財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.3 ,NO.07 88 年 10 月 05 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

一、專題
第二代抗組織胺藥物耐受性的比較
二、病例用藥討論
三、ADR 案例討論及資訊通報
四、藥品介紹
五、藥物諮詢

壹、專題

第二代抗組織胺藥物耐受性的比較

林香妙 藥師

前言：

許多關於抗組織胺 H1 受器的拮抗劑，臨床安全性的重要因素，已被概括的討論。而現今一些有爭議的報導對於新的組成、新的觀察，要求重新評定這些藥物的耐受性與安全性。因此，這篇文章在比較第二代抗組織胺藥物於"中樞神經系統"、"心臟血管"、"致癌性"、"特殊族群"之副作用，目的在反映這個領域當前的知識，及做一些實質上的建議。而文章中所提到的第二代抗組織胺藥物有 acrivastine,astemizole(Hismanal®)，azelastine，cetirizine(Zyrtec®)，ebastine，fexofenadine，loratadine(Clarityne®)，mizolastine，terfenadine(Teldane®)，以下摘錄目前在台上市者。

摘要：

第二代抗組織胺 H_1 受器的拮抗劑，即所謂"無鎮靜作用"的抗組織胺劑，有著如第一代抗組織胺般高效力的 H_1 受器拮抗作用及抗過敏性，且副作用較第一代抗組織胺少，其經核准上市的如前言中所述有九項。這類藥品在 CNS 副作用上有較佳的 risk-benefit ratio，但實際上這些產品並非完全"無鎮靜作用"，也並無任何一個是完全沒有 CNS 活性。

在某些情況下，有些抗組織胺劑會影響心臟再極化，引起心臟血管的副作用，terfenadine 及 astemizole 高劑量使用、或給予有心血管疾病者、肝功能不全者、或合併會抑制 terfenadine 及 astemizole 代謝的藥物，即"高危險群"的患者，曾有發生嚴重心血管副作用的報告。動物實驗顯示，其他抗組織胺藥亦可能有潛在的心血管方面的副作用，雖然沒有臨床上更進一步的資料可供證實。這類藥物的致癌性雖在動物實驗上有許多的討論，但並沒有證實有增加人類腫瘤生長的危險。

特殊族群如：小孩、年長者、慢性腎疾病、肝功能不全者、孕婦，使用第二代抗組織胺要特別小心，依個別的代謝情況調整劑量。

雖然有些第二代抗組織胺在 FDA 的懷孕用藥安全分級為 B，但仍應避免在懷孕期間使用，且亦不應用於授乳的婦女。

1.CNS Adverse effect

第一代抗組織胺大部分的副作用如：鎮靜、想睡、疲倦、行為障礙及嗜睡，而第二代抗組織胺因其厭脂性(lipophobic)及高蛋白質結合率，使得它通過BBB(blood-brain barrier)的機率較低，但並不是就完全無鎮靜作用。另外因其較大親合力及具周邊 H_1 receptor 選擇性的關係，亦可用來解釋第二代抗組織胺為什麼可以避開中樞的作用。

對於有過敏症且有行為障礙的病人，是否因其本身疾病的關係，或是因服用抗過敏的藥物造成行為障礙，是個重要考量。

一般來說，使用大部分第二代抗組織胺時，日常生活(包括開車)均不會受影響。但有些成分在高劑量下，也會造成生活上的不便，如 acrivastine、azelastine、cetirizine。

表一、The risk of performance impairment related to second generation antihistamines

Drug	Standard dosage	High dosage	With alcohol	Clinically relevant
Astemizole (Hismanal®)	No	No	No	No
Cetirizine (Zyrtec®)	No	Yes	Possible	No
Loratadine (Clarityne®)	No	Possible	No	No
Terfenadine (Teldane®)	No	No	No	No

說明：

＊Astemizole (Hismanal®)在推薦劑量下，每天 10mg，Astemizole 鎮靜效果並沒有比安慰劑的大，與含酒精性飲料併用亦沒有加成作用。

＊Cetirizine(Zyrtec ®)僅有少數的報告指出，有輕微的鎮靜效果及駕駛障礙。但在高劑量下就會導致鎮靜。與含酒精性飲料併用可能會有加成作用。若同時使用 Theophylline>400mg 時，會導致 Zyrtec 的清除率輕微下降，使得 Zyrtec 的血中濃度上升，造成嗜睡、疲勞、及口乾的現象產生，所以併用時需多加注意。而 Zyrtec 的鎮靜效果再第二代抗組織胺中，較 Loratadine、Fexofenadine、Mizolastine 大，但比 Ketotifen 及其他第一代抗組織胺小。

＊Loratadine(Clarityne®)單獨使用 10mg、20mg，或連續每天使用 10mg 數天，不會有明顯的鎮靜效果，甚至服用高劑量後，在 EE(Electroencephalogram)上亦沒有變化。與含酒精性飲料併用亦沒有加成作用。每天兩次 10mg，連續數天時可能會有行為障礙的情況產生。

＊Terfenadine (Teldane®)每天服用 60mg 兩次並不會產生鎮靜的效果，即使每天服用 120mg 兩次也不會產生明顯的行為障礙。

2.心臟血管的副作用

在某些情況下，一些抗組織胺劑會影響心臟的再極化，而導致心臟血管的副作用。除 Terfenadine 及 Astemizole 會使 QT 波延長導致心室心律不整外，第二代抗組織胺發生心血管副作用是極少見的。會導致這種致命性的事件，是因為有以下的危險因子：藥物過量、同時併服會抑制 cytochrome P-450(CYP)的藥物(如：巨環類抗生素、Itraconazole、Ketoconazole)或食物、肝功能不全者(如：肝硬化)、心臟功能不正常者(如：本身有先天性 QT 波延長、缺血性心臟病、鬱血性心衰竭)、電解質不平衡(低血鉀、低血鎂、低血鈣)。就目前所知，阻斷鉀離子 channel(特別是作用在 delayed rectifier current)，似乎是第二代抗組織胺產生心律不整的原因，尤其 terfenadine 是最強的。

另外，因抗組織胺所產生的心血管異常有 QTc 延長、T 波倒置、產生 U 波或 TU 波，因為心臟傳導的阻斷，而導致各種心律不整、Ventricular tachycardia、fibrillation。

大部分抗組織胺是經由 CYP 酵素系統代謝，且第二代抗組織胺是經由 isoenzyme CYP3A4 代謝，若 CYP3A4 被抑制則由 CYP2D6 代謝，發生心血管副作用是因藥物

劑量過大，或同時服用抑制 CYP 的藥物，導致藥物堆積引起 potassium channels 阻斷的結果。

另外，組織胺本身存在有心律不整因子，會增加靜脈竇(sinus)的速率及心室自動性(Ventricular automaticity)，和延緩房室的傳導。它亦可能因作用在 calcium and potassium currents 的關係，而干擾心臟去極化與再極化。 但現今除 astemizole 及 terfenadine 外，並無決定性的證據可以證明，第二代抗組織胺是引起心室心律不整(ventricular tachyarrhythmias)的原因。

表二 The potential risk of cardiovascular adverse effects

	Blockade of potassium channel	P450 metabolism	Experimental evidence	Clinically relevant
Astemizole	Yes	Yes	Yes	Yes
Cetirizine	No	No	In animal model	No
Loratadine	No	Yes	No	No
Terfenadine	Yes	Yes	Yes	Yes

說明：

＊Astemizole (Hismanal®)：雖然單獨使用產生 QT 波延長的機率不比 terfenadine 大，有少數案例報告指出使用 Hismanal 會延遲心臟再極化。當 CYP3A4 酵素受干擾時，其代謝產物 demethyl astemizole 及 norastemizole 及 astemizole 本身會堆積在血漿中，亦同時可阻斷心臟的 potassium current。當服用 Hismanal 時，避免服用下列藥品，以免產生嚴重的藥物交互作用：抗心律不整藥、三環抗憂鬱劑、dofetilide、sotalol、haloperidol、thioridazine、probucol、cisapride、bepridil、pentamidine。Hismanal 目前在英國是屬處方用藥，在美國則被標記要特別注意心血管副作用的事件發生，預防潛在嚴重的藥物交互作用。

＊Cetirizine(Zyrtec ®)並不在肝臟代謝，所以即使肝功能不全或同時併用抑制 CYP 酵素的藥物，亦不會增加它的心血管副作用。在動物實驗上可能有 proarrhythmic activities。曾有併用 ibutilide 時會引起心律不整(QT 波延長)的報告。

＊Loratadine(Claritynе®)會阻斷 potassium channels 的可能非常低，且沒有臨床上的關聯。在動物實驗上 Loratadine 是全無 ECG 的變化及心血管的作用，以推薦劑量 10mg 的 5 倍給予的長期研究，對 ECG 也沒有任何影響。併用 Erythromycin 亦不會又 QT 波延長的心血管副作用。

＊Terfenadine (Teldane®)的第一件心血管副作用的報導，是在 1989 年。因同時併用抑制 CYP450 酵素的藥物(如：Erythromycin、Ketoconazole、Itraconazole--等)，而酵素 CYP4503A4 是代謝所有 dihydropyridine(像 terfenadine)重要的酵素，如此會造成藥物在體內堆積，而提高 QT 波延長的危險，引起心室心律不整，嚴重時會致命。此要不僅要考慮藥物-藥物交互作用，亦要考慮藥物-食物交互作用。最值得注意的是--葡萄柚汁。因葡萄柚汁會明顯的抑制腸道 CYP4503A4，與 Terfenadine 併用也會造成藥物的堆積，產生致死性的交互作用。至於葡萄柚汁是否要攝取大量才會有此交互作用，有過報導一位 29 歲的男性在服用此藥時喝了兩杯葡萄柚汁而致死。有一個研究說 astemizole 不會與葡萄柚汁產生交互作用，那是因 astemizole 經許多 CYP 酶代謝，即使 CYP4503A4 受抑制，仍有其他的酵素可將 astemizole 代謝，雖然如此，仍應小心使用。因為與其他抑制 CYP 酵素藥品併用，會有心臟的不良反應發生，在美國有含 terfenadine 成分的產品均已從市場上消失。而歐洲國家停產 120mg 的產品，並在低劑量產品上標記警語。

3.Carcinogenicity

一般來說，會抑制 CYP 酵素系統的藥物有助長腫瘤的可能。Brands 及其研究同

仁參考許多關於第二代抗組織胺致癌性的討論，這些作者以老鼠為實驗對象，發現 loratadine 及 astemizole 以低劑量及中劑量(非高劑量)投與會增加黑色瘤細胞(melanoma cells)及纖維肉瘤(fibrosarcomas)的生長。Cetirizine 對腫瘤沒有作用。

但另一位學者 Mathews，在體外及鼠類做研究，並沒有發現任何證據可以證實 loratadine 可以增加腫瘤的生長。

另外，高劑量抗組織胺可能會增加抗癌藥物的作用。其他的研究，建議抗組織胺有保護的作用，因為抗組織胺可以刺激細胞分裂，及活化 T 細胞。這樣可以向下調節免疫系統。如此看來似乎可以加強抑制腫瘤生長。

以上這些資料雖然不一致，但均是回顧性的。在過去 50 年的臨床經驗，抗組織胺與癌症並沒有任何關聯，因此美國 FDA 並為對抗組織胺的臨床使用之建議作任何調整。

總之，抗組織胺與致癌性並無關連，雖然其致癌性曾被報導過，但無進一步的證據可以證實，亦沒有一個第二代抗組織胺藥是因有潛在的致癌性而被避免使用。

4.特殊族群的不良作用

4.1Small children

使用第二代抗組織胺於 12 歲以下的孩童，其安全性並未被確立。因孩童的代謝功能從出生一直到青春期漸漸的增加，不像大人一樣完整，所以若 3~5 歲投與第二代抗組織胺大多給予糖漿製劑；6~12 歲者給予大人一半的劑量，且必須謹慎的監測。其理由是第二代抗組織胺起始作用時間比較長；會有比大人較高的血漿濃度；較大人易通過 BBB；且排除較慢，所以有較可能發生不良作用。大於 12 歲者即可給予大人相同的劑量。

4.2 Elderly patients

因為老年人肝腎代謝功能有輕微的下降，所以會延遲抗組織胺的代謝。因此老年人服用抗組織胺時會比年輕人容易產生鎮靜及抗膽鹼的作用，且血中濃度亦較年輕人高。第二代抗組織胺是 lipophobic 且不易通過 BBB，也因它選擇末梢 H_1 受體而非中樞，故較第一代抗組織胺沒有 CNS 方面的副作用。要預防在老年人身上發生 CNS 及心血管副作用，重要的是不過量使用，建議先給予建議劑量的一半或隔天給藥，及注意不與易產生交互作用的藥品共同使用。

＊Astemizole (Hismanal®)老年人使用此藥並無代謝的問題，所以無需特別小心，但仍應注意不可過量，及避免與巨環類抗生素、ketoconazole、itraconazole 併用，以免產生嚴重心血管方面的副作用。

＊Cetirizine(Zyrtec ®)在年齡小於 65 歲的人身上，其代謝均無不同。曾有報告指出，老年人使用此藥其清除率降低百分之四十，而半衰期增加百分之五十。因為血中濃度上升之緣故，使得 cetirizine 在老年人的使用上，其不良反應如鎮靜、口乾的現象增加。但相反地，有令人訝異的報告，由 Gengo 及 Kinkel 敘述，在近期的研究發現老年人服用 cetirizine 七天後，比起安慰劑反而會有改善行為能力的效果。

＊Loratadine(Clarityne®)曾有報告指出，在健康老人身上，其血中最高濃度比年輕人高百分之五十，半衰期從 8.2 小時延長至 18.2 小時，因此曾有老年人服用 loratadine 後，因血中濃度上升而有嗜睡的現象。但 loratadine 在老年人並無心血管副作用被報導過。

＊Terfenadine (Teldane®)在老年人會有輕微的鎮靜，也有輕微辨識能力及 psychomotor activity 的損傷。但 Gengo 及 Kinkel 指出，老年人服用 terfenadine 七天後，其辨識能力並無改變。如同 astemizole 般，terfenadine 若過量使用，或與巨環類抗生素、ketoconazole、itraconazole 併用，亦會導致嚴重心血管方面的副作用，所以可以 fexofenadine 替代 terfenadine，以免有不良反應發生，但目前台灣 fexofenadine 並未

上市。

4.3 Chronic Renal or Liver Impairment

腎功能會因腎疾病或年齡增大而有影響。第二代抗組織胺除 acrivastine 及 cetirizine 有百分之六十從尿液排除外，其它第二代抗組織胺僅 10%~20%由尿液排除。若是嚴重腎功能不全者，給予抗組織胺會產生較長的排除半衰期，及血清中的濃度上升，所以產生副作用的機會也較高。

大部分第二代抗組織胺均由肝臟 CYP 酵素代謝，所以肝功能不全或同時使用前述會抑制 CYP450 酵素的藥物或食物時，會提高副作用發生的危險，在之前的表二已列出。所以有肝腎功能不全者，在使用第二代抗組織胺時應小心監測，從一半的建議劑量開始給藥治療。

＊Astemizole (Hismanal®)腎功能不全者，使用此藥無需調整劑量，但若肝功能不全或使用結構式類似巨環類抗生素、ketoconazole、itraconazole 時，則需小心監測。

＊Cetirizine(Zyrtec ®)有百分之六十的 cetirizine 在服用後 24 小時內是以原型態由尿液排除，其餘從肝臟代謝，若肝功能不全者，則會延遲這個部分藥物的排除。曾有報告指出，因肝功能不全的關係會使得 cetirizine 血中濃度上升，而有暫時的鎮靜現象。Wood 及其同仁發現肝硬化的病人，會使得清除率下降百分之四十。亦有研究報告指出，腎功能不全的病人，其清除率下降百分之七十，接受血液透析的病人會被洗去百分之十的藥量。所以若腎臟有中度至重度損傷或洗腎的病人，就需調整 cetirizine 的劑量。

＊Loratadine(Clarityne®)在中度至重度腎功能不全(如 Clcr < 30ml/min)或洗腎的病人身上,服用此藥其血中濃度曾發現高出百分之七十三,有上列情況之病人,服用 loratadine 必須調整劑量，否則是產生嗜睡的高危險群。接受透析的病人其體內的 loratadine 並不會被洗掉。

肝功能受損(如肝硬化)之病人，使用 loratadine 達到血中最高濃度的兩倍，且半衰期會延長為 24 小時，所以也是產生嗜睡的高危險群。

雖然 Schiano 等人，曾敘訴兩位分別有次發性肝衰竭及嚴重毒肝性(hepatotoxity)的病人服用 loratadine，僅一位出現肝毒性，但臨床上肝功能不全的病人，若要使用，仍應小心。

＊Terfenadine (Teldane®)同前所述，使用 terfenadine 仍應避免與前面所提到之藥品併用。有肝功能不全之病人也應調整劑量。

4.4 Pregnancy and Nursing

抗組織胺在 FDA 的懷孕用藥安全分級上是屬 C 與 B 級，它會通過胎盤，而第二代抗組織胺是較新的藥品，直至目前為止，尚未有致畸胎的報告產生，但是若孕婦要服用第二代抗組織胺，就必須衡量其對胎兒益處大於害處時才使用。

雖然 cetirizine 與 loratadine 在 FDA 的懷孕用藥安全分級上是屬 B 級，但仍不建議使用，若一定要用也盡量選擇口服的第一代抗組織胺，且懷孕用藥安全分級上是屬 B 級之藥品。

＊Astemizole (Hismanal®)在 FDA 懷孕用藥安全分級上是屬 C 級,但並沒有適當的證據可以來評定此藥有致畸胎的可能。曾有報導指出，在動物實驗上，乳汁與血漿的濃度比(milk-plasma ratio)是 4.4。Ito 等人發現，服用 astemizole 的母親餵食母乳後，其嬰兒並沒有嚴重的不良反應發生。在大老鼠及白兔的身上的實驗，投與 200 倍人類最大建議劑量，並沒有發生畸胎的事件，雖然如此，此藥仍應避免使用於孕婦。

＊Cetirizine(Zyrtec ®)在 FDA 懷孕用藥安全分級上是屬 B 級，現今在孕婦身上還沒有適當的研究可供參考。Einarson 等人還沒有發現任何會增加致畸胎的危險。但不建議使用於授乳的母親身上，以老鼠為實驗對象，有發現小老鼠體重上升有延遲的現象。又

以獵犬為實驗對象，發現乳汁中有百分之三的藥物給予劑量。

＊Loratadine(Clarityne®)在 FDA 懷孕用藥安全分級上是屬 B 級，同樣的現今在孕婦身上還沒有適當的研究可供證實。Loratadine 及其代謝 descarboethoxyloratadine 易通過乳汁，且乳汁中的濃度與血漿中幾乎一樣，所以吃母乳的嬰兒約攝取了母親攝取的百分之 0.46 的劑量，故也應小心嬰兒的情況。

＊Terfenadine (Teldane®)有研究指出 terfenadine 可以用於孕婦，且對新生兒沒有嚴重的副作用。在大老鼠及白兔實驗上，以 300~500 倍人類最大建議劑量給藥，並未發現有致畸胎的現象。

5.Body weight gain

關於服用第二代抗組織胺是否會有體重增加之虞，據觀察僅有 astemizole 曾在百分之三點六的病人身上，發生體重與食慾增加的情形，其餘很少被發表。至於它為何會促進食慾，可能是因作用在丘腦下部中樞(hypothalamic centre)的 H_1 receptor 之故。

6.Conclusion

第二代抗組織胺顯然比第一代抗組織胺較無 anticholinergic effects；且有幾乎可以被忽略的 CNS 活性；亦有較大的 risk-benefit ratio。而 astemizole 及 terfenadine 在超量或特殊情況下使用，會有心血管方面的副作用。但如同所有藥品一般，要求小心監測；及依病人本身個別條件的不同給於適當的治療，才是良策。

(以上摘譯自 Drug Safety 1999 May：20(5)：385-401
Comparative Tolerability of Second Generation Antihistamines)

貳、病例討論

高血糖高滲透壓非酮酸症候群

李宜錦 藥師

(Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome)

一、前言

糖尿病是因為體內胰島素分泌極度缺乏，或胰島素功能不足與升糖素(glucagon)過多，而引起能量代謝異常的一種症候群。HHNS 是屬於糖尿病誘發的急性併發症(威脅生命)之一，主要發生在第二型糖尿病病人。此症發生率較糖尿病酮酸毒症(Diabetes Ketoacidosis， DKA)低，但有較高的致死率。臨床上表現為脫水和高血糖，但無酮酸中毒。

二、確定誘因

1. 增加胰島素需求的各種疾病和情況。包括嚴重燒傷、胃腸道出血、中樞神經受傷、急性心肌梗塞。
2. 服用某些藥物引起 HHNS 現象，包括 Steroid(會增加胰島素需量)、 Glucagon、Thiazide diuretics(促進脫水)、Cimetidine、及 Propranolol。
3. 藥物治療過程，像過度補充靜脈營養熱量和腹膜透析，容易誘發HHNS 現象。

三、診斷

物理檢查：意識障礙、昏迷、重度脫水、多尿、劇渴、低血壓、呼吸急促、腹部不舒服、惡心、嘔吐、心悸、局部神經病變。

檢驗數據包括：

1)高血糖，高達 600mg% 以上

2)無酮血症

3)血漿滲透壓大於 320 mOsm/L

四、治療

1. 水分的補充(用生理食鹽水補充血管內體積)前 2 個小時先給予 2-3 升的 0.45% 生理食鹽水,在 12 小時內先補充流失水分的一半(0.25x Total body weight(kg)+ Urinary losses)，另外在 24 小時內補充另一半流失的水分。直到血管內容積改善為主。年紀大或患有心 臟、腎臟疾病者應監測中樞血液動力學。等到輸液足夠且血糖對胰島素有反應後，如持續有高滲透壓則給予 5% G/W，維持輸液應保持每小時 100-250ml。

2.胰島素治療

胰島素用於 HHNS，主要是保存正常的葡萄糖代謝，因此治療以血糖值為指標。血糖大於 600 mg%時，輸液前可以先靜注 20 單位 RI；未達 600mg% 的高血糖，RI 可以酌量給予。胰島素可以每小時 5-15U IV/IM 以逐漸降低血糖，降至 200mg%時才改為皮下注射。

3.補充鉀離子

先給予 15-20mEq/hr。如果病人有寡尿現象，給予 5-10mEq/h K 離子。當血鉀高於 6mEq/l，停止補充 K 離子；當血鉀低於 4mEq/l，增加輸注速率，須用心電圖監測。

4.補充磷離子

口服：Netura phospha 250mg Q6h。

靜脈注射：K_2PO_4 0.08-0.16mmol/kg/Q6h。

5.碳酸氫鈉治療

1)PH 小於 7.1 或 HCO_3 小於 5-7mEq/l,給予 $NaHCO_3$ 22mEq 。

2)PH 小於 7.0，給予 $NaHCO_3$ 44mEq 須每小時監測靜脈或動脈 PH 值。

6.補充鎂離子

鎂離子濃度低於 1.2 mg/dl 可給予

1)口服 Mgo 35mEq Q6-24hrs。

2)靜脈輸注 MgSO4 或 MgC12 20-80 mEq/day。

須監測血糖、電解質、動脈血液氣體、陰離子差(anion gap)、血液動力學、精神狀況。

五、病歷

魏老太太 72 歲，大約一年前被診斷患有糖尿病，但並未服用藥物作治療。一星期前持續發燒且意識逐漸變差，家人將她送到本院急診室(88.08.13)，當時血糖高達 795mg/dl，尿液檢測值：Sugar 2+，Ketone +/- ，WBC/HPF 10-12，經診斷為高血糖高滲透壓非酮酸症候群，在急診處作初步處理後轉送到內科病房作進一步治療。

例行檢查：(正常項目省略)

1.理學檢查：

血壓： 102/53 mmHg 、 呼吸速率：72 次/分 、 體溫：38.8C 、 心跳：112 次/分、 意識昏迷 、 外觀：呈脫水狀態。

2.血液生化值：

紅血球： 3.95 、 血小板： 91 x 10/Ul 、 淋巴球：15.1% 、 嗜依性紅血球：0.4%

血糖值：343mg/dl 、 白蛋白：2.1。

3.尿液檢查：

PH=5.0 、 Sugar：2+ 、 Blood：3+ 、 Nitirte：+ 、 RBC/HPF：8-10

比重：1.025 、 Ketone： - 、 Protein： - 、 WBC/HPF：2-3。

病患治療紀錄：

1.急診室之處理及經過

病患於 8 月 13 日下午 2 點左右被送到急診室，急做抽血檢查、尿液檢查、動脈血液氣體檢查，並給予 0.9%生理食鹽水 500ml 後，又給予 50 單位之 human regular insulin 加在 400ml 0.9%生理食鹽水之後，轉入內科病房繼續治療。

2.內科病房之處理及用藥

a.先以 0.9%生理食鹽水 500ml 以 100ml/hr 速度，連續靜脈輸注。
Urine I/O Q8h 測量

b.根據血糖值變化，給予適量的 Human regular insulin
HRI scale

BS	200	201-250	251-300	301-350	351-400	400
HRI	0	3U	6U	9U	12U	15U

如果血糖值下降至 250mg%以下，停止注射 HRI 改為 5%Glucose 500ml run 40ml/hr。

8/14 血糖值降至 327mg/dl，所以停止使用 HRI scale。更改為三餐飯前 15 分鐘以皮下注射 human RI 6 單位。

8/15 血糖值降至 184mg/dl，停止胰島素治療。更改為口服降血糖藥 Minidiab(5mg)
1tab Bid。

c.8/15 病人有發燒現象(T=38.2C)， 投予 Lisacef(1g)inj 1vial Q8h。
尿液檢查發現有酵母菌感染，診 斷為陰道發炎，給予 Canestan cream 1tube ，Clomazole vag tab 1# Qhs x 10 days。

e.分別在生理食鹽水加入
KCL10mEq，K2PO4 2ml，以靜脈注射方式預防 病人鉀離子、磷離子流失。

f.病患持續昏迷中，被診斷疑似有代謝性腦病變、瀰漫性腦缺血併發症，給予 Persantin(75) 1tab Bid， Tapal(100) 1tab Qd。

*目前住院用藥：
Minidiab(5) 1tab Bid 、 Primperan(5) 1tab Tid 、 Persantin(75) 1tab Bid
Dexiaone 1tab Tid 、Tapal(100) 1tab Qd 、Trental(400) 1tab Bid
Lisacef(1g) 1vial Q8h 、 Clomazole VT 1Qhs

六、用藥討論

1. 輸注液的補充在 HHNS 病人是相當重要的,此時由於血漿內的滲透壓很高,極易造成利尿及脫水現象.最初可使用生理食鹽水,依照脫水程度對照病人的年齡.體重估算出缺失的水份量,加上每日維持量即為首日所需的量;當血糖值降至 250mg%以下時,應改以 0.45%生理食鹽水加 5% Glucose 輸注,以免滲透壓改變太大而造成腦水腫.本病例中首先以 0.9% G/S 補充水分不足，而後又加上 5% Glucose 輸注，甚為合理。

2. 胰島素促進細胞磷利用，為預防低磷血症併發症（溶血，心衰竭等症狀)，醫生給予 K2PO4 2ml 補充之。

3. 胰島素治療以血糖值為依據，作為劑量調整參考。通常以每日早餐及 晚餐前 30 分鐘各注射中效和短效的混合劑為最常見的注射方式。本病例於 8/14 血糖值降至 327mg/dl，所以停止使用 RI scale，改為三餐飯前 15 分鐘注射 RI 6 單位。8/15 血糖值降至 184mg/dl,所以停用 RI。改為口服降血糖藥 Minidiab(5) 1tab Bid 後，血糖都在穩定狀態。

4. 胰島素治療期間可以預估鉀離子可能缺乏，若同時服用 Thiazide 或 Loop 利尿劑特別由其嚴重。本病例醫生給予 KCL10mEq 之鉀離子，預防低血鉀症。
5. 若病患有感染跡象顯示時，應給予抗生素治療，以預防造成敗血症。本病例白血球正常，但有發燒現象(T=38.8C)，所以給予 Lisacef(1g) 1 vial Q8h 預防感染。但病人外陰部有白色乳酪物遍佈、且紅腫。由尿液檢查測有酵母菌感染，醫生給予局部抗黴菌劑（Canestan cream + Clomazole vag）治療。
6. 糖尿病病患可能因高血糖而造成 Albumin 滲透壓增加，導致微血管壁彈性減弱，而容易形成栓塞影響循環。本病患可能因高血糖而併發腦代謝性疾病引起昏迷。醫生給予 Persantin(75) 1tab Bid---促進末稍血管循環，Tapal(100) 1tab Qd---抑制血小板凝集，兩者併用可預防腦栓塞。
7. 糖尿病人可能會出現腸病變反應，這是自律神經病變的表現之一，影響腸胃管的運動。醫生投予 Primperan(5) 1tab Tid(30-60 分) AC 和 Dexicone 1tab Tid 可預防胃排空不良導致惡心、嘔吐。

參、 ADR 實例報告

統計時間為 88.06.01.~88.08.31.。(回報件案例 51 件，確定為 ADR 有 46 件案例)

1. DM 病患疑因藥物引起 Steven-Johnson Sym.的皮膚疹與嗜睡：88.05.20.林 xx(病歷號：19139)主訴背部、胸前有很癢的紅疹，口腔黏膜出血現象已持續 3-4 天。疑因服用 Euglucon 或 Dilantin 造成皮膚短暫副作用，當停用或減量持續服用藥物一段時間後，溼疹、紅疹、丘疹、苔癬樣反應會消失------ Euglucon 減量並以 Steroid 與 Antihistamine 治之；另 5/28 該病患併用 Deparkin，5/30 懷疑病人因劑量太高而出現嗜睡現象，故 Deparkin 停用。

2. 有 Aspirin 過敏史患者對 Almiral 過敏：88.06.10.邱 xx(病歷號：560357)打電話表示，因左乳頭分泌物含血已二週，6/9 醫師處方 Baluna / Lisacef / Almiral 各 1 tab x bid 服用、Spersin 塗抹傷口、乳房攝影(6/13)，口服藥只服用一次後便出現呼吸不順、流鼻水等疑似過敏現象------藥師建議若不疼痛可停用 Almiral，6/14 回診醫師只開方 Ucefa + Baluna，不再處方 Almiral 給病人服用。

3. 疑對降血脂藥物過敏案例：88.06.16.蔡 xx(病歷號：311163)從 87 年使用降血脂藥品，最初由 6 月的 Lopid(因為換廠)改為 Gempid，8 月改 Gempid(因頭暈、耳痛、耳閉)為 Zocor，因健保使用限制之故，12 月再改 Zocor(超過健保規定期限)為 Euclidan 。88 年 1 月停用 Euclidan，3 月開 Olbetan(無效)，6 月改 Lipo-Merz Retard，7 月份因出現耳痛及耳阻塞症狀，醫師再次改成 Zocor。

4. 兩歲男幼童誤食鎮靜安眠劑案例：88.06.18.蕭 xx(病歷號：450927)誤食 3 粒安眠藥(Valium 2mg)-----此幼童另有上呼吸道感染症狀，醫師除了打點滴(IVF)、抽血檢驗外，再開 Actein / Panadol / Biofermin / Dexicon / MgO / Secorine 等藥磨粉帶回家服用。經小兒科林逸甄醫師裁示，該劑量(2mg x 3 錠)不至於對幼兒造成傷害，另外建議家有幼兒的家長，應將藥品儲存在小兒拿不到的高處。

5. 疑對 Urso 過敏案例：88.06.23.余 xx(病歷號：560199)於 6/23 以電話諮詢時，表示其服用 Urso 當天舌尖有麻木感，數天後舌尖、手腕出現紅疹-------藥師建議暫時先停藥，該病人於 6/24 回診，主治醫師更改處方如下：Hep-fote / DMP 1tab x tid，Ativan / Zyrtec 1tab x hs；7/11 病人再次回診時，醫師再次改藥為 Lucky-hepa / Cisa 1tab x tid。
6. THR 病患疑因注射 Vancomycin 產生過敏案例：88.06.28.吳 xx(病歷號：363472)

因 culture 的結果為 MRSA infection， 6/14 開方 Vancomycin 500mg x q6h，6/15 病人出現皮膚疹------處理方式為給予注射 Vena、口服 Harnic、皮膚塗 Dipogenta 藥膏，因病情需要不能停用 Vancomycin，故 6/17 給藥間隔由 500mg x q6h 改成 1gm x q12h，6/20 醫師改開 Antisemin 1/2tab x tid、Zyrtec 1tab x hs；7/1 醫師再次調降 Vancomycin 為 500 mg x q12h。(臨床藥師建議醫師，該患者應作 Vancomycin 血中濃度監測，當作調整劑量之參考)

7. 因注射 Aspegic 過敏案例：88.06.30.陳 xx(病歷號：340171)因發燒、嘔吐及腹瀉至急診求診，注射 Aspegic 約 90 分鐘後，病人出現喘、眼睛紅腫等過敏症狀-----醫師即刻注射 Aminophyllin / Solu-medrol / Vena 處置過敏現象。經追蹤得知，此患者曾對 Aspirin、Zaditen、Brufen 的過敏史。

8. 慢性腎衰竭患者，疑因服用 Scanol 後，引起低血糖案例：88.07.23.范 xx(病歷號：351557)7/23 服用 Scanol 1tab x tid 後，半夜自覺突然呼吸困難、冒冷汗等症狀------8/24 醫師停用 Scanol 後，冷汗與呼吸困難現象便消退。

9. 疑痛風病患對 Zyloric 過敏案例：88.07.26.沈 xx(病歷號：482605)服用 Lisacef / Zyloric 1tab x tid，雙手發紅、癢而掛急診------醫師立即處置以 IVF、Solu-cotef iv、Vena im，另開帶回家藥 Harnic / B6 / Surgem / Dorsiflex1tab x bid 服用；7/27 掛門診，醫師在病歷上加註 Allergic to Allopurinol，並開方 Polaramine 2mg x tid 服用。

10. 疑因 Digoxin 劑量過高，造成水樣腹瀉案例：88.08.05.紀 xx(病歷號：485179)測得其 Digoxin 血中濃度為 2.6ng/ml(0.8-2.4)，懷疑是 Digoxin 中毒-------停用 Digoxin 3 天。

11. 疑風濕性關節炎治療藥引起視覺模糊：88.08.09.江 xx(病歷號：566711)從 7/25 開始服用 Plaquenil 400mg x bid，8/9 藥師作病患訪視時，病人反映有此副作用------因 Plaquenil 長期或大量服用，易產生眼睛病變的副作用，8/12 醫師減量為 200mg x qd。

12. Fungus Pneumonia 合併急性腎衰竭患者，使用 Gentamyciny 造成腎臟功能減退案例：88.06.15 林 xx(病歷號：137795)8/20 使用 Gentamycin 80mg x qd + Zinacef 750mg x q8h ，8/21 DC Gentamycin，8/23 Gentamycin 80mg x tid for inhalation x3 天，8/23 腎功能急速惡化，8/24 測的 BUN 92，Cr 2.5------8/25Gentamycin for inhalation 自動 DC，定期洗腎。

肆、藥品介紹

Fosamax

一、成分及性狀

每錠含 alendronate 10mg (as sodium salt)。

二、作用

Alendronate 是合成的 aminobisphosphonate，會與骨中的 hydroxyapatite 結合，抑制 phosphatase 的酵素水解能力。其選擇性附著在骨表面易耗損骨質的部分，藉著抑制蝕骨細胞(osteoclast)耗損骨質的活性，降低骨質耗損的量，因而可增加骨骼密度。

三、藥物動力學

Alendronate 口服吸收之生體可用率<1%，在體內不被代謝，吸收後約 50%與骨結合，其他則以原型由尿液排出。於骨質疏鬆的病人，口服三星期後，開始產生增加骨質密度的效果，其在骨中排除半衰期長達 10 年。

四、適應症

預防或治療婦女停經後之骨質疏鬆症及 Paget's disease。

五、不良反應

Alendronate 會造成胃腸道黏膜的局部刺激，不良反應主要是胃腸方面：腹痛(6.6%)、消化不良(3.6%)、腹瀉或便秘(3.1%)、氣脹(2.6%)、食道潰瘍(1.5%)、腹脹(1.0%)、吞嚥困難(1.0%)，其他則有食道炎、肌肉骨骼疼痛及頭痛等。

六、注意事項

1. 使用本藥治療前，須先矯正病人體內 vitamin D 及礦物質的含量。
2. 須告知病人若不遵守服藥指示，可能增加胃腸道問題(如食道炎、食道潰瘍、食道穿孔等)，嚴重時須住院治療。
3. FDA 懷孕用藥安全分級：C。
4. Fosamax 尚未對孩童、孕婦及授乳婦作研究，故不建議使用。

七、禁忌

1. 對 alendronate 或 bisphosphonates 過敏者。
2. 低血鈣(hypocalcemia)
3. 會延遲食道排空的食道異常者，如食道狹窄或弛緩。
4. 服藥後無法站立或坐直 30 分鐘者。

八、交互作用

含有鈣、鎂或鋁之制酸劑會降低 alendronate 腸胃吸收，所以病人應避免同時服用此類制酸劑，或間隔至少半小時後再服用該等藥物。

九、劑量與用法

用法：早餐半小時前以 200~300cc 白開水伴服，至少 30 分鐘內不能躺平。食物、飲料或其他藥品會影響其吸收，應間隔半小時以上再服用。

劑量：1.骨質疏鬆症：建議之治療劑量為每日一次，每次 10mg；預防劑量則為每日一次，每次 5mg。

2.Paget's disease：每日一次，每次 40mg。

Creatinine clearance<35ml/min 之病患不建議使用。

Panaldine

一、成分及性狀：

每錠中含 Ticlopidine HCl 100mg，為白色圓形錠劑。

二、作用：

- 血管手術以及血液體外循環隨伴發生的血栓、栓塞的治療，以及血流障礙的改善。
- 改善慢性動脈閉塞症隨伴發生的潰瘍、疼痛，以及冷感等的阻血性諸症狀。
- 治療缺血性腦血管障礙（暫時性腦缺血發作（TIA）、腦梗塞）所伴隨發生的血栓、栓塞。
- 改善蜘蛛膜下出血手術後的腦血管攣縮所伴隨發生的血流障礙。

三、藥物動力學：

服用後有 80~90%被吸收，1~3 小時達血中最高濃度，Onset1~2 天，3~5 天達最大活性，於肝臟代謝，於尿中排泄。

四、適應症：

1. 曾發生完成性栓塞型中風(Completed Thrombotic Stroke)及有中風前兆(Stroke Precursors)，且不適用於使用 Aspirin 之患者。
2. 不能忍受 Aspirin 的慢性阻塞性動脈疾病。

3.因血管手術所伴隨之血栓或栓塞。

五、不良反應：

1. 血液：顆粒球減少症、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血。
2. 黃疸

所以服用 Panaldine 前三個月須每二週做一次血液檢查。

六、禁忌：

1.出血患者。 2.嚴重肝病患者。 3.白血球減少政之患者。
4.對本劑曾引起白血球減少症之患者。 5.對本劑曾有過敏症之患者。

七、藥理特性

1. 血小板凝集抑制作用：P.使血小板 Adenylate-cyclase 活性化增強，經 C-AMP，持續的抑制血小板凝集。
2. 血液流體力學情況的改善作用：P.改善紅血球變形能力，降低血液黏度，並改善微小循環的血流。
3. 抗血栓效果：P.並不抑制血管壁內皮細胞 PGI_2 的型成，而是有效的顯示抗血小板作用。

八、劑量與用法：

成人 1#Bid~Tid，飯後服用。

伍、藥物諮詢

Q：陰道塞劑應如何使用，若恰巧遇月經來時是否仍該使用？

A：＊使用前應將手洗淨，並注意衛生習慣，以免再度感染。
＊將陰道片至入陰道深處。
＊完成全程治療，不宜任意停藥，月經期間仍應繼續使用。
＊若產生灼熱或刺激感，應告知醫師。
＊治療期間，性伴侶應使用保險套以免再度感染。
＊懷孕期間，除非經醫師指示，勿任意使用送藥器。

Q：耳鼻喉科使用 Sibelium 其作用為何？

A：Sibelium 為腦代謝循環改善劑，是選擇性鈣離子阻斷劑，能防止細胞內鈣離子之過份負荷，但不影響心臟及血管平滑肌細胞之正常鈣離子通路。為 Cinnarizine 之二氟化衍生物，藥效較 Cinnarizine 強，且作用快速而持久。能改善血液循環，增加氧氣之供應，對於腦血管障礙、中風後遺症、動脈硬化症、末梢血液循環障礙之改善與治療。由於暈眩有分病理性暈眩、周邊性暈眩、中樞性暈眩，而此腦代謝循環改善劑，有可能可以改善中樞性暈眩。

Q：何種藥品會抑制汗腺分泌？

A：Anticholinergic agents 是膽鹼激性接受體(cholinergic receptor)部位的競爭性拮抗劑，能阻斷內生性釋出的乙醯膽鹼(acetylcholine)和外生性投與的膽鹼激性藥物。低劑量時抑制唾液及支氣管的分泌與抑制出汗，中等劑量時使瞳孔放大、抑制眼部調節能力及心跳加快，高劑量時降低腸胃道及泌尿道的活動性，劑量非常高時會抑制胃酸，本院此類藥品有 Atropine、Buscopan、Robinul、Spasmonal、Trancolon。

本期結束