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

臺 安 藥 訊

VOL.10, NO.01 95 年 1 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) 靜脈注射免疫球蛋白與其臨床應用
肆、專題(二) 腹瀉
伍、新進藥品介紹

壹、藥品異動

更換廠牌者

	學名	舊商品名	新商品名	醫令碼	新廠商/外型
1	Isosorbid dinitrate	Esokit 0.1% 10 ml	Angidil 0.1% 10ml	IANG	健亞/ 10 ml 安瓿裝
2	Midazolam	Dormicum**Inj 5mg/1ml/AMP	Midazo**inj 15mg/3ml/amp	IMID	健亞/ 3 ml 安瓿裝
3	Propofol	Recofol** Inj 10mg/ml, 20ml	Propofol-Lipuro** 1%, 20ml	IPROL	柏朗 / 20 ml 安瓿裝

更換劑量者

	學名	原商品名	新商品名	新代碼	外 觀
1	Levofloxacin	Cravit F.C. 100mg	Cravit F.C. 500mg	OCRA5	淡紅色橢圓形錠劑，兩面有中央刻痕

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	Prevenar	IPREV	Pneumococcal vaccine polyvalent	惠氏	Active Immunity	用於 2 歲以下之肺炎鏈球菌疫苗
2	Crestor 10 mg	OCRE	Rosuvastatin	Astra Zeneca	Hyperlipidemia	取代 Zocor 20mg
3	Anlorin (安腸佳) 30 cap	OANL	Lactobacillus + Bifidobacterium	友勝	Digestants	限自費，需冷藏，不零售
4	Cataflam 25mg	OCAT2	Diclofenac	諾華	NSAID	Meitifen SR 75mg 用罄後關檔
5	Combivent UDV 2.5ml	ECOMU	Ipratropium + Salbutamol (0.5/3)	百齡佳	阻塞性呼吸道疾病	Atrovent UDV 0.5mg 用罄後關檔

醫令異動

原四合一疫苗 [IDPTH] 現改為集合醫令，等同於 [IAHIB] (B 型嗜血桿菌疫苗, Aventis) 加上 [IDPT1] (白喉破傷風無細胞性百日咳三合一疫苗)

貳、健保用藥規定新增及修訂條文

(一) 神經系統藥物

抗癲癇劑 topiramate (如 Topamax)(90/09/1、92/11/01、93/06/01、94/03 /01、94/09/01)
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 (限 Topamax)

(二) 抗癌瘤藥物 trastuzumab（如 Herceptin）之給付規定 (91/4/1、93/8/1、95/2/1)

1. 單獨使用於治療腫瘤細胞上有過度 HER2 表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1)
2. 與 paclitaxel 或 docetaxel 併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為 IHC Test3 或 FISH(+)者。(93/8/1、95/2/1)
3. 經事前審查核准後使用。

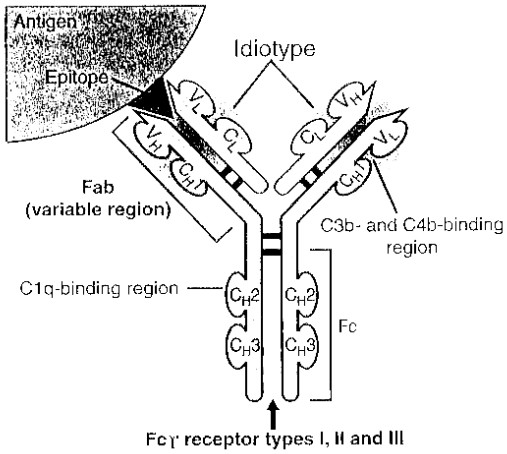
註：文字底下畫線部分為本次「全民健康保險藥品給付規定」增訂條文

參、專題（一）

靜脈注射免疫球蛋白與其臨床應用

陳俐君 藥師

人體免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 是我們稱為 ”抗體” (antibody) 的醣蛋白 (glycoprotein) 分子，其分類屬於血漿中的伽碼-球蛋白 (gamma-globulin, 丙球蛋白)。抗體由漿細胞分泌，正常人體中有 IgG (80 %)、IgA (13 %)、IgM (6 %)、IgD (<1 %) 及 IgE (<1 %) 五種形態，IgG 佔大多數，可與外來蛋白質、細菌之抗原 (antigen) 結合並進行調理作用 (opsonization)，促進巨噬細胞對入侵病原的吞噬、活化補體系統 (complement system) 以及媒介主要的體液免疫 (humoral immunity) 反應。



血漿中的 IgG 分子以單元體 (monomer) 存在，結構如上圖所示：呈現 Y 字型，兩條重鏈 (heavy chain) 與兩條輕鏈 (light chain) 以雙硫鍵 (disulfide bond) 連接組成，胺基端的 Fab (fragment, antigen-binding) 片段為抗體的可變區 (variable region)，形成二個抗原結合位置，因此每一個 IgG 分子可特異性地辨認不同抗原分子。羧基端的 Fc (fragment, crystalline) 片段是抗體的恆定區 (constant region)，也是與補體或細胞表面接受體接合以促成免疫反應的作用部位。

免疫球蛋白最早是由 Edwin J. Cohn 在低溫下以酒精自血漿中分離出來，在 1952 年 Ogden Burton 發現了先天性無伽碼球蛋白血症 (X-linked agammaglobulinemia)，並使用人體免疫球蛋白加以治療，但受限於當時的純化與製劑技術，早期的人體免疫球蛋白只能以肌肉注射投予，這種製品一般稱為 IGIM (immune globulin IM)。IGIM 臨床使用的缺點包括： (1) 注射時疼痛 (2) 無法高劑量投予 (3) 藥物吸收速率不固定 (4) 作用時間

較短。現在一般臨床上肌肉注射免疫球蛋白製品適用於原發性免疫缺陷或肝炎、麻疹、水痘等病毒感染的預防與症狀改善。

傳統 IGIM 製劑含有 IgG 聚合體 (IgG aggregates)，當靜脈投與時會使補體系統活化，引起嚴重的無防禦性過敏反應 (anaphylactic reactions)。後來，因為蛋白質純化技術的進步，加上發現一些可保持 IgG 以單元體存在的方法 (pH 值調整在 4 ~ 4.5、添加糖類或氨基乙酸做為安定劑等)，開發出專供靜脈輸注的免疫球蛋白製劑，一般統稱為 IGIV (immune globulin IV)。第一個 IGIV 產品於 1981 年經美國食品藥物管理局核准上市，用於治療一種自體免疫疾病—特異性血小板減少性紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)。

雖然 IGIV 使用至今二十餘年，其臨床上的應用範圍一直擴增，但目前美國食品藥物管理局正式核准的適應症僅有六項：

(1) Primary Immune Deficiency
(2) Idiopathic Thrombocytopenic purpura
(3) Kawasaki Disease
(4) Chronic Lymphocytic Leukemia
(5) Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection
(6) Bone Marrow Transplantation (allogenic)

其他未列入產品仿單的臨床用途至少超過 50 項，約佔美國 IGIV 使用量的五成以上。我國衛生署對於 IGIV 產品核可的適應症與美國相似 (表 1)，而目前健保給付對這類高單位靜注型免疫球蛋白的規定如下：

限符合下列適應症病患檢附病歷摘要（註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效…等）

1. **先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（須附六個月內免疫球蛋白檢查報告）**
2. **免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 病例經傳統治療無效且血小板嚴重低下(< 20,000/cumm) 合併有嚴重出血危及生命者。**
3. **免疫血小板缺乏性紫斑 (ITP) 病例合併血小板嚴重低下。(＜20,000/cumm)或合併有嚴重出血而又必須接受緊急手術治療者。**
4. **先天性免疫不全症之預防性使用，但需有醫學中心之診斷証明。**
5. **川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準，限由區域醫院 (含) 以上教學醫院實施，並填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin (IVIG) 治**

表 1. 常見 IGIV 適應症與建議劑量

適應症	使用方法
原(繼)發性體液免疫不全	每 4 週給予 100 ~ 200 mg/kg，較嚴重的情況可提高劑量至 400 ~ 600 mg/kg 或縮短給藥間隔。目標：維持血中 IgG >500 mg/dL
原發性血小板減少紫斑症	一般劑量：400 mg/kg 連續 5 天，維持劑量：每 4 週 400 mg/kg 高劑量：1000 mg/kg 給予 1 ~2 天
川崎病	一般劑量：400 mg/kg 連續 5 天 高劑量：1000 ~ 2000 mg/kg 給予 1 ~2 天
兒童 HIV 預防感染	每 4 週注射 400 mg/kg
骨髓移植	移植前 7 天及前 2 天，與移植後 90 天內的每一週，輸注 500 mg/kg

療川崎病」申請表，併當月份醫療費用申報。

6. 因感染誘發過度免疫機轉反應，而致維生重要器官衰竭，有危及生命之慮者，限由區域醫院（含）以上有加護病房乙等級以上之教學醫院實施。

目前國內使用的 IGIV 商品如表 2，各品牌當中的 IgG 總含量由 90 ~ 98 %不等，而各種亞型的 IgG 分布比例也與正常人體相似：IgG1, 60 ~ 70 %; IgG2, 20 ~ 30 %; IgG3, 0 ~ 6 %; IgG4, 0 ~ 4 %)。大部份產品含有少量 IgA，並殘留微量 CD4、CD8、HLA 分子與胞漿素 (cytokines) 等免疫媒介物質。一般認為，雖然上述成份的比例因各廠商採用的技術而異，同廠商不同批號的抗體內容也隨供血者改變，但是各種 IGIV 製劑在治療學上仍視為相等。

IGIV 產品屬於一種 ”血液製劑” (blood derivatives)，其原料血漿收集自 3000 ~ 10000 個健康供血者，因此可假設其成品的抗體多樣性足以對抗各式各樣病原體或外來抗原。但一方面也必須考慮到產品有可能遭到血液散播型病原體的污染，如何避免並移除病毒、感染性蛋白顆粒 (prions) 或其他未知的致病原是製藥業的主要考量 (表 3)。體積較大的細菌因為可於製程的最後一個步驟以過濾法除去，並不會殘留在成品當中。

1990 年中期，曾經爆發過因施打 IGIV 感染 C 型肝炎的個案。為維持病患使用 IGIV 的安全，各家廠商設計了一系列的機轉與製造流程來確保產品不受污染 (表 4)。

IGIV 的臨床使用可粗分為三類：

(一) 免疫系統缺陷的補充治療 (replacement therapy)：先天性抗體缺乏症，如：無

表 2. 各種 IGIV 商品

商品名	劑型	製造商	廠商國別
Gammar-P ® 5g	凍晶注射劑	ZLB Behring L.L.C.	USA
Venoglobulin-S® 5 %	注射液	Alpha Therapeutic Corp.	USA
Gamimune N ® 5 %, 10 %	注射液	Bayer Corporation	USA
Gamunex® 10 %	注射液	Talecris Biotherapeutics Inc.	USA
Intraglobin F® 5 % (2.5 g, 5 g)	注射液	Biotest Pharma GMBH	Germany
Human Immunoglobulin “Octagam”® 5 % (2.5 g, 5 g, 10 g)	注射液	Octapharma Pharmazeutika	Austria
Human Immunoglobulin for Intravenous Use “SNBTs” 3 g	凍晶注射劑	Scottish National Blood Transfusion Service	UK
Human Immunoglobulin for Intravenous Use “CBSF” 4.5 %	注射液	Scottish National Blood Transfusion Service	UK
Flebogamma® 5 %	注射液	Instituto Grifols	Spain
Intragam P® 6 %	注射液	CSL LTD	Australia

表 3. 可能從 IGIV 製劑傳播的病原體

病 毒	Hepatitis A, B, C, D, G Human immunodeficiency virus (HIV) Parvovirus (微小病毒) West Nile virus (西尼羅河病毒) Severe acute respiratory syndrome (SARS) Monkeypox
Prions (感染性蛋白顆粒)	Creutzfeldt-Jakob disease (庫賈氏症) Mad deer disease

表 4. IGIV 防止病原體汙染的相關製程設計

供血者篩選	問卷調查、理學檢查、捐血中心記錄查詢。
原料血檢測	包括 HIV-1、HIV-2、HCV、HBV 與梅毒抗體檢驗，病毒核酸檢測。
製造前複檢	至少等待 60 天，對供血者進行二次血液檢查，才將收集到的原料血混合製造成品，可預防病毒感染後的 ”空窗期”。
病毒去活化	乾熱滅菌法、巴斯德滅菌法 (60℃, 10 小時)。
	化學光照處理：破壞病毒遺傳物質。
	化學酵素處理：如胃蛋白酶。
	低 pH 值處理
	溶劑/清潔劑處理 (Solvent/Detergent)：破壞病毒脂質外套膜。
	Caprylate：一種中鏈飽和性植物脂肪酸，可消除多種病毒活性。
病毒去除	酒精沉澱法
	離子交換層析法
	過濾法 (奈米過濾)

伽碼球蛋白血症。

(二) 輔助療法或被動免疫 (adjunct or passive immunotherapy)：B 細胞惡性病而引起的續發性抗體缺乏，如：兒童 HIV 感染、慢性淋巴球白血病、骨髓移植等。

(三) 自體免疫引起的疾病：血液方面，如：ITP；血管方面，如：川崎氏症 (Kawasaki’s disease) 與 Wegener 氏肉芽腫病；神經肌肉系統疾病，如：急性 Guillain-Barre 氏症、重症肌無力 (Myasthenia gravis)、皮肌炎 (Dermatomyositis) 等。

IGIV 臨床用途的廣泛與作用機轉的多樣性有關，包括：

(一) 抗感染作用：注射入人體的免疫球蛋白將抗體量補充至正常值，使正常體液免疫反應可以運作。IgG 能直接中和細菌毒素、superantigens，或與致病原表面的抗原結合，阻止病毒感染細胞，並增強調理作用使巨噬細胞吞噬入侵的病原體。IGIV 也能促進細胞免疫作用、降低發炎性胞漿素的分泌。

(二) Fc 接受體阻斷作用：治療自體免疫疾病的重要機轉。如：IGIV 提供 ITP 病患大量的抗體 Fc 片段，其可佔據巨噬細胞表面的接受體，以減少被自體抗體敏感化的血小板由此途徑排除。

(三) 抗發炎機轉：IGIV 調節細胞激素與其拮抗物質的生成，減弱補體所引起的細胞損害，降低免疫複合物媒介之發炎反應，增加對類固醇的敏感度。

(四) 中和自體抗體：導致自體免疫疾病的自體抗體本身也是一種蛋白質，IGIV 中包括可以與之結合的抗體，而內皮細胞上有種稱為 FcRn 的 IgG 接受體，可避免 IgG 被分解，當 FcRn 接受體被大量 IGIV 飽和，病理性的自體抗體則加速排出體外。

靜脈投予免疫球蛋白 2g/kg 後，血中 IgG 濃度大約增加 5 倍，注射後 72 小時因重新分布於血管外的組織，濃度會降低 50 %，血液中多餘的 IgG 會漸漸被分解排除，在第 21 到 28 天時 IgG 濃度回復到治療前的數值。進入人體的 IgG 在循環系統與組織間來回穿梭，並可輕易進入腦脊髓液。

IGIV 可能影響某些活性減毒疫苗的效果：施打麻疹疫苗後 14 天內使用 IGIV，此劑麻疹疫苗被視為無效，必須於注射 IGIV 後 8 ~ 11 個月補打。水痘疫苗施打後 3 星期內也應避免使用 IGIV，或於注射 IGIV 後 5 個月再施打。每一次輸注 IGIV 發生不良反應的比率，會因不同病患及疾病而異，從 2 % ~ 25 %。最常見的有：

・發熱 (Pyrexia)　　・冷顫 (Rigors/shivering)：嘴唇、指甲發紫
・呼吸困難　　・急性/無尿性/腎小管壞死性腎衰竭
・頭痛、暈眩感　　・血中 creatinine 上升

大部份的不良反應是輕微、不需額外的醫療處置，如：關節疼痛、背痛、頭痛、肌肉痛、寒顫、全身不適、疲倦虛弱、噁心、嘔吐等，多發生於注射速率過快或初次使用時。先天性 IgA 缺乏症患者體內具有 IgA 抗體，可能會與 IGIV 注射劑中的少量 IgA 作用，引起嚴重的急性過敏反應，但這種病例十分罕見。IGIV 注射後，血液黏稠度可能暫時地增加，對於部份病患有增加發生血栓性栓塞的風險。有偏頭痛病史的病患，IGIV 也可能引起發作，可使用 propranolol 預防。此類病患亦容易發生無菌性腦膜炎，可以使用強效的止痛劑進行症狀治療，通常此不良反應 24 ~ 48 小時後會自行緩解。

另一個需要注意的不良反應是急性腎小管壞死，通常為可逆的，在用藥前有腎臟病或體液不足的高危險群病人，尤其是老人、糖尿病患者、脫水等皆屬。產品中添加的 sucrose 可能與此一不良反應的發生有關。使用 IGIV 時也要避免併用其他具腎毒性藥物。

在比較不同 IGIV 產品時，應考慮：

(1) 免疫球蛋白的濃度：從 3 %至 10 %不等，高濃度製品對於體液的負擔較小，也較節省給藥時間，但其高滲透壓容易引起腎臟或血栓方面的不良反應。且亦不可為了限制水份攝取而任意減少凍晶製劑調配用稀釋液的量，滲透壓改變可能引起不良反應。
(2) 成品滲透壓：由生理等滲壓 290 mOsm 到 1000 mOsm 不等，與產品中添加的醣類、鈉離子、白蛋白的量有關，以醣類做為安定劑的商品一般會比使用非醣類安定劑 (如氨基乙酸) 有更高的滲透壓。
(3) 鈉離子含量：從 0 至 0.9 %不等，高血壓、腎功能不全或遵守低鈉飲食的病人使用時應留意。
(4) 醣類含量：IGIV 產品加入 glucose、sorbital、sucrose 可防止 IgG 分子聚集。但據美國疾病管制局統計，使用 IGIV 而造成腎臟不良反應，90 %含有 sucrose，8 %含 glucose 或 maltose，而最近一項研究顯示，含 sucrose 的 IGIV 產品其腎臟不良反應發生率是 13 %，危險遠高於一般 IGIV 製品，且多發生於首次輸注，若使用前小心評估病患則可預防這類型副作用發生。
(5) IgA 含量：此對先天性 IgA 缺乏症病患很重要，採用 Cohn-Oncley 法進行粗分離的產品所殘留的 IgA 較 Kistler-Nitschmann 法少。
(6) pH 值：由 4.0 ~ 7.2 不等，大部份 IGIV 產品為減少注射部位不良反應，設計成生理酸鹼值，而低 pH 製劑的優點是不需添加安定劑，但卻容易引起靜脈炎，且新生兒與腎衰竭病患較不適用。

表 5. IGIV 產品特性與病患狀況的考量因素

病患本身的特性	IGIV 產品特性					
	體液負荷	糖類添加	鈉離子	滲透壓	酸鹼值	IgA 含量
心衰竭	☆		☆	☆		
腎衰竭	☆	☆	☆	☆		
先天性 IgA 缺乏症						☆
血栓性栓塞高危險群	☆		☆	☆		
(潛在)糖尿病		☆				
老年人	☆	☆	☆	☆		
新生兒或幼兒	☆		☆	☆	☆	

(7) 產品的劑型：凍晶粉末使用若因病患的突發狀況而取消注射，稀釋好的產品就只好丟棄不用，相對而言，立即可用的 IGIV 注射液就比較省時省力。
(8) 產品的包裝量：病患需要輸注的劑量每人各不相同，不同劑量的包裝在調配時可避免不必要的浪費。
(9) 產品儲存條件與效期：需冷藏的產品需要放置在冰箱並做好溫度管理，效期短的產品通常無法大量儲備。
(10) 廠商的因素：是否有良好的信譽，產品供貨是否穩定，是否有健全的售後服務，是否提供醫療人員足夠的產品資料等等。
(11) 產品價格：因 IGIV 屬於高價藥品，平均每公克價格超過一千元，是否符合健保給付標準也是醫療服務提供者的一個考量。

IGIV 於使用前應遵照產品說明書加以稀釋調配，不可與其他藥物或靜脈輸液混合，開封後應立即使用，剩餘量應丟棄。濃度 5 %產品之給藥速率由 0.01 ~ 0.02 ml/kg/min 開始，若病人耐受性良好，依廠牌差異，可漸漸提高到 0.04 ~ 0.08 ml/kg/min。若副作用出現，可降低速率或暫停輸注，之後再以病患可接受的速度繼續治療。因為 IGIV 有發生腎臟不良反應的可能性，當臨床上必須併用具腎毒性藥物時，最好降低給藥速率，並密切監測病患腎功能與尿液輸出量。

靜脈投予之人類免疫球蛋白可能干擾病患對部份活性減毒疫苗 (如：麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘疫苗)的反應，但對已完成基礎接種後追加的口服沙賓疫苗與黃熱病疫苗則無影響。一般建議注射完麻疹疫苗 14 天內、或接種過水痘疫苗 3 星期內，如果有使用 IGIV 時，疫苗可能需要重新施打；或上述活性疫苗的接種應與上一次注射 IGIV 間隔 5 ~ 11 個月之久。

IGIV 是由人類血漿再製的產品，使用前應詳細評估其效益與風險，並考量是否另有其他選擇。現今因為多數欠缺足夠文獻資料以證明其效益，還有保險給付費用的問題，加上萬一發生不良反應時無法得到應有藥害救濟的賠償，臨床上若欲使用 IGIV 治療尚未經核准的疾病範圍，應需要更嚴謹的考量。

參考資料：

1. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. Am J Health-Syst Pharm. 2005; 62(Suppl 3)：S5-11.
2. Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IGIV therapy. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62(Suppl 3)：S12-18.
3. Kazatchkine MD, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammation diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2001; 345：747-55.
4. Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE et al. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for off-label use of polyvalent intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA. 1995; 273：1865-70.
5. IGIV therapy： the process, the product, the patient, and the pocketbook. http：//www.cmecorner.com/macmcm/accp/accp2003_02.htm.
6. 甘鳳嬌, 葉明功, 回德仁, 靜脈注射免疫球蛋白的臨床應用, 醫院藥學, 1997; 14： 155-61.
7. 曾美容, 免疫球蛋白, 藥學雜誌, 民國 88 年, 第 15 卷, 第 3 期：109-113.
8. Gamimune® N 5 % Solvent/Detergent Treated 藥品仿單 (1999 年 6 月版本)
9. 行政院衛生署西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁 http：//203.65.100.151/DO8180.asp
10. Immune Globulin Intravenous (Human/Systemic). Micromedex 資料庫

肆、專題（二）

腹 瀉 diarrhea

黃美秀 藥師

腹瀉是一種常見的腸道問題，如果症狀輕者會自然痊癒；重者如急性腹瀉在嬰幼兒便容易造成脫水。如果解便次數比平常頻繁，時而硬度減少、或超出總排出量，就要懷疑是腹瀉，一般而言，一天有三次以上的排便量且大於 200g 即可稱之為腹瀉。

腹瀉依型態可分為：

a. 滲透壓性腹瀉：當鹽類或醣類濃度太高，而小腸內溶質過多無法吸收時，會使腸腔內的滲透壓高於血漿，造成水分移進腔內而引起腹瀉。只要禁食自然會痊癒。
b. 分泌性腹瀉：在體內因細菌刺激腸道，造成主動分泌過量水分而腹瀉，要服用藥物才能停止。
c. 滲出性腹瀉：腸黏膜組織發炎而產生滲出物，造成腸壁離子吸收不良所導致的腹瀉，常伴有腹痛、發燒、血便等。糞便檢查時會發現 WBC 及 RBC。
d. 腸蠕動失調性腹瀉：腸道活動力突然改變，便可能有便秘或腹瀉交替出現。容易緊張的人就常會因此而拉肚子。

依腹瀉症狀可分成

a. 急性腹瀉：通常由微生物所引起，或是由毒素、食物、藥物所引發，有時中耳炎、泌尿道感染等都可能會產生腹瀉。症狀經常會有噁心、嘔吐、頭痛、腹痛、發燒等。
b. 慢性腹瀉：很多原因如發炎性腸症、寄生蟲感染、食物過敏等。腸炎癒後腹瀉症候群會因腸黏膜受損嚴重，尤其位於小腸微絨毛上面腸黏膜被破壞則會產生乳糖不耐症，只要喝到乳糖配方便消化不良。

腹瀉並非疾病，而是一種保護症狀，並不需刻意止瀉，但多少會對胃腸道引起暫時性的不適。腹瀉如要找到真正的病因較難。多由醫師依經驗療法先做處理，大部份都能對症下藥，原則上先補充電解質和水份即可。

藥物或心理因素所引起的腹瀉：

a. antibiotics---ampicillin
b. antacids---鎂鹽
c. antihypertensives---propranolol
d. anticoagulants---coumadin
e. antimetabolites---colchicine 達最大量時也會
f. cardiovascular---quinidine、digoxin
g. cholinergics---bethanecol 因腸胃蠕動過度
h. lactulose、potassium salt---滲透壓腹瀉
i. prostaglandins---misoprostol(cytotec)
j. methotrexate(MTX)、pharmorubicin 等化療藥
k. 乳糖不耐症
l. 因工作或壓力所引起腸胃過度緊張蠕動變快，往往會自行痊癒不需特別求醫

病源學、症狀及藥物治療：

(一) 細菌類：salmomella，shigella，E.coli，campylobacter jajuni，clostridium difficile，staphylococcus aureus

a. salmonella sp (沙門氏桿菌)

症狀：吃冷凍的食品或是在食物烹煮時處理不當，造成自體免疫力下降而產生不適的症狀，如噁心、嘔吐、腹絞痛、發燒、顫抖、腹瀉。

藥物治療：補充電解質和水份會慢慢好。

b. shigella sp (志賀氏桿菌)

症狀：食用被細菌污染過的飲食或免疫力下降。會於 24-48 小時產生症狀，如噁心、嘔吐、發燒、水瀉（糞便呈淺綠色且黏液內有血絲），而且病患可感覺腸蠕動聲大，腹部脹硬。糞便檢查含有 WBC。

藥物治療：補充電解質和水份，可給予 ampicillin（因腸道吸收不佳，所以可滯留在腸中殺菌）、Ciprofloxacin (ciproxin)或 norfloxacin 進行治療。

c. Escherichia coli (大腸桿菌)

症狀：食用已經被污染的飲食或是去較落後的國家，在 8-72 小時發生，會有急性腹瀉或水瀉（小腸發炎）、發燒、下腹疼痛（大腸發炎）。是幼兒腹瀉疾病中一個相當重要的病源菌。旅行者大部份也因感染大腸桿菌而腹瀉。

藥物治療：如果是輕微則補充電解質和水份；嚴重時用 baktar、fluoroquinolone 治療。

d. Campylobacter jejuni (彎曲桿菌)

症狀：喝到污染的水（經口-糞途徑感染）或免疫力下降。會噁心、嘔吐、頭痛、發燒、腹痛、糞便有血絲、嚴重的水瀉不適可長達 5-8 天。

藥物治療：補充電解質和水份，嚴重時用抗生素如 erythromycin、fluoroquinolones。

e.clostridium difficile (困難梭狀芽胞桿菌)

症狀：因濫用抗生素 (如 ampicillin、clindamycin) 而造成偽膜性結腸炎、發燒、嘔吐、水瀉帶血絲、腹部痙攣、腹部脹硬。

藥物治療：補充水份或服用抗生素 metronidazole、注射 vancomycin 針劑。

f. staphyloccus aureus (金黃色葡萄球菌)

症狀：吃不適當煮食和食物儲藏不好所引起的噁心、嘔吐、腹瀉。

藥物治療：補充電解質和水份，不需使用抗生素進行治療。

(二) 原生動物類：giardia lamblia，entamoeba histolytica

a. giardia lamblia (黎形鞭毛虫)

症狀：通常好發於 5 歲以下、旅行者及安養院的病人，其特徵經常是糞便水水的且帶有惡臭，外觀淡黃多油。腹部絞痛、脹氣、上腹部疼痛但不會發燒。

藥物治療：抗生素 metronidazole、quinacrine 或 fuzazolidone。

b. entamoeba histolytica (痢疾阿米巴)

症狀：和黎形鞭毛蟲不同，它會有血便也會出現嚴重的絞痛、裡急後重及脹氣。

藥物治療：可用 metronidazole 治療。

(三) 病毒：rotavirus，norwalk

a. rotavirus(輪狀病毒)

症狀：經口-糞途徑感染，嬰兒特別容易感染，會發燒、噁心、嘔吐、急性水瀉。

藥物治療：補充水份及電解質，使用乳酸桿菌屬藥品。

b. Norwalk virus (諾瓦客病毒)

症狀：流行性腸胃炎重要的致病原，經常藉由飲水、食物傳染，潛伏期 16-48 小時。

藥物治療：補充水分及電解質，也可使用 bismuth subcarbonate. Loperamide (減少腸蠕動及減少分泌)進行治療。

常用的腹瀉症狀治療藥物：

1. Rrehydration：補充体液電解質，pedialyte 溶液處方內含鹽類、dextrose 等成分。
2. Bulk-forming agent (是瀉劑也可當止瀉劑)：以高劑量配少量水服用。
3. 吸附劑：kaolin/pectin(較為安全的止瀉劑)
4. 減緩腸蠕動的藥物：diphenoxylate/atropine、Codeine (有抗運動性作用來止瀉)、

Loperamide(較安全，但如果因感染而造成的腹瀉則不行)。
5. 抗感染劑：抗生素。
6. 旅行者腹瀉：注意飲食及環境衛生服用 bismuth subcarbonate 或抗感染劑(如 doxycycline、baktar)。
7. Lactobacillus：可用於輕度腹瀉。
8. Smecta (dioctahedral smectite)：具有高粘性保護胃腸粘膜作用。
9. Questran (cholestyramine)：糖尿病迷走神經性病變引起之腹瀉。
10. KBT：含 kaolin、bismuth subcarbonate 和 tannalbin（為鞣酸蛋白，使腸內形成鞣酸鹼，產生收斂作用）。

結論：
1. 不論怎樣那一種病原菌，應先多補充水分和電解質。
2. 預防勝於治療，飲食清淡簡單，避免吃生冷食物。
3. 民眾常會有錯誤的觀念，總認為拉肚子最後一定會虛脫，便自己買成藥吃，其實只要好好休息、補充體液應該會有所改善。
4. 暫時停用固體和油膩的食物直至腹瀉改善。
5. 如有發燒、畏寒和腹瀉不止就得馬上看醫生。
6. 狀芽胞桿菌和大腸桿菌引起的腹瀉可考慮使用抗生素。

伍、新進藥品介紹

Crestor (冠脂妥膜衣錠)

一、外觀及成分含量

外觀為粉紅色圓形膜衣錠，每錠含有相當於 10 公絲的 rosuvastatin calcium。

二、藥理作用

Rosuvastatin 是 HMG-CoA 還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶是使 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 轉變為 mevalonate 的速率決定酵素，而 mevalonate 乃是膽固醇的前驅物。Rosuvastatin 的主要作用部位在肝臟，它是降低膽固醇的目標器官。Rosuvastatin 可增加肝細胞表面的 LDL 受器數目，促進 LDL 的擷取及分解代謝，並且抑制 VLDL 在肝臟的合成，進而減少 VLDL 和 LDL 粒子的總數。

Crestor 可以降低已升高的 LDL-膽固醇、總膽固醇、三酸甘油酯，並且增加 HDL-膽固醇。它也會降低脂蛋白元 B（ApoB）、非 HDL-膽固醇、VLDL-膽固醇、VLDL-三酸甘油酯，並且增加脂蛋白元 A-I（ApoA-I）。Crestor 也會降低 LDL-膽固醇/HDL-膽固醇，總膽固醇/HDL-膽固醇，非 HDL-膽固醇/HDL-膽固醇以及脂蛋白元 B（ApoB）/脂蛋白元 A-I 的比值。

三、藥動學性質

1. 吸收：口服給藥後約 5 小時可達最高血漿濃度，絕對生體可用率約 20%。
2. 分佈：Rosuvastatin 被肝臟大量攝入，而肝臟是膽固醇合成及 LDL-膽固醇清除的主要部位。Rosuvastatin 的分佈體積約 134 公升，大概 90%的 rosuvastatin 會與血漿蛋白質結合，主要是與白蛋白結合。
3. 代謝：Rosuvastatin 的代謝有限（約 10%）。使用人類肝細胞的體外代謝研究顯示，rosuvastatin 是細胞色素 P450 代謝微不足道的受質，涉及的同功酶以 CYP2C9 及 CYP2C19 為主，2C19、3A4、2D6 的影響比較小。主要代謝產物為 N-desmethyl 和內酯（lactone）代謝物。N-desmethyl 代謝物的活性比 rosuvastatin 少 50%，一般認為內酯代謝物沒有臨床活性。循環內的

HMG-CoA 還原酶抑制活性約有 90%以上是來自 rosuvastatin。

4. 排泄：大約 90% 的 rosuvastatin 劑量以原型由糞便排出（由被吸收及未被吸收的活性物質組成），其餘則由尿液排出。大約 5%以原型由尿液排出。Rosuvastatin 的平均血漿排除半衰期約為 19 小時，在較高的劑量下，排除半衰期並不會延長。幾何平均血漿廓清率約 50 公升/小時（變異係數 21.7%）。和其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑一樣，rosuvastatin 的肝臟攝取與細胞膜轉運蛋白 OATP-C 有關。這種轉運蛋白對 rosuvastatin 肝臟排除很重要。

四、適應症

高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症

五、不良反應及副作用

副作用的發生頻率依照下列次序排列：常見（>1/100 且<1/10），少見（>1/1,000 且<1/100），罕見（>1/10,000 且<1/1000）

免疫系統障礙 罕見：過敏反應，包括血管性水腫

神經系統障礙 常見：頭痛、頭暈

胃腸障礙 常見：便秘、噁心、腹痛

皮膚及皮下組織障礙 少見：搔癢、皮疹、蕁麻疹

肌肉骨骼結締組織與骨障礙 常見：肌痛　罕見：肌病及橫紋肌溶解

一般障礙 常見：衰弱無力

和其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑一樣，接受 Crestor 治療的患者曾有骨骼肌受影響（例如無併發症的肌痛及肌病）的報告。在接受 Crestor 治療的病患曾有極少數發生橫紋肌溶解的案例報告，偶爾伴有腎功能不全。在接受較高劑量 Crestor 治療的患者中觀察到蛋白尿，這種情況是用纖維素試紙試驗測出的，大部分起源於腎小管，而且大部分案例是暫時或間歇性的。蛋白尿尚未被證實是急性或進行性腎病的指標。

六、交互作用

Cyclosporin：Crestor 與 cyclosporine 併用期間，rosuvastatin 的 AUC 值平均比在健康志願者中觀察到的高出 7 倍，同時給藥不會影響 cyclosporin 的血漿濃度。

維生素 K 拮抗劑：和其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑一樣，對於同時接受維生素 K 拮抗劑（如 warfarin）治療的患者，Crestor 治療開始或劑量增加可能造成國際標準凝血時間比（INR）增加。Crestor 治療停止或劑量降低可能造成 INR 降低。在這種情況下，需要適當的監測 INR。

Gemfibrozil：和其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑一樣，Crestor 若與 gemfibrozil 一起使用，rosuvastatin 的 Cmax 和 AUC 會增加 2 倍。

制酸劑：Crestor 若與含氫氧化鎂及氫氧化鋁的口服制酸劑懸液同時服用，rosuvastatin 的血漿濃度大約會降低 50%。制酸劑若於服用 Crestor 後 2 小時再給藥，這種影響會減輕。這種交互作用的臨床關聯尚未經研究。

Erythromycin：Crestor 若與 erythromycin 同時服用，會使 rosuvastatin 的 AUC 降低 20%，Cmax 降低 30%。這種交互作用可能是因為 erythromycin 增加腸道蠕動性所致。

口服避孕藥/荷爾蒙補充療法（HRT）：Crestor 若與口服避孕藥同時服用，ethinyl oestradiol 及 norgestrel 的 AUC 大約各增加 26%及 34%。選擇口服避孕藥的劑量時，必須考慮血漿濃度增加的情況。目前還沒有 Crestor 與 HRT 同時服用的藥動學資料，因此不能排除類似的效果；然而這種組合已在臨床試驗中廣泛使用於婦女，耐受性也很好。

其他藥品：根據特定交互作用研究得到的資料，推測它不會與 digoxin 或 fenofibrate

產生臨床相關交互作用。Gemfibrozil、其他 fibrates 及 niacin（nicotinic acid）的降血脂劑量（≧1 g/天）若與某些 HMG-CoA 還原酶抑制劑併用，會增加發生肌病的危險性，也許因為它們單獨使用時就會引起肌病。

細胞色素 P450 酵素：體外及活體內研究結果顯示，rosuvastatin 既不是細胞色素 P450 同功酶的抑制劑，也不是它的誘發劑。在 rosuvastatin 和 fluconazole（一種 CYP2C9 及 CYP3A4 抑制劑）或 ketoconazole（一種 CYP2A6 及 CYP3A4 抑制劑）之間沒有觀察到臨床相關的交互作用。Itraconazole（一種 CYP3A4 抑制劑）若與 rosuvastatin 同時服用，rosuvastatin 的 AUC 會增加 28%，這種少量增加並沒有臨床意義。

七、注意事項

治療期間應要求患者，若出現不明原因的肌肉疼痛、肌肉無力或痙攣，尤其是伴有全身不適或發燒現象，必須立即通報醫師。應測量這些患者的 CK 濃度，如果 CK 濃度顯著升高（> 5x ULN），或者肌肉症狀很嚴重以致天天不舒服（即使 CK 濃度≦5x ULN），就要停止治療。本藥過量沒有特定的治療方法，必須依照患者的症狀加以治療，必要時可使用支持性療法。應該監測肝功能及 CK 濃度。血液透析不太可能有益處。

八、禁忌

Rosuvastatin 禁用於：

1. 對 rosuvastatin 或本品任何賦形劑過敏之患者
2. 有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酵素持續上升超過正常上限值（ULN）3 倍以上之患者
3. 嚴重腎功能不全患者（肌酸酐廓清率 < 30 mL/min）
4. 肌病患者
5. 同時使用 cyclosporin 的患者
6. 孕婦、授乳婦、或有生育能力而未確實避孕的婦女。Crestor 禁用於孕婦與授乳婦女，有生育能力的婦女必須採用適當的避孕方法。由於膽固醇與膽固醇生合成的其他產物對胎兒的發育很重要，因此在懷孕期間抑制 HMG-CoA 還原酶的潛在危險性比治療效益更重要。動物研究提供有限的證據證明生殖毒性。患者若在用藥期間懷孕，必須立即停止治療。Rosuvastatin 會分泌至大鼠乳汁中，是否會分泌至人類乳汁中尚無資料。

九、劑量與用法

本藥須由醫師處方使用。

開始治療前，患者必須接受標準的降膽固醇飲食控制，治療期間仍須控制飲食。本藥的建議起始劑量是 10 mg 口服，每日一次，大部分患者以此劑量即可得到控制。需要時，可於 4 週後將劑量調高至 20 mg。Crestor 使用於兒童的安全性和療效尚未確立，因此目前不建議兒童使用。老人無須調整劑量。Crestor 的服藥時間早晚不拘，隨餐或空腹均可。

開始治療後一週內便可以得到治療效果，二週內可達 90%的最大療效反應。最大療效反應通常可以在 4 週內達到，此後一直保持。

本期結束