

高質服務
雄心創新
榮耀生命
總歸愛心

發行人 曾碧萊
總編輯 毛志民
編輯 陳淑梅、李建立
出版 高雄榮民總醫院藥劑部
網址 www.vghks.gov.tw/ph

109

1991年10月創刊 GPN 4908100246 2010年8月第19卷第4期

本期內容

用藥安全資訊

✖ Leflunomide應監測肝功能

✖ Avandia風險與臨床效益

✖ Carbamazepine把關機制

藥物諮詢問答

✖ 可能讓尿液變色的藥品

藥學專題報告

✖ Sulfonamide過敏反應

醫藥新知選粹

✖ 糖尿病人使用metformin併用口服降血糖藥物之果效

✖ 雙磷酸鹽類藥物能延緩早期乳癌進展?

✖ Bevacizumab治療惡性神經膠質母細胞瘤

I. 用藥安全資訊

I.1. Leflunomide 應監測肝功能

美國 FDA 說明含 leflunomide 藥品不應使用於患有肝臟疾患或肝臟酵素異常之病患，亦不可與其他可能造成肝臟損傷之藥品併用，服用期間亦應定期監控肝臟酵素值。治療前及用藥後，必須定期檢測肝臟酵素 ALT 值，前 6 個月每隔 2 週檢測一次，之後則每隔 8 週檢測一次。(毛志民藥師整理)

I.2. Avandia 風險與臨床效益

第二型糖尿病治療藥物 rosiglitazone(Avandias)經分析評估國內不良反應通報資料及國內、外相關臨床試驗資料後，藥物安全評估委員會決議，Avandia 藥品之臨床效益仍高於風險，該藥品仍可繼續供病人臨床治療選擇，但必須加強藥品說明書之警語內容並限縮其使用時機及對象，摘要如下：

- (1) Avandia 不可作為糖尿病患者之第一線治療之選擇，只有當病人對其他降血糖藥品單獨治療或合併治療均無法良好控制時，才可選擇使用本藥品。
- (2) 不建議使用於缺血性心臟病之病人。
- (3) 不建議使用於心臟衰竭症狀之病人。
- (4) 心臟衰竭狀態第 3 級或第 4 級（紐約心臟協會『NYHA』Class III 或 IV cardiac status）的病人禁止使用本藥品。(毛志民藥師整理)

I.3. Carbamazepine 三道把關機制

使用 Carbamazepine(簡稱 CBZ)成分藥品時，應確實告知患者服藥後可能發生之風險及發生不良反應時之因應措施，衛生署建置三道把關程序：

- 一、加強藥袋標示警語或副作用：強制要求醫療機構及藥局，於藥袋上依藥品仿單標示所有警語或副作用，或重點標示「本藥品有可能發生罕見但嚴重的皮膚過敏反應，如史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)不良反應，如出現喉嚨痛、嘴巴破、眼睛癢、皮膚紅疹等，應立即停藥，回診主治醫師」。
- 二、醫師及藥事人員主動告知：要求醫師、藥師及藥劑生於交付 CBZ 處方時，應主動告知病人，如出現皮膚、黏膜症狀時應立即停藥並回診，且於回診時告知主治醫師有服用 CBZ 藥品，藉以提醒醫師注意是否病人發生 SJS/TEN 之不良反應，以避免誤診為一般感冒之喉嚨痛。
- 三、健保局將研議於 CBZ 藥品之健保給付規範中，要求醫師於開立處方時，應主動告知病人可能發生之風險及因應措施。(毛志民藥師整理)

本主題節錄自衛生署發布之用藥安全資訊，以提醒本院同仁用藥時留意。當醫療人員或病患疑似因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即於"線上藥物不良反應通報系統"通報，本院藥物不良反應相關訊息請參考藥劑部網頁。

II. 藥物諮詢問答

II.1. 本院可能讓尿液變色的藥品(陳淑梅藥師整理)

學名(商品名)	尿液顏色
Amitriptyline(Trynol)	藍色、藍綠色、綠色
Chlorzoxazone, Chlorzoxazone+Acetaminophen(Sketa)	橙色、粉色、紅橙色、紅紫色
Dantrolene	橙色
Daunorubicin(Daunoblastina)	紅色
Deferoxamine(Desferal)	粉色、紅色、紅棕色,
Doxorubicin(Lipo-Dox)	粉色、紅色、紅棕色、紅橙色
Entacapone(Comtan)	橙褐色
Ibuprofen(Sconin)	粉色、紅色、紅棕色、紅橙色
Indomethacin(Indalgin)	綠色
Ferric Hydroxide Polymaltose Complex(Ferrum Hausmann), Hematonic, Bloodfull, Iron Sucrose complex(Fe-Lib), Iron Dextran(DES MAN)	黑色
Levodopa/Carbidopa/Entacapone(Stalevo), Madopar, Bendopar	黑色、棕色、淺黑色、紅棕色

學名(商品名)	尿液顏色
Methyldopa	黑色、棕色、紅色、紅棕色、黃棕色
Methylene blue	藍色、藍綠色、綠色、黃綠色
Metronidazole(Medazole)(Frothin)	棕色、淺黑色、紅棕色
Mitoxantrone(novantrone)	藍色、綠色
Nefopam (Panagesic)	粉色
Phenytoin	棕色、紅棕色、粉色、紅色
Propofol	藍色、綠色
Rifampicin+INH+PZA(Rifater), Rifampicin+INH(Rifinah)(Rina), Rifampicin(Rifampin)	橙色、粉色、紅色、紅橙色,
Sennoside(Senokot)(Through)	黃棕色、粉紅色、紅紫色、紅棕色
Sulfasalazine(Salazine)(Salazopyrin), Mesalazine(Asacol)	橙色、黃橙色
Trimethoprim-Sulfamethoxazole(Bacide)(Sevatrim)(Trim erin), Spasmo-Euvernol	黑色、棕色、紅棕色、黃棕色
Sunitinib(Sutent)	黃色
Warfarin(Coumadin)(Cofarin)	黃橙色、紅棕色、橙色

尿液變色除可能與服用藥物相關亦可能與食物及疾病相關。

若有以下情形，請就醫進一步檢查：

1. 澄清之深褐色尿，並伴隨白色糞便、黃色的皮膚和眼睛。
2. 粉色、紅色、或黑煙褐色的尿液，且顏色變化非食物或藥物引起。
3. 無法解釋之持續尿液顏色異常。
4. 尿中有血。

References:

1. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series) - DRUGDEX® Evaluations ,Poisindex®
Managements：Urine Color Finding
2. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003139.htm>

III. 藥學專題報告

Sulfonamide 過敏反應

陳淑梅藥師

前言

含 sulfonamide 之抗生素為僅次於 beta-lactams (penicillins 和 cephalosporins) 類之常見過敏藥物，而由 sulfonamides 引起之不良反應及其評估與處理皆與 beta-lactams 導致者有所差異，且其過敏反應之病生理學是複雜並缺乏瞭解的。

流行病學統計顯示 sulfonamide 過敏反應機率女大於男、HIV 感染者大於非 HIV 感染者。本文僅針對非 HIV 感染者之 sulfonamide 過敏反應陳述。

臨床特性與病生理學

Sulfonamides 之類型由其構造式分為

1. Antimicrobial sulfonamides：包含 sulfadiazine, sulfadoxine, sulfaguanidine, sulfamerazine, sulfamethizole, sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfametopyrazine, sulfamoxole, sulfapyridine, sulfisoxazole, mafenide, silver sulfadiazine, sulfacetamide, sulfanilamide (本院藥物有 bacide® tab, sevotrim® inj, trimerin® syrup, spasmo-euvernil f.c.® tab, kingmin® eye drop)。本類藥物含 arylamine 構造，其與 sulfonamide 構造相接(圖一)。而 arylamine 由肝臟 cyp 代謝時會產生具毒性的代謝物(nitroso-)，此毒性代謝物可經由 acetylation 或 glutathione 還原為不具毒性的代謝物，或者直接與體內蛋白質鍵結而造成細胞的破壞，引起嚴重傷害之一連串過敏反應(圖二)。
2. Non-antimicrobial sulfonamides：此類藥物包括 diuretics, hypoglycemics, antiinflammatories, and antihypertensive，例如 furosemide, hydrochlorothiazide, acetazolamide, sumatriptan, glyburide, celecoxib, 和 sulfasalazine 等(表一)。本類藥物不含 arylamine 或芳香胺組(圖三)，較少發生過敏反應。

臨床上 dapsone 並不是 sulfonamide，但其引起之過敏反應與 sulfonamide 導致之過敏相似。

Antimicrobial sulfonamides 過敏的反應最常見表現為發熱，麻疹樣皮疹（有時會影響到器官），通常在開始治療一到兩個星期發生。而罕見之剝脫性皮炎、Stevens-Johnson Syndrome (SJS) 和 toxic epidermal necrolysis (TEN) 通常與 antimicrobial sulfonamides 有較高之關聯。sulfonamide 較少導致其他類型的免疫反應的藥物，如 serum sickness-like reactions 和 IgE-mediated allergic reactions。

交叉反應的議題

雖然 antimicrobial sulfonamides 和 non-antimicrobial sulfonamides 之交叉過敏證據微薄，且 non-antimicrobial sulfonamides 很少捲入過敏反應，但也無法肯定地說，交叉反應不會發生。證據顯示 antimicrobial sulfonamides 和 celecoxib 之交叉過敏反應微小，臨床仍要注意 celecoxib 本身就有較高之 SJS 發生率。

評估與診斷

評估與診斷病人過去是否有 sulfonamides 過敏，僅能基於詳細的臨床病史，因為沒有有效的體外或體內試驗可診斷 sulfonamides 過敏。

曾經過敏患者之處理

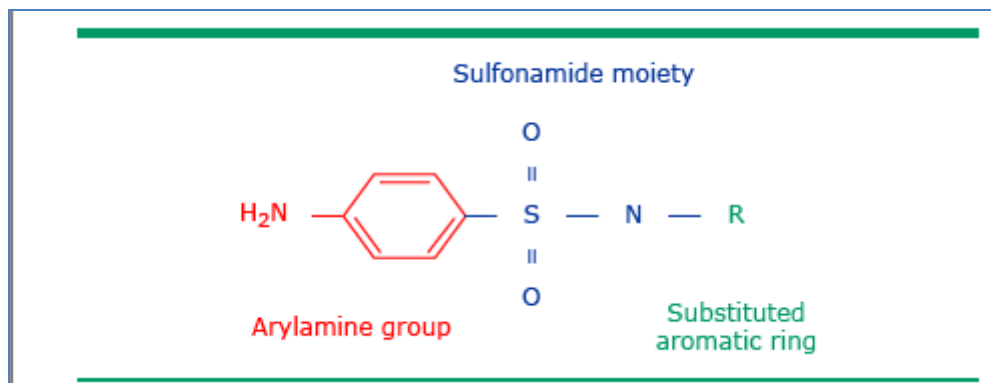
在大多數的案例下，雖然有治療失敗的潛在後果，使用另一種替代藥物仍是最合適的選擇。

1. 發熱和非剝脫性皮炎(non-exfoliative rash)- 曾有 sulfonamides 過敏史（發熱和非剝脫性麻疹樣皮疹）者，若有可替代治療藥物，應避免使用引起過敏之藥物或其同類組藥物（例如藥物都是 antimicrobial arylamine group 時）。如果臨床確實需要引起過敏之藥物或其同類組藥物，建議需執行減敏治療計畫。每個案例皆要考慮其風險與益處，特別是原先為有侵犯到器官引起發炎之過敏反應。
2. SJS/TEN –因使用 sulfonamides，發生過 SJS、TEN、或剝脫性皮炎之過敏反應者，應嚴格避免引起過敏之藥物或其同類組藥物。再次使用可能會危害生命。

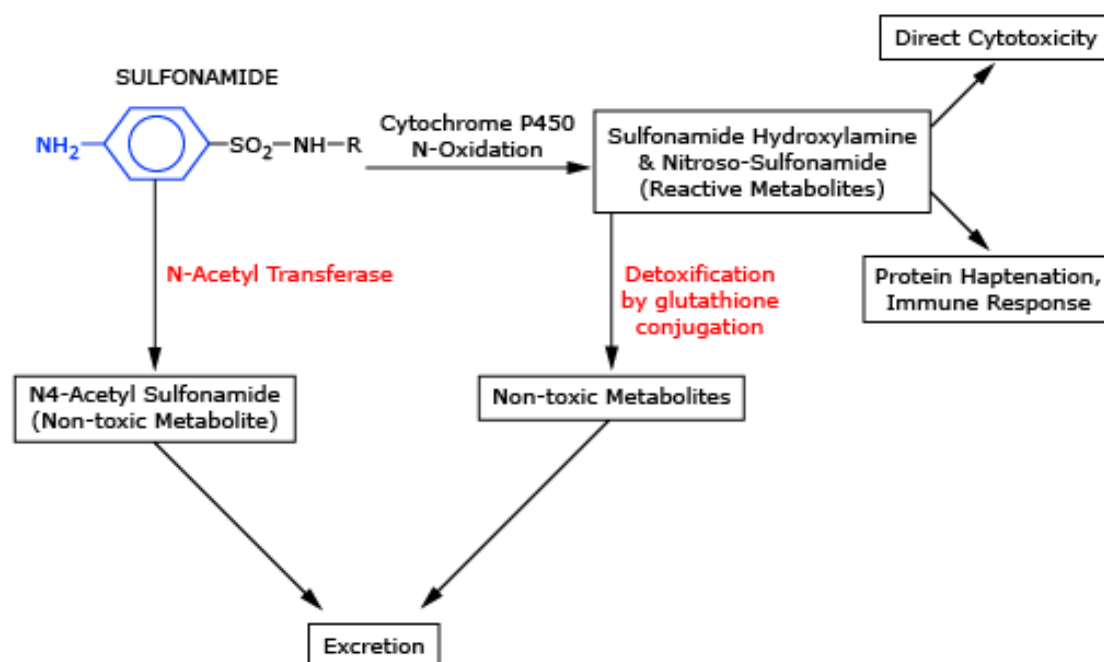
本院醫令 sulfonamide 交叉過敏反應作業

本院針對使用 sulfonamide 曾發生過 anaphylaxis shock、SJS 或 TEN 之過敏記錄者，醫令系統設定限制醫師無法再處方開立 sulfonamide（包含 antimicrobial sulfonamides 和 non-antimicrobial sulfonamides）。

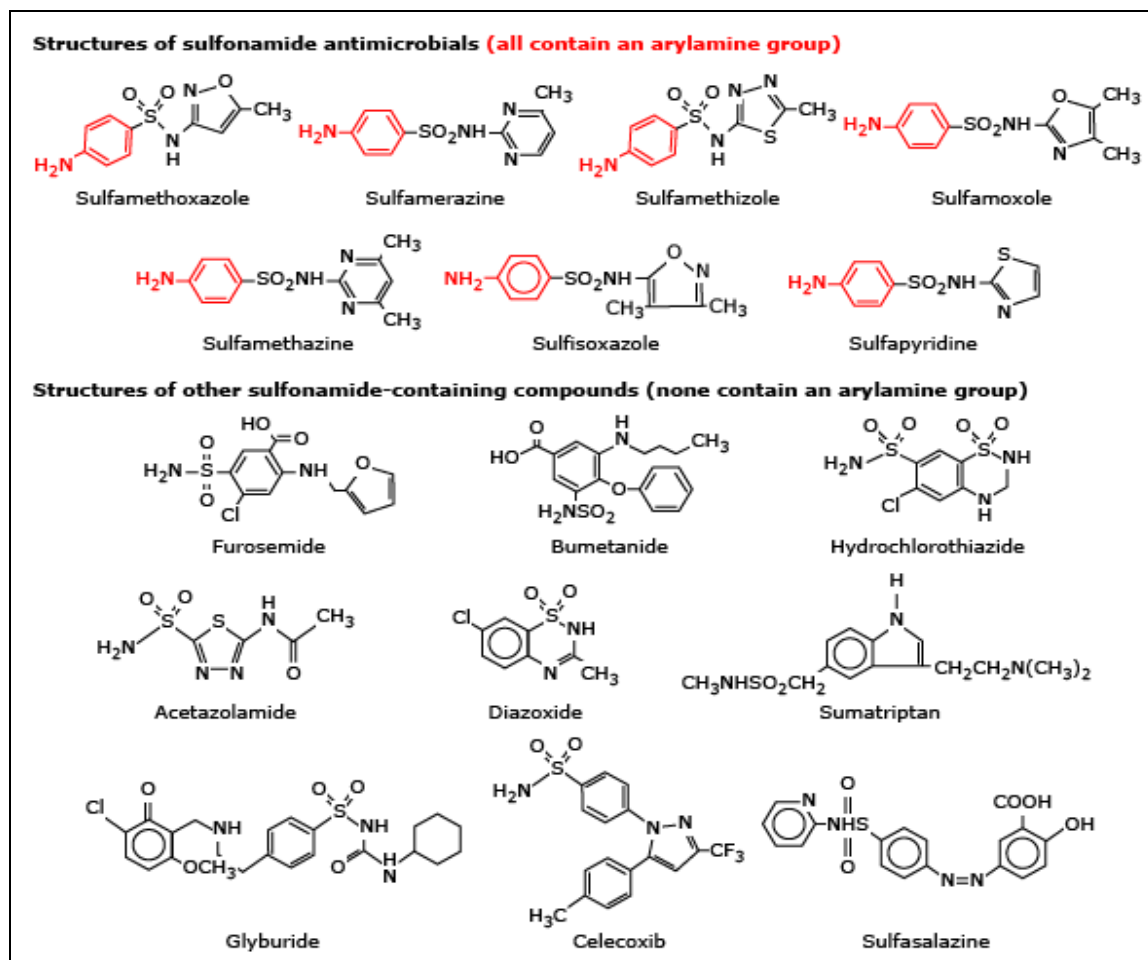
圖一：sulfonamide antimicrobial



圖二：sulfonamide metabolic pathways



圖三 structures of sulfonamide medications



表一 selected non-antimicrobial sulfonamides (non-sulfonylarylamines and related drugs)
-本院藥物以紅色字體表示

loop diuretics	carbonic anhydrase inhibitors
bumetanide	acetazolamide
furosemide	brinzolamide ophthalmic
torsemide	dorzolamide ophthalmic
thiazide and related diuretics	methazolamide
hydrochlorothiazide	other
chlorothiazide	celecoxib
chlorthalidone	diazoxide
indapamide	fosamprenavir
methyclothiazide	ibutilide
metolazone	probenecid
sulfonylurea hypoglycemics	sotalol
glyburide	sulfasalazine
glipizide	sumatriptan
glimepiride	tipranavir
chlorpropamide	topiramate
tolazamide	zonisamide
	parecoxib

參考資料：montanaro, a. sulfonamide allergy in non HIV-infected patients. in: UpToDate, basow, ds (ed), uptodate, waltham, ma, 2010

IV. 醫藥新知選粹

IV.1. 第二型糖尿病人使用 metformin 併用口服降血糖藥物之果效

原文標題：Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes.

原文出處：JAMA 2010;303(14):1410-1418

摘要內容：Metformin 是第二型糖尿病病人控制血糖之首選藥品，但若需要合併其他藥物使用時，究竟是哪一類口服降血糖藥品(OHA)最適當並無明確結論。本文旨在利用 mixed-treatment comparison 及 traditional 整合分析研究方式探討所有 OHA 對於血糖控制、造成體重增加及低血糖之結果。經由搜尋 MEDLINE 及 Cochrane CENTRAL 至 2010 年 1 月並配合手動搜尋相關文獻，納入之文獻病患必須是以 metformin 穩定治療至最大耐受劑量無效後加上其他 OHA 追蹤至少 3 個月者。結果共納入 27 個隨機對照試驗(共 11,198 個病人)，依照 mixed-treatment comparison 整合分析結果顯示加入所有的 OHA 都可以有效降低 HbA1C，其中下降程度最多的依序是 glucagons-like peptide-1 (GLP-1 類似物) (下降 0.97%)、thiazolidinediones (TZDs) (下降 0.85%)及 sulfonylureas (SUs) (下降 0.79%)等；加入 OHA 後會顯著增加體重的包括 SUs (增加 2.06kg)、glinides(增加 1.77kg)及 TZDs(增加 2.08kg)；使用 Metformin 患者，加上 Glinides 類藥品相較於單用 metformin 發生低血糖風險最高 (RR 7.50 (2.12-41.520)，SUs 類藥品次之(RR 4.57 (2.11-11.45))。(林佩津藥師)

IV.2. 雙磷酸鹽類藥物能延緩早期乳癌進展?

原文標題：Does Adjuvant Bisphosphonate in Early Breast Cancer Modify the Natural Course of the Disease? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

原文出處：J Natl Compr Canc Netw 8: 279-286

摘要內容：。本篇乃搜尋至 2009 年 1 月 PubMed、Cochrane 對照試驗註冊資料庫、ISI Web of Knowledge 之隨機臨床試驗以及國際會議之摘要所做的統合分析，共包含 13 篇試驗、6886 位病患以比較早期乳癌病患使用 (3414 位) 與沒有使用 (3472 位) 雙磷酸鹽類藥物對於疾病進展之影響。結果使用雙磷酸鹽類藥物之早期乳癌病患並無法減少死亡人數 (odds ratio [OR], 0.708; 95% CI, 0.482 - 1.041; P = .079)、骨頭轉移(OR, 0.925; 95% CI, 0.768 - 1.114; P = .413) 和預防疾病復發 (OR, 0.843; 95% CI, 0.602 - 1.181; P = .321)；然而使用 zoledronic acid 藥物有降低疾病復發的危險性 (OR, 0.675; 95% CI, 0.479 - 0.952; P = .025)，但在死亡人數 (OR, 0.642; 95% CI, 0.388 - 1.063) 和骨頭轉移(OR, 0.661; 95% CI, 0.379 - 1.151) 則無明顯差異。雖然目前的證據無法支持早期乳癌病患使用雙磷酸鹽類藥物能緩和疾病進展，不過仍存在使用雙磷酸鹽類藥物結果相對較佳之不具顯著性差異的趨勢。但在尚未有更新證據證實前，不建議早期乳癌病患常規性使用雙磷酸鹽類藥物。(陳儷佳藥師)

IV.3. Bevacizumab 治療惡性神經膠質母細胞瘤

原文標題：Emerging Clinical Principles on the Use of Bevacizumab for the Treatment of Malignant Gliomas

原文出處：Cancer 2010. 116(17):3988-99.

摘要內容：高度神經膠細胞癌(high-grade glioma, HGG)病人大多數預後不佳，幾乎都有復發的可能性。HGGs 是血管性腫瘤，腫瘤中血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表現濃度是高的，而 VEGF 是血管新生重要的調節者。先前已證實 Bevacizumab(係仿人類單株抗體，其標的作用於 VEGF)與化學治療(大部份使用 Irinotecan)合併使用於復發型的 HGG 時有改善的結果；另因 FDA 已通過 Bevacizumab 可單一治療已治療過的神經膠質母細胞瘤，二個前瞻性 Phase II 研究結果也改善了反應率。治療過程中只有少數的病人會產生嚴重副作用，以 Bevacizumab 為基礎，不論是治療復發型退行性神經膠質瘤(anaplastic gliomas)，或用在神經膠質母細胞瘤的第一線治療或是當作附加治療，初步資料結果都顯示是正面的。(方柔壹藥師)