

藥訊

發行人: 曾碧榮

總編輯: 曾淑鈺

編輯: 葉明欽

發行日期: 96年 12月



本期內容

I 藥物安全藥品異動訊息

1.1 使用抗癲癇藥物Carbamazepine 時應謹慎監視嚴重皮膚傷害之不良反應並注意患者是否為人類白血球抗原HLA-B* 1502基因型陽性者

1.2 骨質疏鬆治療藥物可能引起下顎骨壞死不良反應

2 重要公文公佈欄

2.1 嚴重藥物不良反應通報辦法 (再次提醒)

3 藥物相關專題介紹

3.1 Oxcarbazepine susp
6% 100ml

4 醫藥文獻新知摘要選粹

4.1 Thiazolidinedione 導致的鬱血性心衰竭。

4.2 戒煙的另一治療選擇：
Varenicline。

4.3 Acinetobacter baumannii 很快地發展出對Tigecycline 的抗藥性。

I. 藥物安全藥品異動訊息

I.1 使用抗癲癇藥物Carbamazepine時應謹慎監視嚴重皮膚傷害之不良反應並注意患者是否為人類白血球抗原HLA-B* 1502基因型陽性者

臺灣病患使用carbamazepine引起史蒂文斯氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis, SJS/TEN)之嚴重藥物不良反應與具HLA-B* 1502基因型在統計學上有高度相關性(Odds Ratio 為1357, 95% C.I. 為193-8838), 研究結果顯示帶有HLA-B*1502基因的病人服用carbamazepine發生SJS/TEN的風險較未帶有HLA-B*1502基因的病人至少高出193倍, 而臺灣約有5%的人帶有HLA-B*1502基因, 因此應小心使用本藥品。

本部因應措施: 於該藥品基本檔案加註警語, 提醒病患使用該藥時應注意可能產生之副作用。

I.2 骨質疏鬆治療藥物可能引起下顎骨壞死不良反應

澳洲TGA (Therapeutic Goods Administration) 於2007年12月11日發布雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)藥品可能導致罕見卻極嚴重之下顎骨壞死(Osteonecrosis of the jaw, ONJ), 尤其是在靜脈注射給藥, 或是先前已存在口腔衛生不佳、拔牙或其他牙科手術後病患。

衛生署呼籲醫師為病患處方含該類藥品時, 除謹慎評估其用藥之風險與效益外, 病患倘若罹患有口腔疾病或曾經歷牙科處理者, 應主動告知主治醫師, 以利醫師評估其用藥風險, 降低不良反應之發生。該報告中指出雙磷酸鹽類中, 衛生署核准之本類藥品有: alendronate、etidronate、ibandronate、pamidronate、risedronate及zoledronic acid 等。

2. 重要事項公佈: (再次提醒本院醫療同仁)

為使院內醫療同仁對藥物引起之不良反應通報辦法有所認識，茲將“嚴重藥物不良反應通報辦法”全文摘錄於下供參考。提醒各位醫療同仁，若懷疑您的患者有因藥物引起不良反應時，請務必依規定通報，**以免因逾期而遭罰款**。

- 名稱：**嚴重藥物不良反應通報辦法** (民國93年08月31日發布)
- 第 1 條** 本辦法依藥事法 (以下簡稱本法) 第四十五條之一規定訂定之。
- 第 2 條** 本辦法所稱之藥物係指本法第四條所稱之藥物。
- 第 3 條** 因藥物所引起之嚴重藥物不良反應發生時，醫療機構、藥局、藥商應依本辦法填具通報書，連同相關資料，向中央衛生主管機關或其委託機構通報。
- 第 4 條** 本辦法所稱之嚴重藥物不良反應，係指因使用藥物致生下列各款情形之一者：
一、**死亡**。
二、**危及生命**。
三、造成永久性殘疾。
四、胎嬰兒先天性畸形。
五、導致病人住院或延長病人住院時間。
六、其他可能導致永久性傷害需做處置者。
- 第 5 條** 醫療機構及藥局應於得知前條第一款及第二款之嚴重藥物不良反應之日起**七日內**，依第三條規定辦理通報，並副知持有藥物許可證之藥商。
前項通報資料如未檢齊，應於**十五日內**補齊。
第一項通報資料如需持有藥物許可證之藥商提供產品相關資料，藥商不得拒絕。
- 第 6 條** 持有藥物許可證之藥商於得知嚴重藥物不良反應之日起十五日內，依第三條規定辦理通報。
- 第 7 條** 醫療機構、藥局及藥商依本辦法辦理通報，得以**郵寄、傳真或網路**等方式為之。
前項通報方式，於緊急時，得先行以**口頭方式**通報，並應於期限內完成書面通報。
- 第 8 條** 中央衛生主管機關或其委託機構，於必要時，得向醫療機構、藥局及藥商請求提供嚴重藥物不良反應病人之就醫紀錄、給藥紀錄或產品資料，醫療機構、藥局及藥商不得拒絕。
- 第 9 條** 本辦法自發布日施行。

3. 藥物相關專題介紹

3.1 新藥介紹 Oxcarbazepine susp 6% 100ml

曾淑鈺 科主任

藥理作用

Oxcarbazepine 的化學結構與藥理機轉與 carbamazepine 類似，抗痙攣的機轉是經由其主要代謝物 monohydroxy derivatives (MHD) 而來，具有阻斷鈉離子通道、增加鉀離子的傳導、減少鈣離子的傳導等。可作為部份發作的第一線抗癲癇藥物，對部份發作控制不良之4-16歲以上孩童亦有效。因幾乎不經 Cytochrome P 的代謝，故藥物間交互作用小。且不產生自體誘發反應，有可預測之線性藥物動力學，無須特別作藥物血中濃度監測。衛生署許可適應症：成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。本品目前是唯一可用於治療4歲以下，1個月以上孩童之抗癲癇藥物。

【與本院類似藥物之比較】

| 藥名 | Oxcarbazepine susp 6% 100ml | Carbamazepine 200mg/tab | Sod. Valproate sol 200mg/ml 40ml |
|-----------------|---|--|---|
| 商品名 | Trileptal | Tegretol CR | Depakine |
| FDA核准年代 | 2000 | | |
| 吸收受食物之影響 | 不影響 | 食物會增加吸收 | 口服後吸收完全 |
| 劑量 | 起始劑量：8-10mg /kg/day，依臨床反應 維持劑量：30mg/kg/day 最大劑量：46mg/kg/day 每天兩次 | 起始劑量：200mg BID 依臨床反應每天增加200mg。 有效劑量：每天400-1600mg。 可剝半使用，但不可嚼碎。 | 用於癲癇：維持劑量為20-30mg/kg/day， 1歲以下分2次服用， 1歲以上分3次服用 |
| 生體可用率F | 吸收快速 | 70-79% | 吸收快速100% |
| Protein binding | MHD:40% | 76% | 90% |
| 代謝與排除 | 在肝臟快速被 cytosolic enzyme 還原為 MHD(活性)，再經 conjugation 代謝後由腎臟排除。 | 在肝臟被 cytochrome P450 氧化為 10,11-epoxide (活性)，再水解為 DHD 後由腎臟排除。 | 迅速由肝臟代謝成多種代謝物，70-80% 由腎臟排除，7% 由膽汁排出。 |
| 排除半衰期 | MHD:8-11h | Parent:12-17h Epoxide:6.1h | 15-17小時 |
| 副作用 | 暈眩、疲倦、嗜睡、頭痛、皮疹、steven-johnson syndrome | 暈眩、疲倦、嗜睡、頭痛、皮疹、steven-johnson syndrome、血液學異常 盡量避免陽光的直接曝曬。 | 噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、增加體重、肝功能異常、鎮靜、暈眩、混亂、頭痛、血小板減少症、出血、短暫的落髮、皮疹 |

| | | | |
|------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| 藥名 | Oxcarbazepine susp 6% 100ml | Carbamazepine 200mg/tab | Sod. Valproate sol 200mg/ml 40ml |
| 商品名 | Trileptal | Tegretol CR | Depakine |
| FDA核准之適應症 | 成人及小孩的局部發作的輔助或單一治療 | 成人及小孩的全身大發作及局部發作的輔助或單一治療、三叉神經痛、兩極性精神疾病 | 成人及小孩的全身大發作及局部發作的輔助或單一治療 |
| 腎功能不良時劑量調整 | 腎功能不良： CCl<30ml/min，劑量減半。 | 不需調低劑量 | |
| 健保給付價 | 568元/bot | 200mg-4.04元 | 154元/bot |
| 健保給付規定 | 無 | 無 | 無 |
| 本院規定 | 限小兒科 | -- | -- |

交互作用

| | Oxcarbazepine susp 6% 100ml | Carbamazepine 200mg/tab | Sod. Valproate sol 200mg/ml 40ml |
|---------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Carbamazepin | 會減少MHD 血中濃度30-40% | -- | Valproic acid會抑制藥物的代謝 |
| Valproic acid | 會減少MHD 血中濃度0-18% | 會減少valproic acid 血中濃度15-25% | -- |
| Phenobarbital | 會減少MHD 血中濃度30% | 會減少carbamazepine 血中濃度 | 會減少Valproic acid 血中濃度 |
| Phenytoin | 會減少MHD 血中濃度30% | 會減少carbamazepine 血中濃度 | 會減少Valproic acid 血中濃度 |

Oxcarbazepine 不誘導或抑制肝臟酵素，且蛋白結合率低，因此藥物交互作用相對較少。開瓶後7週內用完。

4. 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，每期摘要具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：Thiazolidinedione導致的鬱血性心衰竭。

英文標題：Thiazolidinedione-Induced Congestive Heart Failure.

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy. 2004; 38: pp.817-20.

摘要內容:

第二型糖尿病治療藥物thiazolidinedione (TZD) 類藥物，包括rosiglitazone maleate (商品名Avandia，梵帝雅) 及pioglitazone (商品名Actos，愛妥糖)有增加充血性心衰竭及女性患者骨折之風險。美國FDA與藥物安全專家及臨床醫師召開會議，共同討論該藥品之風險與臨床效益問題，討論結果建議該藥品之臨床效益仍高於風險，應可繼續供病患治療用，惟需加註警語提醒Avandia有引發缺血性心臟病發作之風險。美國FDA評估藥品上市後安全性報告後發布新聞，提醒醫療專業人員以thiazolidinedione 類藥物治療第二型糖尿病病人時，應監測病人心臟衰竭的徵兆或症狀，例如過度、快速的體重增加，呼吸困難，及水腫等，一但發現上述徵兆或症狀，應考慮停用或降低劑量。此外，美國FDA亦提醒行動能力受限制或臥床等狀況之嚴重心衰竭病患，應避免使用此類藥物。

本文是報告2位病例，一位患有第二型糖尿病，57歲肥胖男性，以 pioglitazone 30mg/day 及insulin治療，該患者先前沒有心臟病史，治療4週後，病患發生明顯體重增加及續發性鬱血性心衰竭及肺水腫。另一位患有第二型糖尿病，50歲肥胖男性，以 rosiglitazone 4mg/day 治療6週後，病患發生心因性休克而住院，該患者先前亦沒有心臟病史，停藥後21天出院。此2位病例，依 Naranjo 評分表評估藥物與副作用相關性為“非常可能的”(probable)。結論：對已有心臟病史的病人應小心使用thiazolidinedione (TZD) 類藥物；對未曾有心臟疾病而使用TZD類藥物（尤其是併用insulin)的患者亦須監測該類藥物對心臟的可能影響。 (曾淑鈺科主任)

中文標題：戒煙的另一治療選擇：Varenicline。

英文標題：Smoking cessation: An overview of treatment options with a focus on varenicline.

原文出處：Pharmacotherapy, 2007; 27 : pp.1550-1557.

摘要內容：

在美國，每年有約44萬人因抽煙而喪命，成為高致死率的前幾名。大約在4千7百50萬抽煙人口中，有70%有意願戒煙，而每年有42.5%嘗試戒煙。現行最有效的戒煙方法包括藥物治療加上行為或心理諮商。目前已核可的藥有尼古丁取代療法及bupropion。

美國FDA於2006年5月核准varenicline tartrate (Champix®) 0.5 mg/tab及1 mg/tab上市。Varenicline是一種新型的戒煙藥物，為 $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subtypes的partial agonist，使nicotine無法與 $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor鍵結。此外，varenicline也對5-HT₃ receptor有輕微之鍵結能力，可導致多巴胺的釋出，改善戒斷症狀。噁心是varenicline常見副作用，此副作用通常是暫時且輕微的，但是對於某些病人來說，它可能持續幾個月；病人若難以忍受噁心這種副作用，可以考慮調低劑量。其他常見之副作用包括：睡眠障礙、頭痛、便秘、胃腸脹氣及嘔吐等。因varenicline對於年幼者之使用安全性仍未確立，所以不建議使用於18歲以下之青少年。此外，varenicline在懷孕婦女方面之研究資料缺乏，懷孕分級列為C。決定使用varenicline作為戒煙時，首先須確定戒煙日期，varenicline則於此日期之前1星期開始使用。Varenicline應於飯後服用，以整杯水(約240 mL)吞服。Varenicline之建議劑量為：第1-3天：每日一次0.5mg，第4-7天：每日兩次0.5mg，第8天至治療結束：每日兩次，每次1mg。若病人難以忍受副作用，可以考慮調低劑量。Varenicline之療程為12週。戒煙成功後需要再持續12週，這可以增加長期戒煙之成功率。腎功能不全之病人：對於輕度至中度腎功能不全之病人(CrCl \geq 30 mL/min 及 CrCl \leq 80 mL/min)，不需調整劑量；至於嚴重腎功能不全者(CrCl $<$ 30 mL/min)，劑量需調整至0.5 mg QD，而病人可以慢慢調整劑量至最高劑量0.5 mg BID。對於需要洗腎之病人，如果病人耐受性好，可以服用至最高劑量0.5 mg QD。肝功能不良之病人：varenicline沒有明顯之肝臟代謝，對於此類病人，不需調整劑量。(曾淑鈺科主任)

中文標題：*Acinetobacter baumannii*很快地發展出對Tigecycline的抗藥性。

英文標題：Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to Tigecycline.

原文出處：Pharmacotherapy, 2007; 27 : pp.1198-1201.

摘要內容:

Tigecycline是新一類四環素類抗生素 (glycylcyclines)，是一種新的靜脈注射抗生素，它有著廣效的抗菌活性，包括具有抗藥性的細菌，如MRSA、VRE、ESBL。美國食品藥物管理局 (FDA) 於2005年底核准用於治療複雜的成年人腹內感染和複雜的皮膚和皮膚結構感染。可以作為經驗型單一療法，用來治療各種的院內感染和社區型感染，其中包括複雜闌尾炎、燒傷感染、腹內膿瘍、深層軟組織感染以及潰瘍感染。不需要根據腎功能受損情況調整劑量，而且使用方便，每12小時使用一次即可。用於18歲以下患者或授乳婦女的安全性和有效性尚未確定。在牙齒發育期使用可能引起永久性的牙齒變色。

Acinetobacter baumannii (鮑氏不動桿菌)，為一正常會存在於皮膚的G(-)細菌，亦稱為泛抗藥性AB菌(PDRAB)，可說是獨有的超強細菌，沒有任何藥物可以醫治，病患只有靠自身的免疫力來殺死細菌。國外文獻報告陳述的AB菌雖然也是多重抗藥性，但至少還有兩、三種抗生素有效。美國也在2000年發現此種菌株。本文是描述一位53歲女性，經腎臟及肝臟移植後5個月，不幸感染多重抗藥性AB菌之尿道感染。於是給予Tigecycline 50mg Q12H 靜脈投與2週，當時藥物的 MIC為1.5 ug/ml，治療成功且感染解除。但3週後，AB菌又再度因病人感染肺炎而在痰液分離出，於是再用上Tigecycline，當時藥物的 MIC為2 ug/ml。約在同時，病人又因背痛而發現脊髓骨髓炎，在骨髓液又長出AB菌，當時藥物的 MIC上升為24 ug/ml，痰液及尿液亦陸續分離出AB菌，MIC均為24 ug/ml。最後，病人用上 Colistin。結論是：醫療人員應了解病患在接受Tigecycline治療時，AB菌在病人身上可能很快就會發展出對Tigecycline的抗藥性，因此須監測該菌是否於治療期間對Tigecycline產生抗藥性。

(曾淑鈺科主任)