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

臺 安 藥 訊

VOL.4 ,NO.03 89 年 06 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、藥物治療新知
Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists
二、藥物治療專題
過敏性鼻炎在懷孕期間的治療
三、A D R 專題
藥物導致腹瀉
四、藥品異動
五、新進藥品介紹
Climen®
Clarinase® Repetabs
Efexor®
六、藥物諮詢 Q&A

壹、藥物治療新知

陳旻雅 藥師

Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists

一. 前言

血栓（thrombus）的形成是因血管內皮細胞損傷，血小板黏附聚集，所引發的凝集反應。一旦血栓形成，隨血液於體內流動，行經細小或病變的血管則可能發生阻塞，而引起各種疾病。如心肌梗塞、肺栓塞（pulmonary embolism）、腦血管疾病（CVA）、短暫性缺血症發作（TIA）等。對生命造成不可知的危險。近年來使用 Aspirin 來抑制血小板凝集，用於預防易發生血管性血栓的患者，但有一部分的病人對 Aspirin 反應差或根本無效（Aspirin Resistance）。因此發展出其他類藥物如 thienopyridines（ticlopidine、colpidogrel）、glycoprotein（GP）IIb/IIIa receptor antagonists，來抑制血小板達到預防血管性血栓的功效。

二.血小板的凝集機轉

血小板對於血管創傷之反應包含三個步驟：(1)黏附（adhesion）在受傷部位(2)釋放細胞內顆粒（granules）以及(3)血小板凝集（aggregation）。血小板首先會與受傷血管內皮下層暴露出來之膠原黏附，刺激含有化學物質的血小板顆粒釋放出來，如 thrombin、serotonin、thromboxane A_2、epinephrine and adenosine diphosphate（ADP），結合到血小板表面的特定 receptors，引發血小板活化。這些 receptors 相互影響，透過 G proteins 釋放出 secondary messengers，而改變血小板的結構和形態，促使血小板聚集，隨後 fibrinogen 和 von willebrand factor 和血小板表面的 GP IIb/IIIa receptor 結合，使得血小板產生交叉連結，而穩定了血塊形成止血的栓塊。血小板凝集為一連串的反應，若能阻斷其中一個步驟，即可抑制血小板凝集。

三. GP IIb/IIIa 與凝血作用

GP IIb/IIIa antagonists 為一新的 antiplatelet agents，藉由阻斷血小板表面的 GP IIb/IIIa receptors，來達到抑制血小板凝集的作用。GP IIb/IIIa receptor 是由多個 receptor 聚集組成，基本單位為α和β transmembrane proteins，而 GP IIb/IIIa 本身則是由αIIb 和β3 units 所組成。估計在血小板表面約有 50000-80000 個 GP IIb/IIIa receptors。經由改變 receptor 的形狀，增加 receptor 的親和力（特別是對 fibrinogen 和 von willebrand factor），使得表面 receptors 活化，位於內部的 GP IIb/IIIa 會流動至表面和表面 receptors 結合，快速增加表面 GP IIb/IIIa 的數量。這樣的反應結果，可以使得血小板團塊更密實、穩固。

Fibrinogen（纖維蛋白原）和 von willebrand factor 在栓塊完成的最後步驟，佔有重要的一環。fibrinogen 會藉由 von willebrand factor 的修飾，改變形狀而易於和 GP IIb/IIIa receptor 結合，使得血小板和血小板之間產生交叉連結，形成網狀物而穩固了血栓塊。

纖維蛋白原結構是 dimeric 分子，包含了 3 條 chains （α、β、γ chains），其中在α chain 上含有 arginine-glycine-aspartic acid （RGD）結構，而在γ chain 末端的 carboxyl 上則有一 6-amino acid（lysine-glutamic acid-alanine-glycine-aspartic acid-valene；KQAGDV）。由電子顯微鏡下觀察得知，GP IIb/IIIa receptors 和 fibrinogen 的鍵結有 85% 和γ chain，15% 和α chain。而明白 fibrinogen 的結構有助於發展與其競爭 GP IIb/IIIa receptor 的藥物。

四. GP IIb/IIIa receptor antagonists

依據和 receptor 鍵結的方式不同，將拮抗劑分成兩大類，一類為非競爭性拮抗劑，另一類為競爭性拮抗劑。

1. 非競爭性抑制劑：由老鼠的單株抗體（monoclonal antibodies）加以修飾研發而來，為第一個 GP IIb/IIIa antagonist。在動物實驗中，它可以強力阻斷血栓的形成，但有明顯的致免疫性。Abciximab 即是屬於這類的藥物，它可以 IV 使用，在血漿中的半衰期少於 10 分鐘，一經投藥 abciximab 可以很快的和血小板鍵結，藥效長。最大阻斷作用發生在投藥後 30 分鐘，12 小時後約下跌至剩 68% ，15 天剩 13% 。停藥後部分血小板功能即能恢復。
2. 競爭性抑制劑：競爭性抑制劑分為 peptides、peptidomimetics 兩類，其結構是仿纖維蛋白原上的 RGD 構造發展而來，目前已知的藥物有 Eptifibatide（peptides）、Tirofiban、Lamifiban（peptidomimetics）， 而 Eptifibatide、Tirofiban 已經由 FDA 核准於臨床上使用。這類藥物因其作用機轉是競爭血小板上的 receptor，所以治療效果和其在血中的濃度多寡有絕對的相關性。

   Peptide 類的 GP IIb/IIIa antagonists 在結構上，是包含有 RGD 結構或是和其相似的結構如 KGD（lysine-glysine-aspartic acid）。而環狀結構又比線性結構更能抵抗變質。但半衰期仍然很短（因在體內易被破壞，且很快被腎排除）。而 peptidomimetic antagonists 為一立體結構，和 RGD 的相似度更高。且此類有口服劑型（xemilofiban、orbofiban、sibrafiban 是 prodrugs），在 duration 方面有重大的突破。
3. 口服 GP IIb/IIIa antagonists：口服的 GP IIb/IIIa antagonists 更能延長血小板抑制作用。在 preliminary safety studies 中更大膽建議，只要沒有產生出血的不良作用長達 3 個月，即可使用口服的 GP IIb/IIIa antagonists。目前這類藥物有 sibrafiban、lotrafiban、orbofiban、xemilofiban 等。但到目前為止仍沒有數據可以證明，口服 GP IIb/IIIa antagonists 長時期使用可以有效降低血栓的發生率並可作為第二預防用藥。而且臨床上確定的療效仍是未知的。

五.併發症

1.Bleeding：無論使用口服或注射劑型的 GP IIb/IIIa antagonists 都有可能出現出血的不良作用，在 EPIC 試驗中有 14% 出現出血症狀，在 EPILOG 中也分別有 3.5%（abciximab＋standard heparin），2%（low doses heparin＋abciximab），3.1%（only heparin）的發生率。口服劑型有可能因延長血小板抑制作用，而明顯增加出血的危險性，特別是和 anticoagulant、antiplatelet agents 一起使用，其危險性更會大增。因此使用口服劑型須謹慎評估。近來有報告指出若長期使用超過 3 個月，出血危險性也會增加。

2.Thrombocytopenia（血小板減少症）：所有的 GP IIb/IIIa antagonists 都有可能引起血小板減少症。發生機率各個藥物各有不同，且發生速度快，可能在投藥第一時間就會出現。機轉可能是藉由暴露在外的 Ligand-Induced Binding Sites（LIBS）和快速排除 drug-platelet 複合物有關。若發生血小板減少症可經由輸入血小板得到迅速緩解。口服劑型也有發生血小板減少的可能，但投藥後並不會立即出現（因此在某段時間可能需要監測），且發生率很低，只要停藥就可以恢復。

六.結論

目前 GP IIb/IIIa antagonists 仍在發展中，在美國現有 3 種注射劑型於臨床上使用。但因 GP IIb/IIIa antagonists 對血小板的抑制程度、治療期須多久、dose 的 range 及安全性仍有爭議。目前所得的臨床試驗大部分是針對冠狀動脈疾病，對於其他血管疾病如腦血管疾病、週邊血管疾病、急性肺栓塞等，仍無法證明是否有效。因此未來還須要更多的 studies 來證明它的療效。

貳、藥物治療專題

林香妙 藥師

過敏性鼻炎在懷孕期間的治療

一、前言

在台灣這種海島型且溼熱的氣候，加上空氣污染日益嚴重的環境下，過敏性鼻炎是一個普遍性的疾病，據估計約有百分之十五至二十的人口患有這個疾病，且大多在四十歲以前出現症狀，而育齡婦女的罹患率更高達百分之二十至三十。

因此對於孕婦在懷孕期間，使用抗過敏性鼻炎的藥物其安全性，是本篇要敘述的主題。

二、過敏性鼻炎的症狀與病理機轉

過敏性鼻炎的症狀包括：打噴嚏、流鼻水、鼻塞、結膜和鼻及咽喉癢、眼睛癢、流眼淚等，這些症狀可由其病理機轉窺出緣由，當患者第一次接觸到過敏原時，其體內免疫系統就會產生對抗該過敏原的特異性 IgE 抗體，而此抗體會附著在上呼吸道肥大細胞(mast cells)及嗜鹼性細胞(basophils)的受體上，當患者再度接觸到相同過敏原時，就會造成肥大細胞及嗜鹼性細胞釋放出一些化學物質，如 histamine、leukotriene C4(LTC4)、prostaglandin D2(PGD2)及 chemotactic factors 等，而破裂的巨大細胞及嗜鹼性細胞的膜，導致 arachidonic acid 代謝物的產生及釋放，而 arachidonic acid 代謝物包括：leukotrienes(LTC4、LTD4、LTE4)、prostaglandins、prostacyclines 及 thromboxanes。

當 histamine 與 H1-receptor 結合時，則出現打噴嚏、鼻癢、流鼻水、鼻充血的症狀，打噴嚏、鼻癢是因 histamine 刺激感覺神經末梢的 H1-receptor 經反射軸傳導所造成，流鼻水是因 histamine 改變了血管通透性及使鼻黏膜分泌腺體分泌增加所致，鼻充血是因 histamine 使鼻黏膜下的小血管充血腫脹及組織水腫的關係，而其他的物

質則主要造成鼻充血及流鼻水，而以上這些症狀均屬急性期反應(acute phase reaction)，亦稱為早期反應(early phase reaction)，通常發生在接觸過敏原 2~10 分鐘內，而持續 30~90 分鐘。

約有百分之五十的季節性過敏性鼻炎的患者，在曝露於過敏原 4~8 小時之後，會有後期反應(late phase reaction)出現，這是一個由早期反應後的那些化學物質會陸續吸引其他發炎性細胞至鼻黏膜，其反應特徵是會有：eosinophils、basophils、neutrophils 和 mononuclear cells 等細胞的浸潤現象，並且會對吸入的刺激物及過敏原過度反應，而漸漸發展成慢性疾病。另外，患者也易受到非特異因素刺激而加重症狀，如：接觸冷空氣、情緒改變及空氣污染等。

三、懷孕與過敏性鼻炎的關係

妊娠已被證實會影響立即型過敏反應的媒介物質及調節因子，有過敏體質的孕婦，其懷孕前期血漿中的 histamine 值較產後來的低，這也許與胎盤會產生 histaminase 有關。姑且不管理論上這個改變對過敏性鼻炎的保護作用，事實上其臨床上的影響仍是未知。與臨床上實際的關聯是有數據證明，懷孕時賀爾蒙的改變會使得鼻黏膜充血，這是因懷孕使得全身血液循環增加、鼻黏膜細胞的活性增加，而使得鼻黏膜水腫及鼻分泌物增加。

所謂懷孕的血管運動型鼻炎(vasomotor rhinitis of pregancy)，是指只在懷孕時發生的鼻充血，尤其在懷孕的中、後期症狀更明顯，如同氣喘一般，本來有過敏性鼻炎可在懷孕期間改善(約 34%)、加重(約 15%)或是不變(51%)。

四、懷孕期間使用藥物治療過敏性鼻炎的安全性

過敏性鼻炎的治療有抗組織胺、去鼻充血劑、及鼻用或全身性的類固醇、穩定肥大細胞的 cromolyn(Intal)、免疫療法和環境的控制。而懷孕期間過敏性鼻炎的治療是以免疫療法、鼻內噴劑 cromolyn(Intal)和 betamethasone(Beclomet) 為第一線的治療，因為這些藥品尚無致畸胎的報告，而第一代抗組織胺中如 chlorpheniramine(Allermin)及第二代的 cetirizine(Zyrtec)亦沒有人類致畸胎的報告，但使用第一代抗組織胺應是較安全的選擇，因其上市的時間較久，使用過的人數眾多，更能證明其安全性。口服、鼻內及眼用的去血劑如(pseudoephedrine、phenyephrine、oxymetazoline 等)，可作為第二線用藥。

以上這些治療方法，其中免疫療法是唯一可以根治鼻過敏的治療。首先以皮膚試驗或 MAST 方法查出過敏原，開始以每週一次肌肉注射過敏原，以後拉長為每二至三週一次，需數月後才有療效，治療過程需持續 3~5 年，因此雖是可以根治鼻過敏，但所要花費的時間與金錢均是可觀，所以病患本身配合度要相當好，不然可能會半途而廢。孕婦若先前已開始接受免疫療法，在懷孕期間可以不需中斷治療。其機轉為刺激體內產生對特定抗原的阻斷性 IgG 抗體(Antigen specific IgG blocking antibody)，以達減敏的效果。

根據美國食品與藥物管理局(FDA)所公佈，懷孕用藥安全級數為 A、B、C、D、X 五級，是基於動物實驗及人類使用經驗中其導致畸胎的發生率而來，其中治療過敏性鼻炎的藥物大多屬於 B 或 C 級，以下即是這些藥物的安全分級：

第一代抗組織胺			
1.Alkylamines	商品名	用藥分級	備註
Brompheniramine	Dimetane	C	這類藥品中曾有一個合作性的研究指出，在懷孕前三各月服用 Dimetane 其發生新生兒異常的比例為 15%，比一般的 5%高出許多，但在後來的推測性及回顧性的研
Chlorpheniramine	Allermin	B	
Dexchlorpheniramine	Polaramine	C	

Triprolidine	Peace	C	究證實，並沒有比一般的高。其他三種藥，並未發現有特別致畸胎的報告。
2.Ethanolamines			
Carbinorxamine	Satinmin	B	
Clemastine	Darvine	B	
Diphenhydramine	Vena	B	雖有一控制案例的研究指出在懷孕前三個月使用此藥，有發生過顎裂的情況，但在後來回顧性的研究並未證實此一說法。
3.Ethylenediamine			
Tripelennamine		B	
4.Phenothiazines			
Methdilazine		C	
Promethazine	Pyrethia	C	雖然不會致畸胎，但可能會使母體與新生兒產生錐體外症候群的不良作用。
Trimeprazine	Alimezine	C	
5.Piperazines			
Hydroxyzine	Vistaril	C	
6.Piperidines			
Azatadine	Zadine	B	
Cyproheptadine	Antisemin	B	

第二代抗組織胺

化學名	商品名	用藥分級	化學名	商品名	用藥分級
1. Astemizole	Hismanal	C	4. Fexofenadine		C
2. Azelastine		C	5. Loratadine	Clarityne	B
3. Cetirizine	Zyrtec	B	6. Terfenadine	Harnic	C

口服去充血劑

化學名	商品名	用藥分級	備註
Phenylephrine	Codemin	C	雖然不能保證對胎兒絕無不良反應發生，但當無其他更安全的藥物可供解除症狀時，可短期間使用。
Phenylpropanolamine		C	
Pseudoephedrine	同左	C	

鼻用/眼用去充血劑及眼用抗組織胺

短效-phenylephrine	C	短效的作用時間約 4 時
中效-naphazoline / tetryzoline	C/？	中效的作用時間約 4~6 小時
長效-oxymetazoline /xylometazoline	C/？	長效的作用時間約大於 12 小時

吸入/鼻用類固醇

包括：beclomethasone、budesonide、dexamethasone、flunisolide、fluticasone propionate、mometasone、triamcinolone 均屬於 C 級，關於懷孕期間使用鼻用類固醇的研究有限，根據統計，其比一般未使用者產生異常的比率並未增加。

Mast Cell Stabilisers

Sodium Cromoglycate (Cromolyn)	Intal	B
Lodoxamide	Alomide	B

Immunotherapy

可以改善症狀，但仍應謹慎為之。

五、結論

任何懷孕期間疾病的治療，均需由醫師與孕婦評估危險性與療效後而為之。自從”thalidomide”造成海豹肢的畸胎事件後，懷孕時用藥的安全性即開始受重視。而根據表一過敏性鼻炎在懷孕期間的治療，第一代抗組織胺是第一線選擇，因在幾個控制性的研究中發現它與人類的致畸胎較無關聯，而近期的 24 個研究中有 20 萬人在懷孕第一期使用第一代各種抗組織胺，發現畸胎的比率並沒有比未使用者高，以 dexchlopheniramine 為例，它上市已 40 年，但並無致畸胎的案例出現。因此，如果

一定要以口服藥治療，第一代抗組織胺是治療過敏性鼻炎的第一選擇。

第二代抗組織胺因上市時間較短，且關於致畸胎的研究有限，所以在懷孕期間過敏性鼻炎的治療，它並不被提倡，除非對第一代抗組織胺的副作用無法忍受或無效時，才考慮使用，可考慮 Loratadine 及 Fexofenadine 兩者。

鼻用類固醇噴劑，並不會使產生先天異常胎兒的機率上升，因它的治療效果優於口服抗組織胺、去鼻充血劑及肥大細胞(mast cell)穩定劑，所以可以考慮為治療過敏性鼻炎的第一線用藥，但因會全身性吸收，故仍建議以最低有效治療劑量給予。

肥大細胞穩定劑不會有致畸胎的疑慮，同樣可當第一線用藥，特別是用來代替鼻用類固醇。

懷孕時之過敏性鼻炎須有適當的治療，若未妥善處理，極有可能惡化成氣喘，而使得胎兒出生有不良的影響，最重要也是最安全的方法是避免接觸過敏原，即所謂環境控制(environment control)，如：家中環境需保持通風，降低塵蟎所造成的影響(將地毯收起來、窗簾床單枕頭套需常換洗)，避免養寵物，以及在花粉季節儘量不要外出(若要外出最好帶上口罩)。大多數孕婦因考慮胎兒健康問題，選擇不使用藥物治療，但其實有些藥物是安全且可供用來控制病情，只要衡量其益處大於危險性，則可使孕婦免於疾病的困擾，又能保住胎兒的健康。

表一

Summary of therapies available for the management of allergic rhinitis in pregnancy

Recommendation	Therapy	Dosage
First-line therapy	Avoidance of allergens	
	Immunotherapy[A]	
	Intranasal sodium cromoglycate(cromolyn)	1-2 sprays,2-4 times/day
	Intranasal beclomethasone	2 sprays bid[B]
	First generation antihistamine,e.g.	
	Chlorphenamine(chorpheniramine)	4mg q4-6h
	Tripelennamine	25-50mg q4-6h
	hydroxyzine	25mg q6-8h
Second-line therapy	Decongestants,[c]e.g.	
	Phenylephrine	2-3 sprays/drops q4h
	Oxymetazoline	2-3 sprays/drops q12h
	Second generation antihistamines,e.g.	
	Astemizole	
	cetirizine	10mg qd
		5-10mg qd
Of unproven safety in first trimester of pregnancy	Loratadine	10mg qd
	Fexofenadine	60mg bid

A Only if patient has initiated therapy prior to pregnancy.
B Recommended to use lowest effective dose.
C For acute relief only.

參考資料

1.王介呈醫師、林清榮醫師，過敏性鼻炎，臨床醫學；1997;39(1)：22-24。
2.Paolo Mazzotta,Ronen Loebstein,Gideon Koren，Treating allergic rhinitis in pregnancy.Drug Safety Apr.1999 20(4):361-375。
3.Young & Koda-Kimble. "Acute and Chronic Rhinitis." Applied Therapeutics: the clinical use of drugs. 1995, 6th edition, Chap. 21.

4.朱麗玲藥師，過敏性鼻炎的藥物治療，藥學雜誌，八十八年第十五卷第一期：79-86。

參、ＡＤＲ專題

呂玉鳳 藥師

Drug Induced Diarrhoea (藥物導致腹瀉)

腹瀉(Diarrhoea)佔所有藥物不良反應（drug adverse effect）中的 7%，目前有超過 700 種藥已證實與腹瀉有關，最常見的藥物有：antimicrobials, laxatives, magnesium-containing antacids, lactose- or sorbitol-containing products, nonsteroidal anti-inflammatory-drugs (NSAIDs), prostaglandins, colchicine, antineoplastics, antiarrhythmic drugs and cholinergic agents；有些新藥因為其藥物動力學的特性(Pharmacodynamic)可能會誘發腹瀉，例如：anthraquinone related agents, α-glucosidase inhibitors, lipase inhibitors and cholinesterase inhibitors。

引起腹瀉的藥物中有 25%是 anti-microbials 所引起的，藥物引起腹瀉(DID)的機轉包括有：osmotic diarrhoea, secretory diarrhoea, shortened transit time, exudative diarrhoea and protein-losing enteropathy and malabsorption or maldigestion of fat and carbohydrates。通常同時存在兩種或兩種以上的機轉。臨床上，常將腹瀉分類為急性腹瀉與慢性腹瀉。

包括急、慢性腹瀉都可能會很嚴重且不易治癒，當病人出現腹瀉時，用藥史(drug history)是非常重要的，以避免 multiple diagnostic test。臨床檢查應包括：發燒與否、直腸排出物是否含血及黏液、有否脫水或有無體重減輕等。

當藥物使用一段時間之後才出現腹瀉症狀時，若要找尋並建立藥品與腹瀉或大腸炎間的關係是很困難的。藥物導致腹瀉(DID)的原因很多(Multi-factorial)，有些原因仍不明，DID 有時未被指認出或延遲耽擱一段時間才被診斷出，這情況與病人在腹瀉發生的第一時間，便自行停止服用藥物有關連，或沒有聯想到藥物可能與腹瀉間有關連之故；例如：病人可能不記得藥名、無法列出所有服用之藥物名稱，甚至根本不知道是因為藥物造成的腹瀉。

一、腹瀉的定義及病理

腹瀉的定義是腸道排出（bowel movement）次數(frequency)的增加(≧3 次/24 小時)，和/或較低糞便硬度(stool consistency)，和/或增加糞便重量(stool weight)（>200g/24 小時），以下是幾個 DID 之病理機轉：

1.Osmotic diarrhoea（滲透性腹瀉）
攝取不正常量的不好吸收物質、滲透活性強之溶解物。例如：mannitol、sorbitol、lactulose、含鎂鹽的制酸劑或 laxatives。

2.Secretory diarrhoea(分泌性腹瀉)
增加小腸的離子分泌或抑制正常活性離子的吸收，導致腸腔內及糞便裡有額外的水分及電解質。

3.藉由活化小腸的 Adenylate cyclase 而減少液體的吸收，也就是增加 cyclic AMP 的量，而減少液體吸收。例如：bisacodyl、prostagladins、chenodeoxycholic acid。

4.抑制 Na+/ K+ ATPase
例如：auranofin、colchicine、digoxin、olsalazine。

5.干擾腸蠕動，例如縮短食物經過小腸的時間。
例如：cisapride、erythromycin。

6.Exudative diarrhoea(滲出性腹瀉)
因小腸黏膜發炎或潰瘍性損傷，以致於血、黏液及蛋白質滲出到腸腔內。

7.脂肪和碳水化合物的吸收不良或消化不良：

例如：auranofin 或 α-glucosidase 抑制劑。

以上通常是二個或更多個機轉同時併存，在大多數案例裡，除非是使用抗生素所產生的偽膜性結腸炎 (pseudomenbranous colitis)，否則通常查不到病人器質性損傷，且很少觀察到小腸內病變或發炎。

會產生水性腹瀉（water diarrhoea）的組織學性腸炎(histological colitis)，包括有淋巴球性腸炎（lymphocytic colitis）和膠狀性腸炎(collagenous colitis)，近來已被證實；NSAIDs 是第一類被提出來，會產生膠狀性腸炎的藥物。其他會產生 histological colitis 的藥物有：flavonoid-related veinotonic agents、cimentidine、ticlopidine、levodopa/benserazide、含 ferrous sulfate 物質、carbamazepine 及 simvastatin。臨床上這種水性腹瀉，通常利用內視鏡便可見到不正常組織，而這機轉可能與減少結腸液體吸收有關。

二、臨床上將腹瀉分為：

Acute diarrhoea (急性)：腹瀉症狀於使用藥物治療時的前幾天便已出現。

Chronic diarrhoea (慢性)：腹瀉於使用藥物治療一段時間後才出現，症狀可能持續超過 3-4 週。

三、引起 DID 的藥物

1. Antibacterials (佔 25%)：penicillins、cephalosporines、clindamycin、quinolones and macrolides。
2. NSAIDs (佔 3-9%)：flurbiprofen、mefenamic acid、naproxen、niflumic acid、diclofenac、sulindac and nabumetone。
3. Drugs affecting cardiovascular function：ticlopidine、qunidine、antihypentensive drugs、cardiac glycosides、veinotonic agents。
4. Agents for control of gastric acidity and gastro-esophageal reflux：H2–blocker、prostaglandins、cisapride。
5. Agents acting in rheumatological disorders：diacerein、colchicine、auranofin、sod. fluoride、calcitonin、aminobisphosphonates。
6. Oral hypoglycaemic agents：α-glucosidase inhibitors、biguanides。
7. Laxatives
8. Olsalazine
9. Phamacological agents in obesity
10. Antineoplastic agents
11. Somatostatin derivatives
12. Chenodeoxycholic acid
13. Hypolipidemic drugs
14. Drugs acting on the central nervous system
15. Drugs acting on chronic cerebrovascular insufficiency
16. Isotretinoin
17. Immunosuppressants
18. Didanosine
19. Artificial sweeteners

四、藥物導致腹瀉(DID)的診斷、治療與預防

1.診斷：Medical history 很重要，尤其是 Drug history。

標準的臨床檢查應包括：發燒與否、直腸排出物是否含血及黏液、有否脫水或有無體重減輕等。要建立起藥物與腹瀉間的關係可能很困難，尤其是藥已用了一段時間之後才出現之腹瀉症狀。

慢性腹瀉：應先檢視病人的藥歷，查看有無可能造成腹瀉的藥物；內視鏡與 biopsy 可診斷偽膜性結腸炎，但對於診斷其他 DID 可能沒有幫助。除了因抗生素導致的腹瀉外，無病原性腹瀉可利用一個簡單的方法來診斷 DID：即停用懷疑的藥物，腹瀉是否馬上消失，再次使用該藥物，症狀是否會再出現。例如：有一位嚴重腹瀉合併體重減輕的慢性腹瀉住院病患，因為要照大腸鏡而停用 ticopidine，數日後腹瀉消失了。

急性腹瀉：通常速度很快、病人自己就能斷定，若症狀嚴重和進行至慢性腹瀉，診斷可藉由各項檢驗來確定。若各項檢驗的檢查沒有助益時，可考慮做進一步糞便的各項檢查、抽血檢驗內分泌荷爾蒙、內視鏡檢查等。至於較難診斷 DID 的案例，有時可計劃使用 metronidazole 或食用無乳糖食物來做試驗。

慢性腹瀉約有半數是因為濫用軟便劑所造成的。

2.治療：

大部分急性腹瀉在停藥後幾天內會自動復原，通常的治療處置如下：

停藥、調降劑量(有些腹瀉案例只要調整藥品劑量便能控制)；同樣的，慢性腹瀉通常只要停止藥品的使用，便能改善症狀。

症狀治療：包括飲食及補充水分（rehydration therapy)，住院病人可以點滴注射來補充水分，同時亦可調整血鉀過低的症狀。

降低(抑制)腸蠕動速度：antiperistaltic agents 也就是鴉片衍生物，例如：loperamide、diphenoxylate、codeine 等藥物會降低腸蠕動功能，這樣能緩和病人的不舒服。注意此類藥品禁用於嚴重腹瀉與感染性腹瀉，因為會造成細菌與毒素滯留於腸內，細菌侵入腸壁引起敗血症造成更嚴重問題。

3.預防：

問診：醫生於開方前，應詢問病人有無不能忍受或會過敏的藥物，曾否有過特定藥物導致之腹瀉。

改藥：應將處方中，病人無法忍受的（intolerance）藥物，改藥或停掉。

適當抗菌範圍之抗生素：廣效抗生素應使用在嚴重性感染。

調整劑量與治療期限：應依年齡、腎功能、肝功能來調整劑量，有些腹瀉可因藥物與餐併服，或逐漸增加劑量而減輕腹瀉併發症的發生。發炎性腸炎的病人，要小心的使用 NSAIDs。

4.偽膜性結腸炎的治療及預防：

Pseudomembranous colitis 需要特殊的抗生素治療，當糞便中有 *Clostridium difficile*，或其分泌的毒素被分離出來，或糞便檢查為 Negative 但強烈懷疑時，要馬上治療。口服或注射 Vancomycin 125mg x Tid~500mg x qid 或 Metronidazole 250mg x qid x 7~10 天均有效；建議先採用 Metronidazole 治療，除非是嚴重生命威脅性腸炎、flagyl 過敏者、懷孕、或幼兒（＜10y)，才使用 Vancomycin；若因偽膜性結腸炎產生併發症，如巨腸症、穿孔，可能需要進一步外科處理，如：結腸切除術 (colectomy)。

約有 20%的偽膜性結腸炎的患者於治療後會再發，沒有任何治療可完全有效的降低再發率。臨床上並不推薦處方兩個月以上的抗生素，否則一定會產生偽膜性結腸炎，

產生偽膜性結腸炎時，建議要停用正在使用之抗生素；假若病人一定需要抗生素時，可以使用 Metronidazole 或 Vancomycin 與原先的抗生素來合併治療。

五、Role of probiotics

無病原性微生物(nonpathogenic micro-organisms)例如：*Saccharomyces boulardii* 或 *Lactobacillus*，常被用來避免或治療抗菌性藥物導致的腹瀉，但對人類而言，這些 probiotics 缺乏好的臨床實驗來證實它有任何明確的好處。

S. boulardii 使用在老人、病情嚴重及住院病人的偽膜性結腸炎可能有效。

S. boulardii 與安慰劑比較下，有降低偽膜性結腸炎的再發生，但已有幾個因為使用 probiotic yeasts ，而造成全身性黴菌感染案例被報導出來，因此應警告病人勿濫用這些藥，應於有更進一步的研究後再使用為宜。

六、結論

新藥較易導致腹瀉是因為它們的 pharmacodynamic 特性，例如：anthraquinolone-related agents (diacerein), α -glucosidase inhibitors (acarbose), lipaseinhibitors (orlistat), Cholinesterase inhibitors。

使用抗生素來根除 *H. pylori*，也可導致細菌繁殖(microbial proliferation)及偽膜性結腸炎的發生。很多藥物導致腹瀉的機轉尚未清楚。當病人有拉肚子時，其正確的 Medical history 是很重要的，尤其是 drug history，因為依用藥史，才可斷定是否因用藥引起的腹瀉，且治療時可免去各種嘗試性的處方。

七、本院實例：疑似抗菌劑(抗生素)藥物導致腹瀉案例

Case 1：陳 XX 病歷號：185495 男 50 歲 診斷：Colon Ca. 住院期間：89.02.25.-89.03.21.。

病人預定 3/5 手術，醫師從 3/1-34 使用 Castar oil 40ml 清腸，3/5 手術後使用 Lisacef 1gm x q12h + Cleocin 300mg x q8h，3/13 起改使用口服劑型 Lisacef 1tab x tid，3/20 病人出現腹瀉。

3/20 醫師處方 Pecolin ，3/21 醫師停用 Lisacef，並使用 Imodium 與 Pecolin 治之，3/26 回診處方為:Dexcone/ Biofermin 1tab x qid x III。(外科醫師暨 ADR 小組長劉展棠指導：腹部(胃、腸)術後的前幾日，病人可能會出現腹瀉情況)

Case 2：黃 XX 病歷號：607447 女 54 歲 診斷：Ovarian Ca. & Liver Meta 住院期間：89.03.29-89.04.26.(AAD)。

病人於 3/13 在桃園的醫院做卵巢瘤+子宮切除，3/29 轉本院使用抗生素有：Cefamezine (3/31-4/9)、Amikin(4/9-4/12)、Claforan(4/9-4/25)、TNL(4/9-4/25)。4/20 病人出現水瀉，4/22 水瀉情況達一日有七次之多。醫師處方：Imodium(4/20-4/25)與 Pecolin 治之。(經內科暨內分泌黃啟薰主任 4/22 診斷為：Pseudomembranous Colitis)

附註：1.本文譯自 Drug safety 2000. Jan. 22.(1) 53~72。

2.謝謝腸胃科暨 TPN 小組組長蔡青岩醫師，以及多位醫師的指導。

肆、藥品異動

刪除藥品 (庫存用完後 DC)			
	醫令代碼	商品名	學名
1.	ECORT	Cortril® Oint.	hydrocortisone

2.	OHAR	Harnic® Tab.	terfenadine
3.	OSERO	Seroxat® Tab.	paroxetine

新進藥品

	醫令代碼	商品名	學名與含量	藥理分類/適應症	備註
1.	OCLIM	Climen® Tab.	11 tab. estradiol valerate 2 mg & 10 tab. estradiol valerate 2 mg + cyproterone acetate 1mg.	Hormone replacement therapy	Schering-Plough (Germany)
2.	OCLAR	Clarinase® Repetab	loratadine 5 mg & pseudoephedrine sulfate 120 mg	2nd antihistamine / sympathomimetic	Schering-Plough (USA)
3.	EEFE	Efemoline® Eye Drops	每瓶 5 ml，每 ml 含 fluorometholone1 mg & tetryzoline 0.25 mg	corticosteroid / sympathomimetic	Ciba Vision
4.	OEFE	Efexor® Tab.	venlafaxine HCl 37.5 mg	SNRI, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor	Wyeth
5.	EFEM	Femstat® Vag. Supp.	butoconazole nitrate 100 mg	antifungal agent	中化
6.	OHYT	Hytrin® Tab.	terazosin 2mg	α_1-adrenergic blocker	Abbott

新增臨採藥品

	醫令代碼	商品名	學名與含量	藥理分類/適應症	備註
1.	IINT	Intron A® Inj	Interferon alpha-2b 3million IU	Immunostimulator/ antiviral agent	Schering-Plough
2.	ITAXO	Taxotere® Inj	docetaxel 20 mg	antineoplastic	法台
3.	IGEM	Gemzar® Inj.	gemcitabine 200 mg	antineoplastic	Lilly
4.	OLIV	Livial® Tab.	tibolone 2.5 mg	sex hormone used in the treatment of postmenopausal symptoms	Organon (健保不給付)

更換廠牌/劑量 (庫存用完後更換新品)

	學名	舊商品名	新商品名	新代碼	備註
1.	Gemfibrozil	Gemnpid® Cap. 300 mg	Lopid® Tab. **600** mg	OLOP	Parke-Davis
2.	Trifluoperazine	Flurazine® Tab. 5 mg	Stelazine® Tab. 5 mg	OSTE	SmithKline Beecham
3.	Bethanechol Cl.	Urecholine® 5mg	Wecoli® **25** mg	OWEC	應元化學製藥
4.	Immune Globulin IV Human	Intraglobin F 2.5 Gm / 50 ml	Gamimune N 2.5 Gm / 50 ml	IIVIG	Bayer

更改劑量

舊商品名	原劑量	新商品名	新劑量	新代碼
Madopar® 125	l-dopa 100 mg & benserazide 25 mg	Madopar® 250	l-dopa 200 mg & benserazide 50 mg	OMAD2

藥品外形變更

商品名	學名	備註

Plendil® Tab	felodipine	圓形錠劑變小、變薄，正面刻字維持"A，Fm"及顏色不變，反面增加刻有"5"字樣。

伍、新進藥品介紹

Climen ® 可麗安錠

一、 成分及含量：

日曆式包裝，前 11 錠(白色)含 2 mg estradiol valerate，接續 10 錠(粉橘色)含 2 mg estradiol valerate 與 1 mg cyproterone acetate。

二、 藥理作用：

Climen®為低劑量的雌激素與黃體素合併製劑，用在荷爾蒙補充治療(Hormone Replacement Therapy, HRT)。其中 estradiol 屬於 E2 結構的天然雌激素的成分，負責提供 HRT 治療的益處，緩解典型經絕期/更年期時熱潮紅、盜汗或泌尿生殖道症狀，調節有益的心血管作用，並預防骨質流失。另一成分 cyproterone 屬 C21 結構的黃體素，與雌激素併用可抵消子宮內膜過度增生的危險，而 cyproterone 另具有抗雄性素的活性，不會減少 HDL 而逆轉雌激素對心血管保護的作用，也避免雄性素引起體液滯留、血壓升高、面皰等副作用。

三、 藥物動力學：

Estradiol valerate 為一 prodrug，口服後迅速吸收，經肝臟及血漿中的 esterases 作用後變成 estradiol，達到最高血中濃度需時約 0.5 ~ 3 小時，6 ~ 8 小時後血中濃度呈現第二高峰(可能顯示有腸肝循環)，血中 estradiol 37 %與 SHBG 結合，67 %與 albumin 結合，代謝主要經肝臟進行 hydroxylation 與 conjugation 之後由腎臟排除，排泄半衰期約 27 小時。

Cyproterone acetate 口服吸收完全，約 1.5 小時可達最高血中濃度，接著以 2 diposition phases 方式下降，半衰期分別為 0.8 小時與 2.3 天，在血中其幾乎只與 albumin 結合，蛋白質結合率約 96%，代謝途徑包括 hydroxylation 與 conjugation，部分藥物以原型由膽汁排除，但大部分以代謝物的型式經腎臟與膽汁(3：7)排泄，排除半衰期約 1.7 ~ 1.9 天。

四、 適應症：

荷爾蒙替代療法用於更年期不適，皮膚和泌尿生殖道的退化症狀，更年期之情緒低潮，非惡性腫瘤疾病之卵巢切除後荷爾蒙缺乏症狀；預防停經後之骨質疏鬆。

五、 不良反應：

偶爾出現乳房腫脹感，經間出血，胃部不適，體重和性慾之改變。使用者有些會產生水腫，頭痛和情緒低潮。

六、 注意事項：

1. Climen®不是避孕藥，如果可能，使用期間應採非荷爾蒙措施避孕(不包括計算週期和基礎體溫法)。
2. 在每個月的停藥期間，當服用最後一錠後 2 到 4 天會開始月經出血，但使用本藥愈久，在停藥期間月經不來的機率隨之增加。
3. 成分 estradiol 的懷孕用藥分級為 **X**。
4. 在開始服用 Climen®前須先進行詳細的一般內科及婦科檢查(包括乳房及子宮頸抹片)，且確定沒有懷孕。為小心起見，長期使用期間應約每六個月作監視檢查。

七、 禁忌：

懷孕，哺乳，嚴重肝功能異常，黃疸，或先前懷孕時曾發生持續發癢，曾有或現有肝腫瘤、子宮、卵巢或乳房之腫瘤，或懷疑有上述腫瘤，子宮內膜增生，或靜脈栓塞症，血栓栓塞的問題或有過這類狀況的病史，嚴重糖尿病伴有血管變化，鐮型細胞貧血，脂肪代謝障礙，懷孕期間曾出現皰疹，懷孕期間耳硬化惡化。

八、 交互作用：

1. Barbiturate、Hydantoin、Rifampicin 等會誘導肝臟酵素的藥物與 Climen®併用，可能減低後者的作用。
2. 廣效型抗生素，如：Ampicillin，可能影響正常腸道菌種，干擾 Estrogens 的腸肝循環，降低其作用。
3. 使用 Climen®時，口服降血糖藥或胰島素的用量可能須調整。

九、 劑量與用法：

1. Climen®的包裝為一圓形紙盤，於月經週期第 5 天時由標有"start"的白色錠開始服用，然後以順時鐘方向每日服用一錠，直到服用完 21 錠，接著停藥 7 天，然後開始服用一包新的 Climen®，無論月經出血是否已結束。
2. 每一錠劑可於一天內任何時間服用，但每日服用的時間應固定，如每天早餐後。
3. 如於規定時間忘記服用，應於 12 小時內補服。

十、 貯存：

低於 30℃的室溫下。

Clarinase® Repetabs 康瑞斯持續性藥效錠

一、 成分及性狀：

每顆白色圓形持續藥效錠含有 loratadine 5 mg 與 pseudoephedrine sulfate 120 mg。Clarinase® Repetabs 為一雙層複效錠，外層含有 loratadine 5 mg 與 pseudoephedrine sulfate 60 mg 於服用後迅速釋放，內層含有 pseudoephedrine sulfate 60 mg，由控釋層包裹，需待數小時後才釋出。

二、藥理作用：

Loratadine 是一個長效的三環 antihistamine，具有選擇性阻斷周邊組織 H_1 受體的特點，較少引起嗜睡或口乾的副作用，其主要代謝物 descarboethoxyloratadine 同樣具有活性。

Pseudoephedrine 為口服有效的交感神經作用劑，可解除鼻腔黏膜充充血，對中樞的影響與 ephedrine 相似，但作用較弱。

三、藥物動力學：

Loratadine 口服後迅速吸收，食物會增加其 AUC，大部份 loratadine 經由肝臟效素 P450 CYP3A4 與 P450 CYP2D6 轉變成活性代謝物 descarboethoxyloratadine，然後經糞便與尿液排除。Loratadine 的血漿蛋白結合率約 97 %，代謝物 descarboethoxyloratadine 約 73 %到 77 %與血漿蛋白結合。健康成人的 loratadine 與其活性代謝物的平均排除半衰期分別是 8.4 小時與 28 小時，一般人其代謝物的 AUC 大於 loratadine 的 AUC。通常在投藥的第五天可以達到穩定血中濃度，在 10 到 40 mg 的劑量範圍 loratadine 與 descarboethoxyloratadine 的藥物動力學常數不受劑量的影響。

Pseudoephedrine sulfate 是一個口服有效的交感神經作用劑，口服複效錠後約 3.9 小時可達最高血中濃度，與食物併服不影響其吸收。

四、適應症：

緩解過敏性鼻炎與感冒的相關症狀，如：鼻塞、打噴嚏、流鼻水、搔癢及流眼淚。

五、不良反應：

除了失眠(16 %, 3 %)與口乾(14 %, 3 %)外，其於副作用發生率與安慰劑相當，如：頭痛、嗜睡、神經緊張、暈眩、疲倦、厭食、咽炎、腹痛、口渴等。其他使用時罕見的不良反應包括：潮紅、盜汗、散瞳、視力模糊、感覺異常、背痛、胸痛、耳鳴、耳朵痛、高血壓、低血壓、心悸、四肢水腫、偏頭痛、顫抖、腹脹、味覺改變、便祕、腹瀉等。

六、注意事項：

1.因為 Clarinase®含擬交感神經作用劑，因此應小心用於青光眼、前列腺肥大或膀胱頸狹窄、消化性潰瘍狹窄、幽門十二指腸阻塞、嚴重高血壓或冠狀動脈疾病的病患。

2.Clarinase®不應與 MAOI 藥品併用，或在 MAOI 停用 10 天內使用。

3.十二歲以下小孩使用的安全性尚未建立。

4.Loratadine 的懷孕分級 B 級，pseudoephedrine 的懷孕分級是 C 級，且本藥品成份均會經乳汁分泌，因此懷孕或正在授乳的婦女需小心投與。

5.擬交感神經作用劑成份可能造成中樞神經刺激，引起痙攣或心血管性虛脫的危險。

6.大於 60 歲以上的老年人應小心使用，因為擬交感神經作用劑引起嚴重副作用的機會提高。

七、禁忌：

對本錠劑內所含成分過敏，對腎上腺藥物或類似結構化合物過敏者。正在服用 MAO 抑制劑或停用 MAO 抑制劑未超過 10 天的病患，患有狹角性青光眼、尿液滯留、嚴重高血壓、嚴重冠狀動脈疾病或甲狀腺機能亢進的病人都不可使用。

八、交互作用：

1. Loratadine 與 erythromycin、cimetidine、ketoconazole 併用時，雖然藥物血中濃度提高，但臨床上並未觀察到明顯的副作用。
2. Pseudoephedrine 與 MAOI 併用可能引起血壓升高。
3. β-Blockers、methyldopa、mecamylamine、reserpine、veratrum 生物鹼的降壓效果可能被 pseudoephedrine 所拮抗。
4. Pseudoephedrine 與 digitalis 藥品合用時，可能使人工整律器速度加快。
5. 制酸劑增加 pseudoephedrine 的吸收，kaolin 減少 pseudoephedrine 的吸收。

九、劑量與用法：

成人及十二歲以上的小孩每次 1 顆持續錠，1 天 2 次，需整粒吞服，不可磨粉或切割。腎功能不全(GFR< 30 ml / min)的病患必須給予較低的劑量(1 天 1 顆)。肝功能不良的病人應避免使用，若要使用時應給予較低劑量。

十、貯存：

2 ~30℃室溫，避免潮濕。

Efexor ® 速悅錠

一、成分及性狀：

Efexor®主成份為 venlafaxine HCl，每錠含有 venlafaxine 37.5 mg，外形為一蜜桃色五角盾型錠劑，一面刻有 W 符號，另一面中央有刻線，旁邊刻有 37.5 字樣。

二、藥理作用：

Venlafaxine 與其代謝物 O-desmethylvenlafaxine (ODV)都具有強效抑制神經傳導物質 serotonin 與 norepinephrine 被神經元再回收(reuptake)，並有較弱抑制 dopamine 被再回收的作用。Efexor®在中樞系統同時增加 serotonin 與 norepinephrine 的活性是治療憂鬱症的機制。Venlafaxine 與 ODV 在體外試驗對 muscarinic、histaminergic、α_1-adrenergic 受體沒有顯著的親和力，亦沒有抑制 MAO 的活性。

三、藥物動力學：

venlafaxine 的口服吸收良好，食物不影響其吸收，錠劑與液劑的生體可用率相當。大部份藥物經肝臟代謝，其中只有一個代謝物 ODV 具有活性。腎臟是 venlafaxine 與代謝物主要的排除途徑，約 87 %的 venlafaxine 可在尿液中以原形(5 %)、未結合 ODV(29 %)、結合的 ODV(26 %)與其他不具活性的代謝物(27 %)形式被收集。

Venlafaxine 與 ODV 與血漿蛋白的結合率分別約為 27 %與 30 %，因此預期不會因蛋白結合產生藥物交互作用。達穩定血中濃度時，venlafaxine 與 ODV 的排除半衰期約為 5 小時與 11 小時，分布體積分別為 7.5 L /kg 與 5.7 L /kg，當使用的劑量相等，一天兩次與一天三次的投藥方式所得到的 AUC 與濃度波動很相似。

四、適應症：

適用於治療憂鬱症(depression)，包括鬱症(melancholia)。

五、不良反應：

1.中樞神經系統：嗜睡、失眠、暈眩、神經緊張、口乾、焦慮、震顫。

2.胃腸道：噁心、便祕、厭食、嘔吐、

3.生殖泌尿道：異常射精、勃起不能。

4.心血管：高血壓、姿態性低血壓、心搏過速。

5.其他：頭痛、無力、盜汗、視力模糊。

六、注意事項：

1.Efexor®在懷孕用藥的分級屬於 C 級，目前未知是否會分泌至乳汁，小於 18 歲族群的安全性與有效性尚未確立。用於孕婦與哺乳婦女要特別注意。

2. 因為在上市試驗期間有少數引發躁狂與痙攣的案例，因此這兩類病患使用應小心。

3.為避免發生嚴重副作用，Efexor®與 MAOI 不應同時使用，且應至少在停用 MAOI 藥物 14 天後，才可開始使用 Efexor®。而 Efexor®停用至少 7 天後才能使用 MAOI 藥品。

4.Efexor®在試驗中平均增加心跳每分鐘 4 下，對於有心肌梗塞病史與心臟病不穩定的病患也未曾進行評估。

七、禁忌：

對 Efexor®所含的成份過敏，正在使用 MAOI 藥物的病人都不能使用。

八、交互作用：

1.Cimetidine 會降低 venlafaxine 的代謝，降低其清除率，但不顯著影響 ODV 的藥物動力學，在大部份正常人對 Efexor®整體藥物作用只有少量增加，但對高血壓、老年人或肝功能不佳的病人，此種交互作用可能會更顯著。

2.Efexor®與單胺氧化酵素抑制劑(MAOI)同時使用或停藥間隔不當時，可能發生嚴重的副作用，包括：顫抖、肌陣攣、發汗、噁心、臉部潮紅、眩暈、體溫過高並伴隨致類精神病狀之惡性症候群(neuroleptic malignant syndrome)、痙攣及死亡，與 MAOI 並用 SSRIs 的副作用類似。

3.當 Efexor® 50 mg q8h 給藥達到穩定血中濃度時，投與單一劑量 600 mg lithium 或 10 mg diazepam 對於 venlafaxine 或其活性代謝物 ODV 的藥物動力學並沒影響，Efexor®也沒有改變上述藥品在精神方面的作用。

4.對於 Efexor®與其他具中樞活性藥物的危險性則尚未進行系統性的評估，因此並用時應特別注意。

5.體內 venlafaxine 主要經 P450 CYP2D6 代謝為活性的 ODV，少部份經 CYP3A4 代謝為較不具活性的 N-desmethylvenlafaxine，因此可抑制 CYP2D6(如：imipramine)或 CYP3A4 的藥物都可能提高 Efexor®的作用，雖然臨床上的影響不顯著，但如同時使用可抑制 CYP2D6 與 CYP3A4 的藥物時就需特別小心。

6.Venlafaxine 本身是一個弱的 CYP2D6 抑制劑，與 risperidone 並用會小幅增加 risperidone 的 AUC，與 imipramine 並用則沒有顯示抑制其代謝。

九、劑量與用法：

Efexor®的建議起始劑量是每日 75 mg，分成二到三次投予，與食物併服。視耐受性與進一步臨床作用的需要，劑量可增加至 150 mg /day，如果需要，劑量可再增

加至 225 mg /day。調整時，每 75 mg /day 的增加量應以至少 4 天的緩衝期調整。門診的病患中，並未有證據顯示大於 225 mg /day 的劑量對中度憂鬱的病患有效，但較嚴重的憂鬱症住院病患則需要平均 350 mg / day 的劑量。某些憂鬱症更嚴重的情形下，最大劑量 375 mg /day 可分為三次投與。

中度肝臟功能損害的病人，使用 Efexor®的劑量應減為 50 %，而肝硬化的病人因為 Efexor®的清除率有很大的個體差異，需減低的劑量甚至超過 50 %，最好依據個別情況調整劑量。

輕度至中度腎功能損壞的病人，其 Efexor®劑量應減低 25 %，洗腎病人的劑量建議應減至 50 %，且給藥應在血液透析(4 小時)完成之後。因為腎功能引起清除率的個體差異，藥物劑量應該隨個別情況調整。

老年人使用 Efexor®並沒有隨年齡作劑量調整的建議，但如同其他抗憂鬱劑，調高劑量時應特別小心。

十、貯存：

貯存於乾燥、15 到 30℃的室溫下。

陸、藥物諮詢

Q：MAOI 類和 SSRI 類兩種抗抑鬱劑為何不可併用？

A：MAOI 類抑鬱劑係指 Monoamine Oxidase Inhibitor(單胺氧化胺抑制劑)，例如：Aurorix®(即 moclobemide 屬 A 型 MAOI，治療憂鬱症)和 Jumexal®(即 selegiline 屬 B 型 MAOI，輔助治療巴金森病症)。

SSRI 類抑鬱劑是指 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor(選擇性 serotonin 回收抑制劑)，包括：Prozac®、 Zoloft®、 Luvox®、Seroxat®等，用於治療具有躁狂病史或不具躁狂病史之憂鬱症，或是強迫性精神官能症。

若是同時服用 MAOI 和 SSRI，則會有高熱、僵硬、肌陣攣病、伴隨著生命徵象可能快速變動而引起的自主性不穩定；精神狀態的改變包括：迷惑、易怒、極端的興奮以至神經錯亂與昏迷。發生上述症狀的原因，是併用這兩類抑鬱劑後產生 additive effects，出現 serotonin syndrome(tremor、hyperreflexia、diarrhea 和 mental status 的改變)。因此 MAOI 和 SSRI 不宜併用，且應在 MAOI 停用至少 14 天以後再開始改用 SSRI。

Q：Brown Mixture 咳嗽藥水在服用 15 ~ 20 cc 後，產生昏沈的感覺，不知原因為何？

A：Brown Mixture 咳嗽藥水 (BM & opium 合劑)係一種複方甘草合劑 (compound Glycyrrhiza)，每 ml 中含有：

成份	含量	作用
Glycyrrhiza fluid extract	0.12 ml	甘草流浸膏，有止咳化痰作用。
Antimony potassium tartrate	0.24 mg	酒石酸銻鉀，有催吐效果，預防攝取 BM 過量。
Spirit ethyl nitrate	0.03 ml	支氣管平滑肌鬆弛。
Glycerin	0.12 ml	潤滑作用。
Opium camphor tincture	0.12 ml	阿片樟腦酊，含有 morphine，具鎮咳效果。

建議用量是每次口服 2 ~ 10 ml，久服具成癮性。因為藥水中含 10 % alcohol，對酒精耐受性不佳者，服用後有昏沈醉酒的感覺，另外，一歲以下兒童不宜使用。

本期結束