

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 5 月

本期要目：

- ★ 每期專欄---罕見疾病及藥物介紹(一)
- ★ 新進藥物介紹—Amisulpride 200mg
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

藥物諮詢信箱

Phenytoin 是否可用於心律不整？

答：自 1958 年開始，陸續有文獻發表 phenytoin 用於心房及心室性心律不整，及毛地黃中毒引起的心律不整。作用機轉類似 lidocaine，抑制心室組織的自發性去極化。但它不是第一線用藥，若用於急性心肌梗塞或開心手術後的心室心律不整，lidocaine 仍是優於 phenytoin，但 lidocaine 無法口服給藥，對於出院後的治療，phenytoin 可為另一選擇。臨床上並不常用。1983 年有文獻發表它可能造成 QT interval 的延長。  
(曾淑鈺總藥師)

長期使用抗血小板凝集劑如 ticlopidine、aspirin 等，需停藥多久方可開刀？

答：2000 年的文獻發表長期使用低劑量的 aspirin，在執行經由尿道的前列腺切除術時，需停藥 10 天後方可執行手術。1988 年另一文獻發表單一劑量使用 aspirin 325mg，可抑制血中 thromboxane B<sub>2</sub> 的產生至少 5 天，因此在執行冠狀動脈繞道手術時，至少需停藥 5-7 天。然而，若只是小手術或皮膚外科小手術，則不需要停藥數天之久。若使用 ticlopidine 則需停藥 10-14 天之久。  
(曾淑鈺總藥師)

定義：

甚麼是罕見疾病呢？在美國對於罕見疾病的定義為美國境內罹患人數少於二十萬人的疾病，而在我國罕見疾病的定義乃發生率在萬分之一以下的疾病。罕見疾病的發生大多與基因的缺失有關，約佔所與病因的百分之八十，而其餘的百分之二十則被認為原因不明。在我國衛生署所制訂的「罕見疾病防治及藥物法」中便列有近 80 種罕見疾病，而美國的美國罕見疾病組織所公佈的罕見疾病更高達一千種。

簡單的說，罕見疾病係指盛行率低、少見的疾病，但世界各國對於罕見疾病的定義不盡相同。在美國，凡是境內罹病人數少於二十萬人的疾病，都屬於罕見疾病；在日本則界定疾病人數少於五萬人者屬於罕見疾病；而我國依「罕見疾病及藥物審議委員會」公告，以萬分之一以下年盛行率作為我國罕見疾病盛行率之標準。國內較為人熟知的罕見疾病包括：苯酮尿症、重型地中海貧血、成骨不成症(俗稱玻璃娃娃)、黏多醣寶寶、高血氨症、有機酸血症、威爾森氏症等等。顧名思義就是罹患率極低，相當少見的疾病，各國對罕見疾病的定義不盡相同，就目前世界各國已訂定之相關法令，罹病人數少於 1/10,000 至 7.5/10,000 的疾病，均稱之為罕見疾病，依美國國家衛生研究院所公布之資料，計有 1,764 種罕見疾病。國內較常見的罕見疾病包括苯酮尿症、楓糖尿症、黏多糖症、高血氨症、有機酸血症、高雪氏症、威爾森氏症、高胱胺酸症等。

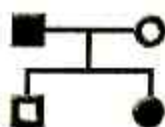
國內罕見疾病的現況依據醫學估計，我國先天性缺陷兒約有 60 萬人，其中約 1/8 屬基因遺傳缺陷，如血友病，海洋性貧血，先天性軟骨發育不全、脊髓性肌肉萎縮症等，而單基因遺傳缺陷中又約有 1/10 是先天代謝異常的病人。

大部分的罕見疾病主要成因是基因發生缺陷，導致先天性的疾病，而基因缺陷，有些是突變而來的，有些是遺傳而來的。然而也有部分的罕見疾病，還沒有發現確實的致病原因。

遺傳病理學：

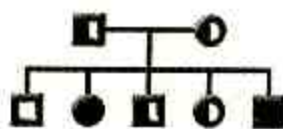
■ 男性罹病者 ● 女性罹病者 □ 健康男性 ○ 健康女性 ▣ 男性帶因者 ○○ 女性帶因者

一、體染色體遺傳：



▶ 顯性遺傳

父母其中之一為罹病者，子女不分性別有 50% 機會也會罹病。如脊髓性小腦萎縮症(SCA)、遺傳性表皮分解水庖症(HEB)。

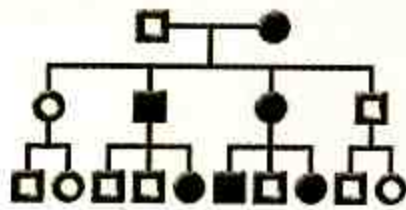


▶ 隱性遺傳

父母雙方均為帶因者，子女有 25% 正常、25% 罹病以及 50% 帶因。如：苯酮尿症(PKU)、黏多醣症(MPS)、肝醣儲積症(GSD)等。

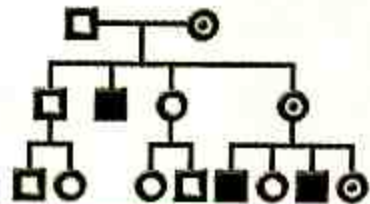
▶ 突變型 父母均正常，在生命傳承過程中，基因發生突變，導致子女罹病或帶因者。

## 二、性聯遺傳：



### ▶顯性遺傳

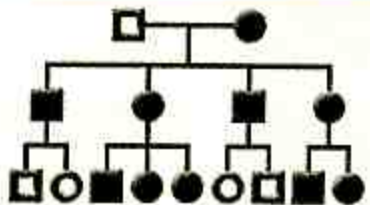
男性罹病者，症狀通常較女性患者嚴重，且其缺陷基因不會傳給兒子，但會傳給每個女兒。如高血氨症（尿素循環代謝異常）、性連遺傳型低磷酸鹽佝僂症。



### ▶隱性遺傳

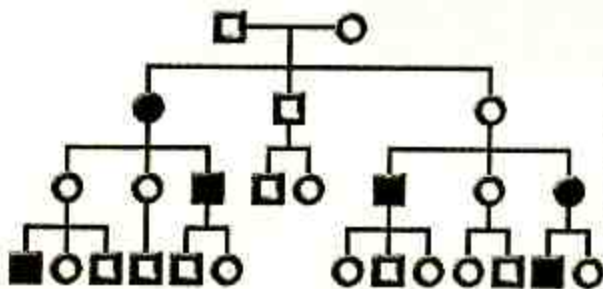
女性若為帶因者，其兒子有 50% 機率為罹病者，女兒則有 50% 機率為帶因者。如：裘馨氏肌肉萎縮症(DMD)、黏多醣症(MPS)。

## 三、粒線體遺傳(母系遺傳)：



### ▶典型的粒線體遺傳

罹病的女性會將粒線體疾病遺傳給每一個兒女，病性輕重不一致，而男性患者則不會將疾病傳下去。



### ▶非典型的粒線體遺傳

粒線體缺陷雖仍是母系遺傳，但非每個遺傳到粒線體疾病者皆會發病，某些狀況更以男性較會發病。

台灣法規：

民國89年1月14日，經立法院三讀通過。陸續公布「罕見疾病防治及藥物法施行細則」、「罕見疾病醫療補助辦法」、「罕見疾病藥物專案申請辦法」、「罕見疾病藥物供應製造及研究發展獎勵辦法」等。衛生署委託中華民國臨床藥學會編訂「罕見疾病藥物處方集」，92年9月正式發行，收集了74種罕見疾病藥物資訊。依94.1 公告罕見疾病藥物名單：81種罕見疾病藥物中

- 6 種被撤銷：(以一般藥品管理)

Aldesleukin、Amphotericin B lipid complex, Cladribine  
Interferon beta-1b、Liposomal Amphotericin B  
Pentamidine isethionate

- 15種已獲衛生署核發許可證

- 48種已獲健保局核價

- 40 種罕見疾病特殊營養食品 (91.12.05)

行政院衛生署國民健康局委託中國醫藥大學附設醫院設立「罕見疾病藥物物流中心」，規劃特定藥物品項之儲備。台灣大學醫學院附設醫院、台北榮民總醫院，統籌規劃罕見疾病特殊營養品之儲備與發放。

本院:口服 7種、針劑 8 種

藥名	商品名	劑量
Anagrelide	Agrylin	0.5mg/cap
Bosentan	Tracleer tab	62.5mg, 125mg
Deferiprone	Kelfer	500mg/cap
Diazoxide Susp.	Proglycem	50mg/ml, 30ml/bot
Levocarnitine	Carnitene	1000mg/tab
Oxitriptan	5-HTP	100mg/cap
Tetrahydrobiopterin	BH4	10mg/tab
Iloprost Sol	Ilomedin 20	20mcg/ml/amp
Iloprost Sol	Ventavis	20mcg/2ml/amp
Agalsidase beta Inj.	Fabrazyme	35mg/vial
Arsenic Trioxide Inj	Asadin	10mg/10ml/vial
Dantrolene Inj.	-	20mg/vial
Laronidase Inj	Aldurazyme	2.9mg/5cc/vial
Thymosin alpha-1 Inj.	Zadaxin	1.6mg/vial
Thyrotropin alfa Inj.	Thyrogen	1.1mg/vial
Epoprostenol Inj	Flolan	0.5mg/vial

### 本院罕見疾病藥物申請流程

- 無衛生署許可證、不屬於免事前專案審查品項
  1. 醫師檢附相關資料，上簽呈去文衛生署核准進口(會辦單位: 藥劑部、人委會)
  2. 向健保局事前專案審查
  3. 依第17次藥事會決議: 衛生署認定之孤兒藥，可以不經藥委會，以專案簽請方式奉核准後採用
  4. 藥劑部檢附上述影本及廠商資料填寫採購單
- 無衛生署許可證、屬於免事前專案審查品項
  1. 醫師檢附相關資料，上簽呈去文衛生署核准進口(會辦單位: 藥劑部、人委會)
  2. 保險對象初次使用時，必須具函向中央健康保險局總局及相關分局報備
  3. 依第17次藥事會決議: 衛生署認定之孤兒藥，可以不經藥委會，以專案簽請方式奉核准後採用
  4. 藥劑部檢附上述影本及廠商資料填寫採購單
- 有衛生署許可證、不屬於免事前專案審查品項
  1. 向健保局事前專案審查
  2. 依第 17 次藥事會決議: 衛生署認定之孤兒藥，可以不經藥委會，以專案簽請方式奉核准後採用
  3. 藥劑部檢附上述影本及廠商資料填寫採購單
- 有衛生署許可證、屬於免事前專案審查品項
  1. 保險對象初次使用時，必須具函向中央健康保險局總局及相關分局報備
  2. 依第 17 次藥事會決議: 衛生署認定之孤兒藥，可以不經藥委會，以專案簽請方式奉核准後採用
  3. 藥劑部檢附上述影本及廠商資料填寫採購單

## 新藥介紹

### Amisulpride tab 200mg

曾淑鈺總藥師

#### 一、藥理作用：

**Amisulpride** 是一種 alkylsulfone derivative of the substituted benzamide 類抗精神病藥物。具選擇性之單胺拮抗作用，主要作用在邊緣系統，是一高度特異性的 D2 與 D3 多巴胺接受器阻斷劑。且具有雙重多巴胺阻斷作用，即在低劑量時可阻斷突觸前 D2 與 D3 接受器，從而增加多巴胺的神經傳導，高劑量時可阻斷突觸後 D2 與 D3 接受器，從而減弱多巴胺的神經傳導。因此，它具有雙重療效，高劑量時對正性症狀有效，低劑量時對負性症狀有效。對於其他的受體(如: cholinergic 受體)或神經傳導系統則無作用。

#### 二、與本院 Olanzapine、Risperidone tab、quetiapine 之比較:

藥物	Quetiapine	Olanzapine	Risperidone	Amisulpride
商品名	Seroquel 25mg, 200mg/tab	Zyprexa 10mg/tab	Risperdal 1mg 2mg	Solian 200mg/tab
分類	Atypical agent			
結構	Dibenzothiazepine	Dibenzothiazepin	Benzisoxazoles	benzamide
美國 FDA 核准年	1997	1996	1994	未核准
<b>藥物動力學</b>				
吸收(身體可用率)	吸收良好,食物增加吸收	吸收良好	迅速吸收 (70%)	吸收良好, F: 48-51%
達最高血中濃度時間	1.5 hrs	6 hr	1-2 hr	1-2hr
Initial response	1-2 週	1-2 週	1-2 週	2 週
蛋白結合率	83%	93%	90%	11-17%
代謝(活性代謝物)	完全於肝臟代謝 經肝臟首度效應	完全於肝臟代謝 (40% 經肝臟首度效應)	完全於肝臟代謝 (9-hydroxy-risperidone)	少數於肝臟代謝 為無活性
排泄	70-73%經腎臟, 20%經糞便排除	57%經腎臟, 30%經糞便排除	70%經腎臟, 14%經糞便排除	23-47%經腎臟, 64%經糞便排除 腎功能不良者需減量
半衰期	6-7 hrs	21-54 hr (30hr)	20-30 hr	12 -17hrs

FDA 適應症	精神分裂症	精神分裂症	精神分裂症	精神分裂症
主要副作用				
Anticholinergic	-	+++	+	--
錐體外路症候群	+	++	+++	+
鎮靜、嗜睡	++	+++	+	+(偶有失眠)
姿態性低血壓	++	++	+	+
體重增加	+	+++	+	--
肝功能異常	+	++	+	--
癲癇發作	+	+	+	+
運動困難	+	+	+	+
prolactin 值升高	-		+++	--
缺點	每天使用兩次	體重增加、Anticholinergic 之副作用較明顯	劑量相關之錐體外路症候群、prolactin 值升高	每天使用兩次，
使用劑量	Initial : 25mg BID MAX : 800mg/day	Initial 5-10mg QD maintain : 10-20mg/d	1-16mg QD	Initial : 200-400mg BID MAX : 1200mg/day
健保價	20.5 元/25mg/tab 66 元/200mg/tab	158 元/10mg/tab	28 元/1mg/tab, 45.1 元/2mg/tab	45.1 元/200mg/tab
本院使用情形	限精神科、神經內科 專科醫師以上	限精神科、神經內科專 科醫師以上	限精神科、神經內 科專科醫師以上	限精神科專科醫師 以上
健保局給付規定	1.開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表（Clinical Global Impression，簡稱CGI）之分數 2.經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。日劑量超過下列治療劑量時，須於病歷記載理由： risperidone 6 mg/day。 olanzapine 20 mg/day。 quetiapine 600 mg/day。 <b>amisulpride 800mg/day。</b>			
療效比較	1有文獻報告，台灣人以 amisulpride 400-800mg/day 與 risperidone 4-8 mg/day 分別治療精神分裂症，經6週後，兩組的療效相當，但 ADR發生率：Amisulpride組：insomnia 17%、constipation 17.3%，risperidone組：akathisia 16%、constipation 12%、tremor 12%。			

# 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: 補充 ubiquinone 對預防及治療 statin 引起的肌病變有效嗎?

英文標題: Strategies for the prevention and treatment of statin-induced myopathy: Is there a role for ubiquinone supplementation?

原文出處: Am J Health-Syst Pharm. 2004;61:515-9

## 摘要內容:

Ubiquinone 是人體內自然生成的一種酵素，亦稱為 Co-enzyme Q10，可從食物中的肉類、海鮮中獲得。在美國列為非處方藥及營養補給品，甚至被廣為推銷為抗氧化劑，尤其是維持心血管的健康頗有助益。Statin 引起的肌病變，致病機轉仍不十分明確。可能是抑制 mevalonate 的形成。有實驗證實服用 statin 的病人，其 ubiquinone 血中濃度相對減低。本文收集的臨床試驗顯示 ubiquinone 用於預防時，並不會減少其發生率但會降低其嚴重性。另有一病例報告：一位 63 歲女性，長期每天服用 lovastatin 80mg 及 niacin 3gm，之後加入 itraconazole 200mg 每天兩次，發生橫紋肌溶解及肝毒性。於是停用所有的藥，並給予 ubiquinone 每天 210mg，18 天後，症狀消失，肝指數亦恢復正常。第二位病例報告：48 歲男性，每天服用 lovastatin 20mg，短時間之內即發生肌病變，停藥後血中 CK 值高於正常仍持續了 6 個月。於是給予 ubiquinone 每天 30mg，症狀才緩解。根據上述病例，仍無法判定肌病變症狀的消失是由於停藥後或因加入 ubiquinone 或二者皆有。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 因與 telithromycin 產生可能的交互作用而導致 verapamil 的毒性

英文標題: Verapamil toxicity resulting from a probable interaction with telithromycin

原文出處: The Annals of Pharmacoth. 2005;39:357-360.

## 摘要內容:

本文描述一位 76 歲白人女性，因高血壓一直服用 verapamil 每天 180mg，最近突然血壓驟降，收縮壓降至 50-60mm Hg，心跳亦降至每分鐘 30 下，病人覺得呼吸急促、虛弱、心跳減慢。經就診後，發現她因急性鼻竇炎服用了兩天的 telithromycin，每天 800mg。住院後停用 telithromycin，並給予升壓劑、補充體液，3 天後血壓及心跳很快恢復正常，數天後即出院。討論：Verapamil 大約有 80% 經由肝臟 cytochrome P-450 代謝，而 telithromycin 是一已知 CYP3A4 的受質，可取代其他藥與 CYP3A4 的結合，造成其他藥無法經肝臟代謝。因此得知 telithromycin

與很多需經由肝臟代謝的藥常有交互作用，本文的病例即為與 telithromycin 產生可能的交互作用而導致 verapamil 的毒性。Telithromycin 是一 2004 年才由美國 FDA 核准的 ketolide 類抗生素，被核准用於呼吸道感染。已有很多文獻報導它與其他藥有交互作用。與 verapamil 造成的交互作用之病例報告並不多，本文可提供臨床醫師的注意及警覺。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 治療胃腸基質瘤(GIST)，使用 Imatinib 及 lansoprazole 所引起的藥物不良反應

英文標題: Adverse reaction during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors

原文出處: The Annals of Pharmacoth. 2005;39:No.1: 162-164.

#### 摘要內容:

本文描述一位 60 歲白人女性，11 年前因罹患胃腸基質瘤(GIST)開過刀，2003 年 5 月因復發而開始每天 400mg 的 imatinib 治療，服用 2 個月之後，因有消化不良的症狀，再給予每天 lansoprazole 15mg，10 天後發生兩側臉頰部水腫，伴隨有充血性結膜炎及唇部水腫，於是停用所有治療。5 天後，再重新給與之前相同劑量的藥，24 小時後發生更嚴重的 stevens-johnson syndrome，於是又停用治療。兩個月後，再重新給每天低劑量的 imatinib 及 corticosteroid 及 lansoprazole，又立即發生全身性的皮膚反應，於是停用 imatinib and lansoprazole 治療，才停止皮膚反應的繼續進展。早有文獻報導 imatinib and lansoprazole 都有可能造成皮膚過敏反應，Imatinib 在高劑量之下(> 400mg)發生的過敏反應機率更高，而 lansoprazole 亦有發生 toxic epidermal necrolysis 的病例報告。本文的病例依 Naranjo's 的可能性評估，lansoprazole 屬於非常可能的，imatinib 屬於可能的，lansoprazole 的可能性大於 imatinib。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 因 Valproic acid 與 meropenem 可能的交互作用引起的急性痙攣

英文標題: Acute seizure due to a probable interaction between valproic acid and meropenem

原文出處: The Annals of Pharmacoth. 2005;39:No.3: 533-537.

#### 摘要內容:

本文描述一位 21 歲白人女性，因全身性痙攣由急診轉入加護病房，立刻給予 valproic acid 1000mg，持續靜注 24 小時，第 6 天測得血中濃度 52.5mcg/mL，第 13 天因治療需要給予 meropenem 1 gm Q8H，第 15 天燒退但在臉頰部及手臂有抽搐現象，測得血中濃度 42 mcg/mL，於是增加 valproic acid 至 2880mg，2 天後，發生全身性痙攣，測得血中濃度 7 mcg/mL，再增加 valproic acid 至 3600mg，測得血中濃度仍少於 10 mcg/mL，第 19 天因懷疑是 valproic acid 與 meropenem 可能的交互作用，於是停用 meropenem。第 27 天，測得血中濃度 52.4 mcg/mL，3 天後，症狀緩解並出院。討論：valproic acid 是一完全由肝臟 CYP450 代謝的藥物，若併用肝酵素抑制劑或誘導劑，都可能導致交互作用，本文的病例依 Naranjo's 的可能性評估，屬於非常可能的。

(曾淑鈺總藥師)