

建佑 藥訊

主編：建佑醫院藥劑科
地址：高雄市林園區東
林西路 360 號
<http://www.chien-yu.com.tw>

CHIEN-YU HOSPITAL 追求卓越·永續經營

關懷·希望·創新·賦權·專業 Care·Hope·Innovation·Empower·Profession

本·期·內·容

1. clarithromycin 用於有心臟疾病之病人可能會增加心臟疾病或死亡的風險.....1
2. 糖尿病多發性神經病變.....2
3. 藥品異動-本院最新藥品異動資訊.....4
4. 新藥介紹-Sinemet.....6

用藥安全簡訊

~全國藥物不良反應中心公告~

clarithromycin 用於有心臟疾病之病人可能會增加心臟疾病或死亡的風險

Clarithromycin 藉由與感受性細菌的 50S 核糖體次單位結合，及抑制蛋白質的合成來發揮其對抗細菌的作用。可治療上、下呼吸道有感受性細菌所引起之感染症。可與 omeprazole 併用治療與幽門螺旋桿菌 (H. PYLORI) 有關之十二指腸潰瘍。

一項大型前瞻性隨機分派臨床試驗 (CLARICOR) 結果顯示，曾使用含 clarithromycin 成分藥品兩週療程之冠狀動脈心臟病病人，經追蹤一年或更長時間後發現，相較於使用安慰劑者，死亡率較高。目前尚無法確知其機轉為何。因試驗僅涵蓋冠狀動脈心臟病病人，且目前並無前瞻性隨機分派試驗針對非心臟疾病病人使用含 clarithromycin 成分藥品之長期安全性進行評估，故無法確知其結論是否適用於非心臟疾病病人。美國 FDA 已更新仿單包括上述安全資訊。

食品藥物管理署說明

國內核准含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單已於「警語及注意事項」刊載『clarithromycin 可能有造成 QT 延長的風險，因此，用於病患患有冠狀動脈疾病、嚴重心臟功能不全、低鎂血症、心搏徐緩 (< 50 次)，或併用其他可能造成 QT 延長相關的藥物時，須謹慎使用。Clarithromycin 不應使用於患者有先天性或記錄曾有 QT 間隔延長或心室性心律不整的病史。』，惟未完全涵蓋上述安全資訊內容。針對是否更新含 clarithromycin 成分藥品之中文仿單以包含上述安全資訊，食品藥物管理署現正評估中。

糖尿病多發性神經病變

林美吟 藥師

約50%糖尿病患可能出現周邊神經病變，為糖尿病患者最常見的長期併發症。糖尿病神經病變有很多不同的臨床表現，可能影響感覺神經與/或運動神經，也可能影響自主神經；可能影響單一神經，也可能影響一群神經；可能局部出現，也可能大範圍出現；影響的位置可能為近端或遠端肢體；大多數為慢性病程，但有少數為急性發作；可能有很嚴重的疼痛症狀，也可能完全沒有症狀；做體檢時有的有明顯的神經學異常，有的則可能完全正常。遠端對稱性多發性神經病變(distal symmetric polyneuropathy)為最常見的糖尿病神經病變。

糖尿病多發性神經病變最困擾的症狀為疼痛，且為患者求診的重要原因。疼痛主要發生於下肢或腳部，可能為持續性或陣發性，症狀在夜間更嚴重，在走動時改善，通常是位於深部的酸痛，但也可能有刺痛或燒灼、電擊般的疼痛；疼痛通常持續存在，極少會自行恢復。除自發性疼痛外，也可出現刺激引起的異常疼痛(allodynia，對平時不會造成疼痛的刺激，例如輕微碰觸，感覺到疼痛)或痛覺過敏(hyperalgesia，對於正常情況下只有輕微疼痛的刺激，例如針刺，感到劇烈疼痛)。

改善血糖控制可減少神經病變的發生、減緩神經病變的惡化，可能無法恢復已發生的神經傷害。若有高血壓或血脂異常亦要矯正。糖尿病患有16-26%會出現慢性神經病變性疼痛，此種疼痛可影響日常活動、工作、睡眠，使生活品質變差，約1/3會出現焦慮、憂鬱症狀。糖尿病多神經病變合併疼痛時，一般止痛藥(acetaminophen,NSAID)效果不好，三環抗憂鬱藥物、抗癲癇藥物、duloxetine、局部使用capsaicin可改善疼痛，但要注意這些藥物可能有副作用(表1)。

三環抗憂鬱藥物(tricyclic antidepressants, TCA)經由作用於中樞神經而產生止痛效果，使用TCA者為達一例有50%以上改善所需治療的病例數(number needed to treat, NNT)為2.1。三環抗憂鬱藥物價格便宜、效果還不錯，可做為治療神經病變性疼痛的優先選擇，但這類藥物有抗膽鹼激素性的副作用(口乾、便秘、暈眩、視力模糊、尿液貯留、心律不整)，另也會造成嗜睡、疲倦等中樞性的副作用，有相當多患者因而無法忍受。嚴重心臟血管疾病、直立性低血壓、尿液貯留、青光眼患者不可使用三環抗憂鬱藥物。

較晚上市的選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors,SSRI)類之抗憂鬱藥物，治療神經病變疼痛的效果比三環類藥物差(NNT 6.7)。Duloxetine為較晚上市的抗憂鬱藥物，經由抑制血清素與正腎上腺素(norepinephrine)的再吸收而產生作用，使用後預期約一半患者可改善50%以上，NNT約4.9-5.3，效果比SSRI好，但比三環抗憂鬱藥物差。常見副作用為嗜睡、便秘，與其他用於治療疼痛性神經病變的三環抗憂鬱藥物或抗癲癇藥物比起來，duloxetine的特殊優點為體重不增加。

Venlafaxine為另一抑制血清素與正腎上腺素的再吸收的抗憂鬱藥，用於治療神經病變的疼痛NNT約 5-6.9，主要副作用為噁心、嗜睡。

抗癲癇藥物作用於周邊GABA(γ -amniobutyric acid)接受器以阻斷疼痛的感受，主要副作用為嗜睡、眩暈。Carbamazepine效果與三環抗憂鬱藥差不多，但副作用較多，使其應用受到限制。Pregabalin為較晚上市，且經美國食品藥物管理局核准用於神經病變的藥物，預期使用後

約一半患者可改善50%以上,效果與最常用於治療神經病變疼痛的抗癲癇藥gabapentin差不多。局部使用capsaicin將感覺神經之神經傳導物質(P物質)排空,阻斷痛覺往上传送而達止痛效果。若其他藥物都無法解除疼痛,可考慮使用鴉片類藥物,藥效較弱的有tramadol (NNT 3.9),較強的有oxycodone (NNT 2.5),但要注意鴉片類藥物的副作用。

糖尿病多發性神經病變合併疼痛時,建議先使用三環類藥物(例如amitriptyline),若反應不好或無法忍受副作用時,再用抗癲癇藥物(例如gabapentin);若仍反應不好,最後選擇鴉片類藥物(例如tramadol)。為避免副作用,應由低劑量開始,之後再視狀況而逐漸增加劑量。要完全解除神經病變的疼痛並不容易,且用藥4-6週後才看的到效果,通常預期治療的效果為減少50%的疼痛,這樣子雖然無法達到完全不痛,但已能使相當數目的患者能回復工作能力與社交活動,改善情緒與生活品質。必要時可合併使用不同類別的藥物(例如抗憂鬱藥物+抗癲癇藥物或抗癲癇藥物+鴉片類藥物),可增強止痛效果,減少個別藥物的劑量,減少副作用,至於何種藥物組合較好仍不清楚。

在糖尿病多發性神經病變患者,解決疼痛為重要的處置目標,但上述藥物都只能做症狀治療,對於神經病變的病程並無改善。若能針對神經病變的可能致病機轉來做治療,效果應會更好,此為近年研發的重要方向,但目前只有抗氧化劑 α -lipoic acid與醛糖還原酶抑制劑epalrestat經研究證實其效用與安全性,其他的藥物有的仍在進行研究中,有的則因副作用太大或因效果不好而未能實際應用於臨床上。神經病變所引起的疼痛也可使用非藥物治療,例如經皮神經電流刺激(transcutaneous electrical nervestimulation)、高頻肌肉刺激、調頻電磁神經刺激、針灸、心理支持,但這些治療的效果較不確定。

表1 治療疼痛性糖尿病神經病變的藥物^(5,6)

類別	藥物	常用劑量	NNT*	副作用
三環類抗憂鬱藥物	Amitriptyline	睡前10-75 mg	2.1	直立性低血壓、鎮靜、精神混亂、尿液貯留、口乾、便秘、體重增加、心臟傳導阻斷。副作用發生率較高
	Nortriptyline	睡前25-75 mg	?	
	Imipramine	睡前25-75 mg	2.1	
抗癲癇藥物	Gabapentin	300-1200 mg tid	3.9	鎮靜、眩暈、運動失調、水腫、體重增加、複視
	Carbamazepine	200-400 mg tid	2.3	
	Pregabalin [#]	100 mg tid	4.2	
血清素與正腎上腺素再吸收抑制物	Duloxetine [#]	每日60-120 mg	4.9-5.3	鎮靜、運動失調、口乾、便秘、無食慾、出汗過多
鴉片類	Tramadol	每日50-100 mg	3.9	呼吸抑制、鎮靜、運動失調、便秘、痙攣、噁心、直立性低血壓
Substance P抑制物	Capsaicin乳霜	0.025-0.075%外用tid-qid	6.7	局部刺激

* Number needed to treat(NNT)為達一例有50%以上改善所需治療的病例數,此數值愈低代表效果愈好

美國食品藥物管理局核准用於治療疼痛性糖尿病神經病變的藥物

藥品異動訊息

新進藥品

OHARV(健保) OHARV1(自費)	Harvoni (400+90mg)tab	HARVON (I 併用或未併用 ribavirin) 適用於治療患有慢性 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 基因型 1、4、5 或 6 感染症的患者。
OSOV(健保)/ OSOV1(自費)	Sovaldi 400mg film-coated	SOVALDI 與其他藥物併用可以治療患有慢性 C 型肝炎病毒 (HCV) 感染症的成人患者。
OROB(健保) OROB1(自費)	Robotrol 200mg/cap/42tab/Box	1.曾經使用 Interferon Alfa 單一療法治療後又復發的慢性 C 型肝炎 2.首次接受治療的慢性 C 型肝炎 3.合併感染臨床穩定 HIV 的慢性 C 型肝炎。
OOCA	OCAS Harnalidge 0.4mg/tab	前列腺肥大症所引起的排尿障礙。
OXIG	XigduoXR(10+1000)/tab	第二型糖尿病
OMETT	Methyltestosterone 10mg/tab	男性性機能衰退，男性更年期所致之各症。
OURO	Uroprin 100mg	用於下泌尿道感染所引起之疼痛、灼熱、刺激、尿急或尿頻等症狀的治療。 膀胱尿道炎、膀胱鏡檢查、尿道結石、尿道插入治療等疼痛之治療。
ITES	Testosterone 200mg/ml/amp	先天性睪丸發育不完全，更年期障礙，前列腺肥大症，性腺機能減退，經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症 (hypogonadism) 的替代治療。
OSID	Sidalat soft capsules10mg/cap	狹心症、高血壓。
OBUP	Buprotrin SR150mg	治療憂鬱症、及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助。
EMUP	Mupirocin(Dermasafe) oint 20gm/tub	金黃色葡萄球菌、葡萄球菌、鏈球菌所引起之皮膚感染症。
OPRO	Promone 100mg/cap	口服婦科：黃體素不足造成失調，主要為：經前症候群，因異常排卵或停止排卵引起的經期不規則。良性乳腺病，停經前期症狀。更年期治療（雌激素療法的輔助藥品）。黃體期障礙造成不孕。陰道途徑：因黃體期障礙引起初級或次級不孕。
ELAD	Ladiol(Oestrogel)gel 30g/Tub	因停經引起之血管異常、因卵巢分泌障礙所致之萎

		縮、女性生殖功能不足、婦女卵巢切除患者、原發性卵巢功能障礙
OSIN	Sinemet (25/100)mg/tab	帕金森氏症及綜合病徵(肌肉強直及運動遲緩震顫、流涎、吞嚥困難及姿勢不穩)
ORAK	Rakinson 1mg/tab	治療原發性巴金森氏症(PD)病患的單一治療藥劑(不合併使用 Levodopa)，或做為輔助治療藥劑與 Levodopa 同時投予。若屬合併治療，可由每日 0.5mg 作為治療劑量。

藥品更換：

1. 原生達 Cetazine(Fortum)1.0gm 舊品用完更換為中化 Tatumcef(Fortum) 2gm/Vail **新代碼 ITAT**
2. 原永信(Panadol)Fucole Paran 500mg/tab 暫更換為溫士頓(Panadol)Acetaminophen 500mg/tab **代碼更換 OACET**
3. Verpamil(Isoptin)5mg/2cc/AMP 舊品用完更換為 Verpamil(U-Sodin)**代碼維持 IVER**
4. 原台裕(Levophed)Norepinephrine 1mg/ml/4ml/amp 舊品用完更換為中化 Norepinephrine **代碼維持 INOR**
5. 原應元(Vena)Diphenhydramine30mg/amp 更換為台裕 Diphenhydramine(Vena) 30mg/amp **代碼維持 IDIPH**
6. 原優生 Roumin(Novamine)5mg 更換為強生 Prochlorperazine5mg **新代碼 OPROCH**
7. 原福元 Thiagen(AL-F) 50mg/tab 更換井田 Sernvita(AF) (50+5)mg/tab **代碼 OSERN**

新藥介紹

Sinemet 心寧美

黃玉鳳藥師

【前言】

帕金森氏症(Parkinson's disease, 簡稱 PD) 是一種慢性中樞神經系統退化疾病，主要影響運動神經系統。它的症狀通常隨時間緩慢出現，早期最明顯的症狀為顫抖、肢體僵硬、運動功能減退和步態異常，也可能有認知和行為問題

【藥理作用】

SINEMET 係結合 carbidopa, MSD (為一種芳香胺基酸去羧基酵素抑制劑 aromatic amino acid decarboxylase inhibitor)及 levodopa, MSD (為 dopamine 的代謝前驅物質)的複方製劑，用來治療帕金森氏症 (Parkinson's disease) 及其徵候群 (syndrome)。Levodopa 可藉去羧基作用在腦中轉變為 dopamine，以解除帕金森氏症的症狀。

【成分劑量】

Carbidopa 25mg 及 levodopa 100mg。

【適應症】

帕金森氏症及綜合病徵(肌肉強直及運動遲緩、震顫、流涎、吞嚥困難、及姿勢不穩)。

【用法與用量】

1. 常用的起始劑量

SINEMET 25/100 最理想的起始劑量為每次一錠，每天三次。此劑量可提供每日 75 mg 的 carbidopa。劑量可視情況每日增加一粒或每隔一日增加一粒；直到達到相當於每日 8 粒 SINEMET 25/100 錠劑的劑量。服用本品後在一日內(有時在服用一個劑量後)即可觀察到效果，通常七日內就可達到完全的有效劑量。

2. 維持劑量

以本品治療時須依病人的個別狀況及其需要的治療效果調整劑量。每日至少需要 70-100 mg carbidopa 才能理想地抑制腦外組織的 levodopa 的去羧基作用。當需要更多的 levodopa 時，可用 SINEMET 25/250 取代 25/100。需要的話可每日或每隔一日增加一顆 SINEMET 25/250 直到最大的劑量每日八錠為止。但每日 carbidopa 的總劑量不得超過 200 mg。

3. 最高建議劑量

一天最多只可服用八錠 SINEMET 25/250 (即 200 mg 的 carbidopa 和 2g 的 levodopa)。此劑量對一位 70 公斤的病人來說，相當於依每公斤服用 3 mg 的 carbidopa 和 30 mg 的 levodopa。

【交互作用】

降血壓藥物

對於正服用降血壓藥物的病患，給予 SINEMET 治療時可能會產生症狀性的直立性低血壓。所以開始服用 SINEMET 時，須調整降血壓藥物的劑量。

抗抑鬱劑

對於正在服用 MAO 抑制劑的病人，請參閱“禁忌”一欄。罕有因併服三環抗抑鬱劑與 SINEMET 而導致的副作用，包括高血壓及運動困難。

鐵製劑(iron)

當併服硫酸亞鐵或葡萄糖亞鐵時，研究證明 carbidopa 及/或 levodopa 的生體可用率會下降

【不良反應】

最常見的副作用為運動不良，包括舞蹈病狀(choreiform)，肌肉緊張不足(dystonic)，及其他不隨意運動及噁心。

【懷孕等級】

雖然 SINEMET 用於人類孕婦之作用未知，然

levodopa 及 carbidopa-levodopa 的複方製劑均會引起兔子內臟及骨骼的畸形。

【禁忌】

1. 不可與無選擇性之 MAO 抑制劑 (nonselective monoamine oxidase inhibitors) 併用。
2. 禁用於對本品任何成份過敏及患有狹角性青光眼的病人
3. 禁用於疑似未經診斷的皮膚病變或是患有黑色素瘤病史的病人身上。

【注意事項】

1. 不建議使用 SINEMET 來治療藥物引發的椎體外反應。
2. 精神作用劑與 SINEMET 併用時須小心使用。
3. 本藥品配方變更後因缺乏本產品剝半或磨粉後產品吸收與安定性資料，故無法建議剝半或磨粉使用。

參考資料：仿單