紀錄)。 5.標準療法無效或不適用之嚴重類風濕性關節炎。 6.以類固醇治療無效或對類固醇有依賴性的原發性腎病症候群，經細胞穩定劑(cytostatics)治療無效且腎功能指數在正常值50%以上之病人。 7.若經病人使用cyclosporin後四個月內，其每日尿蛋白量無法降低至少40%時，即認定為cyclosporin治療無效，應予以停用cyclosporin。	無
本院使用規定	限專案申請使用	限專案申請使用	限腎臟移植病患專案申請使用

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：服用 topiramate 引起的頑固性的難以治療的流鼻血。

英文標題：Intractable epistaxis associated with topiramate administration.

原文出處: Ann Pharmacother.2006, 40(7):1462-1465

摘要內容:

Topiramate是種嶄新的抗癲癇藥物，會阻斷持續去極化神經元重覆誘發的動作電位，此種阻斷具時間相關性，且與鈉通道阻斷作用有關。此外會增加 γ -aminobutyrate(GABA)活化GABA接受體的頻率，因而增強GABA誘發氯離子進入神經元內的能力，顯示本品會增強抑制性神經傳導物質的活性。亦會拮抗Kainate興奮性胺基酸Glutamate接受體與活化Kainate/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid non-AMPA)亞型的能力，但對N-methyl-D-aspartate(NMDA)在NMDA接受體亞型的活性不顯著。用於成人及二歲以上兒童局部癲癇或併有Lennox-gastaut症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療。其他FDA核准適應症有：預防偏頭痛，未核准適應症有：週邊神經症狀、神經痛等。

本文描述一位61歲女性，患有嚴重的心血管疾病，因下肢神經病變，開始服用topiramate每天25mg。7天後發生嚴重頑固性的難以治療的流鼻血，且持續8天之久。於是停用topiramate，7天後才緩解。3個月後，病患又開始服用topiramate，又重蹈相似的副作用。2天後因心絞痛而住院。停用topiramate7天後再度緩解。之後都不再發生流鼻血。根據Naranjo可能性評估為非常可能的。有文獻報告：以年輕族群為對象，服用topiramate引起的頑固性的難以治療的流鼻血約有1-4%的機率。與topiramate類似，鈣離子阻斷劑因改變位於血管平滑肌及血小板上的鈣離子通道，而具有抗血小板凝集作用，因此亦有增加出血危險性及流鼻血的副作用。

結論是topiramate若與抗血小板凝集劑併用時，更增加發生頑固性的難以治療的流鼻血的機率，應列為小心監測的項目之一。 (曾淑鈺科主任)

中文標題：Celecoxib 會增強 warfarin 的抗凝血作用嗎？一個隨機取樣、雙盲的對照組實驗。

英文標題：Does celecoxib potentiate the anticoagulant effect of warfarin? A randomized, double-blind controlled trial.

原文出處：Ann Pharmacother.2006, 40(7):1241-1247

摘要內容:

Celecoxib 為一非類固醇性抗發炎藥物(NSAID)，可選擇性的作用於 cyclooxygenase – 2 (COX-2)，因此可抑制 prostaglandin E₂ 的產生及抑制發炎反應。此藥造成胃腸潰瘍及其他嚴重腸胃副作用的機率比別的 NSAIDs 少。但是，它是否會增強 warfarin 的抗凝血作用，需要更進一步的證實。本文是一個隨機取樣、雙盲的對照組實驗，第一期的研究：實驗組以 celecoxib 200mg/day 治療骨關節炎之疼痛，對照組以 codeine 7-15mg/次，每天三次，治療五週。第二期的研究：兩組交換用藥，共為期十週。病患隨機分配，兩組均使用 warfarin，分別評估 INR 值。結果是：兩組的 INR 值沒有明顯的差異。因此可假設 celecoxib 並不會增強 warfarin 的抗凝血作用。

(曾淑鈺科主任)

中文標題：Statin 類對肝腎臟的安全性評估

英文標題：Statin safety profile.

原文出處：The American journal of Cardiology 2006;97(suppl):6C-60C

摘要內容:

本文是2006年4月的 supplement，針對 statin 相關肌肉組織、肝臟、腎臟及神經系統的作用，以及藥物交互作用的研究結果綜合整理。

服用 statin 對肝臟作用的監測，最早建議每 12 週進行一次 transaminases 的檢查，修正到目前建議於服用藥物之初及第 12 週，與使用劑量增加後監測即可。服用 statin 類藥物發生輕至中度的肝臟酵素上升情形事實上並不罕見，而且在所有 statin 藥物的治療上都可能發生，使用 statin 的劑量越高，與 ALT 的上升越有關。當 statin 藥物使用的劑量增加，則存在與 ALT 上升三倍正常值上限之間存在有相關性的趨勢。這種 transaminitis 的發生，卻未必是由於肝臟受損的結果，因為當肌肉細胞受傷之後，也會釋出 AST 及較少量的ALT。比較重要的肝臟受傷指標應該是在 transaminitis 發生後伴隨bilirubin 上升。

Statin 對腎臟功能的影響：Rosuvastatin 80 mg 一天一次造成尿蛋白的發生率達 12-15 %，發生血尿的比例則有 12 %，其中 6.1 % 的患者是同時發生兩種症狀，但是 rosuvastatin 在 10 mg 至 40 mg 的低劑量使用時，發生尿蛋白及血尿的比例則與其他的 statin 相近。研究發現，經由腎絲球損害所造成尿蛋白情形在高血壓與糖尿病的患者顯著較高。而另外其他研究則指出，在目前的所有 statin，其藥物濃度與 OK 細胞抑制白蛋白的回收呈現相關的趨勢，就作用機制上而言，尿蛋白的發生與其說是對腎功能的損害，不如說是對 statin 類藥物的生理反應，因此對腎臟功能的作用，很可能是個類別效應，且與藥物使用的劑量有關。至於 rosuvastatin 進行進一步的資料分析之後的發現，患者有尿蛋白情形投予 40 mg 的劑量而發生肌酸酐上升的情形高於其他劑量，但是發生率只有 0.4 %，患者同時具有尿蛋白和血尿的情形發生肌酸酐上升超過 30 % 的發生率為 0.3 %。而追蹤尿蛋白患者服用 40 mg rosuvastatin 超過 96 週的時間，沒有患者發生肌酸酐上升超過 30 % 的情形，對於原先無論是否有腎功能不良的患者而言，患者的肌酸酐值呈現下降，顯示了 rosuvastatin 40 mg 的劑量，可能還存在有腎臟保護的效用。

(曾淑鈺科主任)