

高雄
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月 創刊

中華民國 91 年 七月

本期要目：

- ▶ 新藥介紹—Silymarin 150mg/cap
- ▶ 每期專欄---- 腎細胞癌的治療
- ▶ 醫藥文獻摘要選粹

答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄

問：維生素 B6 是否可用於治療孩童的癲癇發作？

答：維生素 B6 早已證實可用來治療新生兒及小孩的發作，而這些發作乃導因於“維生素 B6 依賴型發作”或因維生素 B6 缺乏所引起；前者於出生後極短時間內會產生症狀(全身性或局部性痙攣)，並嚴重的損害孩童的語言能力(尤其是表達方面)，而後者則於出生的第 3 至 6 個月產生症狀。

正常情況下，維生素 B6 (pyridoxal phosphate)作為一個輔酶，可與 glutamic acid decarboxylase 緊密結合，將 glutamic acid 轉換為 gamma-aminobutyric acid (GABA)，而 GABA 被認為是一個抑制型的神經傳導物質。當維生素 B6 缺乏時，前項步驟無法進行，導致 GABA 降低而促成發作的產生。

當產生“維生素 B6 依賴型發作”時，可給予靜脈注射高劑量 Vit B6 100-200 mg，有些文獻顯示效果卓越，痙攣可於 10 分鐘內停止；之後病患需終身服用 Vit B6，因為不併用 Vit B6，單用傳統的抗痙攣藥物無法完全有效控制發作。真正的 Vit B6 治療劑量並不清楚，理想的劑量並非只是終止發作的產生，而是能使孩童有更佳的智能表現；一般建議劑量為每天口服 10-100mg (有的文獻建議 2-200mg)，但某些病例顯示：給予更高的劑量可增進孩童的智能及學校表現。

美國 FDA 並未核准此種用法，但已有許多文獻發表。

(曾碧萊總藥師)

Silymarin 150mg/cap

曾淑鈺總藥師

【藥理作用】

本品是由出產於地中海沿岸之草本植物 *Carduus Marianus* 的種子抽提出含 flavonolignans 如：silibinin, silicristin 及 silidianin，其中最主要的是 silibinin。可直接作用於肝細胞穩定肝細胞膜，重建受損之肝細胞，從治療肝疾進而增強肝功能，使血中 GPT、GOT 恢復正常，本品經西德某大學試驗證明其臨床效果良好，但美國 FDA 並未核准使用。臨床上，可用於治療慢性肝疾、肝硬化、脂肪肝及改進肝功能。

【與現有之 Proheparum 比較如下】

	<i>Silymarin 150mg</i>	Proheparum
主成分	植物種子抽提物	動物肝抽提物，含多種胺基酸
美國 FDA 均未核准使用		
健保給付價	9.11 元/cap	2.3 元/cap
一般劑量	1#Bid-Tid， 維持劑量 1#QD 即可	1# Tid
二者安全性高，可長期使用		
本院使用規定	門診及住院限小兒科、家醫科、體檢科、一般外科、感染科、胃腸科、一般內科 每日以一顆為限。	門診限小兒科、家醫科、體檢科、一般外科、感染科、胃腸科、一般內科（住院不設限）
健保使用規定	肝底護劑規定如下： 1.一般肝炎門診病例，如臨床症狀明顯，可立即使用藥物，應同時做肝功能檢查，如檢查結果正常，應停止用藥。未得結果前，可先開立一週之藥物，且門診以一種口服為原則，使用於高血氨症之肝底護劑應檢附氨之異常報告。 2.肝功能報告有效期為 3 個月。 3.肝硬化、肝炎病例，可依肝功能和影像檢查或病理切片診斷處方之。 台北藥總已進用 <i>Silymarin 35 mg/cap</i> ，一般劑量為 1-2# tid	

本院一般外科完成的臨床試驗結果顯示：*silymarin* 與其他大部分藥品並無交互作用，且對於降低肝功能指數，*silymarin* 比 *proheparum* 有更好的療效。

【前言】

根據國外的報告,腎細胞癌是原發性腎臟惡性腫瘤中最多的一種,約佔 90~95%,好發於 50~70 歲之間,佔成人惡性腫瘤的 1~2%。男女比例約為 1.5:1。吸煙、肥胖者、罹患後天囊胞性疾病合併末期腎病或 Von hippel-Lindau syndrome 者有較高的機會得到腎細胞癌。典型的臨床症狀有血尿、腰痛和可觸摸到的腫塊,全身性的症狀表現包括高血鈣、貧血、高血壓、發燒、肝功能異常、皮質類固醇增加等,大部份患者多因全身性的症狀表現被診斷出腎細胞癌。

【治療】**一. 手術**

對於第一、二期和部份第三期的腎細胞癌主要以根除性腎切除(radical nephrectomy)為主,對於轉移性腎細胞癌,手術能緩解一些症狀如疼痛、復發性泌尿道感染、出血、阻塞。對於只有單一轉移病灶的患者,手術可達 15~50%的長期存活率。

二. 放射性治療

準術前或術後輔助性的放射性治療無法有效延長存活期,頂多能稍延緩局部 renal fossa 腫瘤的再發或生長而已。

三. 化學治療(Chemotherapy)

使用傳統化學藥物,如 vinblastine、CCNU(2-chloroethyl-3-cyclohexyl-1-nitrosourea)、5-Fu 等單一或合併使用對於腎細胞癌的效果不佳。Yogoda 等人分析了 83 個共包含 4093 個病人的臨床研究發現轉移性腎細胞癌對於合併性化學治療的反應率平均祇有 6%。

四. 荷爾蒙治療

由於曾有動物實驗發現雌激素會誘發腎腫瘤的發生,因此陸續有將黃體素、雄性激素或 tamoxifen 用於治療腎細胞癌

的研究,但至目前為止,大部份的結果都認為荷爾蒙療法無效。

五. 免疫療法(immunotherapy)

由於腎細胞癌具有自發性退化(spontaneous regression)的特性,約有 10%轉移性腎細胞癌患者能維持一年以上的穩定期,因此有些學者認為宿主的免疫因子對於腫瘤的控制情形很重要。1985 年 Rosenberg 等人以 LAK(lymphokine activated killer cells)併用 interleukin-2 治療其它標準療法無效的後期癌症患者,有效反應達 33%。雖然許多專家質疑此項研究評估方式並不嚴謹,但也開啓了腎細胞癌免疫療法的先趨。以下是針對轉移性腎細胞癌最常見之免疫療法的文獻回顧:

A..單一藥物治療(monotherapy)**1. α 型干擾素(interferon- α)**

單一使用 α 型干擾素對於後期腎細胞癌整體反應率為 15~20%,另外根據 Cochrane group 分析 10 個研究結果,每次以 α 型干擾素 3 百萬~5 千萬單位,一週 3 次治療後,整體反應率明顯高於使用非免疫療法的對照組(13.9%比 2.2%, Odd Ratio=4.78, 95% CI= 2.24-10.18, P=0.00),而且中數存活期(median survival)也較對照組多 2.6 個月,一年死亡率少了 27%。 α 型干擾素的劑量方式目前未定論,雖然有些研究企圖以高劑量提高治療的反應率,但尚未有大型研究支持此療法,目前較被認可的劑量範圍是每週 3 次,每次 5 百萬~1 千 8 百萬皮下給藥。Flu-like 症候群是注射 α 型干擾素最常見的副作用,發生率 73~100%,患者常伴有發燒、疲倦、食慾不振、肌肉疼痛等症狀,其中有 31%因無法耐受而需減量。肝功能異常也可能發生,尤其指數常隨著 Flu-like 症候群的嚴重度水漲船高。亦有報告指出高劑量長期使用後,發生精神異常或痙攣等神經症狀。

2. Interleukin-2(IL-2)

Interleukin-2 是由淋巴球細胞製造出一種 lymphokine，具免疫調節作用，能刺激 T 細胞、B 細胞、natural killer(NK)細胞與 thymocyte 的增生、活化和分化，它在 1976 年被發現。

1983 年 Taniguchi 等人分離出完整補體 DNA，從此得以基因重組方式製造。IL-2 在體內是配糖基化(glycosylation)的蛋白質，目前兩種產品 - aldesleukin 和 teceleukin 均無配糖基，分子結構與人體 IL-2 略有不同，但生物活性相同。1992 年 IL-2 被美國藥物和食品管理局(FDA)核可的適應症為：治療轉移性腎細胞癌和惡性黑色素瘤，但患者的 ECOG(eastern cooperative oncology group)≥2 而且轉移部位超過一個器官以上，同時從初次診斷發現初期腫瘤至病人開始使用 IL-2 的日期間隔超過 24 個月者則不適用。

IL-2 對腎細胞癌的治療反應率為 15~17%。為試圖提高治療率，Yang 等人比較使用高劑量 IL-2 (720,000IU/kg，每 8 小時一次，共 15 個劑量，然後停藥 7~10 天，之後再重覆一個周期)和較低劑量 IL-2(72,000IU/kg，8 小時一次，共 15 個劑量，之後再重覆一個周期)每兩個月為一個療程，結果發現使用高劑量和較低劑量的整體反應率分別為 19%和 10%，中數反應期 (median duration of response)分別為 48 個月和 20 個月，而使用高劑量的患者產生第 3、4 級毒性 (如：低血壓、心律不整、無定向感、血小板低下)的機率較高。Cochrane 實證分析 4 個包含 432 人的臨床研究，比較使用高劑量和較低劑量的整體反應率分別為 19%和 11.9(Odd ratio=1.6, CI= 0.94~2.74, p=0.09)，副作用發生率分別為 43%和 4%(p<0.0001)，由以上結果顯示高劑量 IL-2 似乎能提高腎細胞癌的治療率，但也明顯增加副作用的嚴重度和發生的機會。目前 FDA 的建議劑量：18 MU/m²/24hrs 持續點滴注射五天，之後停藥 2~6 天，再給持續點滴注射五天，然後停藥 3 週，如此算一個引導療程，以後可每隔四週以持續點滴注射五天的方式，給予最多 4 次的療程，這算是較折衷的劑量方式。

IL-2 的毒性和處理方式：

IL-2 療法最大的困擾在其毒性，與治療相關的死亡率為 1~1.5%，一般和給藥劑量、輸注速度、治療期長短有關。

發燒、寒顫、肌肉痛、頭痛等 flu-like syndrome 是最常見的症狀，約在藥物使用後 4 小時內發生，可予以 acetaminophen 或 NSAIDs 來緩解，輕至中度寒顫可使用抗組織胺，但某些較嚴重者可能需 meperidine 或 morphine 才能緩解。capillary leak syndrome 是造成治療中斷的主因，多半在使用高劑量的 IL-2 靜脈輸注後的幾小時內發生低血壓(約 70%)、心跳過速等現象，可鼓勵患者多喝含電解質的液體或予以生理食鹽水 1~1.5 公升以維持有效體液，必要時，予以升壓劑治療，尤其當引起腎血流灌注不足時，dopamine 是首選藥物。需注意的是，由於 capillary leak syndrome 也會造成周邊水腫、腹水、肋膜積水等現象，因此在補充體液的同時也要避免體液滯留過度，必要時可在 IL-2 治療後血壓穩定時給予利尿劑治療。其它常見的毒性還包括泛血球低下症 (pancytopenia)(約 16-37%)，噁心、嘔吐、胃炎、皮膚瘙癢，肝功能異常，電解質異常、精神異常等現象，治療期間可予以支持性治療，停藥後這些症狀大多會自行緩解。

B. 藥物併用治療

為了提高治療率並減少因使用高劑量單一藥物治療引起的毒性，許多研究嘗試以較低劑量的藥物作合併治療。

1. IL-2 + α型干擾素

一項包含 425 人的實驗，

第一組單獨使用 IL-2 靜脈輸注每天

18MU/m²，連續 2~5 天後停藥 2~6 天為一周期的治療，

第二組單獨使用 α型干擾素，一星期三次，每次 18MU，

第三組以 IL-2 再加上 α型干擾素一星期 3 次，每次 6MU 皮下注射，10 個星期後評估三組的反應率分別為 6.5%，7.5%和 18.6%(p<0.01)，

中數存活期為 12 個月、13 個月和 17 個月 ($p=0.55$)，而副作用的發生率和嚴重度以合併治療為最，顯示 IL-2 合併使用 α 型干擾素的反應率雖然比單獨使用 IL-2 或 α 型干擾素高，但對於整體存活率並無好處，反而增加副作用發生的機會。然 Cochrane 等人幾個比較 IL-2 或 α 型干擾素和兩者合併治療的研究，顯示合併治療效果優於單獨使用 α 型干擾素但並不優於單獨使用 IL-2。

2. IL-2 + α 型干擾素+化學治療藥

陸續也有將三種藥物(IL-2 + α 型干擾素+化學治療藥，如：5-Fu，vinblastin)合併使用的研究，有些報告顯示反應率和存活率明顯提升。(廠商)

【結論】

目前以 IL-2 和 α 型干擾素為主流的免疫療法似乎為原本對藥物治療無效的轉移性腎細胞癌帶來希望，雖然治療效果和理想仍有一些距離，許多研究藉著修正劑量表或嘗試合併各種藥物使用以企圖增加治療效果或降低副作用，而有些結果的確令人振奮，祇是目前劑量配套方式種類太多，使得不同研究結果往往有很大的差異，因此，如何建立一個最佳的免疫治療法應是未來相關學者努力的方向。

90年1-12月本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性

高雄榮民總醫院 微生物科、感管會及感染科製

下表是就臨床微生物科90年1至12月臨床檢體培養出細菌對各種抗微生物製劑感受性的統計表。

表中被分離菌之總數是培養出之致病菌、移生菌及污染菌之總和。就易引起院內感染菌種而言，常有重覆送檢體的現象，故就其被培養出來頻次，常有被大量灌水之疑慮，這類細菌如 *E.cloacae* *S.marcescens*, *P.aeruginosa*, ORSA, *A.baumannii* 及 *Enterococci* 等。實際上，其造成院內感染的實際數目遠低於此數目。但就整體而言，其感受性則與表類似。

針對此類常見院內感染革蘭氏陰性桿菌，各種抗微生物劑之感受性，由高至低依次排列如下：*imipenem* > *cefepime* > *ciprofloxacin* = *amikacin* = *ceftazidime* > *ticarcillin/clavulanate* > *piperacillin* > *ceftriaxone*；但其感受性會因不同種細菌而結果略有變異。而 ORSA 除 *vancomycin*、*rifampicin* 及 *chloramphenicol* 外，幾乎都具抗藥性。*Enterococci* 中 VRE 在本院仍屬罕見。故其治療選擇仍為 *penicillins* 併用 *gentamicin* 或 *sreptomycin*。

針對89年及90年抗生素感受性比較，*cefepime*、*ceftazidime* 及 *ciprofloxacin* 對革蘭氏陰性桿菌有明顯進步。其中以 *ceftazidime* 對腸內菌屬如 *E.coli*、*E.cloacae*、*S.marcescens*，及 *Citrobacter spp* 進步最為明顯。*Gentamicin* 及 *amikacin* 對 *K.pneumoniae* 明顯改善。對其他革蘭氏陰性桿菌持平或略改善。但常用的 *cefazolin* 則對 *E.coli* 有明顯退步。對革蘭氏陽性球菌言，*Rifampicin*、*erythromycin* 及 *clindamycin* 都有明顯進步。但 ORSA 對 *S.aureus* 總培養率卻大幅增加，其原因值得探討。

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，每期摘要據有臨床啓發性之文章，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: Misoprostol 用於預防產後出血

英文標題: Misoprostol in the Prevention of Postpartum Hemorrhage

原文出處: *Ann Pharmacother* 2001;35: 1648-52

摘要內容:

Misoprostol 為一口服前列腺素 E1 的衍生物，此藥可抑制胃酸分泌、增加碳酸氫鈉分泌及促使黏液的產生，因而具保護黏膜作用；美國食物藥物管理局核准的適應症為：預防及治療高危險群病患因使用 NSAIDs 所導致的胃潰瘍。除此之外，misoprostol 因可用於適應症之外的婦產科而備受注意；主因此藥為一子宮強壯劑，經由口服、陰道或肛門投予，可增加子宮收縮的頻率及幅度，故被嘗試用於預防及治療產後出血。造成產後出血的原因有：子宮遲緩(占 90%以上)、外陰部撕裂傷、血腫瘤、子宮內翻或破裂及凝血病變等，可發生於產後 24 小時內(早期)或產後 24 小時至 6 周內(晚期)，可導致母體死亡率最高達 28%。於產程第三期常規使用催產劑，可使產後出血的危險性降低 2 倍；傳統上是產後立即注射 oxytocin 或合併使用 ergometrine。

由於 oxytocin 及 ergometrine 均需考量針劑的安定性(冷儲、避光)及投予方式，尤其在一些產後出血危險性高的發展中國家，因此才會考量有無新的方式來預防產後出血，而其中一種選擇是 misoprostol。本篇收集 Medline 自 1996 年至 2001 年 1 月，及其他文獻資料，以評估 misoprostol 是否可用於預防產後出血。結果顯示：比起 placebo，misoprostol 可降低產後出血的平均流血量；但沒有研究證實此藥可明顯的降低產後出血的機率。至於此藥與傳統的子宮強壯劑(如: oxytocin 或 syntometrine)效果的比較則呈現爭議性。因此本篇建議當無法適當儲存及投予 oxytocin 時，misoprostol 是一個可以接受的預防措施。

文後附加一篇 WHO 大型研究顯示: iv 或 im 10iu oxytocin 在預防產後出血的效果明顯優於口服 600 mcg misoprostol，且後者較易引起藥物副作用(顫抖及體溫異常上升)。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: 使用低劑量 methotrexate 治療類風濕性關節炎導致的嚴重全部血球減少

英文標題: Severe Pancytopenia Associated with Low-Dose Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis

原文出處: *The Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35: 1575-7

摘要內容:

本篇敘述二位使用低劑量(分別為每週 7.5mg 及 10mg) methotrexate(MTX)治療類風濕性關

節炎(RA)的患者，發生嚴重的全部血球減少，兩者均有腎功能障礙，前者因併發敗血症導致多重器官衰竭而死亡，後者則經積極治療後完全痊癒。

由於低劑量 MTX 有效且耐受性佳，已廣泛早期用於 RA；其最常見的副作用為胃腸道併發症，其次為：口炎、肝毒性、皮疹、脫髮、肺毒性及血液毒性。其中血液毒性包括：白血球減少、血小板減少、巨細胞型貧血及全部血球減少。全部血球減少是 RA 患者使用低劑量 MTX 極少見的副作用，發生率約 1.4-1.5%，可發生於使用低劑量 MTX 治療的任何時期，但確實引起的機轉並不清楚。MTX 主經由腎臟排除，故當腎絲球過濾速率降低、腎功能障礙、MTX 及其代謝物由血清白蛋白處被取代出來及使用抑制 folate 代謝的藥物時均可能引起 MTX 毒性；而導致全部血球減少的主要危險因子是腎功能障礙，其他的危險因子有：年老、感染、葉酸缺乏、低白蛋白血症及併用拮抗 folate 的藥物(如：trimethoprim/sulfamethoxazole)，但要強調的是，即使無顯著的危險因子存在，MTX 的毒性仍可能發生。

某些學者建議補充葉酸以預防 MTX 毒性的產生，但其角色仍需確定。當產生全部血球減少時，應立即停用 MTX。有些學者建議給予 IV leucovorin 解救；另外，使用 G-CSF 及 methylprednisolone 的益處亦有被報導過。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: 文獻評估: Valproic acid 相關的胰臟炎

英文標題: Pancreatitis Associated with Valproic Acid: A Review of the Literature

原文出處: Pharmacotherapy 2001; 21 (12): 1549-1560

摘要內容:

Valproic acid 用作抗癲癇藥物已超過 20 年，除可用於各種型式的癲癇發作外，此藥已成為治療急性躁症及預防雙極性疾病的首選藥物，另亦被廣泛用於預防偏頭痛及處理因器質性腦病變引起的攻擊性行為。Valproic acid 常見的副作用為：噁心、嘔吐、顫抖及體重增加，但亦有些少見而危險的副作用：肝毒性、血小板減少症及致畸形胎。Valproic acid 引起胰臟炎的產生首見於 1979 年的病例報告，本篇收集自 1964 年 1 月至 2001 年 4 月的相關文獻作評估。

Valproic acid 引起胰臟炎的機轉並不清楚，推論為：valproic acid 造成體內游離基清除劑 (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) 的流失，導致過多的 O_2^- 、 H_2O_2 及 OH^- 產生，致使上皮細胞通透性改變、脂質過氧化，最後造成組織的壞死。另外依據收集的病例分析：1. valproic acid 引起的胰臟炎最常見的症狀為腹痛 (95%)及噁心(80%)；其他有腹脹及輕微發燒；少見低血壓、黃膽及神智改變。2. 藥物的劑量或濃度與胰臟炎的產生無關。由於胰臟炎是 valproic acid 極少見的副作用，因此服用 valproic acid 的病患並不需要常規追蹤胰臟酵素，但對於報怨有噁心、嘔吐、腹痛及/或食慾不振的患者應考慮監測。

(曾碧萊總藥師)