

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 92 年 七月

## 本期要目：

- ★ 新藥介紹— Tolterodine 2mg /tab ; Valaciclovir 500 mg/ tab
- ★ 每期專欄—藥物引起的維生素缺乏(下)
- ★ 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：Repaglinide（用於糖尿病降低血糖藥物）與 gemfibrozil（降血脂藥物）有否交互作用？

答：最近發表於'Diabetologia'期刊的一篇文章指出（2003;46:347-351），若併用 gemfibrozil，repaglinide 降低血糖的功能可能被顯著的提高及延長，以致增加嚴重低血糖的危險性。Repaglinide 的適應症為治療第二型糖尿病（NIDDM），其高血糖的症狀無法經由飲食、體重減輕及運動控制良好者；亦可與 metformin 併用治療。Repaglinide 目前在歐盟國家（葡萄牙除外）、挪威及冰島均有上市。在歐盟，有二個 repaglinide 的產品被批准上市，分別是 Novonorm<sup>®</sup>（1998 年 8 月上市）及 Prandin<sup>®</sup>（2001 年 1 月上市），台灣目前只有 Novonorm<sup>®</sup> 0.5mg 及 1mg，本院只有 1mg。歐洲藥品評估機構提出以下的安全訊息，請醫生注意：

1. 鑑於因交互作用造成低血糖的危險，同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 是禁忌的。
2. 病人若已同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 應被重新評估，且應密切監控病人糖尿病的狀況同時考慮替代的併用療法給服用 repaglinide 的病人
3. 如果您因糖尿病正在服用 repaglinide（Novonorm<sup>®</sup>），且同時併用 gemfibrozil，您可能有發生嚴重或延長低血糖的危險性，因此您應該跟您的醫師聯絡，因為您可能需要調整您的用藥。

以下的產品可能會提高且/或延長 repaglinide 的低血糖效應：gemfibrozil, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, other antidiabetic agents, MAOI, non selective beta blocking agents, ACEI, salicylates, NSAIDs, octreotide, alcohol, and anabolic steroids.

同時併用 gemfibrozil 及 CYP2C8 抑制劑，在健康的自願者中，會提高 repaglinide 9.1 倍的 AUC 及 2.4 倍的最高血中濃度（C<sub>max</sub>），半衰期從 1.3 小時延長至 3.7 小時，血中濃度被 gemfibrozil 影響，於第七小時增加至 28.6 倍。因此併用 repaglinide 及 gemfibrozil 是需要小心的。（曾淑鈺總藥師）

## 【藥理作用】

Tolterodine 為一 anticholinergic 製劑，可強效及競爭性的拮抗人類逼尿肌的 muscarinic receptor。比起常用於尿失禁的抗膽鹼藥物 (propantheline, oxybutynin)，此藥能相對的選擇性作用於膀胱，6.4 mg 單一劑量可明顯增加殘餘尿量的體積及降低逼尿肌的壓力，效果可持續至投予後 1 小時及 5 小時。

## 【與本院現有藥物之比較】

藥物	Tolterodine	Oxybutynin
商品名	Destrusitol	Ditropan
藥物動力學		
生體可用率	77%	6%
食物的影響	無影響	增加血中濃度
Onset	1 hr (失禁)	30-60 min (遺尿)
Peak response	-	3-6 hr (遺尿)
Duration	5 hr	6-10 hr (遺尿-單一劑量)
Tmax	1-2 hr	1 hr
代謝 活性代謝物	主由肝臟 (CYP 2D6/3A4) 代謝 5-hydroxymethyl 代謝物	主由肝臟代謝 Desethyloxybutynin
排除	77%由腎臟排除，17%由糞便排除	<1% 由腎臟排除
半衰期	1.9-3.7 hr	1.1-2.3 hr
FDA核准之適應症	過動性膀胱 (逼尿肌過度興奮、排尿頻繁及緊迫、尿失禁或尿急)	遺尿、尿失禁、神經性膀胱
懷孕分級	C	B
劑量	1-2 mg bid	5 mg bid-qid 老年人: 2.5-5 mg tid max: 30mg/d
健保給付價	21元/2mg	4.04元/5mg

## 【副作用】

雖然 tolterodine 可選擇性作用於膀胱，但此藥仍可能造成輕至中度的抗膽鹼副作用，如：視力模糊、便秘、頭痛、口腔及喉嚨乾燥等。

## 【文獻報告】

1. 多處醫療中心、雙盲的 Phase III 研究，對 293 位罹患 6 個月以上尿路問題的病患，分別投予 tolterodine 2 mg bid 或 oxybutynin 5mg tid 或 placebo，結果顯示：於降低排尿頻次及尿失禁的發生次數上，tolterodine 的效果與 oxybutynin 相當，但比起 placebo 而言，tolterodine 較能明顯的降低排尿頻次；oxybutynin 較能明顯的降低尿失禁的發生次數。口乾是最常見的副作用，oxybutynin 組發生的頻率及嚴重度比 tolterodine 組強。治療需

中斷及降低劑量的情況，亦明顯發生於 oxybutynin 組。

2. Retrospective 分析迫尿肌過度興奮病患使用立即釋放錠 oxybutynin (515 位) 或 tolterodine (505 位)，評估病患繼續使用 6 個月的比率、持藥比率及開始用藥至停藥的時間。病患繼續使用 6 個月的比率，tolterodine (32%) 優於 oxybutynin (22%)；持藥比率亦為 tolterodine (0.83) 優於 oxybutynin (0.64)；開始用藥至停藥的時間，oxybutynin (平均 45 天) 短於 tolterodine (平均 59 天)，且 oxybutynin 組較常更換成另類療法，因此 tolterodine 較優於 oxybutynin。

### 【包裝及規定】

Tolterodine L-tartrate 錠劑，2mg/Tab，商品名: Detrusitol，本院限泌尿外科及婦產科作為第二線用藥。健保給付於符合下列診斷標準條件之一者：1. 頻尿：每天（24 小時）排尿次數超過八次，並有詳實病歷紀錄。2. 急尿：病患自述經常有一種很突然、很強烈想解尿的感覺。3. 急迫性尿失禁：對於尿急的感覺無法控制，並於 24 小時內至少也有一次漏尿之情形。（健保規定不宜使用本類藥品者：1. 小兒夜尿。2. 單純性應力性尿失禁。3. 膀胱逼尿肌無反射（detrusor areflexia）或膀胱不收縮所引起之排尿困難或尿失禁之症狀。

### 新藥介紹

## Valaciclovir HCl Tablet 500mg

曾碧萊總藥師

### 【藥理作用】

Valaciclovir 為 acyclovir 的 L-valyl ester prodrug，可迅速且完全的經肝臟首次效應轉換成 acyclovir。口服 valaciclovir 的生體可用率明顯優於口服 acyclovir，口服 valaciclovir 所達之血清 acyclovir 濃度比口服相當劑量之 acyclovir 還要高 3-5 倍，相當於靜脈投予 acyclovir (口服 valaciclovir 2000 mg 所得之最高濃度相當於 IV acyclovir 5 mg/kg)。Acyclovir 為 guanosine 的衍生物，受 thymidine kinase 磷酸化成 acyclovir monophosphate，然後被其他正常細胞的酵素繼續磷酸化成 acyclovir diphosphate → acyclovir triphosphate (活性型式)，藉由抑制 DNA polymerase，阻止病毒的 DNA 的製造。

### 【與本院先前之口服抗病毒藥物 Famciclovir 之比較】

學名	Valaciclovir	Famciclovir
商品名	Valtrex	Famvir
藥物動力學		
吸收	55% 食物不影響吸收	75-77%；食物會降低 Cmax，延緩 Tp，但不影響生體可用率
達最高反應所需時間	4.8 天 (生殖器疱疹)	5-7 天 (帶狀疱疹)
達最高血中濃度所需時間	1-3 hr	0.5-0.9 hr
蛋白結合率	13.5-17.9%	< 20%
代謝	口服後迅速而完全的於肝臟	口服後主於肝臟轉變成

	(首次效應)轉換成 acyclovir	penciclovir
排泄	腎臟: < 1% (valaciclovir) 40-50% (acyclovir) 糞便: 47.12%	73%由尿液, 27%由糞便排出
半衰期	< 30 min (valaciclovir) 3 hr (acyclovir)	Ccr ≥ 40: 2-2.3 hr Ccr < 40: 6.2-13.4 hr
副作用	最常見的副作用為: 頭痛、噁心; 他: 嘔吐、虛弱、暈眩及腹痛。	頭痛、噁心、嘔吐、暈眩、腹瀉、疲倦、嗜睡
懷孕分級	B	B
適應症及劑量	Herpes zoster: 1g q8h x 7 days Initial genital herpes: 1g q12h x 10 days Recurrent genital herpes: 500mg q12h x 3-5 days 此藥於兒童的劑量尚無資料	Herpes zoster: 500mg q8h x 7 days First episode genital herpes: 750mg q8h x 5 days Recurrent genital herpes: 125mg q12h x 5 days 此藥於 < 18 歲的安全性及有效性尚未確立
肝腎功能不全時之劑量調整	腎功能不全: 需調整劑量 肝腎功能不全: 不需調整劑量	腎功能不全: 需調整劑量 肝腎功能不全: 不需調整劑量

#### 【Valaciclovir 於腎功能不全者的劑量調整】

帶狀疱疹		生殖器疱疹			
		Initial Episodes		Recurrent Episodes	
Ccr (ml/min)	劑量	Ccr (ml/min)	劑量	Ccr (ml/min)	劑量
> 50	1g q8h	> 50	1g q12h	> 50	0.5g q12h
30-49	1g q12h	30-49	1g q12h	30-49	0.5g q12h
10-29	1g q24h	10-29	1g q24h	10-29	0.5g q24h
< 10	0.5g q24h	< 10	0.5g q24h	< 10	0.5g q24h

#### 【包裝及規定】

Valaciclovir HCl 錠劑, 500mg/Tab, 商品名: Valtrex。本院限感染科總醫師以上及婦產科、皮膚科專科醫師使用。健保局給付的適應症為: (1) 疱疹性腦炎。(2) 帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯三叉神經第一分枝 VI 皮節, 可能危及眼角膜者。(3) 帶狀疱疹或單純性疱疹侵犯薦椎 S2 皮節, 將影響排泄功能者。(4) 免疫機能不全、癌症、器官移植等病患之感染帶狀疱疹或單純性疱疹者。(5) 新生兒或免疫機能不全患者的水痘感染。(6) 罹患水痘, 合併高燒(口溫 38°C 以上)及肺炎(需 X 光顯示)或腦膜炎, 並須住院者。(7) 帶狀疱疹或單純性疱疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者。(8) 急性視網膜壞死症 (acute retina necrosis)。(9) 帶狀疱疹發疹三日內且感染部位在頭頸部、生殖器周圍之病人, 可給予五日內之口服或外用藥品。(10) 骨髓移植術後病患得依下列規定預防性使用:

A. 限接受異體骨髓移植病患。B. 接受高劑量化療或全身放射治療(TBI)前一天至移植術後第卅天為止。健保局給付的使用療程最長以十天為限, 且口服、注射劑及外用藥膏擇一使用, 不得合併使用。

維生素 E	cholestyramine	減少吸收
	simvastatin	膽固醇降低致維生素 E 減少
維生素 K	抗生素(sulfonamide, penicillin, cephalosporin 等)	抑制細菌合成維生素 K 或減少凝血因子合成
	neomycin, cathartics, cholestyramine	減少吸收
	alcoholics	攝取量低及營養不良
	paracetamol	肝間質細胞破壞致合成減少
	維生素 E 或 A	拮抗吸收或影響代謝
	warfarin	抑制依賴維生素 K 之凝血因子合成

【藥物引起維生素缺乏之治療及預防】

維生素缺乏在臨床上容易造成一些症狀或疾病，如維生素 B1 缺乏可能造成周邊神經病變、腦病變、腳氣病或惡化心衰竭；維生素 B2 缺乏可能造成皮膚粗糙或鱗屑化、口角炎、嘴唇乾裂、舌炎或口腔炎；維生素 B6 缺乏可能造成皮膚粗糙、周邊神經病變或舌頭痛；缺乏菸鹼酸可能造成糙(癩)皮病、腹瀉、癡呆（神智不清）或皮膚炎；維生素 B12 缺乏可能造成神經變性受損或巨母紅血球性貧血；葉酸缺乏可能造成巨母紅血球性貧血；維生素 C 缺乏可能造成壞血病、牙齦腫脹或流血、瘀血、傷口癒合不良、或對感染抵抗力變差；維生素 A 缺乏可能造成骨骼或牙齒生長抑制、夜盲症、乾眼症、角膜軟化、皮膚粗糙或乾燥或上皮細胞(皮膚和黏膜)角質化；維生素 D 缺乏可能造成軟骨病、佝僂病或增加骨質疏鬆之危險性；維生素 E 缺乏可能造成紅血球脆性增加、溶血性貧血或肌氨酸尿；維生素 K 缺乏可能易有出血傾向。

然而藥物引起之維生素缺乏並不是都會造成臨床上之疾病，有些僅是實驗室之數值降低，或飲食上增加一些補充即可，但針對一些本身吸收或營養不良者可能就會造成臨床疾病而須要加以治療，或者有些藥物使用時即須補充維生素以預防其不足而產生症狀，表三列出藥物引起維生素缺乏之預防與治療。

<表三> 藥物引起維生素缺乏之預防與治療

藥物	臨床症狀或疾病	治療或預防
diuretics (長期)	惡化心臟功能	補充維生素 B1

isoniazid	周邊視神經炎 (與劑量相關)	預防性使用維生素 B6 40-100mg/day 預防性使用 niacinamide 150mg/day
D-penicillamine	神經病變	補充維生素 B6 50mg/day
theophylline(長期)	維生素 B6 缺乏致 theophylline 中毒	補充維生素 B6 50mg/day
metformin	維生素 B12 缺乏致巨母 紅血球性貧血	停藥後 2-8 週回復
methotrexate	葉酸缺乏致巨母紅血 球性貧血	補充葉酸 2-5mg/day
sulfasalazine	葉酸缺乏致巨球性貧 血	預防性使用葉酸 5mg/day
phenytoin	葉酸缺乏致巨母紅血 球性貧血	預防性使用葉酸 1-5mg/day
methyltestosterone	維生素 A 缺乏致脂漏	停藥後 9 個月症狀及生化檢查值正常
cholestyramine(長期)	維生素 D 缺乏致軟骨 病	補充 25-hydroxy 維生素 D3 50mg/day

### 【結論】

藥物造成之維生素缺乏在臨床上已逐漸受到重視。人體本身幾乎無法製造維生素，大多要靠食物、陽光或補充劑；正常飲食的人較不須擔心維生素的不足，但有些族群因須求較高或因攝取不足容易導致維生素缺乏，這些人如果再服用會降低維生素的藥物時，必須特別謹慎，若有相關症狀產生必須要考慮是否因藥物的關係，甚至必須預防性補充維生素，以避免藥物副作用產生。

### 【參考文獻】

1. R.O. Brown.& R.N. Dickerson. Drug-nutrient interactions. The American Journal of Managed Care. 5(3): 345-52, 1999.
2. E. Alonso-Aperte & G. Varela-Moreiras. Drugs-nutrient interactions: a potential problem during adolescence. European Journal of Clinical Nutrition. 54(Suppl 1): S69-74, 2000.
3. M.S. Matsui & .S.J. Rozovski. Drug-nutrient interaction. Clinical Therapeutics. 4(6): 423-41, 1982
4. D.A. Roe. Effects of drugs on vitamin needs. Annals of the New York Academy of Sciences. 669:156-63; discussion 163-4, 1992
5. D.M. Davis, R. E. Ferner & H.D. Glanville. Davies's textbook of adverse drug reactions, 5<sup>th</sup> edition. Chapman & Hall Medical. Lippincott-Raven Publishers 1998

# 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: 2002 年美國 FDA 核准的新藥

英文標題: New Drugs Review

原文出處: U.S. Pharmacist. March 2003: 88-99

摘要內容:

本文介紹 2002 年美國 FDA 核准的 17 種新藥中的其中三個。(1) Aripiprazole: 用於治療精神分裂症，屬於新型的抗精神用藥，命名為 Dopamine system stabilizer(DSS)，是美國第一個核准的 DSS 藥物。化學結構為 dihydroquinolone。目前用於短期(4-6 週)的治療，一般劑量為 10-30mg/day。與其他典型及非典型的抗精神用藥之差別在於：它對 D<sub>2</sub> 及 5HT<sub>1A</sub> 有部分作用。藥動學資料：主要在肝臟代謝為活性的 Dehydroaripiprazole。常見的副作用有頭痛、焦慮、失眠，而 EPS 的副作用則與 risperidone 類似，但比 haloperidol 低。(2) Atomoxetine: 用於治療注意力缺乏的過動兒，機轉是強力抑制突觸前 norepinephrine 的傳送。而對 serotonin 及 dopamine 的抑制則較弱。藥動學資料：口服吸收良好，在肝臟代謝為活性的 4-hydroxymetabolite。一般劑量為 1.6mg/kg/day，分早晚兩次服藥。可做為 methylphenidate 無效時的另一選擇用藥。常見的副作用有胃痛、食慾下降、噁心、嘔吐、頭暈。(3) Ezetimibe: 是一獨特的降膽固醇用藥，機轉雖不是很清楚，已知可抑制膽固醇在腸內的吸收。它與 cholestyramine 不同點在於它不會改變膽汁的形成，不會影響小腸對脂溶性維生素或其他賀爾蒙的吸收。藥動學資料：口服吸收良好，90%在肝臟代謝為無活性代謝物。一般劑量為 10mg QD，常見的副作用有背痛、肌肉酸痛。  
(曾淑鈺總藥師)

中文標題: HMG-CoA 還原酶抑制劑與神經病變的相關性

英文標題: Association of HMG-CoA Reductase Inhibitors with Neuropathy

原文出處: Ann Pharmacother 2003; 37: 274-8

摘要內容:

HMG-CoA 還原酶抑制劑是目前最常被用於預防原發性或次發性冠狀動脈疾病的降血脂藥物，大部分的研究顯示此類藥物的安全性及耐受性佳，但亦有報導認為長期使用此類藥物會增加周邊神經病變(感覺異常或喪失、肌肉無力、四肢感覺過敏)的危險性。文獻推論的機轉為: HMG-CoA 還原酶抑制劑除降低膽固醇外，亦會降低 ubiquinone (coenzyme-Q)

濃度，後者在粒腺體呼吸過程中提供神經元及紋狀肌能量的使用，因此缺乏 ubiquinone 可能引起神經病變及肌肉無力。

本篇收集 Medline 及 International Pharmaceutical Abstracts 自 1984 年至 2002 年 9 月的相關文獻(流行病學研究及病例報告)評估 HMG-CoA 還原酶抑制劑與神經病變的相關性。結果: 所有的 statin 藥物與周邊神經病變均有關聯，但發生率低(每 14000 人年次有一位發生)；發生病變時間(onset) 的差異性大(幾天至七年)，但使用超過 5 年者的案例最多；大部分患者停藥後的幾週至幾個月內症狀會緩解，但亦有無法緩解或餘留後遺症的報告；所有再次使用(rechallenge)的病例其症狀會再次出現或更嚴重。結論: 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑具明顯心臟保護作用相比，其所引起的周邊神經病變危險性似乎微不足道，且仍需更多的研究來決定長期使用後確實的發生率、危險性因子及真正的作用機轉。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: Tamoxifen 用於預防乳癌

英文標題: Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer

原文出處: Ann Pharmacother 2003; 37: 268-73

摘要內容:

乳癌是美國婦女最常被診斷出的癌症，2002 年死於乳癌的人數超過 39000 人；因此如何降低乳癌的致病及致命率是努力的方向，包括: 早期發現及使用藥物來預防，而多篇研究針對 tamoxifen 在降低乳癌機率的角色作定論。

本篇收集 Medline 自 1992 年至 2002 年 3 月的相關文獻評估使用 tamoxifen 預防乳癌的情況。Tamoxifen 目前的適應症為治療及輔助治療進展性乳癌、降低乳癌患者術後或放射療法後的癌症的侵襲、降低高危險群(年齡>35 歲且其 5 年內預估乳癌危險比率 > 1.67%)婦女罹患乳癌的機遇；其中對高危險群的定義乃依據 Gail model: 根據病患年齡、月經初潮年齡、生產時的年齡或未生產、一等親罹患乳癌的數目及病理診斷為非典型增生等因素來決定。

研究顯示: Tamoxifen 可降低高危險群婦女罹患侵襲性乳癌的機遇，但對危險性低的婦女則無法確定其效果，且會增加罹患子宮內膜癌及產生血栓栓塞疾病的危險。本篇結論: 1. 考慮到血栓栓塞問題- tamoxifen 不應用於曾罹患中風、暫時缺血性發作、深部靜脈栓塞或肺栓塞的婦女，尤其是年齡超過 50 歲者。2. 考慮到子宮內膜癌問題- 年齡≤ 50 歲的高危險群婦女或年齡 > 50 歲已切除子宮的婦女可使用 tamoxifen 預防乳癌。3. 直到更多的資料證實前，欲使用 tamoxifen 前，醫療人員應讓病患了解此藥詳細的優缺點；一旦使用後，有任何不正常的婦科症狀應告知醫師，並每年定期作婦科檢查。

(曾碧萊總藥師)