

藥訊

發行人: 曾碧萊

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 96年 10月



本期內容

1 藥物安全藥品異動訊息

1.1 使用治療勃起功能障礙之藥品，小心副作用

1.2 衛生署說明藥品bisphosphonate類藥品之安全性

2 重要公文公佈欄

2.1 嚴重藥物不良反應通報辦法

3 藥物相關專題介紹

3.1 Premelle lite

4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 Anthracycline類化療藥品外漏後引起傷害之處理。

4.2 補充魚油造成低密度脂蛋白膽固醇的升高。

4.3 Gabapentin 導致嚴重的肌肉病變。

1. 藥物安全藥品異動訊息

1.1 使用治療勃起功能障礙之藥品，小心副作用

衛生署核准用於治療勃起功能障礙之藥品包括：威而鋼（學名：sildenafil，英文品名：Viagra）、犀利士（學名：tadalafil，英文品名：Cialis）及樂威壯（學名：vardenafil，英文品名：Levitra）三種，均須醫師處方使用。該類藥品禁止用於心血管疾病患者，包括心衰竭、不穩定型心絞痛等病患，另肝功能不全患者，使用前亦必須謹慎評估其風險。最近美國曾有病患疑似因使用該些藥品而引起耳鳴、聽力減弱或聽力喪失，雖然其與該些藥品之因果關係尚難確認，美國FDA仍提醒醫師及病患注意耳鳴或聽力喪失之不良反應。

本部因應措施：於該藥品基本檔案加註警語，提醒病患使用該藥時應注意可能產生之副作用。

1.2 衛生署說明藥品bisphosphonate類藥品之安全性

新英格蘭醫學期刊（The New England Journal of Medicine）最近發表一篇論文，提出病患接受bisphosphonate類藥品治療比接受安慰劑的病患，有較高嚴重型心房顫動（atrial fibrillation）發生率（在Reclast組為治療組：安慰劑組＝1.3%：0.5%；在Forsmax組為治療組：安慰劑組＝1.5%：1.0%），該研究中心定義的「嚴重型心房顫動」係危及生命或需要住院之心房顫動。基於此，美國FDA進一步就已上市bisphosphonate類藥品之不良反應通報資料進行初步分析，其結果並未顯示病患接受bisphosphonate類藥品治療有增加嚴重型心房顫動的危險。經查衛生署建置之全國藥物不良反應資料庫，尚無疑似因使用bisphosphonate類藥品導致心房顫動之不良反應報告。

2. 重要事項公佈:

為使院內醫療同仁對藥物引起之不良反應通報辦法有所認識，茲將“嚴重藥物不良反應通報辦法”全文摘錄於下供參考。提醒各位醫療同仁，若懷疑您的患者有因藥物引起不良反應時，請務必依規定通報，**以免因逾期而遭罰款**。

- 名稱：**嚴重藥物不良反應通報辦法** (民國93年08月31日發布)
- 第 1 條** 本辦法依藥事法 (以下簡稱本法) 第四十五條之一規定訂定之。
- 第 2 條** 本辦法所稱之藥物係指本法第四條所稱之藥物。
- 第 3 條** 因藥物所引起之嚴重藥物不良反應發生時，醫療機構、藥局、藥商應依本辦法填具通報書，連同相關資料，向中央衛生主管機關或其委託機構通報。
- 第 4 條** 本辦法所稱之嚴重藥物不良反應，係指因使用藥物致生下列各款情形之一者：
一、**死亡**。
二、**危及生命**。
三、造成永久性殘疾。
四、胎嬰兒先天性畸形。
五、導致病人住院或延長病人住院時間。
六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。
- 第 5 條** 醫療機構及藥局應於得知前條第一款及第二款之嚴重藥物不良反應之日起**七日內**，依第三條規定辦理通報，並副知持有藥物許可證之藥商。
前項通報資料如未檢齊，應於**十五日內**補齊。
第一項通報資料如需持有藥物許可證之藥商提供產品相關資料，藥商不得拒絕。
- 第 6 條** 持有藥物許可證之藥商於得知嚴重藥物不良反應之日起十五日內，依第三條規定辦理通報。
- 第 7 條** 醫療機構、藥局及藥商依本辦法辦理通報，得以**郵寄、傳真或網路**等方式為之。
前項通報方式，於緊急時，得先行以口頭方式通報，並應於期限內完成書面通報。
- 第 8 條** 中央衛生主管機關或其委託機構，於必要時，得向醫療機構、藥局及藥商請求提供嚴重藥物不良反應病人之就醫紀錄、給藥紀錄或產品資料，醫療機構、藥局及藥商不得拒絕。
- 第 9 條** 本辦法自發布日施行。

3. 藥物相關專題介紹

3.1 新藥介紹

Premelle lite

曾淑鈺 科主任

【藥理作用】

Premelle lite是由conjugated estrogen 0.3mg 與 Medroxyprogesterone acetate 1.5mg所組成，Conjugated estrogen 為含有10種以上天然成分的結合型雌激素，可促進及維持女性生殖系統及第二性徵的功能。

Medroxyprogesterone acetate為一合成的progestogen (黃體素)，與estrogen 併用的目的在藉由其antiestrogenic作用，防止子宮內膜的增生，使內膜脫落。對具有子宮的停經後婦女，有降低產生子宮內膜增生及癌變的危險性。本品適合病人以最低劑量做為起始治療，評估後再慢慢增加劑量。對於女性因促性腺激素分泌不足引起之性腺機能不足，需給予荷爾蒙補充，尤其是有骨質疏鬆或罹患心血管疾病危險的病人。

雌激素及黃體素量維持劑量如下：

雌激素(Estrogens)	Daily dose	黃體素(Progesterones)	Daily dose
Estradiol (oral, micronized)	1-2mg	Medroxyprogesterone acetate	5-10mg
Estradiol (transdermal)	0.05mg	Medrogestone	5mg
Estradiol valerate	2mg	Dydrogesterone	10-20mg
Conjugated estrogens	0.625mg	Cyproterone acetate	1mg
		Progesterone (micronized)	200-300mg
		Desogestrel	0.15mg
		Norethisterone acetate	0.5-1mg
		DI-Norgestrel	0.15mg
		Levonorgestrel	0.075mg

Estradiol在體內含量最高，活性最大。在體內氧化成活性剩1/3的 estrone，再氧化成活性最弱的 estriol。本院有Estradiol 1mg與 premarin 0.3mg 相當。

二、與本院現有之雌激素+黃體素合劑之比較:

藥品	Climen	Premelle lite	Activelle	Premelle 5	Progyluton
成份	11錠: Estradiol valerate 2mg (白色) 10錠: Estradiol valerate 2mg +Cyproterone acetate 1mg (粉紅色)	每錠含: Conjugated estrogen 0.3mg + Medroxyprogesterone acetate 1.5mg	每錠含: Estradiol 1 mg + Norethisterone acetate 0.5 mg 盤狀	每錠含: Conjugated estrogen 0.625mg + Medroxyprogesterone acetate 5mg	11錠: Estradiol valerate 2mg(白色) 10錠: Estradiol valerate 2mg + Norgestrel 0.5mg (粉紅色)
使用劑量	1# qd , 服用21d後停用7d	1# qd	1# qd	1# qd	1# qd , 服用21d後停用7d
	週期性療法：建議用於亂經期或剛停經婦女；會有規律的月經	連續性療法	連續性療法	連續性療法	週期性療法：建議用於亂經期或剛停經婦女；會有規律的月經
適應症	荷爾蒙療法用於更年期症狀，卵巢切除後荷爾蒙缺乏症狀，預防停經後之骨質疏鬆症	雌激素缺乏引起之血管舒縮症狀，預防及治療因雌激素缺乏引起之骨質疏鬆症，萎縮性陰道炎及尿道炎	停經超過一年以上之雌激素缺乏症(包括預防骨質疏鬆)	雌激素缺乏引起之血管舒縮症狀，預防及治療因雌激素缺乏引起之骨質疏鬆症，萎縮性陰道炎及尿道炎	停經前、後症狀，原發性及繼發性閉經，月經週期不規則，卵巢切除後的荷爾蒙不足症狀。可用於年紀輕女性調經用。
副作用	乳房腫脹感，經間出血，胃部不適，噁心及體重和性慾的改變，頭痛，水腫和情緒低潮	陰道出血，乳房疼痛、腫大，噁心、脹氣，頭痛，禿頭、皮疹、多毛、搔癢，水腫等	短暫的月經及點狀出血，乳房觸痛，短暫的皮膚反應、偏頭痛等。副作用較少有乳房疼痛、陰道出血，且低劑量的黃體素無蓄積作用顧慮。	陰道出血，乳房疼痛、腫大，噁心、脹氣，頭痛，禿頭、皮疹、多毛、搔癢，水腫等。本品因含較高劑量的MPA，比2.5 mg MPA沒有出血或點血情形較少。	乳房緊腫感，胃部不適，噁心，頭痛，體重和性慾的改變，非預期的出血。
包裝	21錠/ 日曆式錠劑包裝	28錠 / box	28錠 / 轉盤	28錠 / box	21錠 / 日曆式錠劑包裝
健保價	151.2元	自費：856.7元	162.4元	235.2元	87.36元
本院規定	不限科	限婦產科	限婦產科	限婦產科	限婦產科
	若忘記服藥，應在12-24小時內補服。漏服可能增加突破性出血。	--	若忘記服藥，應將該藥丟棄。漏服可能增加突破性出血。	依本院33次藥委會記錄，已刪除本品項。	若忘記服藥，應在12-24小時內補服。漏服可能增加突破性出血。

有下列情況之婦女較適用非口服劑型(如 gel,cream)：1.有胃腸不適的症狀 2.抽煙者（會增加肝臟代謝速率）3.有高三酸甘油脂血症之家族史 4.血栓之高危險群（如體型肥胖、大多坐著工作者、臥床）5.有偏頭痛或乳房腫脹症狀者。

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： Anthracycline類化療藥品外漏後引起傷害之處理。

英文標題： .Management of anthracycline extravasation injuries.

原文出處： The Annals of Pharmacotherapy, 2007; 41 :pp.1238-1242.

摘要內容:

早有文獻報導Dexrazoxane可減輕化療藥anthracycline所造成的心肌病變,目前可供臨床使用的anthracycline多達五種,發生率如下: doxorubicin > daunorubicin > epirubicin > idarubicin > eosrubicin, 新產品雖已改良力求降低心臟毒性,但當累積劑量達到500mg/m²時,平均仍有10%病患發生心臟毒性。當anthracycline使用於70歲以上老年病患,高血壓,糖尿病,或胸腔曾接受放射治療者,或化療前已有心臟功能障礙患者,更易發生心肌病變。因anthracycline於心肌細胞內與鐵結合成複合物後,可生成自由基,造成心肌細胞損傷。Dexrazoxane則可吸附複合物其中鐵質部份,避免生成自由基,已有臨床試驗發現乳癌病患化療後,使用Dexrazoxane能使心臟毒性發生率自23%降至7.3%。本文敘述靜脈施打anthracycline造成外漏時,可能引起輕則紅腫疼痛,重則皮膚組織壞死。雖然已有很多處理方法,包括局部冷敷、抬高患部、使用corticosteroid、NaHCO₃、hyaluronidase、hyperbaric oxygen、heparin fraction、 α -tocopherol、N-acetylcysteine、G-CSF、dimethyl sulfoxide等都可能效果有限,甚至無效。已有動物實驗證實Dexrazoxane對anthracycline外漏後引起的傷害有效。最近有兩個臨床試驗,外漏的6小時內,投與靜脈Dexrazoxane 1000mg/m², 24小時內,投與靜脈Dexrazoxane 1000mg/m², 48小時內,投與靜脈Dexrazoxane 500mg/m², 54位病患中,有98.2%因此而避免因壞死所需的外科手術。(曾淑鈺科主任)

中文標題：補充魚油造成低密度脂蛋白膽固醇的升高。

英文標題：Elevation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration with Over-the-Counter Fish Oil Supplementation.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy, 2007; 41: pp.1296-1300.

摘要內容:

本文描述一位63歲白人女性，為了降低三酸甘油酯，每天服用9克的魚油，含2.7克的eicosapentaenoic acid (EPA)及docosahexaenoic acid (DHA)。原先的空腹三酸甘油酯為278 mg/dL，低密度脂蛋白膽固醇為106 mg /dL，服用魚油6週後，空腹三酸甘油酯降低了132 mg/dL (47.5%)，而低密度脂蛋白膽固醇卻增加了80 mg/dL(75%)。於是停用魚油，6週後，三酸甘油酯又回升到334mg /dL，而低密度脂蛋白膽固醇降為143mg/dL。

魚油是深海魚類脂肪的萃取物，屬於油脂類，主要成分是EPA和DHA的omega-3多元不飽和脂肪酸，EPA和DHA被認為可以在肝臟抑制三酸甘油酯的合成，但可能降低低密度脂蛋白膽固醇受體的調節作用，反而使低密度脂蛋白膽固醇的形成增加。雖然仿間指出，適當攝取魚油，能夠降低血中低密度膽固醇，降低血液黏稠度，維持血液流動，減少不正常的血液凝集，降低心肌梗塞及血管栓塞的死亡率。但攝取量的多寡及臨床試驗，仍需進一步證實。也許每個人對魚油有不同的感受性，因此定期的監測低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯是必需的。本病例的Naranjo可能性分類為非常可能的。（曾淑鈺科主任）

中文標題：Gabapentin 導致嚴重的肌肉病變。

英文標題：Gabapentin-induced severe myopathy.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy, 2007; 41: pp.1301-1305.

摘要內容:

Gabapentin (Neurontin®)在藥理分類上屬於抗痙攣藥物。其化學結構式與抑制性神經傳導物質GABA (gamma-aminobutyric acid)類似，但研究發現其不會與GABA受器結合，也不會代謝成GABA的促進劑或GABA，更不會抑制GABA的再吸收或分解。目前已知作用機轉可能與增加GABA合成與釋放、降低glutamate合成及輸送活性 (transport activity)、對sodium channel無直接作用、增加血中serotonin的濃度及減少神經傳導物的釋放(包括serotonin、dopamine及norepinephrine)等有關。副作用以中樞神經方面最為常見 (>10%)，如：嗜睡、暈眩、倦怠、運動失調等，發生率介於1-10%的有：顫抖、噁心、打嗝、口乾、水腫、緊張、肌痛、搔癢、流鼻水、性無能、眼球震顫、口齒不清、視力模糊、白血球減少、食慾及體重增加等。

本文描述一位85歲患有糖尿病之白人女性，因下肢嚴重疼痛無法走路，危害到她每日的活動而住院。住院後，血中 creatine kinase 及myoglobin 均在正常範圍，醫師診斷為糖尿病性神經病變疼痛，並給予 gabapentin 150mg TID，同日，病人又發生精神躁動及胃痛，於是再給予 haloperidol 10mg 及lansoprazole 30mg。數小時後，病人發生嚴重肌肉疼痛、併發展為肌病變及急性腎衰竭，CK:459U/L，myoglobin:11437ng/mL，creatinine:4.59mg/dL，接下兩天，儘管停用haloperidol 及lansoprazole，病情仍惡化，CK:3095U/L，myoglobin:17000ng/mL，creatinine: 4.77mg/dL。沒有外傷及水腫症狀之下，停用gabapentin後，症狀迅速改善，10天後，病人完全恢復。討論：Gabapentin 導致嚴重的肌肉病變是不被預期且很少見的，由於停用haloperidol 及lansoprazole，病情仍惡化，而停用gabapentin後，症狀迅速改善，因而強烈懷疑gabapentin是致病的因子。根據Naranjo可能性指標，本病例為非常可能的，雖然致病的機轉仍不明。(曾淑鈺科主任)