V.G. 高雄榮總 KAOHSIUNG

高雄榮總藥訊

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

105

1981年10月創刊　GPN 4908100246　2009年8月第18卷第6期

本期內容

用藥安全資訊
- Mycophenolate用藥安全資訊
- Diclofenac外用凝膠劑安全資訊
- Rituximab可能誘發漸進性多病灶腦白質病
- Sorafenib肝臟方面不良反應

藥物諮詢問答
- 臨床使用可能引起血鉀過高的藥物有哪些？
- 臨床使用於降低血鉀之藥物有哪些？

藥學專題報告
- 抗逆轉錄病毒藥物與抗結核藥物間的交互作用

醫藥新知選粹
- 使用制酸藥品與院內感染肺炎的風險
- 藥物腦室內投與
- 用抗凝血藥前需基因檢測嗎？
- 從未抽菸者卻罹患肺癌的特性和危險因子

I.1. Mycophenolate 用藥安全資訊

加拿大衛生部更新 Mycophenolate sodium 藥品(Myfortic)安全資訊，有上市後藥物不良反應報告顯示，病患服用含 Mycophenolate sodium 成分藥品與免疫抑制劑而引起單純紅血球再生不良(Pure Red Blood Cell Aplasia, PRCA)之不良反應。依據全國藥物不良反應通報中心通報資料尚無疑似 PRCA 之通報個案。衛生署一再呼籲醫師為病患處方該藥品時，應小心注意病患是否懷孕，並審慎評估其產生 PML 或 PRCA 之風險。(毛志民藥師整理)

I.2. Diclofenac 外用凝膠劑藥品安全資訊

美國 FDA 要求修訂 Voltaren gel(diclofenac)1%之藥品仿單中有關肝方面警語，根據上市後不良反應通報，發現疑似使用該藥品引起肝毒性之案例，包括剛使用的第一個月，但可能發生在以 diclofenac acid 治療的任何時間。依據上市後藥物安全監測，藥品引起肝毒性之不良反應，包括肝臟壞死、黃疸、猛暴性肝炎（有及沒有黃疸）及肝衰竭。其中一些通報案例將導致死亡或肝臟移植。因此 FDA 提醒醫師注意，如長期使用該藥品的病人，應該定期檢測肝臟轉氨酶（transaminases）。依據臨床試驗數據和上市後經驗，應該於 diclofenac 藥品治療後的第 4 到第 8 個星期內進行監測轉氨酶。國內尚未有因使用含 diclofenac 成分外用凝膠劑而發生肝毒性之不良反應通報案件。(毛志民藥師整理)

I.3. Mabthera 可能誘發漸進性多病灶腦白質病

歐盟提醒醫療人員及病患注意，使用 Rituximab(Mabthera，莫須瘤)可能有發生漸進性多病灶腦白質病（Progressive multifocal leukoencephalopathy，PML）之危險。Mabthera 原廠於今年 9 月接獲一例未曾使用過 methotrexate 或 TNF 抑制劑之類風濕性關節炎患者，使用 Mabthera 治療後發生 PML 而致死之病例報告。截至目前為止，全球約有 10 萬位類風濕性關節炎患者使用過 Mabthera，其中發生 PML 之案例共有 3 例。Mabthera 導致 PML 發生之機制仍不清楚，衛生署特別提醒醫療人員，Mabthera 並未核准用於類風濕性關節炎患者之第一線治療，另使用 Mabthera 治療之患者應嚴密監控是否有神經系統方面之症狀發生，如疑似有 PML 即應停止使用 Mabthera，直到排除 PML 發生之可能。(毛志民藥師整理)

I.4. Sorafenib 肝臟方面不良反應

日本人使用抗癌藥品 Sorafenib(Nexavar, 雷莎瓦)，發生急性肝炎及肝性腦病變之嚴重不良反應，甚至疑因此致死案例，目前尚須釐清用藥與病人死亡原因關聯性。全國藥物不良反應通報資料庫中疑似使用 Nexavar 藥品引起之不良反應通報案件，經評估後均為不相關案例。(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. 臨床使用可能引起血鉀過高的藥物有哪些？(陳淑梅藥師整理)

1.機轉為增加鉀離子從細胞內釋放之藥物(細胞內鉀移到細胞外) ，如

(1) beta-adrenergic blockers

(2) digitalis overdose

(3) succinylcholine

2. 機轉為降低 aldosterone 的釋放或作用，而使腎臟鉀離子排泄減少之藥物，如

(1) potassium-sparing diuretics(如 spironolactone, amiloride、triamterene)

(2) nonsteroidal anti-inflammatory drugs

(3) angiotensin converting enzyme inhibitors

(4) heparin

(5) pentamidine

(6) cyclosporine

Reference：Causes of hyperkalemia, UpToDate®

II.2. 臨床使用於降低血鉀之藥物有哪些？(陳淑梅藥師整理)

藥物	開始作用時間	作用機轉
Calcium Gluconate	快(onset: immediate; duration: <60 minutes)	對抗鉀離子對細胞膜的刺激，穩定細胞膜
Insulin and Glucose	中等(onset: < 15 minutes; duration: 60 minutes)	將血漿中鉀離子移入細胞內
β-adrenergic agonists	中等(salbutamol via nebulizer, onset: 30 minutes)	將血漿中鉀離子移入細胞內
Sodium Bicarbonate	中等	將血漿中鉀離子移入細胞內
Cation-Exchange resins	慢(onset: 1-2 hours ; duration: 4-6 hours)	增加腸胃道鉀離子的排除
Loop or Thiazide Diuretics	慢	增加尿液鉀離子的排除

Reference：

1.The Management of Hyperkalemia in Patients with Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine (2009) 122, 215-221

2.Hyperkalemia – Acute. DISEASEDEX™ General Medicine Summary, MICROMEDEX

III. 藥學專題報告

Antiretroviral drugs 與 Anti-tuberculosis drugs 之間的交互作用？

方柔壹藥師

人類後天免疫缺乏症候群(Human immunodeficiency virus/ Acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS)) 是目前全球普遍流行的疾病之一。統計至 2007 年為止，已有 33,200,000 人感染，並造成 2,100,000 人死亡，其中包含 330,000 位孩童。Antiretrovirus 的治療可減少 HIV 感染的發病率與致死率。Antiretroviral therapy 又稱為 Highly active antiretroviral therapy (HAART)。HAART 的治療原則為合併使用 3 大種類的 Antiretroviral agents，包含 2 種 nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI/ NtRTI) 為主軸，再加上 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) 或 protease inhibitor (PI)。

Drug	Side effects	Monitoring or comment
Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitor (NRTI/NtRTI)	典型的副作用包含乳酸中毒和皮脂腺病 (Steatosis)	常規性的檢驗和乳酸量檢測
Abacavir (ABC)	乳酸中毒連帶有或沒有皮脂腺病，噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛。過敏反應症狀有發燒、皮疹、疲倦、腸胃道症狀、呼吸道症狀	過敏反應具有致死性。若疑似過敏反應發生必須停止Abacavir並且不再重新使用
Didanosine (ddl)	胰臟炎、週邊神經病變、腸胃不適、肝炎、乳酸中毒、紅疹、視神經炎	監測amylase、 lipase and lactate當作臨床指標
Lamivudine (3TC)	噁心、腹瀉、腹痛、頭痛、失眠。乳酸中毒和皮脂腺病 、胰臟炎	耐受性佳。監測肝臟酵素
Stavudine (d4T)	乳酸中毒和皮脂腺病、週邊神經病變、脂肪異常(粒腺體毒性)、腸胃不適	監測肝臟酵素
Zidovudine (AZT)	骨髓抑制、肌肉病變、肝炎、乳酸中毒和皮脂腺病	全血液細胞檢驗+分化血液檢驗、檢測creatine kinase
Non-Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitor (NNRTI/NNtRTI)	典型副作用包括皮疹、肝臟酵素增加	常規性的檢驗和肝臟酵素檢測
Efavirenz (EFV)	紅疹、中樞神經副作用、高血脂、AST/ALT上升、cannabinoids test 偽陽性、致畸性	孕婦不可使用。由於致畸性，分娩的婦女使用尚有待商榷
Nevirapine (NVP)	紅疹、Stevens-Johnson syndrome、初期使用的6-8週內常發生肝毒性	CD4 count >250 cells/μl的女性，會增加嚴重肝毒性的發生率
Protease inhibitor (PI)	典型副作用包括高血脂、血脂肪?常、血友病者可能會引起出血	常規性的檢驗和檢測肝臟酵素、三酸甘油脂
Atazanavir	間接性高膽紅素血症、黃疸、腸胃不適以及P-R waves延長	耐受性佳而且藥物負擔性小
Lopinazavir/ritonavir (Kaletra)	腸胃不適、噁心、腹瀉、高血脂、胰島素抗性	

圖片參考自International J Tuber Lung Dis. 9(3)：248–257

伺機性感染(Opportunistic Infection (OI))於 AIDS 病人是很常見的。可見 Table 2 & 3 台灣地區及全球分布。

Table 2. HIV病人(未有血友病)感染伺機性疾病，臺大醫院，1994/06/24~1999/06/23 (參考自 *JAIDS* 24:378–385)

Disease	總病患數 (AIDS病患數)	平均CD4+ lymphocyte 數量 (range). Cells/μl[a]
[b] Bacterial Pneumonia Recurrent	21 (8)	186 (7-805)
Candidiasis, oropharyngeal and/or esophageal	195 (177)	24 (1-358)
Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection	23 (6)	26 (0-147)
Tuberculosis	77 (64)	32 (1-465)
[c] Disease due to other nontuberculous mycobacteria	10 (5)	4 (1-93)
Pneumocystis carinii pneumonia	93 (84)	32 (1-193)
Toxoplasma encephalitis	4 (2)	9 (2–16)

[a] 診斷出伺機性疾病的三個月內，病患的CD4+ lymphocyte數量
[b] 21位 bacterial pneumonia患者中，*Pseudomonas aeruginosa* (5 位)， *Haemophilus influenzae* (3 位)，*Streptococcus pneumoniae* (2 位)， *Rhodococcus equi* (2 位)， *Nocardia* sp.(1 位)，*H. parainfluenzae* (1 位)， *Klebsiella pneumoniae* (1 位)，and *Legionella pneumophila* (1位)。4位未確定
[c] 10位 disseminated mycobacterial diseases患者中，*kansasii* (2位)， *M. abscessus* (2位)，*M. parafortuitum* (1位) and unspecified *Mycobacterium* sp (5位).

Table 3 HIV & TB雙重感染成人數(15-49 y/o)，2000年底WHO統計

WHO 統計地區	HIV / TB雙重感染病患數($\times 10^3$)	佔全球比率(%)
Africa	7979	70
Americas	468	4
Eastern Mediterranean	163	1
Europe	133	1
South-East Asia	2269	20
Western Pacific	427	4
Total	11439	100

圖表參考自 *Indian J Med Res.* 121,*4*, Apr 2005,p550

在世界各地，結核菌(Tuberculosis, TB)是 HIV 病患最嚴重的感染。HIV-associated TB 所造成的致死率是很高的，HIV 合併感染 TB 的死亡率在統計下約有 40%，於發展中國家更是高達 50%以上。因此，抗結核菌的治療是必要的。Table 4 是目前本院治療 TB 藥物簡介。

Table 4 WHO認定抗結核桿菌藥物：治療方式與副作用

	Drugs	治療方法	副作用
Group 1： 第一線口服藥	Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide	高療效。使用期間常見過敏性、毒性及藥物交互作用	紅疹、發燒、腸胃不適、週邊神經炎、肝毒性
Group 2： 注射劑型	Aminoglycosides：streptomcyin, amikacin, kanamycin	殺菌效果。臨床果佳	腎耳毒性
	Polypeptides: capreomycin	療效有限。 對aminoglycoside產生抗藥性時使用	腎耳毒性
Group 3： Fluoroquinolones	levofloxacin, moxifloxacin	菌株產生抗藥性時使用	過敏反應、惡血質、神經和精神疾病、肌腱斷裂、QT interval延長
Group 4： 口服抗菌藥	Prothionamide	療效弱，腸胃問題導致使用上有限	難受的腸胃不適、肝毒性、精神疾病
	Cycloserine	療效弱，常發生神經精神疾病而受限	憂鬱、焦慮、精神病、與酒精併用會有痙攣危險
Group 5： 療效不明， 不建議常規使用	Rifabutin	替代Rifampicin，交互作用少但療效差	骨髓抑制、葡萄膜炎 關節痛
	Augmentin、clofazimine	療效證據有限	過敏性紅疹
	Macrolides：Clarithromycin Azithromycin	療效證據有限	腸胃不適
	Linezolid	療效證據有限	骨髓抑制 長期使用：痙攣、乳酸中毒、週邊及視神經病變

圖表參考自*AIDS 2009, Vol. 23 No 4*

在 TB 治療期間合併使用 HAART，常常因服用多量藥丸的負擔和重疊的藥物毒性的因素，導致治療上有所難行。這和 Drug-Drug interaction 及逆向免疫重組反應 (paradoxical immune reconstitution reaction)攸關。如 Table 5、6 所示：

Table 5 antiretroviral drugs 和第一線抗結核藥物合併使用所產生的重疊毒性或加乘毒性

毒性	Antiretroviral drugs	抗結核藥物
週邊神經病變	Stavudine、Didanosine	Isoniazid、Ethambutol
腸胃不適	所有藥物	所有藥物
肝毒性	Nevirapine、Efavirenz 所有NRTIs和PIs	Isoniazid、Rifampin Rifabutin、Pyrazinamide
中樞神經系統毒性	Efavirenz	Isoniazid
骨髓抑制	Zidovudine	Rifabutin、Rifampin
皮膚紅疹	Acabavir、 Nevirapine、Efavirenz	Isoniazid、Rifampin Pyrazinamide
視覺異常	Didanosine	Ethambutol、Rifabutin

資料參考自International J Tuber Lung Dis. 9(3)：248–257

Table 6 第二線抗結核用藥和Antiretrovirals：確定的藥物交互作用簡介和建議使用方法

	PIs	NNRTIs	NRTIs
Aminoglycosides 確定的交互作用	未有研究但是交互作用未必發生	未有研究但是交互作用未必發生	未有研究但是交互作用未必發生
Aminoglycosides 建議使用方式	使用標準劑量並監視腎功能	使用標準劑量並監視腎功能	使用標準劑量並監視腎功能
Fluoroquinolones 確定的交互作用	未有交互作用的報告 無法預期與levofloxacin之間的交互作用 moxifloxacin是藉由glucuronidation代謝，濃度可能會受ritonavir影響而減少。atazanavir(未含ritonavir)可能會增加moxifloxacin的濃度，但未必有臨床上意義	未有研究但是交互作用未必發生	未有研究但是交互作用未必發生
Fluoroquinolones 建議使用方式	使用標準劑量。監測心電圖 Levofloxacin優於moxifloxacin。	使用標準劑量。 Efavirenz與levofloxacin併用時監測心電圖	使用標準劑量。
Thioamides 確定的交互作用	藥物動力學的交互作用是可預期的但未有報告指出	藥物動力學的交互作用是可預期的但未有報告指出。與efavirenz、nevirapine併用有肝毒性的危險	未有報告指出，交互作用難以預期
Thioamides 建議使用方式	使用標準劑量。但必須同時監測PIs及Thioamides的濃度	可能的話，避免併用efavirenz、nevirapine 若有併用，需監測NNRTIs及Thioamides的濃度。 與efavirenz併用時，要注意精神狀況	使用標準劑量。
Cycloserine 確定的交互作用	代謝方式未明，交互作用無法預測與酒精併用，有痙攣的危險性	代謝方式未明，交互作用無法預測	代謝方式未明，交互作用無法預測
Cycloserine 建議使用方式	使用標準劑量，但必須同時監測PI和cycloserine的濃度	使用標準劑量，但必須同時監測 NNRTI和cycloserine的濃度	使用標準劑量，但必須監測cycloserine的濃度

資料參考自AIDS 2009, 23：437–446

Rifamycin 與 NNRTIs 和 PIs 之間的交互作用是相當複雜的。PIs 和 NNRTIs 主要經由 cytochrome P450 (CYP450) 3A4 enzyme 來代謝。而 Rifamycins 會誘導 CYP3A4 isoenzyme 在肝臟及小腸的產生，因此，當合併使用之下，減少 PIs 和 NNRTIs 的投與量是必要的。另外，Rifampicin 會增加 efflux multidrug transporter P-glycopritein (P-gp)的活性，P-gp 與 PIs 的清除率有關。當合併使用 Rifampycin 時，若 PIs 和 NNRTIs 的血中濃度減少會造成 HIV 治療失敗，並且會有藥物抗藥性的危險。AIDS 病患已經接受 HAART 治療期間，同時又診斷出 TB，HAART 必須持續使用，抗結核的治療也需適時的開始。Table 7 為 HAART 與 TB regimen 合併使用時的劑量調整。

Table 6 第二線抗結核用藥和Antiretrovirals：確定的藥物交互作用簡介和建議使用方法 (續)

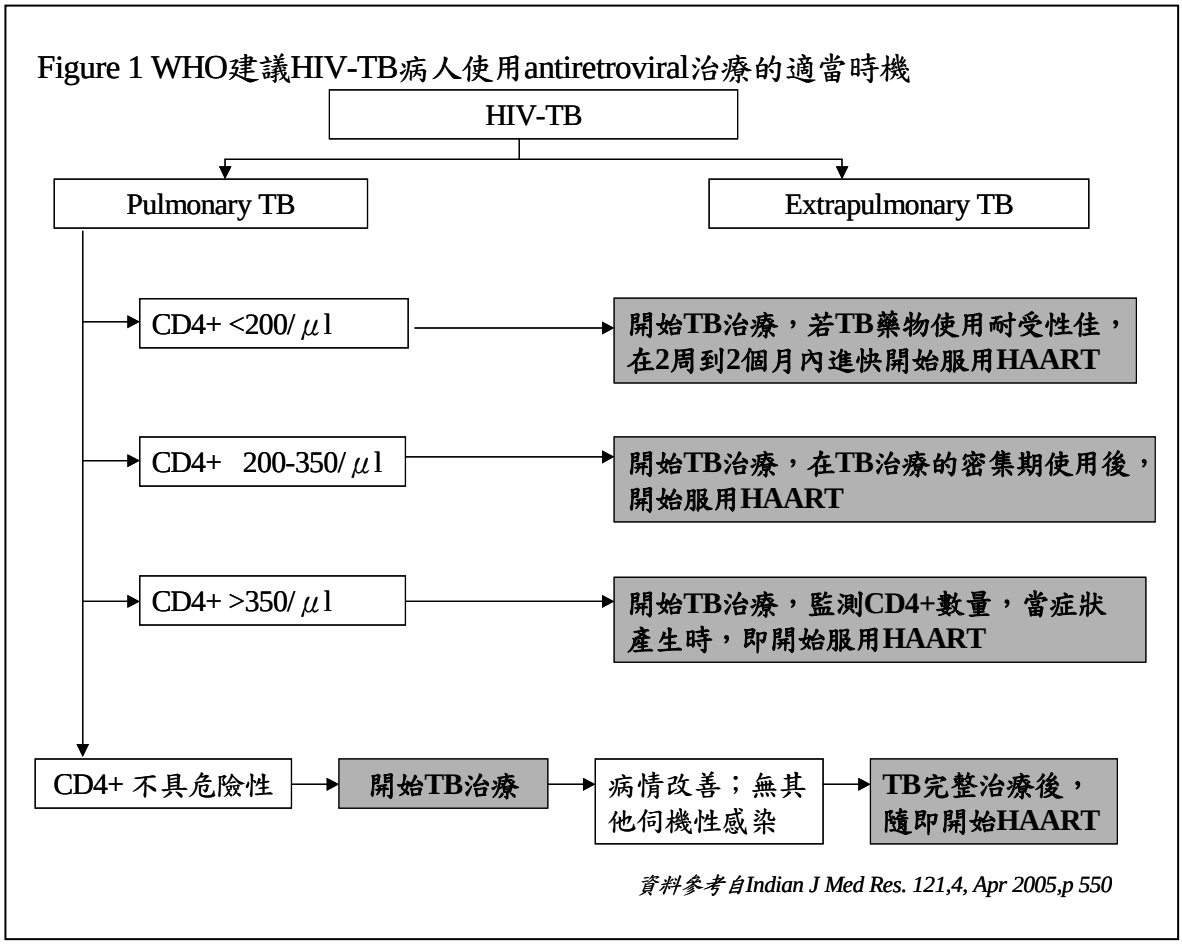
	PIs	NNRTIs	NRTIs
PAS 確定的交互作用 PAS 建議使用方式	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量
Clofazimine 確定的交互作用 Clofazimine 建議使用方式	clofazimine微弱地抑制CYP3A4 未有交互作用報告，但可能會增加PI的濃度 使用標準劑量，但必須監測PI濃度	clofazimine微弱地 抑制CYP3A4 。 未有交互作用報告 使用標準劑量 但必須監測NNRTI濃度	未有交互作用報告 且交互作用難以預測 使用標準劑量
Augmentin 確定的交互作用 Augmentin 建議使用方式	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量，但必須監測腎功能	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量， 但必須監測腎功能	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量， 但必須監測腎功能
Macrolides 確定的交互作用	clarithromycin AUC併用ritonavir會增加77%，而ritonavir的濃度不會改變，除了腎功能不全者，這未必具有臨床上意義。 Azithromycin AUC併用ritonavir會增加約100%	clarithromycin會因efavirenz及nevirapine而減少 clarithromycin與efavirenz併用，會增加皮膚疹的危險 azithromycin與efavirenz無明顯交互作用	clarithromycin會減少zidovudine Cmax 41% AUC 25%。 clarithromycin與didanosine併用無明顯交互作用。 Azithromycin與zidovudine及didanosine無明顯交互作用
Macrolides 建議使用方式	Clarithromycin可使用標準劑量，除非腎功能不全者，與ritonavir併用時，clarithromycin劑量必須減少 小心使用azithromycin與ritonavir。 使用標準劑量，但是有azithromycin毒性的發生機率	合併efavirenz或nevirapine時，azithromycin優於clarithromycin	clarithromycin與zidovudine需間隔1-2小時。Clarithromycin與didanosine可安全使用。 Azithromycin可與zidovudine和didanosine安全併用
Linezolid 確定的交互作用 Linezolid 建議使用方式	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量	未有研究但是 交互作用未必發生 使用標準劑量	未有研究但是 交互作用未必發生 長期的毒性包括骨髓抑制和粒腺體毒性。 避免與didanosine、zidovudine、stavudine併用。

資料參考自AIDS 2009, 23：437–446

Table 7 Antiretroviral 治療原則和建議劑量可併服用來治療HIV-1合併感染者			
A Rifampicin-based TB 治療原則			
	建議劑量		*Nucleoside為主幹
NNRTI			
Efavirenz	600 or 800 mg/QD		2 NRTI/NtRTIs
Nevirapine	200 mg BID		2 NRTI/NtRTIs
PI			
Lopinavir/ritonavir	400/400 mg BID		2 NRTI/NtRTIs
B Rifabutin-based TB 治療原則			
	建議劑量	*Nucleoside為主幹	建議Rifabutin劑量
PI或NNRTI			
Atazanavir	400 mg TID	2 NRTI/NtRTIs	150mg QOD或150mg TIW
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg BID	2 NRTI/NtRTIs	150mg QOD或150mg TIW
Efavirenz	600 mg QD	2 NRTI/NtRTIs	600mg QD或600mg QOD
Nevirapine	200 mg BID	2 NRTI/NtRTIs	300mg QD或300mg TIW
C Non-rifamycin-based TB治療原則			
	常用劑量		*Nucleoside為主幹
PI			
Atazanavir	400 mg QD		2 NRTI/NtRTIs
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg BID		2 NRTI/NtRTIs
Ritonavir-boosted PI			
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg QD		2 NRTI/NtRTIs
NNRTI			
Nevirapine	200 mg BID		2 NRTI/NtRTIs
Efavirenz	600 mg QD		2 NRTI/NtRTIs
*stavudine + zidovudine, stavudine + didanosine不建議合併使用			
資料參考自International J Tuber Lung Dis. 9(3)：248–257			

The American Thoracic Society, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Infectious Diseases Society of America的TB治療Guideline建議：開始抗結核菌治療之後，可以將antiretroviral therapy的起始時間延後4-8週再開始接受治療，如此可減少藥物的副作用、降低逆向反應(paradoxical reaction)並且可增加病人的服藥遵從性。

HIV-TB co-infection治療指標 (Figure 1)



參考資料

1. *Sharma SK et al., Indian J Med Res 2005; 121(4): 550-67.*
2. *Kwara A et al., Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9(3): 248-57.*
3. *Coyne KM et al., AIDS 2009; 23(4): 437-46.*
4. *Hung CC et al., J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24(4): 378-85.*
5. *Tseng SH et al., Am J Trop Med Hyg 2009; 80(4): 675-7.*

IV. 醫藥新知選粹

IV.1. 使用制酸藥品與院內感染肺炎的風險

原文標題：Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pnemonia.

原文出處：JAMA 2009;301(20):2120-2128

摘要內容：此前瞻性藥物流行病學的世代研究，主要是為了檢驗制酸藥品的使用與院內感染性肺炎之間的關聯性。收集由 2004 年 1 月至 2007 年 12 月曾至波士頓市麻薩諸塞州立大型醫學中心住院至少 3 天（排除曾入住加護病房之病患）、年齡至少 18 歲的病患，共計有 63878 個住院次；其中曾開立制酸藥品（指氫離子幫浦抑制劑或 H2-blocker）佔 52%，發生院內感染性肺炎共計有 2219 個住院次（佔 3.5%）；未經校正之肺炎感染率在曾開立制酸藥品與未曾開立者之比值為 4.9%比 2.0%（OR：2.6；95%CI：2.3-2.8），經多變數分析之校正後兩者之 OR 值變更為 1.3（95%CI：1.1-1.4），統計學上仍具顯著性的差距，經 matched propensity-score analyses 也有相同的結果。此關聯性在使用氫離子幫浦抑制劑的族群具顯著性（OR：1.3；95%CI：1.1-1.4），而使用 H2-blocker 者則不顯著（OR：1.2；95%CI：0.98-1.4）。由結果顯示制酸藥物的使用會增加院內感染性肺炎發生的機會，特別是使用氫離子幫浦抑制劑，開立此類藥品時應多加注意。(杜書卿藥師)

IV.2. 藥物腦室內投與

原文標題：Intracerebroventricular Administration of Drugs.

原文出處：Pharmacotherapy 2009;29(7):832–845

摘要內容：直接將藥物(如抗腫瘤藥物、抗微生物製劑或血栓溶解劑等)輸注入腦室內可使藥物在中樞神經系統的濃度提高以加強某些疾病的控制或治療，如腦瘤、中樞神經系統感染或顱內出血等。但將藥物直接投與入腦室內必須考量到一些因素如滲透壓、pH 值或防腐劑之添加等以確保藥物之藥效及安全性；例如腦脊髓膜內大劑量投與 morphine(>24mg/day) 會導致 CSF pH 值降低至 6.92，因而增加了癲癇或神經過敏等副作用；CSF 滲透壓約為 281mOsm/L，若輸注藥物造成 50mOsm/L 以上之變動將有可能導致 SIADH 或腦水腫等；此外某些藥品本身具有導致癲癇之毒性並不建議直接投與至 CSF，如 Penicillin 類藥品或 Ciprofloxacin。截至目前為止，抗微生物製劑的腦室內投與有較多的研究，這些藥品包括 Vancomycin、Gentamicin、Tobramycin、Amikacin、Polymyxin B、Colistimethate 及 Amphotericin deoxycholate 等。目前並沒有準則規範腦室內投與的藥物，大部份的藥品劑量建議都來自於小型研究或臨床經驗，因此在進行腦室內投與藥品時，臨床醫療人員仍應小心監測病人的徵狀及不良反應之發生。(李沐芬藥師)

IV.3. 抗凝血用藥前需基因檢測嗎？

原文標題：Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin

原文出處： The New England Journal of Medicine 2009 May;24(5):656-64.

摘要內容：2007 年 FDA 建議在臨床上可以藉由 CYP2C9、VKORC1 基因篩選的方式來決定 Warfarin 的起始劑量，故此篇研究系統性回顧，欲了解藉由基因篩選方式(CYP2C9、VKORC1)是否比傳統不考慮基因篩選方式(身高、體重、年紀、合併藥物等)，去決定 warfarin 的起始劑量，會較不易造成出血副作用。最後於 2014 篇研究中篩選出 3 篇(423 個病人)，97%為白種人。結果發現，出血率在兩個不同族群中沒有存在顯著差異；平均達理想治療 INR(2-3)所需時間發現並沒有存在顯著的差異(即使在品質最高的研究中，認為在基因篩選的族群中有趨勢顯示可花較少的時間達到穩定的劑量)；栓塞發生率在兩個族群中也沒有存在顯著差異。但在此篇研究中目前所搜尋到符合篩選條件的研究僅有 3 篇,且每個研究設計存在顯著差異，目前仍無法證實基因篩選的方式來介入 Warfarin 的治療是有效益及安全的。目前已有幾個較大型、品質較高的臨床試驗正在進行，未來仍有待更多結果來進一步證實。(陳妙婷藥師)

IV.4. 從未抽菸者卻罹患肺癌的特性和危險因子

原文標題：Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors

原文出處：Lung Cancer 2009

摘要內容：非抽菸者而罹患肺癌的臨床表徵和危險因子仍是值得討論的。此研究的主要目的在於探討非抽菸而有肺癌者的特性，著重在職業和所處環境的影響。資料收集包含:年齡、性別、組織學型態、診斷方法、TNM 分期、吸菸與否及職業類別。分析統計方法有描述性分析、Pearson’s chi-square 或 nonparametric tests 以及 logistic regressions。肺炎病患總共 1493 位，從 1997/01/01 收集至 2006/12/31。肺腺癌(lung adenocarcinoma，ADC)〔Odd Ratio (OR) = 2.5 (1.5-4.3),P<0.0001〕和臨床診斷為第一期病患〔Odd Ratio (OR) = 2.4 (1.3-4.3)〕在非吸菸的族群中是比率最高的。男性非吸菸者與女性非吸菸者臨床特性並無明顯差異。但是，當非吸菸女性和男性相較於受環境菸味(Environmental tobacco smoke (ETS))及職業汙染下，卻有很明顯的差異性:ETS 汙染(78.6%非吸菸女性 vs. 21.4%非吸菸男性，P<0.0001)，工作場所汙染(9.4% vs. 48.6%，P<0.0005)。值得注意的是，大多數非吸菸男性病患(40%)和非吸菸女性病患(31.2%)並不知自身處於一個主要致癌的環境中。結論是主要的危險因子(ETS 和工作場所汙染)可能只有解釋了一些族群。(方柔壹藥師)