

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 91 年 03 月

楊瑛碧藥師

FDA重要處方警訊

Capecitabin (Xeloda[®])仿單修改資訊---

Capecitabin (Xeloda[®])為fluoropyrimidine carbamate藥物,具有抗癌活性.為5'-deoxy-fluorouridine(5'-DFUR)的口服前驅藥,在體內會轉化成5-fluorouracil.最近美國FDA網站曾發出一份有關Xeloda[®]使用警訊,特將其仿單需要加強警訊的內容摘要如下:

警訊:

Xeloda[®](Capecitabin)與Coumadin[®](Warfarin)之藥品交互作用:

同時服用Xeloda[®]和Coumadin[®]衍生物之抗凝血治療病人,需經常監測其抗凝血的反應(包括:INR和prothrombin time),據以修正其使用抗凝血劑的劑量.

Capecitabin - Warfarin藥品交互作用的重要性,已經在一臨床藥理試驗中被證明出來.同時服用Capecitabin和coumarin衍生物(例如:warfarin及phenprocoumon)之抗凝血劑的病人曾有:凝血參數改變,或者流血,包括死亡的報告. Capecitabin上市後報告顯示出:原本使用抗凝血劑情況穩定的病人,加入Capecitabin後, INR和prothrombin time會有臨床上顯著意義的增加. 這些事件多在剛開始使用Capecitabin後數天至數個月內發生,有些案例則發生在停止服用Capecitabin的一個月內. 發生這些事件的病人有些肝癌細胞的轉移,有些則沒有.年紀大於六十歲以及診斷出來易發生癌症的病人,會增加凝血疾病的危險性.

在一以單一劑量的給與Warfarin的藥物交互作用研究中: S-Warfarin 的平均AUC會顯著的增加, INR的最大觀察值增加了91%. 此交互作用的可能原因是Capecitabin及其代謝物抑制Cytochrome P450- 2C9(CYP2C9)的活性.

雖然Warfarin除了CYP2C9以外的受質(substrates)並沒有與Capecitabin有正式的藥物交互作用研究.但當Capecitabin與CYP2C9以外的受質一起使用時,仍需小心.

資料來源: <http://www.fda.gov/medwatch/>

Acetaminophen中毒之Q&A ?

◆Q1:服用多少劑量會中毒?

- A1: 1. 一次劑量超過 140 mg/kg 肝臟毒性會出現。
2. 服藥4小時後血中濃度仍大於 200 ug/dl .
3. 一天最大極量為 4 g .

◆Q2:中毒的症狀為何?

A2: 中毒的症狀分為四期

1. 服用後 6-14小時: 噁心, 嘔吐, 厭食, 疲倦.
2. 服用後 24小時: GOT, GPT皆上升(> 1000 IU/L); PT延長(> 2.2), 右上腹壓痛, 肝腫大.
3. 服用後 3-5天: 肝衰竭, 高膽紅素值(> 4 ng/dl), 黃疸, 尿毒, 低血糖, 代謝性酸中毒, 低凝血酶原; 存活率降低.
4. 服用後 7-8天: 恢復期, 肝臟生化值恢復至正常, 但壞死組織存在.

◆Q3: 中毒的機轉為何?

A3: Acetaminophen 在肝中經 3 種代謝途徑

1. 其中 2 種代謝途徑(Sulfate conjugate 與 Glucuronide conjugate) 佔 80%-90%.
2. 另一代謝途徑為混合功能氧化酶系統(即 Cytochrome P450), Acetaminophen經由此途徑可代謝為”活性代謝物 (reactive metabolite)” ,此代謝物與肝臟的 Glutathione 結合後,再與cystein 或mercapturic acid 再結合後才排除,此時Glutathione可回收再使用.
3. 當藥物過量時, 因為Glutathione與”活性代謝物” 結合且被耗盡後, 此過量的活性代謝物轉向與肝組織結合而造成毒害.

◆Q4: 中毒的處置與解毒方法為何?

- A4: 服藥 8 小時內投與 N- Acetylcystein 140 mg/kg , 之後以 70 mg/kg q4h再給 17次.
若病患拒服或鼻胃管灌困難者, 可用注射方式, 但小心過敏反應.

◆Q5: N- Acetylcystein (NAC) 解毒的機轉?

A5: NAC 在體內分解形成 cystein, 此 cystein 可與”活性代謝物- Glutathione 複合物 ” 結合而達到增快活性物質的排出, 如此一來, Glutathione 又可回收再利用, 不斷將活性代謝物排除.

◆Q6: 吐根糖漿, 活性碳, NAC 投與的時間與藥物交互作用?

A6: 若病患先接受吐根糖漿催吐或活性碳吸附藥物時, 要先催吐再給 NAC, 否則 NAC 尚未被吸收就吐光了. 若先前有服活性碳, 則要先給瀉劑, 將活性碳排出, 以免 NAC 被吸附, 而失去作用.

資料來源: 1. Poisonings Applied Therapeutics

2. Drug induced Liver Disease Pharmacotherapy

本院有那些藥物不宜和制酸劑併服？

◆很多人都認為西藥會傷胃,所以在服藥時,都喜歡併服胃藥(制酸劑).很多醫師開處方時,也喜歡加入制酸劑,然而有些藥物是不宜和制酸劑併服的,因為制酸劑會提高胃內的 pH 值,而減低了某些藥物的吸收,或提高了尿道的 pH 值而增加了某些藥物的腎臟排除;還有制酸劑中的二價及三價金屬離子會和某些藥物螯合而降低此藥物的吸收,影響其作用.

◆依據”How to use drug interaction facts”一書所載,列出一些代表性藥物較具臨床顯著意義的藥物交互作用,以供參考.首先簡述一下”How to use drug interaction facts”所刊載之專用語代表的意義:

(一) Onset: 開始發生藥物交互作用的時間

1. Rapid (快速發生): 指在 24 小時內發生藥物交互作用
2. Delayed(延遲發生): 指在幾天至幾週後才發生藥物交互作用

(二) Severity(嚴重度):

1. Major(重度): 此藥物交互作用會危及生命或造成永久損害
2. Moderate(中度): 此藥物交互作用會使病人的臨床狀況變壞.如延長治療,住院,或延長住院時間等.
3. Minor(輕度): 此藥物交互作用影響很小,對整體的治療結果不造成有意義的影響.

(三) Documentation(證據的可信度):

1. Established: 有很好的臨床實驗報告證實.
2. Probable: 很有可能,但臨床上未證實.
3. Suspected: 此藥物交互作用可能發生,有良好的資料,但仍有待更進一步的研究.
4. Possible: 可能發生,但支持的資料很有限.
5. Unlikely: 存疑,沒有好的臨床證據.

◆此書又依據藥物交互作用的嚴重度(Severity)和證據的可信度(Documentation)作一綜合評估,訂出了 5 個不同等級的顯著性級數(Significance rating),由 1 級~5 級.臨床上有顯著意義的藥物交互作用列為 1~3 級.其顯著性級數的分級如下表所列:

顯著性級數	嚴重度	證據
1	Major	Suspected or >
2	Moderate	Suspected or >
3	Minor	Suspected or >
4	Major/Moderate	Possible
5	Minor	Possible
	Any	Unlikely

◆現列出本院中與制酸劑併服時會造成具臨床上有顯著意義(Significance rating)之藥物交互作用的相關藥物：

學名(商品名)	Sig.	Onset	Severity	Documentation	影響	作用機轉	處理方法
Ciprofloxacin(Ciproxin [®]) Levofloxacin(Cravit [®]) Norfloxacin(Noxacin [®]) Ofloxacin(Tarivid [®])	2	Rapid	Moderate	Suspected	制酸劑會減低 Quinolone 的藥理作用	制酸劑會減低 Quinolone 胃腸道的吸收	制酸劑至少在給予 Quinolone 6 小時前或 2 小時 後才投予
Penicillamine (Metalcaptase [®])	2	Delayed	Moderate	Probable	減低或清除 Penicillamine 的作用	與鋁形成不溶性複合物, 減少 Penicillamine 的吸收	儘可能地隔久一點服用, 並調整 Penicillamine 的劑量
Quinidine(Quinaglute [®])	2	Delayed	Moderate	Suspected	某些制酸劑可能會增 加 Quinidine 的血中 濃度,而可能導致毒性的 發生	增加尿道的 pH 值,使 Quinidine 的腎臟清除率 降低	Quinidine 和制酸劑併用,應 監測血中濃度及毒性的發生, 決定是否需減低劑量. 單獨 含鋁的制酸劑影響較小.
Minocyclin(Minocin [®]) Doxycycline(Vibramycin [®]) Tetracycline(Tetralin [®])	2	Delayed	Moderate	Probable	降低 Tetracyclines 的 血中濃度	Tetracyclines 和二價及三價 的金屬離子會形成不溶性 的螯合物(尤其是鋁離子)而 減低吸收	避免併服. 若需併用,應於給 完 Tetracycline 至少 2 小時 後,使其達最大吸收量才給予 制酸劑. 避免在 Tetracycline 前給制酸劑.
Acetylsalicylic acid (Aspirin [®])	3	Delayed	Minor	Probable	降低 Aspirin 的血中 濃度	制酸劑會增加尿道的 pH 值 , 減少 Aspirin 於腎臟的再 吸收,增加腎清除.	當病人接受高劑量的 Aspirin 治療時,若有開始服用或停止 使用制酸劑,都應依 Aspirin 的血中濃度,重新評估劑量.
Ferrous sulfate	3	Delayed	Minor	Suspected	制酸劑會減少鐵離子 在胃腸道的吸收	制酸劑會增加胃的 pH 值, 減少鐵的溶解度.	二者儘可能錯開久一點時間 服用
Ketoconazole(Ketazole [®])	2	Delayed	Moderate	Suspected	制酸劑會減低 Ketoconazole 的療效	制酸劑可能降低 Ketoconazole 的生體可用率	服用 Ketoconazole 2 小時後, 再投予制酸劑.

請愛用藥物諮詢室專線 17304