

中華民國 80 年 10 月創刊

中華民國 94 年 7 月

本期要目：

- ★ 每期專欄---罕見疾病及藥物介紹(二)
- ★ 新進藥物介紹—Levetiracetam 500mg
- ★ 93 年 1-12 月本院微生物實驗室分離菌之抗生素感受性
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

藥物諮詢信箱

Irinotecan(Campto) 100mg/5ml 造成腹瀉的
機率有多少？機轉為何？如何預防或治療？

答：Irinotecan(Campto) 造成腹瀉是很常見且與劑量有關的，發生在早期的機率有 60-90%，嚴重至 3 級或 4 級的有 20-40%。可能在輸注時或輸注後立刻發生，可能持續 5-7 天。機轉是由於 cholinergic effect 引起的，可事先給予 anticholinergic drug 如 atropine 0.25-1mg IV or SC，或 buscopan 20mg IM。發生在晚期的腹瀉為輸注後 24 小時發生，可能是嚴重且致死的，將造成嚴重的脫水，必須靜脈補充體液，及給予 loperamide 4mg Q4H，若仍無效，可改用 octreotide 500mcg SC Q8H 連用 2-4 天，有 92% 獲得改善。

(曾淑鈺總藥師)

Gefitinib(Iressa) 250mg 錠劑，若用於需管灌飲食的病人，可否磨粉？

答：

Gefitinib(Iressa) 是一用於治療非小細胞肺癌的口服藥品，每天一次，每次一粒。食物並不影響吸收。

Gefitinib(Iressa) 250mg 錠劑並不適合磨粉，對於無法吞嚥的病人或需管灌飲食的病人，可將錠劑放入約半杯的冷開水中，攪拌約 10 分鐘，直到崩解分散均勻後，立刻服用，再以半杯的冷開水沖洗杯子後喝下。（曾淑鈺總藥師）

新藥介紹

Levetiracetam Film-coated Tablets 500mg

曾淑鈺總藥師

一、藥理作用

本藥主成分 levetiracetam 屬於 pyrrolidone 衍生物(α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide 的 S 鏡像異構物)，化學結構與 piracetam 很類似。它具有抗癲癇、抗焦慮、促進認知等作用。但只有 S 鏡像異構物有抗癲癇的作用。與其他現存的抗癲癇製劑在化學結構上無關聯。作用機轉並不明確。

1999 年美國 FDA 核准用於成人於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療。

二、劑量

成人初始劑量為每日 1000 公絲(每日兩次，每次 500 公絲)。此劑量可始於治療的第一天。視病人的臨床反應及耐受性，每日劑量可增加到最高每日 3000 公絲(分兩次，每次 1500 公絲)。當欲改變劑量時，應以每二至四星期增量或減量 1000 公絲(當日分兩次，每次增/減 500 公絲)為一階段進行。

三、藥物動力學

Levetiracetam 為一具有高溶解度及穿透性的化合物。其具線性藥物動力學特性，其藥物動力學在正常人及癲癇病人的資料是相似的。

因其具有完全吸收和線性的特質，血漿濃度可由口服劑量預測得知(以 mg/kg/每公斤體重表示)，所以不需監測 levetiracetam 的血漿濃度。

- 吸收

Levetiracetam 口服後可被快速吸收，口服絕對生體可用率幾乎為 100%。

口服 1.3 小時後可達血中最高濃度(C_{max})。每日劑量服用兩天後(每日服用兩次)可達體內濃度穩定狀態。單次劑量 1000 mg 及每日給予兩次 1000 mg，體內 C_{max} 各為 31 及 43 ug/ml。

本藥的吸收不受劑量影響(dose-independent)，且不受食物影響。

- 分佈

Levetiracetam 或是它的主要代謝產物與血漿蛋白的結合率均很低 (<10%)。Levetiracetam 的體內分佈體積約為 0.5 至 0.7 l/kg，接近總體液之值。

- 代謝

Levetiracetam 不會廣泛的於人體內代謝。主要的代謝途徑(24%的劑量)乃經由乙醯胺類的水解酵素。其主要代謝產物(ucb L057)不經由肝臟 cytochrome P₄₅₀ 酵素代謝形成。乙醯胺類的水解可由大部分的組織(包括血液細胞)中測得。代謝產物 ucb L057 並不具藥理活性。Levetiracetam 或其主要代謝產物在體內並不會轉換為鏡像異構物。

- 排泄

成人血漿半衰期為 7±1 小時，並不會隨劑量、投與途徑或重複服用而變化。平均體內肅清力(mean total body clearance)為 0.96 ml/min/kg。

Levetiracetam 主要經由尿液排泄，平均 95%的劑量會由此排出(約 93%的劑量在 48 小時內被排泄出)。只有 0.3%的劑量經由糞便排泄。

尿液蓄積排泄量(最初 48 小時)：unchanged levetiracetam 為 66%的劑量，主要代謝產物為 24%。

- 老年病患

老年病患的血漿半衰期約增加 40% (10 至 11 小時)。乃因此族群之腎臟功能減低之故。

- 腎功能障礙患者

Levetiracetam 和其主要代謝物在體內的肅清力與肌氨酸酐有關，因此建議中度及嚴重腎臟功能障礙的患者依據肌氨酸酐之數值調整 Keppra 的每日維持劑量。

腎疾末期的無尿患者，其半衰期各約為 25 小時(未洗腎時)及 3.1 小時(洗腎中)。在一般四小時的洗腎期間，levetiracetam 的排除量約為 51%。

- 尚未發現與其他藥物有交互作用

Levetiracetam 不影響體內 cytochrome P450，不會影響本院現有其他抗癲癇藥物(例如 phenytoin、carbamazepine、valproic acid、phenobarbital、lamotrigine、gabapentin、vigabatrin、topiramate) 在體內的血清濃度。同時這些抗癲癇藥物亦不會影響 Keppra® 在體內的藥物動力學。

四、健保給付價及給付規定：

健保給付價：40.4 元/500mg

給付規定：限用於成人於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療(add on therapy)。

93 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 感管室及感染科製

下表就本院 93 年微生物實驗室臨床檢體，培養出細菌對各種抗生素之感受性試驗作一概況性分析，表中被分離之菌株無法區分社區性、院內、移生及污染菌，所以在解讀此表時應有所保留，只供臨床參考。就革蘭氏陰性菌而言，對 E.coli, K.pneumoniae, Proteus sp，特別是社區性菌株，aminoglycoside 及 cefazolin 仍為首選抗生素。但對 Pseudomonas aeruginosa，包括院內菌株，aminoglycoside (除 gentamicin)，ceftazidime，piperacillin 及 fluoroquinolone 仍維持超過 80%之感受性。但對 ceferpine (第四代 cephalosporin) 之感受性只有 74%左右。對院內菌種，aminoglycoside、第二、三代 cephalosporins、fluoroquinolone、imipenem 仍為首選抗生素。對 Acinetobacter baumannii 只剩下對 imipenem 有感受性，但亦只有 76.5%之感受性。對 H.influenzae 只剩下第二、三代 cephalosporins、 β -lactam/ β -lactam inhibitors 有感受性，就革蘭氏陽性菌而言，Penicillin-resistant S.pneumoniae (PRSP) 佔 75%，ORSA 達 62.5%。可幸的是皆對 vancomycin 有感受性，但對 fluoroquinolone 只有 30%之感受性。本院已出現 VRE(vancomycin resistant enterococcus)，但對 gentamicin high-level resistant 已達 56 %左右。

93年1-12月本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性

藥名	縮寫	S. aureus																			
		K. pneumoniae	E. coli	E. cloacae	S. aerogenes	Citrobacter sp.	P. mirabilis	P. vulgaris	P. aeruginosa	S. altonae	Vibrio sp.	A. baumannii	G. NFB	G. NBD	S. viridans	S. pneumoniae	H. influenzae	S. pyogenes	RSA		
Total	3379	1797	368	121	244	333	699.0	59	1916	53	276	3.0	157.0	1110	423	373	272	274	1623.0	972	
Amikacin	AN	97.8	90.7	92.1	93.4	78.3	84.7	86.1	96.6	93.1	92.5		98.7	19.6	21.5						
Ampicillin	AM	23.4	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	32.0	0.0			54.7	0.0	11.7							
Ampicillin/Sulbactam	SAM	51.1	70.6	0.8	0.8	0.8	54.4	62.9	58.6					93.0							
Amoxicillin/Clavulanate	AMC	62.7	75.5	0.0	0.8	0.0	48.9	72.7	52.5					93.6		96.5					
Aztreonam	ATM	85.4	83.9	70.1	69.4	68.4	74.5	90.3	86.4	71.6	39.6		96.2	1.4	10.4						
Cefazolin	CZ	74.2	79.1	0.0	0.8	0.0	44.0	78.2	0.0					60.5							
Cefepime	FEP	86.3	84.5	79.3	88.4	73.4	82.5	86.4	98.3	73.9	83.0		100.0	15.0	22.2						
Cefotaxime	TAX	83.2	84.1	65.5	68.6	62.3	71.2	88.3	100.0	4.2	41.5		99.4	3.9	17.5						
Ceftazidime	CAZ	82.2	83.2	72.8	76.0	91.4	76.9	98.6	100.0	87.8	92.5		100.0	16.8	37.1						
Ceftriaxone	CRO																			99.2	
Cefuroxime	CXM																			94.1	
Chloramphenicol	C	85.6	73.7	65.8	79.3	15.2	71.8	30.6	67.8	1.2	28.9		99.4	0.9	52.1	53.8	70.3	97.5	32.4	55.6	
Ciprofloxacin	CP	77.2	84.4	87.2	87.6	69.3	89.8	62.9	88.1	83.6	86.8	90.2	100.0	100.0	16.1	34.8			29.2	98.0	
Clindamycin	CC																		73.3	79.7	74.1
Erythromycin	E																		8.1	65.7	3.4
Gentamicin 500	GM	84.8	79.5	67.9	83.5	52.9	68.8	52.0	79.7	73.6	69.8		99.4	11.7	14.0					14.0	92.5
Gentamicin	GMh																				
Imipenem	IPM	99.9	100.0	99.7	100.0	99.2	99.7	99.3	100	92.9	92.5		100.0	76.5	46.2						
Levofloxacin	LEV	79.0	86.7	90.2	89.3	76.6	97.6	70.2	93.2	81.4	79.2	91.2	100.0	98.1	16.9	75.2				30.2	98.4
Minoocycline	MI	32.4	74.6	75.5	80.2	42.3	73.0	0.3	10.2	1.2	47.2		100.0	16.8	28.2					31.2	59.3
Oxacillin	OX																				100.0
Penicillin	P																		25.4	81.8	0.0
Piperacillin	PIP	26.5	69.9	58.3	62.8	57.7	51.4	54.6	96.6	89.7	77.4		85.4	7.2	25.1					94.4	64.6
Rifampin	RIF																				
Streptomycin 2000	Sh																				
TMP/SMZ	SXT	43.8	75.4	64.4	81.1	56.6	67.0	33.7	69.5	0.9	36.5	64.5	0.0	93.2	14.3	65.7	30.3	37.9	47.1	96.9	
Vancomycin	VA																		100.0	100.0	100.0

Agalsidase beta (Fabrazyme® Genzyme)

1. 中文品名：法布瑞凍晶注射劑

2. 主要成分：Agalsidase beta

3. 劑型：供溶液稀釋後輸注之濃縮液粉末劑，每瓶含 35mg。

4. 用量用法：

a. 16 歲以上青少年及成人：每兩星期接受一次靜脈輸注液，劑量為 1 mg/kg。起初的 20 個星期，藥品輸注速率為 0.25 mg/min。總輸注時間不可少於 2 小時。在輸注之前可先給予 hydroxyzine 25 到 50 mg 以及 1 g acetaminophen，可減少輸注反應。

b. 每瓶以 7.2ml 注射用水進行再配製，應避免注射用水直接強力沖注於凍晶粉末上，並請輕緩地使之混合，避免產生泡沫。配製後應為每毫升含 5 毫克之酵素，共 7.4 毫升澄清無色溶液。從再配製的每小瓶溶液中各抽取 7 毫升(相當於 35 毫克)後合併，以 0.9% 的靜脈注射用生理食鹽水來稀釋成 500 毫升。完成稀釋後 3 小時內投藥，從再配製到完成輸注的時間應不超過 24 小時。

c. 腎功能不足患者不需要調整劑量。此藥未進行對肝功能不足病患影響的研究。

5. 適應症：

適用於法布瑞氏病(Fabry's disease； α -galactosidase A 缺乏或不足)患者。

I. 藥理機轉：

長期酵素補充治療。法布瑞氏病是醣神經鞘脂(glycosphingolipid) 儲存失調，造成分解微粒酵素 α -agalsidase A 缺乏活性，結果引起 globotriaosylceramide (Gb3 或 CTH)堆積。

α -agalsidase 催化 Gb3 水解，從分子中切斷最終產物 galactose。以此酵素治療會減少 Gb3 堆積， α -agalsidase 是由人體細胞鍊中產生，提供人體醣化機制，影響目標細胞表面 mannose-6-phosphate receptor 的攝入。

Agalsidase beta 利用哺乳類動物(中國倉鼠的卵巢)細胞培養，經 DNA 重組技術製成。

II. 藥動學：

a. 初始反應：在接受治療後 10 到 20 星期，組織微血管內皮沉澱物即明顯減少。

b. 藥品治療濃度：正常內生性 alpha-galactosidase A 活性接近 170nmol/hr/ml，在法布瑞氏病患者的 alpha-galactosidase A 活性少於 1.5nmol/hr/ml。治療中不需監視 Agalsidase beta 在血漿中的濃度，監視 Globotriaosylceramide (GL-3)在血漿中的濃度較為有用。輸注結束後達最高血中濃度。

c. 穩定狀態的分布體積：0.12~0.57 L/kg。

d. 排除：清除隨劑量增加而減少，當法布瑞氏病患者接受輸注劑量為 0.3, 1, 3mg/kg，清除率從 4~1ml/min/kg 變化。

e. 排除半衰期：當輸注劑量為 0.3, 1, 3mg/kg 時，半衰期長短取決於劑量大小，範圍從 45~100 分鐘。

III. 相互作用：

不可與 chloroquine, aminodarone, benoquin 或 gentamicin 一起給，這些藥品可能抑制細胞間 α -galactosidase 的活性。

IV. 注意事項：懷孕分級未建立

- a. 一般：在一小時內之輸注過程中，約有 10% 患者產生輕微、急性之特異反應，一般症狀為寒顫及臉部潮紅。初次治療患者，以上症狀一般約在開始給藥後 2-4 個月內(在 20 分鐘較短時間內注完時，發生不良反應明顯增高)。假如輕微或中度急性輸注反應發生，醫療單位應迅速發現並建立適度處理原則。注射應暫時中斷 5-10 分鐘，直到症狀消退，再繼續注射。輕微及短暫不良反應不須藥物治療或中斷注射。另外，治療前一般給予口服 antihistamines 及 corticosteroids (最好輸注前 1-3 小時給藥)，可以預防那些曾需要症狀治療案例之後的反應。一般：對 Agalsidase beta 過敏患者、中等至嚴重的高血壓(於輸注時可能惡化)、腎衰竭(對於血漿肌酸酐大於 2.5mg/dL 患者的研究不足)及發燒病患(會惡化)。
- b. 懷孕與授乳：對於懷孕、胚胎或胎兒發育、paturiton 及出生後發育影響在動物研究上無充分資料。Agalsidase beta 會分泌至乳汁中，建議治療期間停止授乳。
- c. 若對 Agalsidase beta 產生 IgG 抗體的患者可能產生過敏反應的機率大。
- d. 實驗室試驗：監控治療指標為定期測量血漿中 Globotriaosylceramide (GL-3)濃度，正常濃度應低於 1.2ng/ml。

V. 副作用：

以發生頻率區分為非常普遍(>10%)和普遍(5~10%)

全身一般障礙：非常普遍—寒顫、對溫度變化敏感、發燒、四肢疼痛；普遍—胸痛、疲勞、背痛、臉色蒼白、疼痛。呼吸系統障礙：非常普遍—鼻炎、呼吸困難；普遍—支氣管痙攣、喉嚨緊悶。胃腸道障礙：非常普遍—噁心、嘔吐；普遍—腹痛。中樞及周圍神經系統：非常普遍—頭痛、震顫；普遍—(對大頭針或注射針)觸覺異常。心血管障礙：非常普遍—四肢水腫、高血壓。肌肉-骨骼系統障礙：非常普遍—肌痛。心律和律節方面障礙：普遍—心搏加速。精神病方面障礙：普遍—嗜睡。紅血球方面障礙：普遍—貧血。皮膚及附屬部位障礙：普遍—搔癢。泌尿道系統障礙：普遍—蛋白尿。血管(心外)方面障礙：普遍—潮紅。視力方面障礙：普遍—視力異常。

VI. 禁忌：

對此藥過敏的病人禁止使用。

VII. 保存：

儲存於 2-8°C。

VIII. 健保價格：181173.00 元 / 35mg

IX. 本院目前有兩位兄弟病患申請使用。

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：食用高蛋白、低碳水化合物的飲食將降低 warfarin 的藥效

英文標題：Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy : Vol.39, No.4 :744-747

摘要內容：

本文報告兩位病例，第 1 位是 67 歲白人女性，因靜脈栓塞症服用 warfarin 已有三年之久，在食用高蛋白、低碳水化合物的飲食之後，warfarin 的劑量提高了 22.2%(由每週 45mg 增加到每週 57.5mg)，連續 8 週才維持 INR 在治療範圍內。當她停止高蛋白、低碳水化合物的飲食之後，warfarin 的劑量又回復到原來。第 2 位是 58 歲白人男性，因腦血管疾病服用 warfarin 已有 8 年之久，在食用高蛋白、低碳水化合物的飲食之後，warfarin 的劑量提高了 30%(由每週 26.25mg 增加到每週 37.5mg)，停用此飲食後，warfarin 的劑量又回復到原來。討論：高蛋白飲食已顯示會增加血中白蛋白的量，將導致 warfarin 與血中白蛋白的結合，而降低 warfarin 的作用。依 Naranjo 可能性評估為可能的不良反應。因此，必需教育病人，服用 warfarin 的病人，若使用高蛋白飲食應隨時監測 INR，小心二者潛在的交互作用。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：Esomeprazole 導致的中樞性發燒及嚴重的肌炎

英文標題：Esomeprazole-induced central fever with severe myalgia

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy : Vol.39, No.4 :757-760

摘要內容：

本文描述一位 64 歲男性，因胃炎服用 esomeprazole 40mg，5 小時之後，導致頭痛、嚴重的肌肉炎、肌肉疼痛、發燒 40°C 以上。這個現象持續了 40 小時才慢慢消退。服用 acetaminophen 可解除部分疼痛。4 天後，再服用第 2 次 esomeprazole 40mg，4 小時之後，再度導致頭痛、嚴重的肌肉炎、肌肉疼痛、發燒 40°C 以上。神經檢查並無任何病變，只對反射稍有降低。亦無皮膚過敏反應或呼吸困難，血液生化檢驗亦正常。同樣的，這個現象持續了 40 小時才慢慢消退。依 Naranjo 可能性評估為 probable，致病機轉仍不清楚，可能是因 esomeprazole 可通過血腦障礙，藥品進入中樞後干擾下視丘的體溫調節中樞。經查 micromedex 藥品資料庫，有文獻發表引起頭痛的機率約 5-5.5%。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：抗憂鬱藥物引起的冒汗症

英文標題：Antidepressants-induced sweating

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy : Vol.39, No.4 :748-752

摘要內容：

本文描述一位 59 歲女性，已經服用 paroxetine 至少有七個月了，發現在她的頭、背、頸等部位，有過度冒汗的現象。於是停用 paroxetine，5 週後症狀才慢慢緩解。抗憂鬱藥物包括三環抗憂鬱藥、選擇性的 serotonin-reuptake 抑制劑，及 venlafaxine 都有報告會引起冒汗症，有文獻報告 paroxetine 約有 12%，venlafaxine 約有 12-25%，fluoxetine 則有高達 30% 的機率。可減量或停藥或改藥或加入解救藥如 benztrapine、cyproheptadine 來改善症狀。依 Naranjo 可能性評估本病例為非常可能的不良反應。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：與 Linezolid 併用造成的 serotonin toxicity

英文標題：Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy : Vol.39, No.5 :956-961

摘要內容：

本文描述兩個病例，因併用 linezolid 及 serotonergic drug 所引起的 serotonin toxicity。

Case 1：38 歲白人女性患有膀胱纖維化，使用 venlafaxine 每天 300mg 已有一年，因肺部感染 MRSA 而給予靜脈 linezolid 600mg Q12H，8 天後，顯示出 serotonin toxicity，如高血壓、肌陣攣、中樞毒性、慌張不安、冒汗、顫抖等。於是降低 venlafaxine 為每天 150mg，36 小時後，症狀才慢慢緩和。Case 2：37 歲白人男性患有多發性骨髓瘤，因焦慮症服用 citalopram 每天 40mg 及 trazodone 每天 150mg，因感染 MRSA 蜂窩組織炎而給予口服 linezolid 600mg Q12H，1 天後，顯示出 serotonin toxicity，如高血壓、肌陣攣、中樞毒性、慌張不安、冒汗、顫抖、心悸、焦慮等。停用 linezolid 5 天後，症狀才慢慢消退。討論：Linezolid 是一個可逆性、非選擇性的 monoamine oxidase inhibitor(MAOI)，與 serotonergic drug 如 fluoxetine、sertraline、esitalopram、paroxetine 等併用後，將造成明顯的 serotonin toxicity，尤其是高劑量的 serotonergic drug。這是屬於 1 級的交互作用，onset：rapid，severity：major，documentation：good-fair。這兩個病例依 Naranjo 可能性指標為可能的藥物不良反應。

(曾淑鈺總藥師)