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

臺 安 藥 訊

VOL.9, NO.01 94 年 04 月 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科藥品資訊組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、專題(一) 氣喘的病理學和治療
肆、專題(二) 藥物不良反應(ADR)與本院 93 年度案例回顧
伍、專題(三) 5-HT_3 受體拮抗劑用於因化學治療所引起的急性嘔吐
陸、專題(四) 膀胱過動症的處置
柒、新藥介紹 以芙避孕貼片 Evra Transdermal Patch
捌、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

一、新增藥品

	商品名	代碼	學名或成份	藥廠 / 藥商	藥理分類 / 適應症	備註
1	Evra 避孕貼片 3's/盒	EEVR	Norelgestromin 6 mg + Estradiol 0.6 mg	嬌生	避孕	限自費
2	Indivina 28's/盒	OINDI	Estradiol 1 mg + Medroxyprogesterone 2.5 mg	健喬信元	HRT	
3	Zelmac 6mg/tab	OZEL	Tegaserod	諾華	IBS	限自費
4	Hi-Cal 250 mg/cap	OHIC	Ca Carbonate	順生	Antacid / Ca supplement	
5	Stesolid retal tube 10mg/tub	ESTE	Diazepam	台灣美強	鎮靜劑	限自費
6	Brumixol cream 10gm/tub	EBRU	Ciclopirox olamine	雙正	黴菌感染	
7	Lexapro 10mg/tab	OLEXA	Escitalopram	隆柏	SSRI	
8	Diovan 80mg/tab	ODIO	Valsartan	諾華	降血壓	
9	Urotrol 15mg/tab	OUROT	Propiverine	健亞	排尿機能改善	

二、DC 藥品

	商品名	代碼	學名或成份	停用日期
1	TNL Inj 500mg/100 ml	ITNL	Tinidazole	4/1 起以 IMETR 取代
2	Tegretol 100mg Chewable	OTEG1	Carbamazepine	用完後關檔
3	Euphyllin Retard 250mg	OEUP	Theophylline	4/20 關檔
4	Premelle Cycle 5	OPRE5	Estrogen + medroxyprogesterone	4/3 關檔
5	Cipram 20mg	OCIP	Citalopram	用完後關檔
6	Bladderon 200mg	OBLA	Flavoxate	4/3 關檔

三、新增臨採藥品

商品名	醫令代碼	學名或成份	藥廠 / 藥商	藥理分類 / 適應症	備註
Dipeptiven	IDIPE	Alanine8.2% + glutamine 13.64%	Fresenius Kabi	營養補充	限自費

四、更換廠牌

	代碼	新商品名	學名	舊商品名	新廠商/藥品外型	備註
1	OSON	Songora 50mg	Nicametate	Euclidan 50mg	皇佳化學	皆可開方使用
2	OMYLI	Mylin 40mg	Ginkgo Biloba	Gina'ex F.C. 40mg	世達/橙黃色圓凸形錠劑,一面印 G	
3	ECUS2	Cusimolol 0.25% 5ml/bot	Timolol	Timolast 0.25% , 5ml	愛爾康/5 ml 盒裝眼用藥水	
4	ECUS5	Cusimolol 0.5% 5ml/bot	Timolol	Timolast 0.5% , 5ml	愛爾康/5 ml 盒裝眼用藥水	
5	LSTR	Strolin liq 60 ml 0.5mg/ml	Fenoterol	Berotec 0.5 mg/ml 1ml	晟德/60 ml 白色瓶裝	
6	OMEPE	Mepenzolate 7.5mg	Mepezolate	Trancolon 7.5mg	世紀化學	
7	OMOD	Moduretic	Hydrochlorothiazide 50 mg + Amiloride 5 mg	Scanduretic	MSD / 淡紅紫色菱型錠劑, 刻有 MSD 及 917	
8	EFLUR	菲比藥膠布 (4 片/包)	Flurbiprofen	富帝芬貼片 (4 片/包)	德山 / 貼布劑型	
9	IWIN	Winzolin inj 1gm	Cefazolin	Cefamezin Inj 1gm	溫士頓 / 注射小瓶	
10	OGLU2	Glusafe 2mg	Glimepiride	Amaryl 2 mg	健亞/淺黃綠色錠劑	

五、更改劑量

	代碼	新商品名	學名	舊商品名	備註
1	ODES	Destone 540mEq (5 mEq)	Potassium Citrate	Urocit-K 10meg	Urocit-K 用完關檔後取代
2	OFERI	Ferich 150 mg	Iron	Ferrum Chewable 100mg	可開方使用
3	OVIA1	Viatril-S power 1.5gm/pk	Glucosamine	Glustrong 250mg	可開方使用
4	ODET4	Detrusitol SR 4mg	Tolterodine	Detrusitol F.C. 2mg	Detrusitol F.C. 2mg 用完關檔後取代
5	OKLA5	Klaricid 500mg	Clarithromycin	Klaricid 250mg	可開方使用
6	ITAP	Tapimycin inj 2.25g	Piperacillin 2g + Tazobactam 0.25 g	Pitamycin Inj 2gm	可開方使用

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) 皮膚科製劑 Dermatological preparations

A. isotretinoin 製劑 (如：Roaccutane 口服製劑) (94/03/01)：(86/9/1、87/4/1)

1. 限皮膚科專科醫師使用。
2. 須檢附病人之服藥同意書，以及經傳統治療無效之病歷資料或治療前之照片，經事前審查核准後使用。

3. 每次申請以一療程為限，若須再次療程，請檢附原來照片與最近照片再次申請事前審查核准後使用 (每一療程最高總劑量為 100 mg – 120 mg/kg，於四至六個月完成)。

B. pimecrolimus (Elidel 1%) 給付規定：(92/11/1)

1. 限 2 歲以上孩童、青少年及成人之下列病患使用：中、重度異位性皮膚炎，且患部面積 >30% (94/03/01) 。
2. 使用規範：
   (1) 成人患部面積 30%~50%，1tube/30g/wk；患部面積>50%，2tube/30g/wk。孩童患部面積 30%~50%，1tube/30g/2wk；患部面積>50%，1tube/30g/wk (94/03/01) 。
   (2) 面積計算：成人依照 rule of nines(詳 13.9 之備註 1)，由部位乘予大約比例之總和，兒童依比例(詳 13.9 之備註 2， Barkin 公式)修訂 (94/03 /01) 。
   (3) 使用 1 個月後，症狀若無改善，應改用其他藥物治療。
   (4) 以 3 個月為一個療程，作間歇性長期治療者，若需繼續治療，每月限使用 30 公克 (93/08/01)。
   (5) 不可合併紫外線治療 (93/08/01)。

(二) 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs

topiramate (如 Topamax)(93/06/01) (94/03 /01) 限下列病患使用：

1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。
2. 用於預防偏頭痛之治療
   (1) 限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。
   Ⅰ即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。
   Ⅱ特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。
   Ⅲ偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次 (含) 以上。
   (2) topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，須於病歷詳細記載使用理由。

(三) 精神治療劑 Psychotherapeutic drugs.

選擇性血清促進素再吸收抑制劑(SSRI)及血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI) 抗憂鬱劑」(fluvoxamine maleate；fluoxetine； paroxetine；sertraline；venlafaxine HCl、milnacipran、mirtazapine、citalopram、escitalopram 等製劑) 之給付規定：(88/12/1、89/10/1、91/5/1、92/6/1、93/5/1、94/2 /1)

使用時須符合衛生主管機關核准之適應症，病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。

參、專題(一)

氣喘的病理學和治療

林斯研 藥師

一、前言：

氣喘其實就是一般人所說的哮喘，氣喘的特性是支氣管對於許多外來物質的反應異常，主要的徵候是呼吸短促、哮鳴及咳嗽，發作之後經過妥善的治療通常可以得到緩解。氣喘在診斷的時候常常會和慢性阻塞性肺疾 (COPD) 混淆，因後者在急性發作時，兩者症狀都很類似，都有呼吸急促的現象。氣喘發作的時候會有以下三種病理徵狀：一是呼吸道的阻塞，可藉由藥物的治療恢復正常。二是呼吸道對內 (外) 源性的刺激產生過度敏感反應。第三是支氣管粘膜有發炎性反應。台灣地區在近 30 年當中，罹患氣喘的病人就增加了 5 倍，也就是說約百萬人患有此病。另外根據一份報告指出，家裡面若有一人已經被確定患有遺傳性氣喘疾病，則以後新生幼兒會產生遺傳性氣喘疾病的機率可能會有 50%。

影響氣喘的因素可分為先天性的基因因素，和後天的環境影響。而後天引起氣喘的原因有：

(1) 呼吸道感染：主要是濾過性病毒的感染
(2) 特殊過敏原：如花粉、塵蹣、動物、食物（例如牛奶、蛋白質、海鮮類食物）容易引起過敏的物質
(3) 不良的環境：冷空氣或菸味易引起過敏反應
(4) 情緒、運動後引起
(5) 藥物引起：aspirin，β blocker 和 ACE inhibitors
(6) 職業環境：像木工業、乾洗衣物業

二、氣喘的發病機轉：

當人體內的 T 細胞接觸到過敏原後，接著 B 細胞會產生出免疫球蛋白 (IgE) ，此抗體會附著於肥大細胞 (mast cell) 、嗜酸性白血球與嗜鹼性白血球的表面上，日後若病人再次接觸到這類過敏原時，過敏原會和 IgE 抗體結合，使肥大細胞製造並釋放出多種炎症介質 (例如組織胺)。這些發炎性物質，不只很快地引起平滑肌收縮、黏膜腫脹和分泌物增加並產生急性氣喘發作 (早期氣喘反應)，而且會將多種發炎性細胞 (尤其是嗜酸性白血球) 吸引到氣管來，再一次釋放發炎性物質，破壞氣管組織，造成延遲性氣喘發作。

三、氣喘的判定：

病人在氣喘發作的時候會有劇烈的咳嗽、呼吸急促、哮喘、和胸悶，有時還伴隨著意識不清和手腳發紫的現象。氣喘通常會有以下兩種特徵：1. 氣管對於外來物質會相當地敏感而且產生慢性發炎症狀。2.氣喘發作的時候會伴隨著氣管收縮的現象，這種現象可經由藥物的使用而獲得改善。

(1) 診斷氣喘的檢查 - 詢問病人是否有以下這些症狀：
1. 病人在休息的時候有時會盜汗、燥動等情形嗎？
2. 激烈運動後會有咳嗽或喘不過氣嗎？
3. 會不會有持續性的哮喘發作？
4. 病人本身是否有使用抗氣喘藥物？劑量和頻次如何?
5. 會不會晚上或早上醒過來後會有想咳嗽的情形？
6. 在接觸過敏原或灰塵等等後會有想咳嗽、喘鳴或胸悶等症狀？
7. 近期內發現以往的抗氣喘藥物劑量和頻次已經無法滿足病人的需求。

(2) 氣喘的病理生理學以及臨床特徵：

病人一般在臨床上會有乾咳 (或咳嗽不止)、缺氧、多痰 (在受到過敏原的刺激下才會有)、在半夜時常感到呼吸急促和胸悶的症狀。在肺部的檢查上呈現出慢性發炎，而外來物質和過敏原常是造成氣管發炎的主因之一，在發作時氣管收縮的程度會比正常狀態下相差甚多。

(3) 化驗檢查：
1. 進行抽血檢查嗜酸性白血球、IgE 及免疫球蛋白抗體的總量當作氣喘的檢驗值，如果指數增加的話就代表病人可能有氣喘的危險。抽血化驗也能找出病人會對於哪種過敏原產生過敏反應。
2. 採集痰液和鼻黏膜分泌物後進行化驗，如果嗜酸性白血球指數偏高時，病人可能發生過敏性氣喘症狀。
3. 過敏原 (皮膚) 測試：用檢驗劑 (內含少許過敏原) 經由皮下注射或皮膚滲入的方式觀察其反應。經十分鐘後，皮膚週邊產生腫脹發紅的話，即代表病人對該過敏原有過敏反應。

4. 胸部X光檢查：觀察肺部的病理現象，包括肺氣腫、肺部纖維化、橫隔膜凸起、肺浸潤等等。
5. 肺部功能檢驗：目前有許多種方法檢查病人呼吸氣流的大小，在臨床上常用三種方式來檢查氣喘病人的呼吸程度，包括：一秒內強迫呼氣容積 (FEV1，forced expiratory volume in one second)；強迫肺容量 (forced vital capacity，FVC)；尖峰吐氣流量速率 (peak expiratory flow rate，PEFR)。在測定 FVC 的時候，病人先深深吸氣，再一口氣把肺部裡的氣體全部排出來，所排出來的氣體量就叫做 FVC。至於 FEV1 的測試也是病人先大量吸氣，然後再吐氣，在吐氣的第一秒所測得的氣體量就叫做 FEV1(一秒內強迫呼氣容積)。尖峰吐氣流量計可用來測出吐氣量的多寡和吐氣時的流暢度，使用尖峰吐氣流量計可以讓病人提早知道氣喘即將在數天或數小時後發作，這是因為氣喘發作前肺部裡的氣管開始有變窄、收縮的徵兆，使得吐氣量和吐氣流速大為降低之故。尖峰吐氣流量計的預測值會因為依年齡、種族、性別、胖瘦而有所差別。使用尖峰呼氣流速計可讓病人知道自己目前的病況如何，也能知道目前所使用的抗氣喘藥物是否要增加或減少劑量、甚至是更換藥物。

四、美國 NIH 氣喘治療指標：

(1) 避免慢性症狀發生 (如夜間或早晨或運動後咳嗽，呼吸急促)
(2) 維持正常肺部功能
(3) 維持正常的活動量
(4) 避免氣喘惡化或住院
(5) 提供適當藥物治療
(6) 提供病人及家屬充足氣喘照護資訊

五、急性氣喘治療概論：

(1) FEV1，PEF>50% - 給予β2-agonist (MDI or Nebulizer)在第一個小時可多達 3 次以上；給氧氣，使血氧飽和度>90%；以上藥物如果沒有立即有效，可以給予全身性類固醇。
(2) FEV1，PEF < 50% - 給予β2-agonist，和 anticholinergics by nebulizer 每 20 分鐘或持續給藥一個小時；給氧氣，使血氧飽和度>90%；給予口服全身性類固醇。
(3) 臨近呼吸抑制 - 插管或使用呼吸器；吸入給予β-agonist 和 anticholinergics；給予注射類固醇。

以上狀況 (3) 轉入加護病房，而狀況(1)，(2) 再評估後；如果 (1) 是屬中度的加重惡化 (FEV1，PEF 50-80%) 仍舊每小時給予短效型吸入型β2-agonist 及口服類固醇，持續治療 1-3 小時直到狀況改善；狀況 (2) 嚴重的加重惡化 (FEV1，PEF <50 %) 仍舊持續給予β-agonist，anticholinergics 和氧氣，及全身性類固醇。經再評估後，如果(1) FEV1，PEF >70%，且持續一個小時，臨床症狀穩定時就可以回家；(2) FEV1，PEF 值介於 50%到 70%，臨床症狀輕度到重度，因病人意願可以回家或住院；(3) FEV1，PEF <50%，PCO2>42 mmHg，臨床症狀包括意識不清、嗜睡，則病人需要轉入加護病房治療。

六、急性氣喘發作時急診處置的用藥概論：

(1) β2-agonist：吸入性短效型β2-agonist 為首選藥品，如 albuterol nabulizer 2.5-5mg Q20 min for 3 dose，then 2.5mg –10 mg Q1-4 hr as needed，or 10-15 mg/hr continuously。如果病人可以使用吸入器，MDI 和 nabulizer 效果一樣。
(2) Glucocorticoid (醣皮質固醇)：吸入劑型避免在病人急性氣喘發作時投與。但在急性惡化時，醣皮質固醇可提供保護作用以抵抗延遲性氣喘反應。靜脈注射 (methyl-prednisolone 50mg IV) 一次，或 prednisolone 120-180 mg/day in 3-4 divided dose for 48 hr，then 60-80mg/day 至 PEF 達到 70 % ，以防氣喘末期反應和增加β-agonist 作用。

(3) Theophylline：速效劑量為 5mg/kg IV or oral (假如病人用 aminophylline 的話，則用 6.5mg/kg) 來達到血中濃度 10mcg/ ml。但在氣喘發作的頭 1~2 小時內，使用 theophylline (或 aminophylline) 的效果較β2-agonist 差。
(4) Cromolyn：不建議急救時使用。

七、氣喘的門診治療用藥概論：

(1) β2-agonist：在必要時立刻使用以減輕或消除氣喘症狀。以短效型吸入劑型為主 (須教導病人如何正確的使用 MDI)。另外在花粉季或沙塵暴盛行時也依平常一樣持續使用。長效型β2-agonist 主要用在夜間發作或運動後引起氣管痙攣，不建議用於治療急性發作。
(2) Cromolyn：為預防性用藥，預防運動後或過敏性氣喘發作，可以改善發炎現象。要先服用數天或數週後才有效果，此藥不建議做為急性氣喘或氣喘發作晚期用藥。在預期季節性氣喘 (花粉季或沙塵暴) 流行前 2-3 週開始使用。
(3) Theophylline：需長期使用的氣管擴張劑，特別是夜間氣喘發作的病人。本藥須作藥物濃度血中監測，維持 theophylline 血中濃度 5-15 mcg/ml。一般不建議氣喘急性期使用，臨床證據顯示只呈現些微好處。部分兒童使用後可能會有精神狀態的反應異常。
(4) Glucocorticoid (醣皮質固醇)：具抗發炎作用，長期使用吸入劑型可以避免發炎反應引起氣喘。吸入劑型用完後記得漱口，可避免產生口腔念珠菌及減少全身性吸收。在花粉季或沙塵暴流行前數週以吸入劑型和 cromolyn 併用。在氣喘惡化的時候以口服間歇性給藥 3-10 天 (40~60mg prednisolone)，之後慢慢減量。另外應避免持續高劑量使用，除非病人對其他的藥物都無效。長期口服給藥須給予最小有效劑量。

八、結論：

(1) 氣喘需要長期治療和監控外，還要降低因為氣喘發作所導致的死亡率。
(2) 病人最好常帶著吸入型的氣管擴張劑、緊急聯絡電話和病人資料，以便需要時使用。
(3) 做好心理建設讓自己了解到氣喘並不是想像中的那麼可怕。
(4) 假如病人開始有喘不過氣、手指或嘴唇發紫、意識不清等現象時，這可能是氣喘發作的前兆。這時應該使用藥物治療或找醫生求助。
(5) 當氣喘發作時吸入型的擴張劑應該及早使用，並且了解這種藥物屬預防性的還是做為緊急治療用，使用後若無改善的話應該及早看醫生而不要自行調整劑量。
(6) 減少接觸外來物質或過敏原的機會，以免增加病人氣喘發作的機率。

參考資料：

1. http://home.kimo.com.tw/asthma88/（中華民國氣喘之友協會）
2. http://www.people.virginia.edu/~smb4v/tutorials/asthma/asthma1.html
3. http://www.allergyhealer.com/4/asthma-treatment.html

肆、專題(二)

藥物不良反應 (ADR) 與本院 93 年度案例回顧

郭浩蓁 藥師

有句話說『預防勝於治療』，這個觀念普遍適用在事前對於疾病的防治上，但是對於藥物的不良反應 (Adverse Drug Reaction，ADR) 而言，某些情況便幾乎無法以事先預防的方式來避免或防範。而臨床上，即便要面對這些預期以外的偶發事件，我們倒也不是完全束手無策、無計可施，一旦接獲不良反應案例時，只要能夠詳加記錄當時的狀況，並加強宣導、通報及統計分析等後續作業，相信事後便能從經驗中學習，同時避免再次受傷害，這也正是維護病人安全最根本的第一步。

世界衛生組織對於『藥物不良反應』的解釋，有以下的描述：藥物在預防、診斷或治療劑量下，對人體產生非預期或有害的反應。廣義來說，藥物在治療目的下產生了副作用，或發生了藥物過敏等情形，皆可謂藥物的不良反應。藥物不良反應的分類，可簡略分為兩種。A 型 (type A) 藥物不良反應屬可預期發生的反應，通常與其藥理作用有關，可藉由藥理作用推測出反應結果，且大多數亦會跟劑量呈相關性。另一種為 B 型 (type B) 不良反應，造成的原因有可能來自於主成份的分解、其他添加物與賦形劑或化學合成過程中之副產品，或形成某種活性代謝物。另外，因藥物而引發異常的免疫反應，或歸類為遺傳基因的特異性體質等，也都屬於 B 型不可預期的不良反應，這類反應通常與藥理作用或劑量無直接相關，且因為不可預期故反應較為致命性。

若依藥物不良反應的嚴重度加以分級，可由程度輕至嚴重分為：輕微不舒服、不需要治療或不影響住院天數、需要治療才能避免傷害、先天異常 (致畸胎性)、延長住院、導致住院、失能 (嚴重無法恢復)、危及生命、死亡等八級，而統計上造成的傷害多半都以前三項居多，以 92 年全國通報案例中藥物與不良反應排名為例，通報排名前 11 項，就有 9 項產生 skin rash 的反應，但就重要性而言，造成傷害的嚴重程度應比通報排名先後更加被重視。

本院 的 ADR 通報作業流程，多由診間填具「藥物不良反應回報單」通報，經藥師以「藥物不良反應數據收集表」、「藥物不良反應評估表」和「可能性評估表」評估量化後，不定時召開 ADR 小組會議討論，就當次 (期) 蒐集的案例討論結果，視情況提報至藥事委員會供參考，甚至填寫「藥物不良反應通報表」通報案例至北區藥物不良反應中心。過去 (93 年) 通報至北區藥物不良反應中心的案例，摘要如下：

案例一：李 xx (病歷號：791031) 91 歲男性，92/8/4 入院時主訴過去 4 天服用 Xanthium® 200mg 1#bid、Telin® (theophylline) 1# bid 和 Cordarone，出現噁心嘔吐和輕微頭暈，8/4 測得 EKG: Sinus rhythm rate:99、first degree AV block、left atrial enlargement、 diffuse nonspecific T wave abnormalitis，theophylline serum level=29.7 μ g/ml，經診斷為 (1) Pneumonia (2) Drug overdose (aminophylline) (3) Arrhythmia (4) Hypertension，住院治療後於 8/6 原 SOB 現象減緩，8/7 病患意識清醒，92/8/15 出院帶藥 Norvasc®5mg 0.5#qd、Cordarone®200mg 0.5#qd、MgO®250mg 1#bid、Doxaben®2mg 1#qd、Ciproxin®250mg 1#bid、Medicon-A®1#tid、Stilnox®10mg 0.5#hs 共計 7 日份
可疑藥物：Theophylline，藥物過敏史：感冒藥，可能性評估：6 分 (很可能)

案例二：李 xx (病歷號：8434) 18 歲男性, 1/2 17:39 因噁心暈吐且腹瀉多次前往急診, 處方 L/R + 50% G/W + novamin 5 mg /1 amp + (pecolin 30 ml + novamin 5 mg 1#) st, 當日 MBD 帶回 (novamin, gascon, biofermin 各 1# QID + KBT 1# BID) x 2 天, 返家服藥之後造成眼球往上吊, 眼皮不自主抽動, 1/3 19:15 再回 ER ivf N/S 250 ml/hr + vena 1 amp + akineton 2 mg 1# st, TPR: 36.7/65/17 BP: 102/65. 至 20:10 症狀改善後離院。
可疑藥物：novamin (prochlorperazine)，藥物過敏史：NSAID, sulindac (clinoril) 200 mg, voren 75 mg/3 ml inj, ponstan 250mg (加註於病歷首頁)，可能性評估： 7 分 (很可能)

案例三：羅 xx (病歷號：708326) 20 歲女性，93/11/19 14:26 到急診，主訴：經痛，診斷為 dymenorrhea，給予 keto 1 amp＋buscopan 1 amp。15:15 出現雙眼腫脹、癢之現象，予以 solu-medrol 1 vial 處理。15:43 MBD。
可疑藥物：keto 30 mg inj，藥物過敏史：病歷封面未加以記載 (急診記錄 sign：voren、keto、pyrin)，可能性評估： 6 分 (很可能)

案例四：吳 xx (病歷號：826838) 45 歲男性，93/11/21 入院移除之前左腳骨折所安裝的支架，11/24 出院帶藥 surgam 1# bid＋gowell 1# bid x 5 天。22:52 回到醫院急診就醫，主

訴：當晚服用藥品後，出現臉部紅腫及呼吸急促的現象。23:00 予以 oradexon 1 vial＋venan 1 amp，11/25 00:05 因為病人喘的現象未獲得緩解，所以進行呼吸治療 atrovent 1 vial＋bricanyl 1 vial。1:54 MBD，帶藥 panamax 1# QID x 2 天。
可疑藥物：surgam 200 mg tab，藥物過敏史：U-pedia，可能性評估：5 分 (很可能)

案例五：林 xx (病歷號：182544) 50 歲男性，93/12/2 於骨科門診處方 AMD 1# bid＋meitifen 1# bid x 7 天、voren 1 amp st。13:50 因注射 voren inj 後，全身起紅疹、癢、呼吸喘，而到急診就醫，13:55 給予 oradexon 1 vial＋venan 1 amp，14:10 予以呼吸治療 atrovent 1 vial＋bricanyl 1 vial，15:47 因症狀仍未獲得有效的改善，注射 solu-cortef 1 vial。16:50 MBD 帶藥 gowell 1# tid、delamin 1# tid、prednisolon 2# tid、panamax 1# prn x 2 天。
可疑藥物：voren 75 mg inj，藥物過敏史：voren，可能性評估： 5 分 (很可能)

綜合 93 年本院藥物不良反應評估的統計結果，案例評估確定為 ADR 者計 73 件，藥物分類以 Nerveous system Drug 64 件 (佔 78%) 為最多；發生器官以皮膚病變居多，計 32 件 (32%)，尤其發生於眼皮及嘴唇腫脹；分析造成的原因大多屬過敏反應，有 51 件 (66%)；處理方法大多須更換其他藥物治療原來疾病且另藥物來處理 ADR，有 35 件案例 佔 40%；所幸處理結果多能使藥物不良反應症狀減緩 (45 例，80 %)；嚴重度方面，有 5 例 (7%) 因藥物不良反應導致住院，有 1 例 (1%) 延長住院時間，其餘大多數 (66 例，90%) 皆需要治療才能避免傷害。以學理來分類，97% (71 例) 屬 type A 型可預期之藥物不良反應，3% (2 例) 屬 type B 型不可預期之藥物不良反應。就事前可否預防做評估，大多屬不可預防 (28 例，38%) 及無法判斷 (24 例，33%)，部分可事先做防範的理由是病歷資料上發現已有記載，若病歷或資料上有登載過敏史，或病患看診主動提示醫護人員，相信將來不良反應的通報工作，便能多著重在發現未知的重要反應上。

自 93.8.31 起衛生署另發布施行「嚴重藥物不良反應通報辦法」，除承襲既有的通報作業外，若符合下列六項之案例，將視同嚴重藥物不良反應處理：死亡、危及生命、造成永久性殘疾、胎嬰兒永久性畸形、導致病人住院或延長病人住院時間、其他可能導致永久性傷害需做處置者。依嚴重藥物不良反應通報辦法，嚴重如死亡、危及生命者，最遲須於事件發生之七日內通報 (口頭電話、郵寄、傳真或網路等)，並於十五日內檢附相關資料。

本院自 87 年起已有藥物不良反應小組組織，除例行對外通報案例外，近期亦針對已發生過敏的案例加強警示，如病例首頁的填寫以及電腦上過敏藥物的記錄是否登載確實，希望發生過的不良反應勿因人為的疏失而再度受傷。雖然藥物不良反應無法完全預防，但是大部份藥物不良反應的傷害卻可避免或減輕，若事先能加強宣導與教育，記下病患的藥物過敏史或藥物不良反應史，謹慎使用劑量、頻率或投藥方式等，相信病患用藥安全能夠再提昇。

附註：本院所使用 ADR 表格皆置於下列網址內
\\tahbdc\Public\醫技部門\5110 藥劑科\phrdata\A.D.R\院內 ADR 表格

伍、專題（三）

5-HT_3 受體拮抗劑用於因化學治療所引起的急性嘔吐

陳旻雅 藥師

我們經常發現接受化學治療的病人，除了考慮治療的必要性外，因藥物所帶來的副作用常是病人卻步的主因。化學治療藥品可能會出現不同的副作用，但幾乎都會引起某些程度噁心、嘔吐反應。而噁心、嘔吐的嚴重度常會影響病患是否繼續接受化學治療的意願，或下一個治療的療程。因此，適度的給予抗吐劑幫助病患，使其療程能順利完成，病患的生命得以延續，才是我們投予藥品治療的最終目標。

使用於噁心、嘔吐的藥品很多，但針對化療或放療所引起的噁心、嘔吐而言，5-HT_3 拮抗劑相較於傳統的藥品，無論是給藥的方式或效果，都有優異的表現。欲了解 5-HT_3 拮抗劑為什麼能有效預防因化學治療所引起的噁心、嘔吐症狀，就必須先了解 5-HT_3 接受器在誘發嘔吐反應上所扮演的角色。

一、Serotonin 的生理作用：

Serotonin (5-hydroxytryptamine) 簡稱 5-HT，約有 90% 分布於胃腸道的腸嗜鉻細胞 (enterochromaffin cells) 內。其他則分佈在血小板中及中樞神經系統的血清胺神經元 (serotonergic neurons)。

(1) 在心臟血管系統方面：

1. Serotonin 會引起血管平滑肌收縮 (對多數動脈與靜脈而言)，但對心臟和骨骼肌內的血管反而會擴張。
2. Serotonin 活化 5-HT_2 受體可以促進血小板凝集。

(2) Serotonin 可以增加胃腸道的運動和支氣管、子宮等平滑肌收縮，但過量的 5-HT 會導致下痢。

(3) 在神經系統方面：

1. 與興奮中樞神經元，提高情緒、調節體溫，睡眠及食慾的控制有關。
2. 以 Serotonin 刺激痛覺神經末梢，會引起疼痛反應。
3. 活化 5-HT_3 受體會引起嘔吐反應。

二、致嘔吐的生理機轉：

目前相信 5-HT 是產生嘔吐反應時的重要傳遞物質。而引起嘔吐的原因，認為是因位於腸胃道黏膜上的腸嗜鉻細胞 (enterochromaffin cells) 受到刺激，使得腸嗜鉻細胞釋放出 serotonin、P 物質等傳遞物質。而其中的 Serotonin 與位於腹部的迷走神經上的 5-HT_3 receptor 相結合，產生神經衝動，並經由迷走神經將訊息傳至延腦內的孤立核，再反映到嘔吐中樞，進而產生嘔吐反射。

三、抗吐劑：

目前應用於化學治療後的抗吐劑，包括有：

(1) D_2 拮抗劑 (substituted benzamides，phenothiazines，butyrophenones 和 benzimidazole 衍生物)：Metoclopramide、Chlorpromazine 、Prochlorperazine、Domperidone。

(2) 5-HT_3 拮抗劑：Ondansetron、Granisetron 。

(3) corticosteroids：Dexamethasone、methylprednisolone。

(4) 抗組織胺：Diphenhydramine、Meclizine。

(5) 毒蕈鹼激素拮抗劑 (muscarinic antagonists)：Scopolamine。

依其強弱可分為用在嚴重、中至輕度以及輕微噁心、嘔吐三類。而臨床上為降低藥品本身的副作用並提高抗吐的效果，常採用合併給藥的方式。如 5-HT_3 拮抗劑、substituted benzamides、cannabinoids、phenothiazines 及 butyrophenones 常與 Corticosteroids 合併使用，因 Corticosteroids 可提高上述藥品的抗吐作用，並減低 metoclopramide 可能引起腹瀉的副作用。而臨床上 H_1 拮抗劑的抗吐作用很小，但因其具有 H_1 接受體的阻斷作用，有鎮靜與抗暈動症的效果，加上其有抗膽鹼激素的作用，能緩解因 D_2 拮抗劑可能帶來的錐體外路徑副作用 (extrapyramidal syndrome)，此為 H_1 拮抗劑被加入合併治療的原因。

四、5-HT_3 受體拮抗劑：

目前知道 5-HT 受體可分為七亞科，至少有十四種受體亞型被發現。5-HT_3 受體拮抗劑包括有 Granisetron、Ondansetron、Dolasetron、Tropisetron、Palonosetron 等。除了 Granisetron 及 Dolasetron 之外，其餘三者還會與 5-HT_3 receptor 以外的 receptor 產生結合。半衰期

以 Granisetron (11.6 hrs)、Palonosetron (43.7-128 hrs) 較長，Ondansetron (5-6 hrs) 、Tropisetron (5.7 hrs) 較短。和 receptor 的鍵結方式分為 competitive (Ondansetron) 及 noncompetitive (Granisetron、Tropisetron) 。作用的機制是透過抑制腸嗜鉻細胞上的 5-HT_3 autoreceptors 及迷走傳入神經上的 5-HT_3 receptor，阻止 5-HT 的分泌及抑制迷走傳入神經產生神經衝動，以達到止吐的效果，以單一劑量的給藥方式為最佳。有數據顯示一次給足劑量其止吐效果會比分多次劑量給藥來的好。

搜尋以往發表有關 5-HT_3 受體拮抗劑的臨床試驗，發現針對會引起嚴重噁心、嘔吐的化療藥品 (如 cisplatin) 所給予的抗吐治療，無論是給予針劑或口服，只要一次給予足夠劑量，在 12 小時內都可提供完善的保護，但在後期 (即 12-24 小時間) 並非所有的 5-HT_3 受體拮抗劑都可延續其抗吐作用。以半衰期較長的 Granisetron 及 Palonosetron 可以提供較持久的抗吐效果。在對於一些可能引起延遲性的噁心、嘔吐的化療藥品，這些差別可以提供用藥上的選擇。另外，5-HT_3 受體拮抗劑合併使用類固醇確實可以提高有效預防的比例，如 Granisetron 合併使用 dexamethasone 可以有效提高預防比率，由 44% 提高到 55%，特別是在施打化療後的 12-24 小時，原因可能是因為 dexamethason 可以穩定細胞膜的電位。此外，若以 Ondansetron 治療無法達到預期效果時，改用 Granisetron 有效率約可達到 38%-60%。可能是因 Granisetron 有較長的半衰期、具高度選擇性 (只作用在 5-HT_3 receptor) 及為一非競爭性的受體拮抗劑。

五、安全性：

5-HT_3 受體拮抗劑最常發生的副作用，包括有頭痛、腹瀉、便秘等。另外，服用 32mg 高劑量的 ondansetron 可能會出現暈眩、視覺混亂等現象。另有報導指出 Dolasetron、palonosetron、tropisetron、三者可能具有潛在的心臟毒性。因為由心電圖發現服用這三者的患者有引起 QTC 延長的現象，且使用劑量越大，其 QTC 延長的越明顯，然目前相關研究仍具有爭議性。而除了這些被報導的少部分副作用外，因 5-HT_3 受體拮抗劑主要由肝臟代謝，嚴重肝機能障礙的患者及是否有藥物交互作用的問題，在用藥前都需仔細評估。

六、結論：

近來為了能有效且完全的控制因治療所引起的噁心、嘔吐症狀，並期望維持長時間的抗吐作用，慢慢傾向於選擇使用 5-HT_3 拮抗劑。而抗吐治療的最終目標，是希望能有效控制在治療後 24 小時內所發生的噁心、嘔吐症狀。雖不是所有的 5-HT_3 拮抗劑都能完全的達到預期效果，依據每一種 5-HT_3 拮抗劑本身的藥理作用，及患者用藥導致噁心、嘔吐的作用時間長短不同，可作為藥品選用時的參考。

Reference:
1. The Annals of Pharmacotherapy 2004 October, Vol 38, p1683-1689
2. http://www.vghtpe.gov.tw/~pharm/drugbulltin/content/86/drugbulltin-text-860805.htm

陸、專題(四)

膀胱過動症的處置

羅蔓玲 藥師

一、前言

膀胱過動症情形包括有：排尿急迫、急迫性尿失禁、頻尿 (24 小時排尿超過 8 次) 、夜尿 (晚上醒來排尿 2 次以上) 。膀胱過動症是近年來才被定義的症狀，普及性及歷史性還未有完整的臨床試驗。經過 16776 個電話調查歐洲國家 40 歲以上成年人，有 16 %的男性及 17 %的女性有膀胱過動的現象。有膀胱過動症的病人傾向減少社交參與並自我隔離，且容易罹患憂鬱症，夜尿的症狀讓睡眠被分割，降低生活品質，更年期婦女也會有尿失禁的問題。

二、病理生理學

導致膀胱過動症有很多潛在的因子，排尿的動作牽涉到大腦灰質層、橋腦、脊椎、週邊自主神經系統、感覺神經系統而傳至泌尿道系統，上述任何一方結構出現異常，就可能引起膀胱過動的症狀。正常的膀胱結構像一個氣球可以順從地充滿，當尿道的抵抗力大於膀胱的壓力便使尿液滯留；排尿狀態時，尿道的抵抗力減少，迫尿肌收縮則使膀胱排空。正常排尿容量約 300~400 ml，有膀胱過動症的患者尿容量少於 200 ml 即引起非自主性收縮。膀胱過動症通常是迫尿肌無意收縮，迫尿肌過動不論是神經性或自主性，都會造成急迫性尿失禁，迫尿肌過動也許因為是肌原性，所以迫尿肌收縮可說是輕微的收縮損害的結果。經由排尿測試顯示：有一半以上迫尿肌過動的老年人，他們膀胱內容物少於 1/3 即有無意的膀胱收縮，不完全的排空會造成排尿頻繁及降低膀胱容量的功能。

多種神經傳導物質控制尿液的儲存和膀胱的排空，包括有：Glutamate 是刺激神經傳導物質控制下泌尿道。Serotonergic 活化能促進尿液的儲存藉以延長交感神經反射途徑，並抑制副交感神經排尿的作用。Dopaminergic 的途徑可抑制 (如 D_1) 也可促進 (如 D_2) 排尿作用。其它如 γ-aminobutyric acid 及 nekephalin 在動物實驗上有抑制排尿的作用。Acetylcholine (ACh) 在迫尿肌上受 muscarinic receptors 作用影響，結果會導致膀胱收縮，臨床上已知的 5 種 subtype (M_1~M_5)，其中以 M_3 和人類膀胱最有關係。

當膀胱充滿時，感覺神經會傳至膀胱的副交感運動神經，造成膀胱基部和尿道收縮，而 adrenergic 的活化卻會使迫尿肌放鬆 (經 β_3-adrenergic receptor) 。當要自主性排尿時，髓鞘 A delta 感覺神經反應到被動的膨脹，並活化迫尿肌的收縮，非髓鞘 C 感覺神經有較高度的興奮閾值，C 感覺神經在正常無意情況下是不活化的，但它們也許在有神經性及其他疾病引起的膀胱過動症患者身上轉換為一個判斷的角色。各種形式的接受器已被確認，如：vanilloid receptor 可被 capsaicin 活化，也可能被內生性 anandamide 活化；purinergic receptor (P2X) 被 ATP 活化；neurokinin receptor 對 substance P 和 neurokinin A 及神經生長因子 (trk-A recepter) 有反應。還有其他物質包括 nitric oxide、calcitonin gene-related protein、brain derived neurotropic factor 在人類迫尿肌感覺神經輸入調節上也有很重要的角色。

三、診斷評估

治療膀胱過動症有賴標準的評估診斷，尤其對尿失禁及良性前列腺肥大的病人 (如表一) 。良性前列腺肥大的症狀指標可幫助評估老年男性患者，多樣的指標也用來評估婦女泌尿道症狀上。所有病人應做物理性檢查，包括泌尿生殖器、骨盆、直腸的物理測試，乾淨的尿液標本也要取得，以排除血尿及感染。排尿後殘留尿液的百分比可評估病人是否有尿液滯留的危險 (如糖尿病、脊椎病變、良性前列腺肥大)。攜帶式超音波裝置是臨床上可利用非侵入性又有意義測量殘尿值 (>100 ml) ，其正確性超過 90 %。若病人有無菌的血尿或膀胱癌的危險因子，需經膀胱鏡的檢查，而且其尿液需送細胞學分析。一些泌尿科或婦產科利用膀胱鏡檢查以排除癌症及其內囊異常的現象，因為早期前列腺癌也會有膀胱過動的現象，做膀胱鏡檢查可使癌症早點被確立。

表一、造成膀胱過動症的因子

泌尿道症狀	泌尿道感染、泌尿道阻塞、膀胱收縮損傷、腫瘤、結石、間質性膀胱炎、Estrogen 缺乏、括約肌無力、前列腺肥大
神經症狀	中風、阿茲海默症、帕金森氏症、多發性硬化症、脊椎損傷、糖尿病型神經病變
全身性症狀	靜脈異常、充血性心衰竭、糖尿病、睡眠疾病、arginine vasopressin 異常
行為因子	過度攝取 caffeine、酒精、劇渴症、便祕體質、退化性關節炎、肌肉無力、心理障礙
藥物	短效型利尿劑、Anticholinergic agents、narcotics、calcium-channel blockers、Cholinesterase inhibitors

四、治療

(1) 非藥物的治療

各種臨床的檢測提供各種有效的處置方式，包括教育病患膀胱的結構功能、適當的攝取流質 (避免 caffeine、維持足夠的水份、在時間控制下攝取定量流質) 、便秘的處理。病患教育有明顯改善效果 (約 30 %) 。實驗中，中年婦女和大於 75 歲以上婦女患有急迫性或混合壓力性尿失禁的病人，對骨盆肌肉運動和膀胱訓練能有正向反應。近 70 %的病人有降低尿失禁的次數。一些嚴重的患者較難以行為方式改善，高度吸收的棉墊和內衣可供此類病患使用，以維持社交及個人衛生。電刺激陰道或直腸探針可有效幫助病患正確的骨盆肌肉收縮，而且低頻率的刺激可抑制膀胱收縮。薦骨神經調節器的刺激用在嚴重神經遺傳因子迫尿肌過動的病人，磁性的刺激也可以改善尿失禁的病人，外科手術中運動神經切除和膀胱形成術也只用在嚴重的患者。

(2) 藥物治療

很多藥物被研究治療膀胱過動症，主要的臨床試驗主題為尿失禁。表二列出國際泌尿科疾病協會議定使用在膀胱過動症的藥物。回顧最近摘要指出 anticholinergic drug 在 6800 人中有 70 %可有效治療膀胱過動症。所有的 anticholinergic drug 都有擾人的副作用，口乾是最常見的，另有便秘、胃食道逆流、視力模糊、尿液滯留、認知力障礙都會發生。在抗膽鹼作用劑中只有 oxybutynin、propiverine、tolerodine、trospium 在臨床上被評估是有效的，其中以 tolerodine、oxybutynin 使用最為廣泛。Oxybutynin 是非選擇性的 antimuscarinic agent，可放鬆膀胱肌肉並局部麻醉其活性，它可做成釋放劑型，如經皮吸收的貼片。使用 oxybutynin 5mg tid 可有效治療神經性及非神經性膀胱過動引起的尿失禁。一天使用一次的控制釋放型 oxybutynin 和直接釋放型有相同的效果，但它的副作用比較少，發生口乾的副作用發生率僅 1/2，經與安慰劑組研究比較：貼片造成皮膚紅腫 > 3 %，搔癢 > 17 %。

Tolerodine 是 muscarinic antagonist，有短效 (bid) 也有長效型 (qd) ，兩種劑型對膀胱過動症的控制都有臨床上的效用，副作用 (口乾) 的比率約 20~25 %，因副作用而中斷治療的比例同安慰劑組 (5~6 %) ，tolerodine 的效用在老年人和年輕人身上相等。另有研究指出，propiverine 和 trospium 在治療尿失禁比短效型 oxybutynin 有較少的副作用，但這兩種藥物在美國還未上市。Propantheline 對治療尿失禁也有效，但一天要多次劑量，且發生率高的副作用是一大缺點。Imipramine 是三環抗憂鬱藥物，它有 anticholinergic 及α-adrenergic 作用，推薦於壓力型尿失禁患者使用，這個藥品廣泛用於有膀胱過動症之老年婦女。Imipramine 會造成姿勢性低血壓和心臟傳導異常，所以必須小心使用。

有膀胱過動症之停經後婦女可能以口服或外用 estrogen 治療，目前只有少數文件記錄其有效性。對於男性膀胱過動和良性前列腺肥大症狀相似，臨床上可依賴下列因子評估：特殊症狀使病人焦慮的程度、病人的偏好、危險利益的比率、醫師的主觀經驗，治療上亦要做尿液動力學的檢查，以排除有膀胱出口阻塞。若男性患者已確立為膀胱過動症，且排除是前列腺癌或阻塞的症狀，初步可給予 α-blockers 治療，但是這類藥物難以保證療效，因為大部分的臨床試驗結果基於各種的紀錄，包括膀胱過動症和尿道阻塞，同時 α-blockers 會有姿勢性低血壓，使用時需要漸進式的劑量，特別是已使用其它降血壓藥物的患者。

男性患者若無法忍受 α-blockers 的反應，也無法以外科手術治療者，可嘗試用抗膽鹼作用劑，並小心監測尿液滯留情形，以決定單獨用抗膽鹼作用劑或併用α-blockers。

表二、 膀胱過動症的治療藥物

藥物	治療劑量
Anticholinergic agents or antimuscarinic agents	
Hyoscyamine	0.375 mg twice daily orally
Oxybutynin	2.5-5 mg thrice daily orally (short-acting)
	5-30 mg daily orally (long-acting)
	3.9 mg over a 96-hr period (transdermal)
Propantheline	15-30 mg 4 times daily orally
Propiverine	15 mg thrice daily orally
Tolterodine	1-2 mg twice daily orally (short-acting)
	4 mg daily orally (long-acting)
Trospium	20 mg twice daily orally
Estrogen	
Vaginal estrogen	0.5 g cream applied topically nightly for 2 wk，then twice per wk
	estradiol ring，replaced every 90 days
	estradiol，1 tablet daily for 2 wk，then 1 tablet twice a week
α-adrenergic antagonists	
Alfuzosin	2.5 mg thrice daily orally
Doxazosin	1-16 mg daily orally
Prazosin	1-10 mg twice daily orally
Tamsulosin	0.4-0.8 mg daily orally
Terazosin	1-10 mg orally each day at bedtime
Other drugs	
Imipramine	10-25 mg thrice daily orally
Desmopressin	20-40μg of intranasal spray daily at bedtime
	0.1-0.4 mg orally 2 hr before bedtime

夜尿症是膀胱過動症中較麻煩的症狀，主要造成幾個原因：迫尿肌過度活動、夜間多尿、睡眠疾病或綜合上述症狀，夜尿症如果是迫尿肌過度活動造成可用抗膽鹼作用劑治療，夜間多尿若是體積充滿 (靜脈異常或周邊水腫之充血性心衰竭) 可用小劑量短效的利尿劑在下午服用。口服或鼻噴劑型之 desmopressin 可改善孩童的夜間多尿症。

表三、未來可能發展用以治療膀胱過動症的藥物

分類	藥品	機轉
Calcium-channel blockers	Diltiazem Nifedipine Verapamil	減少 Ca 離子以抑制膀胱平滑肌收縮
Prostaglandin synthesis inhibitors	Flurbiprofen	Prostaglandin 會使平滑肌收縮
GABA agonist	Baclofen	刺激γ-aminobutyric acid receptor 抑制排尿反射
Neuromuscular-junction inhibition of acetylcholine release	Botulinum toxin	用在難以治療的症狀
M3 receptors	Darifenacin Solifenacin	
Potassium-channel openers	Cromakalim Pinacidil	減少迫尿肌自發性收縮
Serotonergic agonists	Duloxetine	增加尿道條紋括約肌的張力
Vanilloids and other afferent-nerve inhibitors	Capsaicin resiniferatoxin	降低 C 纖維輸入的敏感度
D1 receptor agonists	Pergolide	刺激抑制排尿反射
Nerve growth factor inhibitors		
Enkephalins		抑制排尿反射

部份資料認為夜間多尿用 vasopressin 反應不佳，但口服漸進給 desmopressin (0.1-0.4mg) 的確可改善男性及女性的夜尿症，約 1/3 的患者至少減少 50 % 夜間排尿次數，有意義延長睡眠期排尿時間間隔。副作用是低血鈉症 (5 %) ，只在服藥期出現，基於這些資料，desmopressin 已在歐洲數個國家治療使用，但此適應症尚未在美國核准。

以藥物的作用機轉考量，幾個其它適應症的藥物分類用在膀胱過動症具有潛在的治療效果，但目前缺乏實驗證據，如：Calcium-channel blockers、prostaglandin synthesis inhibitors、D_1-receptor agonists、β_3-agonists 和 GABA agonist (如表三) 。舉例來說，pergolide 是 D_1-receptor agonist 對帕金森氏症有效，對泌尿道症狀也有效；baclofen 是 GABA agonist，對因脊椎疾病而使迫尿肌過度反應的病人有效；或直接注射肉毒桿菌在迫尿肌以改善症狀。現行的 β-agonists 並無顯示對膀胱過動症有治療價值，只有選擇性的 β_3-agonists 也許有效。

幾個有發展性治療膀胱過動症的藥物，列出 2 個 anti-muscarinic drug (darifenacin、solifenacin) ，它們是選擇性 M_3-receptor agonists，作用和現有抗膽鹼作用劑比較起來，理論上是較少全身性 anticholinergic 副作用。經由導管注射 oxybutynin 到達迫尿肌來治療嚴重的膀胱過動症，這樣的裝置使藥物送達更為實際，全身性副作用也較低。藥物作用藉著 potassium-channel transporters 使平滑肌過極化，並降低自發性的膀胱收縮而不干擾正常排尿，然而第一個產生在此類的藥物作用在血管平滑肌，會造成低血壓。Duloxetine 屬 serotonin 抑制劑，會增加尿道括約肌外條紋平滑肌的張力，藉此試驗用在壓力型尿失禁治療，對混合壓力型尿失禁治療也有利益。作用在感覺神經輸入的藥物也開始發展，它們可能單獨使用，也可能必需合併其它藥物。Capsaicin 和 resiniferatoxin 是降低 C 纖維輸入的敏感性，而且可能做成注射劑型，resiniferatoxin 比 capsaicin 較少刺激，在臨床上可能更有效。其它阻斷感覺神經輸入的藥物，如：neurokinin receptor antagonist 也許不會造成尿液滯留，可能可和 antimuscarinic agents 併用。

五、結論

膀胱過動症狀很普遍，導致症狀的原因也不少，包括泌尿道疾病、神經病變、行為因子、caffeine 的攝取或各種處方藥物。一個患者通常有多種因素，診斷評估重點在進食、物理檢查、尿液分析。部份患者要做排尿殘尿值測量，或膀胱鏡，或複合性尿動學測試。膀胱過動症病人通常要教育改變流質的攝取，床邊設置便盆或廁所。行為治療包括骨盆肌肉運動、膀胱訓練及藥物治療，藥物以 antimuscarinic agents 為主，兩個最好的藥物 oxybutynin 和 tolterodine 不論長短效都有很好的改善，延長釋放形式的 oxybutynin 皮膚貼片有良好的耐受性，但所有的 antimuscarinic agents 都有 anticholinergic 類副作用，這些藥物在老年人認知功能上可能會有影響。男性患有膀胱過動症兼良性前列腺肥大時，首選藥物以 α-blockers 為主，有發展前途治療膀胱過動症的藥物需要更多臨床經驗以確立有效程度。

參考資料：N Engl J Med 2004; 350:786-799, Feb 19, 2004

柒、新藥介紹

以芙避孕貼片 Evra Transdermal Patch

1. 包裝及主成分含量

以芙避孕貼片含 norelgestromin (NGMN) 6 mg 及 ethinyl estradiol (EE) 0.6 mg，每片以芙避孕貼片的接觸表面積為 20 cm^2，每 24 小時會釋出 150 μg 的 norelgestromin 及 20 的 μg

ethinylestradiol 到血液中。一盒包裝含三片貼片。

2. 適應症

女性避孕用

3. 藥理作用

以芙避孕貼片的作用機轉是經由親生殖腺素抑制，來自於 ethinyl estradiol 及 norelgestromin 具有雌激素及黃體素刺激作用，進而抑制性腺激素。主要的作用機轉是抑制排卵，但是子宮頸黏液、輸卵管蠕動及子宮內膜的變化也是達到避孕效果的因素。

4.劑量與用法

本藥須由醫師處方使用。

以芙避孕貼片需用於臀部、腹部、上臂外側或上半身乾淨、乾燥、沒有毛髮及傷口的健康皮膚，並避免本品與貼身的衣物發生摩擦。連續使用以芙避孕貼片時，每片貼片需貼於不同部位，以避免因刺激而造成皮膚不適，建議使用者要每天檢視其貼片，以確定該貼片仍適當附著於皮膚。以芙避孕貼片的避孕作用開始於經期的第一天，使用第一片貼片的那一天 (第一天) 決定了貼片的更換日。貼片一次只能貼一片，每片要貼滿一整週，共計貼三週，更換日為每週的同一天 (該月經週期的第 8、15、22 天及下一個週期的第一天)，更換日當天可於任何時間更換，但移去使用過的貼片後，須立刻改貼一片新的貼片。

第四週自該週期的第 22 天開始不貼貼片，未用貼片的那一週結束後，是下一個新週期的開始，要使用一片新避孕貼片，即使當時未有出血或出血尚未停止，在上述前後週期之間，任何情況下都不能讓未使用貼片的間格超過 7 天，否則使用者可能會處於非避孕的狀態下。假如第一個治療週期開始於該月經週期的第一天之後，在第一個連續七天內，應同時使用非荷爾蒙類的避孕方式。

5. 不良反應

(1) 血栓栓塞及其他血管疾病 - 血栓栓塞的風險增加所導致的永久失能或死亡，可能與荷爾蒙避孕法有關，且已廣為週知。研究發現，使用荷爾蒙避孕法的病人發生表皮靜脈栓塞首次發作、深層靜脈栓塞或非栓塞的相對危險性，分別為未使用者的 3 倍及 4-6 倍。和血栓栓塞有關的荷爾蒙避孕法，危險性與使用時間的長短無關，且會消失於荷爾蒙避孕法停止之後。

(2) 高血壓 - 某些接受荷爾蒙避孕法的病人曾有血壓升高的報告，研究顯示此種血壓升高較常發生於年紀較大及長期使用荷爾蒙的使用者。對許多使用者而言，血壓上升會在停止荷爾蒙避孕法後恢復正常。

(3) 生殖器官癌症及乳癌 - 曾有報告指出使用荷爾蒙避孕法發生乳癌之相對危險性有增加的情形，特別是較年輕的使用者；但亦有研究顯示，與乳癌發生機率的全面增加不具相關性，危險性的增加被認為與在第一懷孕前使用荷爾蒙避孕法的時間有關。目前關於荷爾蒙避孕法造成器官癌症的討論仍有爭議。

(4) 出血不規則 - 大量出血、血斑和 (或) 月經異常停止可能會發生於荷爾蒙避孕法之使用者，特別是開始使用的前三個月期間。

(5) 黃褐斑 - 使用荷爾蒙避孕療法偶會發生黃褐斑，特別是曾有黃褐斑妊娠病史之使用者，若有發生傾向者，使用 EVRA 時需避免暴露於陽光或紫外線放射。

(6) 其他相關不良反應 - 良性贅瘤及惡性贅瘤、視神經障礙、血管異常或栓塞、肝膽異常、頭痛或使用部位不適等。

6. 注意事項

臨床試驗中正確的使用 EVRA，使用第一年發生懷孕的可能性低於 1%。懷孕的可能

性可因用藥錯誤而增加。

7. 禁忌

懷孕時禁止使用 EVRA。在分娩後使用複合式荷爾蒙避孕劑，可能會降低乳汁的品質及數量，進而干擾哺乳，可能的話，授乳婦不要使用 EVRA，應改用其他其他的避孕法。有下列情況的婦女不能使用 EVRA：血管栓塞性疾病、嚴重高血壓、有先兆的偏頭痛、確定或疑似之乳癌、為經確診之異常生殖器出血、黃疸、子宮內膜癌或疑似贅瘤等。

其他詳細相關內容，請參閱仿單說明或詢問醫師。

捌、藥物諮詢 Q & A

Q1：服用 BAKTAR 後是否會產生尿液沉澱現象且造成尿道阻塞、排尿困難?

A1：BAKTAR 在腎臟不好病人是需要調整劑量，並要小心使用。有報告指出病人在服用後產生結晶尿 (crystalluria) 。雖然鹼化尿液會增加 sulfamethoxazole 排出，但是相對會降低 trimethoprim 排除。所以，最好是請病人在服用藥物時多喝水，幫助藥物排出，減少結晶尿產生。而 baktar 較常見副作用有腸胃不適 (噁心，嘔吐) 及皮膚過敏。但是病人若反應產生皮膚過敏，紅疹現象，則必須告知馬上停藥並知會醫生。如果繼續服用有可能導致 Stevens-Johnson syndrome.

Q2：病患持慢性病連續處方箋再次領藥時，若遇藥品停產且處方註明不可替代而無法提供該藥時，藥師該如何處理？

A2：藥師依法應按處方指示調劑。若醫師處方註明不可替代，且又無藥品提供時 (停產)，藥師應知會醫師並請民眾回診修改處方，非經醫師同意，切勿擅自以其他同成分藥品替代。另，藥師可提供其他類似品項供醫師修改處方時參考。

Q3：日本腦炎疫苗可以和其他疫苗一起打嗎?

A3：疫苗之間可不可以同時施打或需要錯開一段時間使用，決定於疫苗成分的類型 (減毒活菌、死菌或類毒素)，其中活菌製劑所產生的免疫活性易被另一近期接種的活菌製劑所抑制，同時注射活菌疫苗也容易產生高燒的現象，故建議使用兩種活菌疫苗宜間隔 4 週以上。嬰幼兒常用的活菌疫苗製劑有麻疹 (MMR)、DPT 三合一、水痘等，皆需經醫師評估後開方接種。日本腦炎非屬活菌疫苗，故可和其他疫苗一同施打，但因白喉、百日咳、破傷風三合一混合疫苗 (DPT) 可能會增加日本腦炎疫苗之腦組織抗原性，宜間隔一個月以上再施打，其他的疫苗則都可以和日本腦炎疫苗同時接種或間隔任何時間接種。

資料來源：疾病管制局 ext 3679；http://203.65.72.83/vm/doc/2003/200308/防範日本腦炎，預防接種不可缺.htm

本期結束