

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 94 年 元月

本期要目：

- ★ 藥物造成不良反應宣導專欄 (三)--- 常見藥物引起的皮膚過敏反應及居家常用藥品及慢性病用藥引起的副作用
- ★ 新進藥物介紹—Insulin glargine(超長效胰島素)
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

問答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄問

問：本院藥品品項 Unasyn 750mg (ampicillin 500mg + sulbactam 250mg)，廠商來文不再進口，均以 Unasyn 1.5gm (ampicillin 1000mg + sulbactam 500mg)取代；爾後小兒科或腎功能不佳病患使用較小劑量時，應如何給藥？

為節省藥品成本，1.5gm 針劑靜注時，配製方式及安定性建議如下：

1. 先以 Sterile water for injection 3.2ml 溶解本品(此時濃度為 375mg/ml，共 4ml)
2. 立刻再以空針抽取 46ml 之 Sterile water for injection 或 Sodium chloride 0.9%，並將上述第 1 項內之藥品濃縮液吸入，混合均勻(此時濃度為 30mg/ml，共 50ml)
3. 上述第 2 項置於針筒內之藥品溶液須放置於冰箱冷藏室並標明稀釋時間及濃度，24 小時內若未使用完畢建議丟棄不用。
4. 本藥品若採靜脈輸注給與(IV infusion)，給藥時可將上述第 2 項之藥品溶液再稀釋於 50-100ml 之 Sodium chloride 0.9%或 Dextrose 5% in water，於 15-30 分鐘內輸注完畢。

若護理站對於上述方法，在執行上有技術性或取藥準確性的困難，可請醫師在開立處方時，分別開立 ampicillin 500mg/vial 與 sulbactam 500mg/vial，ampicillin 500mg/vial 已知稀釋後 4 小時內用完，因價格便宜，可單次使用後丟棄。sulbactam 500mg/vial 溶解稀釋後放置冰箱 24 小時內用完，因價格較貴，需多次使用才划算。分開處方的價格仍比單用 Unasyn 1.5gm 來得便宜。

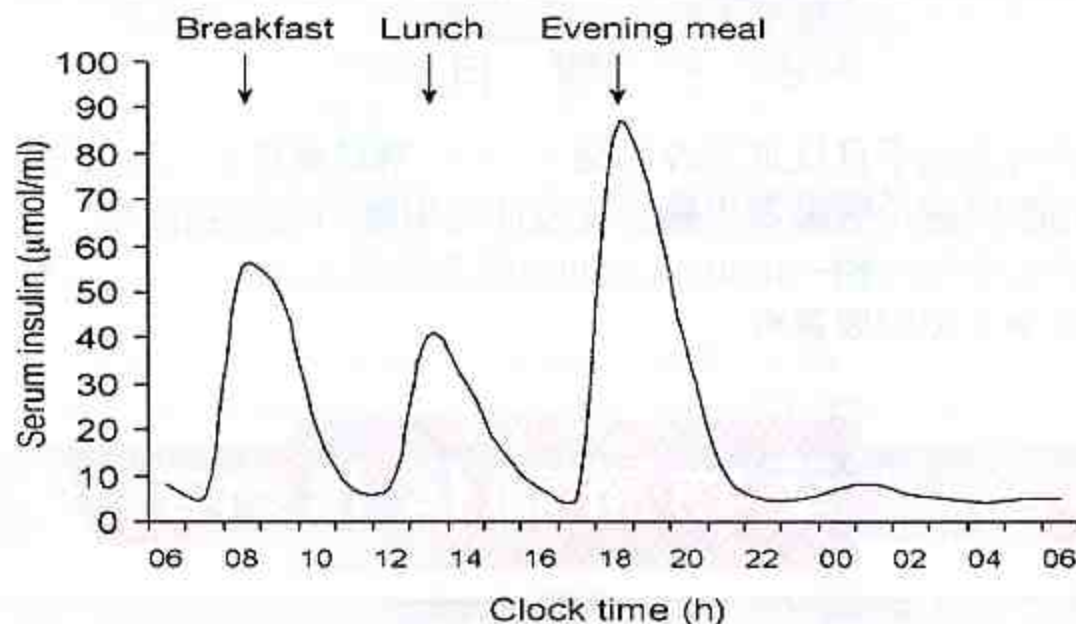
(曾淑鈺總藥師)

新藥介紹

Insulin Glargine 100iu/ml、10ml/vial、 (商品名 Lantus)

人體正常的胰島素分泌情況如下圖，即未進食時肝臟每小時會釋出 8-10g glucose，故內分泌系統正常會分泌胰島素 1U/hr 以維持血糖正常，當進食後內分泌系統會增加胰島素(3U/hr)的分泌，因此飯後 1 小時血糖最高，而飯後 2 小時血糖會回到正常。

於 Type 1 DM 有研究(DCCT, 1993, Diabetes Control and Complications Trial)顯示: 高血糖與進展



性的併發症(微小血管及神經性併發症)相關，若能經由 intensive insulin 治療以控制血糖，則可有效降低併發症的發生(平均 HbA1c 控制在 7.2% 時，可降低微小血管性併發症 50%)；於 Type 2 DM 亦有相似的研究(UKPDS, 1998, UK Prospective Diabetes study 及 Kumenoto Study 1995)，即 HbA1c < 7% : 併發症約 < 2、HbA1c > 8% : 併發症約 20。

因此目前胰島素的治療為模擬正常人的胰島素分泌，大多採取一日注射 1-2 次的中效或長效型胰島素，再合併使用多次餐前的短效型胰島素。

Insulin glargine 是藉由 DNA 基因技術修改人類胰島素的結構，將胰島素 A 鏈第 21 個氨基酸 asparagine 更換為 glycine，胰島素 B 鏈的 c-末端再加上兩個 arginine，每 ml 的製劑中含有 insulin glargine 100u, zinc 30ug, m-cresol 2.7mg, glycerol 85% 20mg，此溶液並加入 HCl 及 NaOH 以調整 pH = 4，經注射至皮下組織(pH = 7.4)後，酸性溶液被中和會於皮下組織形成微粒沉澱，此結晶微粒沉澱物會緩慢溶解吸收並釋出 insulin dimers/monomers。此藥經皮下投予後，身體可用率為 100%，胰島素的作用可於 1 小時內發生，4-5 小時內達完全作用，並可持續 2 小時，而 24 小時內 insulin 血中濃度是持平的，因此符合作為模擬人體基礎的胰島素分泌。

劑量: 每晚一次皮下注射(不可靜脈投予，不可與其他胰島素或溶液混合)，注射部位: 腹部、三角肌及大腿(皮下注射於不同部位，其吸收的型態相似)。

1. 未曾使用 insulin 的 Type 2 DM 病患: 起始劑量為 10U/d，然後漸漸調整劑量。(每日劑量: 2-100U)

2.原先使用一日一次 NPH 或 ultralente insulin: 起始劑量與先前劑量相同。

3.原先使用一日兩次 NPH: 起始劑量為先前 NPH 劑量的 80%，然後依病患反應調整劑量。

- Insulin glargine 的副作用與其他 insulin 相似: 低血糖(發生比率與 NPH 相當或稍低)、注射部位反應包括: 注射部位疼痛比率高於 NPH (2.7%/0.7%)、脂質代謝異常(皮下組織萎縮或膨脹)、過敏反應、搔癢、發炎、紅腫及紅疹。
- Insulin glargine 於室溫 (<30°C)避光下, 可保存 28 天。
- 各種胰島素製劑間藥動學比較:

胰島素	Onset time	Peak time	Duration
Lispro (ultra-short)	15min	1 hr (30~90min)	3~4 hr
RI (short acting)	0.5~1 hr	2~4 hr	6~8 hr
Semilente	15-30 min	3-8hr	12-16 hr
NPH (intermediate acting) Lente	1~2 hr	6~14 hr	18~28 hr
Protamine Zn (long acting) Ultralente	4-6 hr	16-24 hr	32-36 hr
Lantus (long acting insulin): Glargine	1-2 hr	Flat	24hr

- 傳統製劑的缺點: 胰島素的吸收有個體-個體間與本身間的差異性(25-50%); 中效型胰島素(NPH, Lente insulin)於許多病患無法提供 24 小時基礎的 insulin 作用, 且會造成明顯的 insulin peak level 易導致夜間低血糖的危險性, 長效型胰島素(Ultralente insulin)的作用時間過長及起始作用時間的差異性; 導致要達平穩血糖控制的困難。
- Insulin Glargine 的優點: 一日一次可提供平穩的基礎胰島素、作用可持續 24 小時及降低夜間低血糖的發生率。缺點: 價格貴、注射部位疼痛、無法與其他胰島素混合使用及一旦造成低血糖需較長時間才可恢復。
- Type 1 DM 病患研究 (2327 位成人, 349 位小孩)及 Type 2 DM 病患研究 (1563 位成人): Insulin glargin 的安全性及有效性與 NPH (qd-bid)相當, 一般而言, 兩者對血糖(HbA1c 值)的控制相似; 整體低血糖的發生率亦無差異。

研究報告:

- Type 1 DM 研究 (成人): 兩個隨機控制的大型研究 (Study A; n=585, Study B; n=534), 病患隨機接受每日一次睡前投予 insulin glargine 或每日 1-2 次(早餐前及/或睡前的) NPH 作為基礎胰島素治療 28 天, 另接受每次餐前的 RI 治療。一個隨機控制的大型研究 (Study C; n=619)以相似的方式進行, 但 insulin glargine 或 NPH 共治療 16 週, 且改以 insulin lispro 作為餐前短效 insulin。這三個研究對病患的血糖控制(以 HbA1c 值為治療標準)均相似, 且整體低血糖的發生率亦相當。一個隨機控制的小兒(6-15 歲)Type 1 DM 研究 (Study D; n=349), 方式與 study A, B 相同, 唯治療時間為 28 週, 所得到的結果與成人相同。
- Type 2 DM 研究 (成人): 一個隨機控制的大型研究 ((Study E, n=570), 每日睡前使用 insulin glargine 或 NPH, 再合併口服降血糖藥物 (sulfonylurea, metformin, acarbose, 或合併口服藥物)治療 52 週, 結果顯示兩者在降低 HbA1c 及空腹血糖的效果相當, 低血糖的發生率低且兩者亦相當。另一個未曾使用過口服降血糖藥物的 TYPE 2 DM 病患的隨機控制研究 (Study F, n=518), 每日睡前使用 insulin glargine 或每日 1-2 次的 NPH 作為基礎胰島素治療 28 週, 另必要時於餐前接受 RI 治療, 結果顯示兩者在降低 HbA1c 及空腹血糖的效果相當, 低血糖的發生率亦相當。

藥物造成的不良反應宣導專欄(三)

常見藥物引起的皮膚過敏反應及

居家常用藥品及慢性病用藥引起的副作用

藥劑部 曾淑鈺總藥師

七、藥物引起的皮膚過敏反應

「一般說明」

1. 藥物引起的皮膚疾病，俗稱藥物疹。約佔所有藥品副作用案例中的 30%，常見有班狀丘疹、蕁麻疹、固定疹、剝落性皮炎、史第芬-強生症候群、光敏感，其他少見的有禿髮、色素沉著，嚴重且可能致死的有毒性表皮壞死症。每一種藥都有可能讓體質敏感的人產生皮膚過敏反應，發生率及嚴重性因人而異。最常牽涉到的藥品有如下：
2. 班狀丘疹、蕁麻疹、固定疹、剝落性皮炎：最常見的是抗生素：ampicillin、amoxicillin、cephalosporin、co-trimoxazole 等。其他則因藥品及個人而異。
3. 全身脫屑性反應：allopurinol、barbiturates、carbamazepine、phenylbutazone、phenytoin、sulfonamides 等。
4. 紅斑性狼瘡類反應：ethosuximide、hydralazine、isoniazid、methyldopa、nitrofurantoin、penicillamine、procainamide 等。
5. 光敏感反應：amiodarone、chloroquine、oral contraceptives、thiazide diuretics、griseofulvin、phenothiazines、psoralens、sulfonamides、sulfonyleureas、tetracyclines 等。
6. 禿髮：雌激素、抗腫瘤藥物、抗凝血劑 warfarin、痛風用藥 colchicin、抗甲狀腺藥、高劑量常期使用維生素 A、干擾素等。
7. 毒性表皮壞死症：allopurinol、消炎止痛劑 NSAIDs 等。

「注意事項」

1. 服藥期間，若有發生上述皮膚症狀，應立即停藥並就醫。
2. 會引起光敏感的藥物，在服藥期間應避免日曬、尤其是早上 10 點至下午 3 點時，儘量在室內不要外出。
3. 會造成禿髮的藥品，一般在停藥後，頭髮都會再長回來，不必驚慌。
4. 服藥期間，若有發生上述皮膚毒性之異常症狀，最初的症狀常為搔癢，應立即停藥，並儘快就診或告知醫師。

【92 年本院曾經通報造成皮膚過敏反應的藥物】

ampicillin/sulbactam(unasyn)、anti-TB drug、co-trimoxazole(baktar)、carbamazepine、carbimazole、cefacin、ceftizoxime、celecoxib、cephalexin、chlozoxazone、crystal penicillin、diclofenac potassium、glibenclamide、interleukin -II、mesulid、minocycline、nevirapine、nicametate、nicotinic acid、olanzapine、phenytoin、piperacillin、pyrazinamide、rhin、rifampicin、rotec、taxol、teicoplanin、tienam、vancomycin

八、居家常用藥品及慢性病用藥引起的副作用

1. 綜合感冒藥：感冒的主因在於濾過性病毒或細菌感染。引發支氣管或肺炎時，常開立消炎殺菌的抗生素，發燒頭痛時則使用解熱鎮痛的普拿疼或非類固醇消炎止痛劑，流鼻涕或鼻塞嚴重時則運用抗組織胺藥。

- ① 抗生素常造成皮膚過敏、起疹子、搔癢，或胃腸道不適如噁心、嘔吐、腹瀉等。
 - ② 抗組織胺藥最為人知的就是想睡覺、全身無力感，雖然最近幾年已發展出對中樞神經影響較少的新藥，但有些人仍會有無力感，應避免開車。喝酒會加重此副作用。最好是睡前服藥，並好好睡一覺，讓身體充分休息。若有口乾時，可嚼不含糖的口香糖，或含漱冷開水。
 2. 非類固醇消炎鎮痛劑：此類藥多半屬於酸性，對胃腸傷害大。為預防胃腸不適，最好飯後配合一杯水服用。懷孕後期投予，會進入胎盤引起胎盤性胎生期動脈管收縮作用，孕婦宜小心使用。
 3. 安眠藥及鎮靜劑：
安眠藥應在就寢以前半小時服用，長期連續使用會使藥效降低。常在第二天早上仍殘留睡意，開車或操作機械宜小心。鎮靜劑在服藥期間不可喝酒；常見的副作用為想睡覺、頭暈，若長期服藥的病人，應隨時告知醫師。若有焦慮不安、精神混亂、精神行為不正常時，亦應停藥並告知醫師。
 4. 抗憂鬱藥：
藥效開始可能需二至四週，效果未出現時不要中止服藥。常見的副作用有頭暈、想睡覺、更嚴重有口乾、便秘、視力模糊等，無法忍受時，可停藥並告知醫師。
 5. 強心劑：
有噁心、嘔吐、下痢、食慾不振、心跳徐緩時，應告知醫師。
無醫師指示，不要增量、減量或中止服藥。
 6. 抗高血壓藥：
利尿劑會造成電解質流失，多補充含鉀的食物。
ACEI 會引起眩暈，在高處工作者要小心。可能引起姿勢性低血壓，即躺下或坐著時突然站立，引起血壓驟降而有頭暈現象，應動作緩慢。
 7. 降血糖藥：
最常見的副作用為低血糖，症狀為冒汗、無力感、頭暈，為應付低血糖急症，應隨身攜帶“糖”。延遲飲食或過度運動都會造成低血糖。經常自我監測血糖，如有高血糖症狀(多尿、口渴、虛弱、噁心)，應立即就診。
 8. 副腎皮質類固醇：
長期使用或大量使用時，突然停用會造成戒斷症候群如全身無力。
 9. 抗凝血劑：
最常見的副作用為出血的可能性，如作牙科治療、外科手術或生產時，應告知醫師正服用的藥物。
 10. 降尿酸劑：
應補充大量液體(每天 2500ml 水)以預防腎結石。
- 「注意事項」
1. 應仔細閱讀藥袋上註明的用藥須知及注意事項，有不了解的地方，應立即詢問藥師。
 2. 患有慢性疾病如糖尿病、高血壓、痛風、高血脂症，應事先告知醫師，有併用其他藥品時，亦應告知醫師。
 3. 服藥期間，若有發生上述症狀或其他異常症狀，應立即停藥並就醫。

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: 使用 fluoroquinolone 造成檢測尿液鴉片濫用的假陽性反應

英文標題: False-positive urine opiate screening associated with fluoroquinolone use

原文出處: The annals of pharmacotherapy, SEP 2004:,38,1525-8

摘要內容:

本文收集 1966 年到 2004 年 2 月，從 MEDLINE、EMBASE、EBM 的資料庫中回顧文章，使用下列的關鍵字：quinolones、opiates、substance abuse detection、false-positive reaction、不同的 fluoroquinolone(約 13 項)。鴉片濫用的檢測可利用很多方法與試劑，會影響個人在受雇期、軍人、運動員的人生計劃。尿液是最常被收集的檢體，檢測方法最常見的是免疫螢光法。Fluoroquinolone 的化學結構與 opiates 有部分相同，依不同的檢測方法發生假陽性反應的機率亦不同，其中最常見的是 levofloxacin 與 ofloxacin，且與血中濃度有關。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 併用 Tizanidine 及 Lisinopril 引起的低血壓

英文標題: Hypotension due to interaction between lisinopril and tizanidine

原文出處: The annals of pharmacotherapy, SEP 2004:,10,1345

摘要內容:

本文是台北榮民總醫院神經內科的醫師群報導的病例報告，一位 48 歲女性病患，因中腦出血住院，昏迷指數 4，有中風跡象，因血壓升高而給予多種降血壓藥包括 Lisinopril，三週後，仍然僵硬及血壓仍高。於是給予 tizanidine 為降低肌肉張力，希望能改善高血壓及恢復運動機能。然而，血壓卻在服用 tizanidine 2 小時後，戲劇性的下降。於是停用所有降血壓藥及 tizanidine。當血壓回穩後，再給予 tizanidine，並沒有再發現類似的情形。類似的文獻報告在 2000 年亦曾發表過，該病例發生的不良反應，根據 Naranjo probability scale 應可分類為 possible drug interaction。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 併用 clarithromycin 引起的急性 colchicine 中毒

英文標題: Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration

原文出處: The annals of pharmacotherapy, OCT 2004:,10,1345

摘要內容:

本文描述一位患有家族性地中海型熱症(FMF)的 76 歲男性白種人,已使用 colchicine 1.5mg/day 六年之久,因患有幽門螺旋桿菌引起的胃炎,醫師開立七天的處方如下: clarithromycin + amoxicillin + omeprazole, 治療 3 天後,病患開始有發燒、腹痛、腹瀉,第 8 天更嚴重,出現脫水、全血球下降、代謝性酸中毒、血中 lipase 上升等,而導致住院。2 週後有禿頭現象。於是降低 colchicine 的劑量為 0.5mg/day, 並補充大量水份,上述症狀才完全康復。於是,又回復 colchicine 1.5mg/day, 但沒有再發生上述副作用。討論:長期 colchicine 治療可用於 microcrystalline arthritis、Behcet's disease、FMF, 它的藥物動力學為:少部份經由肝臟代謝及腎臟排除,大部份經胃腸吸收後,由膽道或腸分泌出來經腸肝循環後由糞便排除。Colchicine 同時也是 P-glycoprotein 的受質,當它與 clarithromycin 或 erythromycin 結合後,因 macrolide 是一 P-glycoprotein 的抑制劑,使 colchicine 的膽汁分泌減少,而其主要的排除即由膽汁分泌而來,因此,排除減少造成 colchicine intoxication。結論是:colchicine 與 macrolide 併用後,因減少 colchicine 的排除,而造成 colchicine intoxication, 尤其是對老年人或肝腎功能不良的病人更應小心。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 第二代 thiazolidinediones 與肝毒性

英文標題: Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity

原文出處: The annals of pharmacotherapy, SEP 2004:,9,1419-1423

摘要內容:

本文描述一位 39 歲黑人女性,患有第二型糖尿病、高血壓、及鬱血性心衰竭。當她開始抱怨有疲倦、深棕色尿液、噁心、皮膚癢、沒有食慾時,她的諮詢藥師立刻叫她停用 Pioglitazone, 因為 Pioglitazone 造成肝功能不良的潛在危險性最高。在使用 Pioglitazone 的 13 天後,測得肝功能指數為: GPT: 490 U/L、GOT: 360 U/L, total bilirubin: 3.1mg/dL, 停用 Pioglitazone 兩個半月後,肝功能指數才歸於正常。之前,另一個 thiazolidinediones 類似藥 Troglitazone 因肝毒性而從市場上移除。較新的第二代 thiazolidinediones: rosiglitazone 及 pioglitazone, 比起 troglitazone 較少引起肝毒性且嚴重性較低。曾經報導過的病例有:有 6 個因 rosiglitazone 引起的肝毒性,有 5 個因 pioglitazone 引起的肝毒性。大部分在停藥 2-4 週會有症狀的改善,停藥 2 週-6 個月會有肝功能指數歸於正常。本文所報的病例依 Naranjo scale 評估其因果關係的可能性為 probable。因此仍建議在 rosiglitazone 及 pioglitazone 的仿單或說明書中,仍應註明定期檢測肝功能指數,尤其在台灣因 B、C 肝炎病患甚多,更應小心謹慎。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: Cephalexin 造成的急性腎小管壞死

英文標題: Cephalexin-Induced Acute Tubular Necrosis

原文出處: Pharmacotherapy 2004; 24(6): 808-11

摘要內容:

本文報告一個 24 歲女性使用口服 cephalexin 後造成可逆的急性腎小管壞死的案例。此病患之診斷為急性咽炎，由於對 penicillin 及 sulfonamides 過敏(產生蕁麻疹)，因此醫師開立 cephalexin 500mg 一天兩次之處方，病程如下表列：

診斷	兩天後	再過兩天後	住院後 第 2 天	住院後 第 3 天*	住院後 第 4 天	住院後 第 7 天	出院後 一個月
急性咽炎							
cephalexin 500mg 一天兩次	腹瀉、瘙癢 及咳嗽帶有 血絲	噁心及嘔吐 ⇒停藥並 入院治療		安排腎 臟切片 檢查	腎功能 開始改 善	出院	
Cr (mg/dl)		2.2	4.7	5.3		1.9	0.6
BUN (mg/dl)		15					11

(*：排除其他原因造成之急性腎衰竭，且腎臟超音波結果亦正常)

病患之病理報告顯示腎毒性起因於急性腎小管壞死，且沒有腎絲球腎炎或間質性腎炎的證據，由於缺乏其他造成腎毒性之原因，且病患於停藥後，腎功能已完全回復正常，因此推論為 cephalexin 造成的急性腎小管壞死。

Cephalosporins 造成的腎毒性大多為過敏性的間質性腎炎，甚少直接造成腎小管的傷害；而探討第一代 cephalosporins 造成急性腎小管壞死之情形，可分成下列兩種情形：若藥品是以有機陰離子運輸系統(organic anion transport system)將藥物運輸至近端腎小管細胞者，如 cephalexin，則比較容易因為使用高劑量、併用 aminoglycoside、年紀過大、原本腎功能就不佳或曾對 β -lactam 過敏等因素而報導有急性腎小管壞死之案例；相反的，若藥品的排除主要以腎小管分泌(tubular secretion)為主，且半衰期較短或蛋白質結合率較高者，如 cephalothin，則較少有急性腎小管壞死之案例。本案例所使用的藥品 Cephalexin，其排除雖然主要是以腎小管分泌為主，半衰期也較短，但由於其蛋白質結合率低，因此可能造成腎小管濃度較高，因而推論其產生腎毒性之機率應與 cephalexin 較相近。作者回顧文獻中之案例報導發現，cephalexin 造成腎毒性之案例確實多與劑量或濃度過高有關，然而本案例所使用之劑量並未過高，且病理切片証實為急性腎小管壞死而不是間質性腎炎，因此亦排除是與 penicillin 產生交叉敏感反應(cross-sensitivity reaction)。

結論：作者認為 cephalexin 雖然是一個老藥，但在臨床上使用仍須特別小心，用在腎功能不佳病患須調整劑量，除了間質性腎炎外，此藥也是有可能會直接傷害腎小管造成急性腎小管壞死。

(林佩津藥師)