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

臺 安 藥 訊

VOL.9, NO.02 94 年 7 月

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) Aminoglycosides 的藥物濃度監測
肆、專題(二) 一個抗憂鬱劑的不良反應—抗憂鬱劑導致的異常出汗
伍、藥物不良反應案例討論
陸、新藥介紹
使肺泰優氣吸入劑 (Seretide Evohaler)
柒、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

一、更換廠牌者

	學 名	舊商品名	新商品名	醫令代碼	新廠商/外型
1	Methyldopa	Aldomet 250 mg	Methyldopa 250 mg	OMETH	強生
2	Progesterone	Utrogestan 100 mg cap	Progeffik 100 mg cap	OPROG	EFFIK，鮮黃色卵圓形膠囊
3	Atracurium Besylate	Atracurium inj 25 mg/2.5 ml	Tracrium inj 25 mg/2.5 ml	ITRA2	GSK，針劑，需冷藏
4	Meclizine	Bonamine 25 mg	Meclizine 25mg	OMEC	強生，白色五邊形錠劑

二、更換廠牌及劑量者

	學 名	原商品名	新商品名	新代碼	新廠商/外型
1	Camphorated Opium Tr, Glycyrrhiza fluid Extr.	Liquid Brown Mixture(with Opium)	Liquid Brown Mixture(with Opium)	LBM1	健康製藥，每瓶 120 ml，每次限開 4 瓶

三、新增藥品

	商品名	代碼	學名或成份	藥廠	藥理分類/適應症	備註
1	Seretide 125 Evohaler	**ESER1**	Salmeterol + Fluticasone **(25/125)**	GSK	β-agonist+steroid /可逆性呼吸道阻塞疾病 (ROAD)	**[ESERE] 為另一近似藥 (25/50)**

四、廠商停產品項

Vit. B_1 100 mg tab

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) 通則 (94/6/1)

本保險處方用藥，需符合中央衛生主管機關核准藥品許可證登載之適應症，並應依病情治療所需劑量，處方合理之含量或規格藥品。

(二) 代謝及營養劑 - 肝庇護劑使用規定：(94.07.01)

(1) 肝硬化、肝炎患者，限下列情形之一者，得由醫師依肝功能和影像檢查或病理切片檢查確實診斷後，視病情需要處方之。

1.HBV (+) 及 HCV (+) 之病患且 GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 1 倍以上。

2.任何原因所引起之肝硬化且 GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 1 倍以上。

3.HBV (-) 及 HCV (-) 之病患，GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 2 倍以上。

(2) 肝庇護劑之使用，門診以口服一種為原則；使用於高血氨症 (hyperamonemia) 之肝庇護劑應檢附氨之異常報告。

(3) 使用肝庇護劑應檢附肝功能報告，該報告有效期為三個月，逾期應再複查。

(4) 肝功能檢查如檢查結果正常應停止用藥，在檢查未得結果前，所用藥物以一週為宜。

(三) 神經系統藥物 (94.06.01)

A. Botox

(1) 使用於眼瞼痙攣或半面痙攣：

需要符合 Spasm Intensity Scale 三級 (含) 以上，另有病歷記載病史六個月以上者可申請治療。

(2) 使用於腦性麻痺病患

每次注射最高劑量每公斤體重十二~十五單位 (總劑量不超過三ＯＯ單位) ，下肢每塊肌肉每公斤體重使用三~六單位，上肢每塊肌肉每公斤體重使用一~二單位，且每年最多注射三次。

(3) 使用於成人中風後之手臂痙攣：

1.限二十歲以上，中風發生後六個月至三年期間，經復健、輔具或藥物治療至少六個月以上仍有手臂痙攣影響其日常活動 (如飲食、衛生、穿衣等) 者，痙攣程度符合 Modified Ashworth Scale 評估二或三級，且關節活動度 (R1/R2) 顯示顯著痙攣，並排除臥床、手臂攣縮或關節固定不可逆攣縮者。

2.限經區域以上 (含) 教學醫院神經內科或復健科專科醫師診斷為成人中風後之手臂痙攣病患，經事前審查核准後可由地區醫院以上 (含) 之復健科或神經內科醫師注射。

3.排除臥床、手部肌肉痙縮或關節固定不可逆痙縮者。

4.每次注射最高劑量 Botox 360u，且每年最多三次。

5.須經事前審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料、治療計畫及照片。

6.再次申請時需提出使用效果評估結果。

◎前開注射劑量單位適用於 Botox 劑量計算。

B. Dysport 使用於眼瞼痙攣或半面痙攣：(94/6/1)

(1) 限十二歲以上，經區域以上 (含) 教學醫院之眼科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為眼瞼痙攣或半面痙攣之病患使用。

(2) 需符合 Spasm Intensity Scale 三級 (含) 以上，另有病歷記載病史六個月以上者可申請治療。

(3) 每次注射最高劑量：眼瞼痙攣為每側八Ｏ單位，半面痙攣為每側一二Ｏ單位。每年最多注射三次為原則。

(4) 事前審查申請時需檢附照片以利審查。

(四) 心臟血管及腎臟藥物 - 抗血小板劑 clopidogrel (如 Plavix 75 mg)：(94.08.01)

(1)限曾發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。

1.對 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 過敏。

2.最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血病史。須於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。

(2) 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併使用。須於病歷註明介入性支架置放手術之日期。

(3)用於已發作之非 ST 段上升之急性冠心症 (不穩定性心絞痛和非 Q 波型心肌梗塞) 而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin) 合併治療，最長 9 個月。須於病歷註明住院時間。

參、專題(一)

Aminoglycosides 的藥物濃度監測

吳智媛 藥師

Aminoglycosides 對葛藍氏陰性菌 (G(-) rods) 一直有很好的療效，臨床上特別是和廣效性 penicillin 類 (ie ticarcillin, piperacillin) 或是和 antipseudomonal 3rd-generation cephalosporin 併用 (synergistically) 來對抗綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa)*。

一、藥物動力學

Aminoglycosides 水溶性佳，口服吸收不好，故沒有口服劑型，一旦進入人體則易分布於血液及細胞外液，若患有腹水 (ascites)、肋膜積水 (pleural effusion) 等則易積蓄不易排出，且 aminoglycosides 不會穿過血腦障壁 (blood-brain barrier)，故使用於腦膜炎治療時無效。此藥幾乎完全以原藥型式 (unchanged form) 經由腎臟排除，因此腎臟不好的病人就必須調降劑量或延長給藥時間，以減少對腎臟傷害。正常的腎功能下，藥物半衰期 ($T_{1/2}$) 約 2~3 小時，因此可迅速達到穩定的血中治療濃度，並於 12 小時即可將 90% 藥物排出體外。

為什麼要監測血中濃度

Aminoglycosides 的殺菌力和最高血中濃度有直接關係；毒性則和最低血中濃度有關，如表一。

給藥前要注意什麼

(1) 病人目前的病症

1. 心衰竭 (CHF) 病人：降低心輸出率，會導致腎血流流速下降。絲球體的過濾速率降低，可能因此使 aminoglycosides 半衰期延長，如有需要必須延長給藥時間。
2. 肝病或腹水病人：腹水會使得 aminoglycosides 分佈體積變大，造成藥物蓄積腹水中不易排出，因而劑量過高產生中毒。肝病病人使用腎毒性藥物也易達到中毒的劑量，這類病人最好避免使用 aminoglycosides。

(2) 病人聽力及腎臟狀況是否異常。腎衰竭病人、老人需要降低劑量，加長給藥間隔。小心監測藥物濃度，避免造成腎臟傷害，如表二。

(3) 監測 serum creatinine、BUN：給藥期間監測 Cr、BUN 濃度，觀察腎臟功能是否因藥物產生變化。

二、Aminoglycosides 的特性

Aminoglycosides 有濃度依賴 (concentration-dependent) 的殺菌特性，及抗生素遺留作用 (postantibiotic effect)。濃度愈高殺菌效果愈好，同時抗生素遺留作用時間愈長。因

表一、Aminoglycosides 成人治療劑量和血中濃度範圍：

Aminoglycosides	Dosage (normal CLcr)		Serum levels (mcg/ml)	
			Peak	Trough
Gentamicin	ODD	3-7 mg/kg/day	10-20	<1
	MDD	1-2 mg/kg q8h	4-12	<2
Amikin	ODD	15-20 mg/kg/day	30-60	<5
	MDD	5-7.5 mg/kg q8h-12h	15-30	<10

ODD：once daily dose. MDD：multiple daily dose

表二、洗腎及纖維囊腫病人 Aminoglycosides 成人治療劑量：

Patient group	Gentamicin dose	Amikacin
Dialysis		
Loading dose	1.75-2.0 mg/kg	7.5 mg/kg
Maintenance dose TIW[1]	1-1.5 mg/kg after dialysis	5 mg/kg after dialysis
Daily[2]	0.5-0.75 mg/kg after dialysis	2.5 mg/kg after dialysis
Cystic fibrosis	children：3 mg/kg q6h adult：3 mg/kg q8h	30 mg/kg/24h (in 3 doses)

1：TIW 表每星期洗腎三次　2：每天洗腎病人

表三、Aminoglycosides dosing regimen

Regimen	Steady-state	Sampling time
MDD	After 3-4 dose	peak：30 min after the end of infusion trough：just before the morning dose
ODD	After 2-3 day	trough：just before the morning dose

此，在 1990 年左右，開始改變傳統的治療策略，由原來每 8 小時給藥一次，改為每天高劑量一次給藥 (once daily dose)，提高劑量且加長給藥的間隔，目的在希望藉由藥物的特性，能增加抗菌作用並降低毒性。但是臨床證據顯示，單一高劑量給藥也有其限制，如心內膜炎 (endocarditis)、老人、小孩、孕婦、嚴重腎臟病病人 (CLcr < 30 ml/min) 及燙傷病人等，則適合傳統的給藥方式，並再依腎清除率 (CLcr) 調整給藥間隔。

要得到正確血中濃度監測，有哪些準則需遵守

(1) 正確的抽血時間點：要在血中濃度已經到達穩定狀態 (steady-state) 時間點抽血，避免藥物尚在分佈期 (distribution phase) 過早抽血。過早抽血所得濃度值，不但容易誤判也無法作為進一步調整劑量的依據。血中濃度到達穩定狀態的時間：傳統給藥法在開始後第 3~4 dose；單次一劑量法在開始給藥後第 2~3 天。而傳統劑量給藥要同時監測最高及最低血中濃度值 (peak, trough level)。但是單一劑量法卻只要監測最低血中濃度值即可，如附表三。

(2) 必須有完整時間點紀錄，包括抽血時間點、給藥起迄時間紀錄等。

三、Aminoglycosides 毒性

主要是腎毒性及耳毒性。耳毒性通常在第一、二週之間產生，毒性與藥物濃度和時間曲線下面積 (AUC) 相關，當最低濃度維持 > 4 mcg/ml 且超過十天以上便有危險。如果已經造成聽力喪失，通常是不可逆反應。腎毒性通常在第 5~7 天產生，直接對近端小管造成傷害。病人腎毒性通常是可逆反應，但回復可能需數週或數月。部分高危險群病人如：老人、肝、腎功能不良病人、脫水病人 (dehydration)，若同時併用其他腎毒性藥物，更須注意監測 aminoglycosides 的使用。

四、結論

除少數特殊族群外，aminoglycosides 使用單一劑量給藥法比傳統給藥法更加安全及有效，同時減少藥物濃度監測次數 (trough only) 更能符合經濟效益。小心使用及監測血中濃度是安全使用 aminoglycosides 的必要條件。

References

1. Gerald E. Schumacher. Therapeutic drug monitoring. Aminoglycoside. 1995; 237-194.
2. Michael E. winter. Basic clinical pharmacokinetics. Aminoglycoside antibiotics, 1994; 128-176.

肆、專題(二)

一個抗憂鬱劑的不良反應 — 抗憂鬱劑導致的異常出汗

呂玉鳳 藥師

一、前言

由於經濟不景氣，物價上漲，企業紛紛出走，加上媒體爭相報導藝人自殺消息的負面影響，六月份南台灣水患淹沒很多人的財產，生活困頓，一般民眾擔心隨時有失業的可能，這些種種外來刺激，很容易引發民眾的憂鬱症狀。隨著憂鬱症狀的惡化，病患會出現自殺或死亡的意念，或覺得生不如死，經統計憂鬱症患者之自殺率高達 15%，93 年全國十大死因的排行自殺佔第九名，世界衛生組織 (WHO) 更指出，憂鬱症將是二十一世紀影響生活健康的重要疾患之一。

二、憂鬱症的原因、症狀與治療

(1) 發生的原因包括三方面：

1.遺傳學理論：憂鬱症可能會遺傳。憂鬱症患者的一等血親罹病機率約為常人的 2 至 10 倍；若雙親之一罹病則子女發病機率約為 10-25%，若雙親均為患者，機率升至 50%～75%；異卵雙胞胎若一方罹病則另一方罹病率約為 10-25%；若是同卵雙胞胎則罹病率提高為 50%。

2.生物精神醫學理論：憂鬱症患者腦內神經傳遞物質如血清素 (5-HT)、正腎上腺 (norepinephrine, NE) 或多巴胺 (dopamine) 等腦內胺的量出現異常，特別是前兩者。

3.心理社會學方面：憂鬱症和病人幼兒時期之發展經驗 (如父母失和、離異或死亡造成愛的剝奪，或兒童虐待)、性格特點 (如神經質、自我要求高、完美主義者) 和環境因素 (如最近之生活壓力或缺乏社會支持) 等有關。

(2) 憂鬱症臨床常見之症狀：生理方面 - 食慾下降、胸悶、倦怠感、頭痛、心悸、便秘、失眠等；心理方面 - 罪惡感、悲觀、失去自信、覺得人生無意義、自殺念頭。

(3) 憂鬱症的治療：心理治療、藥物治療 (抗憂鬱劑、精神安定劑、鎮靜安眠劑等)。

三、抗憂鬱劑與副作用

目前抗憂鬱劑的分類包括有：三環抗憂鬱劑 (TCA)、單胺氧化酶抑制劑 (MAOI)、選擇性血清素再吸回抑制劑 (SSRI)、血清素及正腎上腺素再回收抑制劑 (SNRI)、血清素第二型受體拮抗與再回收抑制劑 (SARI)、正腎上腺素及多巴胺回收抑制劑 (NDRI)、正腎上腺素及特殊血清素抗鬱劑 (NaSSA) 等。

各類抗憂鬱劑可能發生的副作用包括：口乾、流汗、尿滯留、視力模糊、食慾降低、體重變輕、噁心、嘔吐、腸胃不適、便秘、頭痛、失眠或嗜睡、眩暈、激動、焦慮、心跳加快、手抖、性功能障礙等。

其中流汗 (diaphoresis) 是抗憂鬱劑一個很常見的不良反應，曾報導會造成病患發生異常流汗的抗憂鬱劑包括 TCAs、SSRIs 與 venlafaxine。亦有研究報告指出：服用 imipramine 有 40% 病患發生多汗，而服用 paroxetine 有 33%。另分析 84 篇比較 SSRIs 與 TCAs 的報告，有 27 篇臨床試驗把不正常出汗當作不良事件 (見表一)，這些因抗憂鬱劑產生多汗的不良事件，其中 10% 是服用 SSRIs、14% 服用 TCAs。臨床上因服用抗憂鬱劑後發生出汗增加的病患，大多數並不需改變其治療，而部分使用 venlafaxine XR、 paroxetine CR 的病患，因出汗症的不良反應而停藥的比率分別為 2% 與 1.4%；有些因為抗憂鬱劑引發出汗症狀的案例，需要臨床處置的介入 (intervention)，包括減量 (dose reduction)、換藥 (therapeutic substitution)、另加其它藥物治療 (additional agent)、停用抗憂鬱劑 (discontinuation) 等。

表一、評估幾個抗憂鬱劑導致過度出汗的可能性

藥 物	商 品 名	仿單註明	導致出汗的百分比(%)
Amitriptyline	Trynol 10 mg	發汗	Not known
Buproprion	Wellbutrin 150 mg		22.3
Buproprion SR	Wellbutrin 150 mg, Zyban 150 mg	多汗、口乾	5-6
Citalopram	Cipram 20 mg		11
Clomipramine	Clopran 25 mg	口渴	Not known
Escitalopram	Lexapro 10 mg	多汗	4-8
Fluoxetine	Prozac 20 mg	多汗、口乾	8
Imipramine	Tofranil 25 mg	流汗、口乾	Not known
Luvoxamine	Luvox 50 mg	口乾	Not known
Mirtazapine	Remeron Sol Tab 30 mg		Not known
Moclobemide	Aurorix 150 mg	口乾	Not known
Paroxetine			9-14
Paroxetine CR			6
Sertraline	Zoloft 50 mg, Kinloft 50 mg	多汗、口乾	5-8
Trazodone	Mesyrel 50 mg	口乾	1.4
Venlafaxine IR	Efexor 37.5 mg	盜汗、口乾	12
Venlafaxine XR	Efexor 75 mg	盜汗、口乾	14

CR = controlled release, IR = immediate release, SR = sustained release, XR = extended release

臨床上曾用過藥物來治療出汗症狀，但效果差異頗大，只有 benztropine 與 cyproheptadine 能較成功的控制抗憂鬱劑引發過度出汗症。(見下表二)

四、案例討論

摘自美國俄亥俄州臨床藥師所整理提出的藥物不良反應案例。一位 59 歲的白種女性罹患憂鬱症、肺病、第二型糖尿病、高血壓、血脂異常、偏頭痛、紅斑性狼瘡、尿失禁。病患用藥包括：paroxetine 20 mg qd、metformin 1000 mg bid、glyburide 10 mg bid、verapamil SR 180 mg bid、captopril 50 mg bid 、atrovastatin 20 mg qd、conjugated estrogens 1.25 mg qd、oxybutynin ER 10 mg qd、albuterol/ipratropium MDI use as needed。病患自述異常出汗症狀可能發生在她未睡覺 (waking hours) 的任何時候，此症

表二、介入處置過度出汗症狀後的反應 (anecdotal effects of interventions)

Intervention	Improved (n)	Worsened (n)	No Changed (n)
Antidepressant discontinuation	4		
Antidepressant dose increase		3	
Antidepressant dose reduction	3		1
Atenolol initiation			1
Benztropine discontinuation		1	
Benztropine initiation	2		
Clonidine discontinuation	1		
Clonidine initiation	1	1	
Cyproheptadine initiation	5		
Cyproheptadine missed doses		1	
Labetalol dose reduction	1		
Multiple antihistamine initiation			1
Propranolol dose increase		1	
Propranolol dose reduction	1		

狀最初發生在頭部、頸背；剛開始出現症狀時，臨床醫師、護理人員及藥師等 (healthcare professional) 並未注意到此多汗症狀；該病患以 paroxetine 治療超過七個月之後，才被發現異常出汗症狀並被加以處置。

(1) 異常出汗的原因及處置

1. 血清素症狀被排除，因為病人無精神狀態 (mental status) 的改變，沒有神經肌肉 (neuromuscular) 異常也無其他異常的症狀。(血清素症狀包括：發燒、流汗、肌陣攣、顫抖、意識模糊、腹瀉等)。
2. 低血糖症狀也被排除，因為病人在異常出汗當時，自行偵測血糖的含量 (blood glucose readings) 都正常，且也無任何其他低血糖症狀發生。
3. 基於該患者使用賀爾蒙補充療法 (HRT)，因此女性賀爾蒙缺乏也被排除，且在多汗症狀出現之前，賀爾蒙補充劑量至少有 7 個月未變更。
4. 病患的檢驗數據並無電解質不正常，也無甲狀腺不正常，尿液中的正腎上腺素、腎上腺素、多巴胺等腦內胺含量值均在正常範圍。
5. 所有患者使用的藥物中，只有 paroxetine、glyburide 與 metformin 臨床上已被確定可能與增加出汗有關；因病患於異常出汗時自行檢測血糖值為正常，故排除 glyburide 與 metformin 的可能性；另因抗憂鬱劑導致過度出汗而需要介入治療的臨床報告不少，這其中包括 paroxetine；推測此婦人使用的 paroxetine 很可能 是引起她出汗問題的藥物。

患者自喪偶後開始每天服用 paroxetine 20 mg，維持至少七個月，一直到她陳述過量出汗的不良反應，醫師選擇以停藥的方式處置，先將 paroxetine 從每天 20 mg 減量為 10 mg，七天後完全停藥。患者於一週內便自覺異常出汗症狀漸漸減少，五週後出汗症狀完全消失。但是停用 paroxetine 的最初兩週，她哭的次數增加，接著情緒慢慢也改善了，停藥四週後，她的情緒更為穩定。這段減量到停藥期間裡，病患仍持續服用相同劑量的 glyburide 與 metformin 控制血糖而無任何不良事件發生。

(2) 討論

此病人於停用 paroxetine 不到一週時間症狀就改善的情形下，卻需時五週整個症狀才完全消失，其原因未明；此外停用半衰期 16-24 小時的 paroxetine 所伴隨而來的斷戒症狀，同時也可能會引起出汗的情形。這位 59 歲女性病患的出汗症狀始於 paroxetine 服用初期，而在停用後消失，在本例病患的所有用藥中，已排除其它可能會引起過量出汗的藥，所以根據可能性量表評估 (Naranjo-probable scale)，此過度出汗的不良反應很可能是 paroxetine 所造成的。

五、其他抗憂鬱劑導致過度出汗的臨床案例

(1) 一位 76 歲的婦人每日服用 venlafaxine 225 mg，她自述出汗症狀有逐漸加重的現象，晚上更明顯，療程第 14 週出現非出疹性搔癢，異常出汗位置在文獻中未提及。Venlafaxine 劑量在二星期後減為每日 75 mg，雖然發汗和搔癢症狀減輕了，但抗憂鬱效果仍維持。

(2) 一位 75 歲的婦人每天服用 venlafaxine XR 75 mg 持續九週後，不論白天或晚上均出現明顯的多汗症狀，venlafaxine 停用後出汗症狀也在數天後消失。

(3) 一位 48 歲婦人於開始服用 venlafaxine 75 mg bid 後，一天內發生數次約 5 到 10 分鐘的熱潮 (hot flash)，自述感覺全身發燙且伴隨著頭部和頸部出汗，當頻率增加至每天 3 次，出汗情形更行嚴重，由於社交上的不便該婦女即停止服藥；後來又再次使用 venlafaxine 治療，但改成 75 mg bid 且併用 benztropine 0.5 mg bid，此時多汗症狀便不再發生，當 venlafaxine 劑量調高為 75 mg tid 且併用 benztropine 後就不再發生熱

潮、感覺全身發燙與頭部、頸部異常出汗等症狀。

(4) 一位 28 歲女性，服用 venlafaxine 初期即出現夜間發汗現象，經數次調整 venlafaxine 劑量發現，當 venlafaxine 劑量高於每日 150 mg 病人會出現夜間盜汗現象。在病人住院期間經歷第三次提高劑量治療的同時，於睡前加用 benztropine 0.5 mg，則夜汗症狀消失了。而病患出院後 benztropine 未繼續服用，發汗症狀又再度出現；重新服用 benztropine，夜間發汗症狀便獲得改善，遂因此而患有口乾症 (xerostomia) 現象，於是便將 benztropine 改為隔日服用。初始睡前會因未使用 benztropine 當天晚上發汗症狀仍出現，但服用日晚上發汗症狀則能獲得改善。其後一個月，因難再以 benztropine 控制此夜汗症狀，所以醫師停用 venlafaxine 改為 fluoxetine，病患於更換 fluoxetine 治療後就不再發生夜間盜汗症狀。至於造成 benztropine 失效的原因，有可能是 benztropine 相對的劑量偏低，當 venlafaxine 的擬腎上腺素效果逐漸提高後，克服了低劑量 benztropine 的抗副交感生理作用。

(5) 有 5 位從 32～65 歲的病人，分別服用 fluoxetine 40 mg bid、citalopram 60 mg hs、paroxetine 40 mg hs，venlafaxine 375 mg qd 或 venlafaxine XP 300 mg qd，當病人的過度流汗症狀被報導時，至少已持續 7~12 個月，當同時併服 cyproheptadine 4 mg bid 或 hs 時，每位病人多汗症狀可因之舒緩；其中一位病人在停用 cyproheptadine 兩天後，隨即出汗舊症復發。

六、抗憂鬱劑導致過度出汗可能的機轉

發汗是一種交感神經系統的反應，當高溫 (excess heat) 刺激時，藉著下視丘 (hypothalamus) 的反應而被誘導出來的，下視丘的脈衝經由自律神經的通道傳達至脊椎神經，再藉交感神經傳到皮膚，除了手和腳的泌離腺 (apocrine gland) 外、汗腺亦被膽鹼性 (cholinergic) 神經纖維所支配。三級胺結構的 TCAs，例如 amitriptyline、clomipramine 及 imipramine 以及二級胺類的 TCAs 如 desipramine、nortriptyline 皆會抑制血清素及正腎上腺素的再吸收，此兩類 TCAs 均會伴隨有過度發汗症狀。

Venlafaxine 已被證實可抑制正腎上腺素及血清素的再吸收作用，對多巴胺只有少量的抑制吸收效果，SSRIs 曾被認為只對血清素的再吸收有明顯抑制作用，對正腎上腺素只有極小的影響，但是 paroxetine 則被認為對抑制正腎上腺素的再吸收有效，特別是在高劑量時。抗憂鬱劑導致發汗的機制仍不清楚，正腎上腺素有可能刺激汗腺，血清素也可能與出汗有關；服用含有抑制正腎上腺素 或血清素再吸收的藥品，會導致汗腺出汗的反應已被報導出來；報告已提及的抗憂鬱劑誘發發汗機制的假設有三種：交感神經系統的活性 (activation) 被啟動，作用於下視丘 (hypothalamus)，或 α-和 β-腎上腺接受器 (adrenergic receptor) 系統平衡的崩潰 (disruption)。

七、治療因抗憂鬱導致過度出汗的藥物

(1) 因為汗腺是由膽鹼性神經纖維所支配，而 benztropine 是一種抗膽鹼藥物(anti-cholinergic agent)，所以 benztropine 可改善流汗症狀，可經由直接抑制汗腺的作用結果來證明。

(2) Cyproheptadine 是乙醯膽鹼 (acetylcholine)、5-HT、組織胺 (histamine) 的拮抗劑，根據 benztropine 的藥理作用，可證實 cyproheptadine 的抗膽鹼作用，因其在抗憂鬱劑導致過度出汗的治療上有幫助。

八、結語

回顧上述案例後，觀察得到以下結論：

(1) Venlafaxine 是抗憂鬱劑中最常發生異常出汗症狀的藥物，其出汗症狀與劑量有關，停藥則症狀緩解，若再次給藥則症狀變嚴重。

(2) Benztropine 與 cyproheptadine 可有效的減緩抗憂鬱劑導致異常出汗的症狀。

(3) 與安慰劑相比較之下，很多抗憂鬱劑都和過度出汗有關，有時需要臨床治療或處置的介入，因使用抗憂鬱劑而導致排汗增加的相關資料有限，NE 及 5-HT 應都包括在內，出汗作用也可能與體內 α 與 β-腎上腺接受器刺激作用的相對總量有關。目前有關這類討論的治療證據非常少。建議醫師於治療抗憂鬱劑引發的多汗症時，應依病患個別特性 (patient-specific) 加以治療：應該先考慮抗憂鬱劑減量；對於有些病患前述方法不適宜或無效時，可考慮替換其它的抗憂鬱劑；若過度出汗症狀仍存在，且無其它併發症的前提下，可考慮使用 benztropine 或 cyproheptadine 來治療過度出汗。

隨著社會文明的進步及生活步調的加速，罹患憂鬱症的人口逐漸增加，有學者預估至 2020 年憂鬱症將成為所有高負擔疾病排名的第二名；因憂鬱症造成失能 (disability) 而導致病人無法正常工作的影響不亞於癌症、感染等疾病。目前從事臨床醫療服務人員，必須知道了解憂鬱症的症狀及治療方法，經由對憂鬱症的了解，在良好的醫療團隊合作下，可幫助病人從沮喪憂鬱的心情恢復正常，重拾對未來的信心與希望，使患者能在短時間內出院回歸社會，貢獻一己之力。

本文摘自 The Annals of Pharmacotherapy 2005 April, Volume 39, 748-752

並感謝心身醫學科許正典醫師撥冗指導

伍、藥物不良反應案例討論

本院案例：周 xx (181522) 79 歲男性，於 01/25 因咳嗽 (有 pneumonia) 入院，且經痰液培養顯示對 vancomycin 及 levofloxacin 具敏感性 (sensitive)，故自 01/25 起採感染科醫師建議使用 cravit 500 mg qd 點滴七天，尚無藥物過敏史記錄。01/31 醫師發現疑似有腎衰竭現象，並通報不良反應小組。02/01 因血尿及輕微水腫 (mild edema)、腎功能不全(renal insufficiency)，導致病患住院時間延長。醫囑限水並補充 albumin 1 bot bid x 2 天，另加會腎臟內科。02/02 發生寡尿、水腫、急性腎衰竭 (Acute renal failure)，即加 lasix 20 mg x 2 amp 並改用低鉀飲食 (low potassium diet)，02/03 經不良反應小組評估為『嚴重不良反應案例』，遂按規定通報。病患 02/05 起安排洗腎。本通報案例於 02/15 限期內完成補件作業，其後病患於 03/20 出院，復又於 04/07 入院，05/04 病患卒於本院，死因肝惡性腫瘤。

此案例經評估討論後，認為造成腎臟病變的可疑藥物是 levofloxacin 500 mg，可能性量表評估結果為 6 分，仿單中亦已註明極少數人會對腎臟造成傷害。導致此結果最可能的原因，應可歸為個人體質對此藥過敏所致，其後病人身故之死因，經診斷為肝惡性腫瘤，此與原不良反應事件相距約三個月之久，期間病情尚穩定且能辦理出院返家，復因厭食而再度入院，根據此結果分析，不良反應所造成的腎病變，應不致為此例病人身故之主要原因。

部分重要檢驗結果值	*01/25*	*02/01*	*02/02*	*02/04*	*02/08*	*04/30*	*05/03*	*05/04*
Albumin (gm%)		1.6		2	2.5	2.3	2.5	
Creatinine (mg%)	0.9	6.8	8.5	11.9	12		7.4	
SGOT (I.U.)	18					115	1125	
SGPT (I.U.)						219	772	
WBC (mm^3)	19.4	10.2			7.8	12	19	
BUN (mg%)		51	64	97	100		149/59*	
Urine protein		+3						
Urine blood		+3						
Ammonia (μg%)								118

* 表 (洗腎前/後) 之變化

陸、新藥介紹

使肺泰優氣吸入劑 (Seretide Evohaler)

一、成分及含量

使肺泰優氣吸入劑每次噴出 salmeterol xinafoate (相當於 salmeterol 25 mcg) 和 fluticasone propionate 125 mcg。

二、藥理作用

Seretide 含有 salmeterol 及 fluticasone propionate，這兩種藥品具有不同之作用機轉。Salmeterol 是一種選擇性長效 (12 小時) β_2-交感神經受體作用劑，與傳統短效 β_2-作用劑的建議劑量相比，salmeterol 更能有效地避免由組織胺引起的支氣管收縮。Salmeterol 可抑制人體對吸入過敏原的早期及後期反應，使用單次劑量以後，後者可持續 30 小時以上，這時支氣管擴張作用已不明顯。Fluticasone propionate 在建議劑量下以吸入方式給藥，在肺中具有很強的醣皮質抗發炎作用，可減輕症狀及氣喘的惡化，並且沒有投予全身性皮質類固醇時所觀察到的副作用。

三、適應症

Seretide 適用於可逆性呼吸道阻塞疾病 (ROAD) 之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及皮質類固醇組合療法之患有氣喘的兒童與成人。這可能包括：正在使用長效乙型作用劑 (β-agonist) 及吸入型皮質類固醇之有效維持劑量的患者；正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者；接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之患者。

四、劑量與用法

Seretide Evohaler 僅供口腔吸入使用。患者必須明白，即使沒有症狀，仍須常規使用，才能得到最佳臨床效益。患者必須定期接受醫師的評估，以維持最適當的 Seretide 強度，並且只有在醫師的指示之下才可改變。劑量必須根據患者的疾病嚴重度給予，並調整到能夠有效控制症狀的最低劑量。建議劑量如下：

(1) 成人及十二歲以上之青少年：
每日兩次，每次吸二單位劑量 (25 mcg salmeterol 及 125 mcg fluticasone propionate)

(2) 四歲以上之兒童：
每日兩次，每次吸二下 (25 mcg salmeterol及 50 mcg fluticasone propionate，本院另有此劑型) 。目前還沒有四歲以下幼兒使用 Seretide 的資料。

(3) 特殊患者群：
老年患者，以及肝功能或腎功能不全之患者，使用 Seretide 時不需要調整劑量。

五、副作用與不良反應

常有下列副作用的報告：聲音嘶啞、發音困難、喉嚨刺激、頭痛、口腔及喉嚨的念珠菌病、心悸等。可能之全身性影響包括腎上腺抑制，兒童及青少年生長遲緩，骨質密度減低，白內障與青光眼等。

(1) Salmeterol：

會有出現 β_2-作用劑療法之藥理副作用的報告，如震顫、主觀性心悸與頭痛等；但是多屬暫時性，並且隨著繼續常規治療而減少。心律不整 (包括心房纖維性顫動、上心室心搏過速及期外收縮) 通常可能發生在敏感的病人。曾有關節痛及過敏反應之報告，包括皮疹、水腫及血管性水腫。曾有口咽發炎的報告。亦有極少數肌肉痙攣的報告。

(2) Fluticasone propionate：

某些患者可能會發生聲音嘶啞，與口腔及喉嚨之念珠菌病 (鵝口瘡)。有一些不常見的報告指出會有皮膚性過敏反應。也有一些罕見的報告指出會有一些過敏反應包括明顯的脈管水腫 (主要是臉部和口咽部水腫)，呼吸道症狀 (呼吸困難和 / 或支氣管痙攣) 等。在施用 Seretide Evohaler 之後，使用水漱口可以減輕喉嚨嘶啞與念珠菌症的影響，若產生念珠菌的感染可以使用局部的抗黴菌治療來改善。

六、藥物交互作用

非選擇性及選擇性 β-阻斷劑應避免使用，除非有不得已的使用理由。因為吸入性給藥後血中濃度很低，臨床上不大可能發生明顯的藥物交互作用。與已知之強效 CYP3A4 抑制劑 (如 ketoconazole、ritonavir) 共用時，必須小心謹慎，因其可能增加 fluticasone propionate 之全身暴露量。

七、注意事項

Seretide 並非供急性症狀緩解之用，此種情況必須以作用快速且短效之吸入型支氣管擴張劑 (如 salbutamol) 來治療，應告知病人隨時必備急性氣喘發作之緩解藥物。若需增加短效性支氣管擴張劑，以緩解氣喘症狀，表示症狀的控制惡化，病患需請教醫師。氣喘控制突然或逐漸惡化可能會有生命危險，這種患者應接受醫師的詳細追查，也必須考慮增加皮質類固醇療法。此對於患有氣喘的病患，不可以驟然停止 Seretide 的治療，因為將有病情惡化的風險，治療必須在醫師的監督之下調降劑量。

任何吸入性類固醇均可能發生全身性作用，特別是長期高劑量的處方，這些作用的發生遠比口服類固醇來得低。可能的全身性作用包括腎上腺抑制、兒童及青少年生長遲緩、骨髓礦物質密度降低、白內障和青光眼。建議以吸入性類固醇作長期治療之兒童應定期監測其身高，因為可能造成腎上腺反應的損害。病人由口服類固醇的治療轉為吸入性 fluticasone propionate 時，應特別小心，並定期監測腎上腺皮質功能。採用吸入性 fluticasone propionate 之後，應逐步停止全身性類固醇的治療。

八、懷孕與授乳

只有當預期對母親的治療效益大於可能對胎兒或嬰兒的危險時，才可在懷孕與授乳期間投予此藥。目前還沒有在人類乳汁中之濃度的資料。

九、禁忌

Seretide 禁用於對本劑任何一種成分有過敏史之患者。

其他相關詳細資料請參閱仿單

柒、藥物諮詢 Q & A

Q1：我沖調 Augmentin 藥水時，誤超過指示量的上限，我可不可以稀釋成 2 倍，再服用 2 倍量？藥會不會壞掉？

A1：當沖泡體積稀釋為兩倍時，服用體積應增為 2 倍以達到相同的劑量。若不慎沖泡過量時，亦可以此法變通，但體積需確實 (標準 Augmentin 體積為 35 ml，倍增則為 70 ml)。藥物並不因體積稀釋而破壞，但可能會因久未冷藏或溫度高而失效。

Q2：BCG 是什麼？為什麼能預防肺結核也用在膀胱癌？

A2：　卡介苗是一種減毒的活性牛型結核菌疫苗，是 1921 年由卡氏 (Calmette) 及介氏 (Guerin) 兩位法國醫師所研製成功的疫苗，為了紀念這兩位，便將這預防結核病的疫苗稱為卡介苗 (BCG, Bacille Calmette et Guerin) 。

在各大醫院正常出生 24 小時後，體重滿 2500 公克以上之新生兒均可接種卡介苗。卡介苗為菌液經冷凍乾燥而成白色的粉末，注射前加入稀釋液後成為乳白色的懸浮液，取 0.1 ml 接種於左上臂三角肌中央皮內。經稀釋後的卡介苗超過 5 至 6 小時即不可使用，所以許多醫療單位，會將接種孩童集中在同一天，本院接種時間為每月奇數日早上 8-10 點於急診室施打。接種卡介苗後約 7 至 14 天，局部會呈現一個約 2 mm 的紅色小節結，以後逐漸長大，微有痛癢，但不會發燒，4 至 6 週會形成膿泡或潰爛，2 至 3 個月開始結痂，痂皮脫落後留下一個約 3 至 5 mm 微紅色的小疤痕，以後逐漸變成膚色。因為都是統一注射於左手上臂，因此檢查此部位有沒有疤痕存在，可做為是否接種過卡介苗的證據。國小一年級學童或一歲以上之學齡前兒童，若無卡介苗疤痕者，應先做皮膚結核菌素 (PPD, purified protein derivative) 測驗，左前臂掌側中點的硬結 (induration) 橫徑<10mm (即陰性反應) 者，應予以接種；但硬結≧18 mm (反應呈陽性) 者需照胸部Ｘ光檢查以追蹤傳染源。一次有效的接種，免疫效果約可維持 10 年。

近代科學家也發現，經結核菌感染後，往往會增強宿主對其他微生物的免疫抵抗力、強化宿主的白血球吞噬作用、抑制移植腫瘤細胞的生長、以及增加對移植器官的排斥作用，經過許多長期的試驗及追蹤結果，使用 BCG 灌注膀胱的療效也確實較其他癌症藥品好，這些發現，已證實卡介苗的確可以有效抑制人類原位性的膀胱癌 (淺層膀胱癌)。使用結核菌液治療時，當灌注膀胱後需憋尿 (菌液) 約 2 小時，且六小時內所解出之尿液應加等量漂白水靜置 15 分消毒處理。治療期間病患不應使用抗生素製劑，當然膀胱、泌尿道亦不能有傷口。整個 “建議” 療程約時 36 個月，期間治療有一週一次至六個月一次不等，萬一不幸發生了全身性 BCG 反應，除中止膀胱灌注外，另需持續接受三重抗結核藥物治療六個月。

其他 BCG 相關的詳細資料或報導，可參考以下連結：
http://nr.stic.gov.tw/ejournal/Nscm/9306/9306-05.pdf (卡介苗)
http://cdc.health.gov.tw/news/921106.doc (預防接種)
http://www.shutien.org.tw/0001_078.htm (膀胱癌)

(本期結束)