

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 楊瑛碧藥師主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 92 年 12 月

調劑科專欄：健保規定異動

本期要目

- 一、調劑科專欄：健保規定異動
- 二、ADR 專欄：
repaglinide 與 gemfibrozil 併用資訊
- 三、專題報導：燒傷病患營養支持

發文日期：中華民國九十二年十一月十三

發文字號：健保審字第 九二 四一九六五號
(自九十二年十二月一日起施行)

原給付規定	增(修訂)給付規定 (92/11/1)
2. 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs 2.4. 泌尿道疾患治療藥物 Agents used to treat urological disorders 2.4.3. 無	2. 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs 2.4. 泌尿道疾患治療藥物 Agents used to treat urological disorders 2.4.3. Pentosan Polysulfate Sodium(如 Elmiron Cap) 1. 用於間質性膀胱炎。 2. 病患應同時符合下列情形： (1) 出現尿急、頻尿、骨盆腔疼痛、夜尿症狀一年以上。 (2) 尿液常規檢查或培養無感染，及尿液細胞學檢查無惡性細胞。 (3) 麻醉下膀胱鏡水擴張後出現腎絲球狀出血 (glomerulation) 或 Hunner's 潰瘍，或未出血但膀胱容量在麻醉下小於 5 0 0 毫升。 (4) 連續二天排尿日誌顯示每次排尿量少於 3 0 0 毫升，且每天排尿次數至少大於十次以上。 (5) 曾以傳統治療 (包括膀胱擴張、藥物、物理治療等) 治療四週以上仍無效果者。 3. 原則上每一療程以六個月為限，療程結束前應評估其療效，如症狀未有改善且無不良反應出現者，可再繼續另一療程。 4. 須經事前審查核准後使用。

備註：畫底線為增訂條文

發文日期：中華民國九十二年十一月十四日
發文字號：健保審字第 九二 四一八三四號
(自九十二年十二月一日起施行)

原給付規定	新修訂給付規定
9.22. fludarabine phosphate 注射劑(如 Fludara)：(91/4/1) 1.用於 B-細胞性淋巴性白血病 (CLL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法治療都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又	9.22. fludarabine phosphate (如 Fludara IV INJECTION 及 Fludara ORAL FILM-COATED TABLET (92.12.01)： 1.用於 B-細胞性淋巴性白血病 (CLL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法治療

繼續惡化進展的病人。
2.須經事前審查核准後使用。

都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人
2.須經事前審查核准後使用。

備註：畫底線為增訂條文

ADR 專欄： repaglinide 與 gemfibrozil 併用資訊

前言：

藥物不良反應病例報告常是發生嚴重不良反應的警訊，近年來許多專家提出藥物流行病學的概念，希望能建立更科學的數據，以判斷藥物與不良反應之間的因果關係，也就是說希望應用流行病學的研究方法來鑑定藥物對特定族群的效益與價值，以期能及時獲得科學的數據，而讓病患得到合理的用藥，進而保障病患的安全。

歐洲藥物評審委員會(EMA)中，有學者 Niemi 等的研究報告顯示：『降血糖藥物 repaglinide 與降血脂藥物 gemfibrozil 併用時，會明顯增加 repaglinide 降血糖的效果，而產生嚴重低血糖的危險，故禁止兩者併用。』

機轉：

repaglinide 的適應症為治療第二型糖尿病病人（非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM）。許多流行病學研究發現第二型糖尿病患常伴隨血脂異常，其中又以三酸甘油脂過高為主，因此臨床上常須合併使用 fibrates(如 gemfibrozil)類之藥物，而此類藥物多為 CYP2C8 抑制劑。

若同時併用 gemfibrozil 及 CYP2C8 抑制劑，在健康的自願者中，會提高 repaglinide 8.1 倍的 AUC 及 2.4 倍的最高血中濃度（Cmax），半衰期從 1.3 小時延長至 3.7 小時，血中濃度被 gemfibrozil 影響，於第七小時時增加至 28.6 倍。同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 是禁忌的。

國內外法規之應變措施：

廠商於 92/5/24 主動發文通知藥政處此一藥物不良反應，全國 ADR 中心於 5/28 刊登於網站最新消息，且藥政處於 7/8 正式發文公告(衛署藥字第 0920303264 號函)通知各醫藥公會，並提醒臨床醫療人員需注意『repaglinide 與 gemfibrozil 併用屬於使用禁忌』，同時要求廠商增加警語於仿單中。

EMA 提出以下的安全訊息，請醫生注意：

1. 鑑於因交互作用造成低血糖的危險，同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 是禁忌的。
2. 病人若已同時併用 repaglinide 及 gemfibrozil 應被重新評估，且應密切監控病人糖尿病的狀況同時考慮替代的併用療法。

因為情況緊急，在 Marketing Authorisation Holder 的要求下，已透過快速的處理步驟將仿單資訊做了修改。

給服用 repaglinide 的病人：

如果您因糖尿病正在服用 repaglinide，且同時併用 gemfibrozil，您可能發生嚴重或延長低血糖的危險性，因此您應該跟您的醫師聯絡，因為您可能需要調整您的用藥。

給病患的資訊：

如果您有服用 gemfibrozil（一個降血脂的藥物）時，這樣可能會大大增強及延長 repaglinide 的效果，如果您有服用 gemfibrozil，請確定告知您的醫師。

結論：

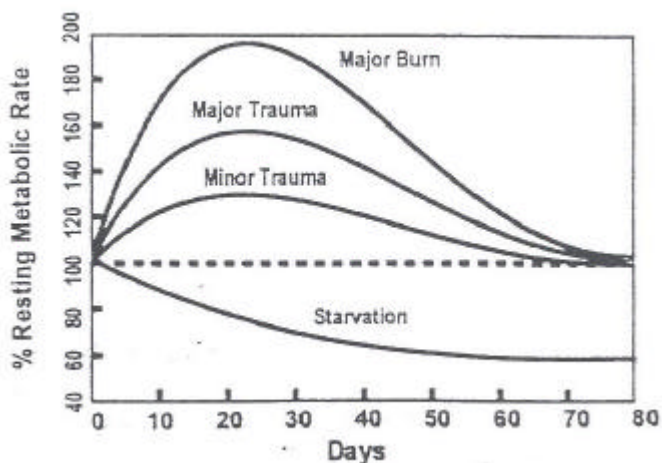
唯有健全的藥物不良反應通報及監測系統，才能及時調整臨床的治療，而保障病患的安全。期盼本國能早日建立藥物流行病學的研究模式，以科學的數據來判定藥物與不良反應之間的因果關係，進而提供臨床醫師更合理的用藥，而使國人獲得更優質的醫療品質。

專題報導：燒傷病患營養支持

彭曉雲藥師

前言

燒傷病人因為瘦肉組織 (lean body mass) 減少及代謝速率的上升，以致延緩傷口的癒合，且易感染併發症，而使罹病率及死亡率增加。體重減輕如果超過 40% 的病人會導致細胞損壞，通常死亡率可達 100%。一般而言燒傷病人的高代謝速率狀態會持續數星期到數月 (圖一)。燒傷病人營養支持的主要目標為適當的滿足能量需求、減少肌肉消耗、加速傷口癒合、與腸道營養灌食時降低感染及併發症。從藥理學角度提供不同策略，增加病人的免疫力和減弱異化作用 (catabolic state) 的反應。為增加免疫力，給與特殊營養成分的供給，如特殊的氨基酸、蛋白質和脂肪配方。而相對的非營養的藥理學策略 (如給與同化劑 anabolic agent 和 β -blockers) 則用來減弱異化作用，以達到積極照護燒傷病患的目的。



(圖一) 代謝速率與燒傷嚴重度成正比

營養需求

大多數證據顯示腸道營養 (enteral nutrition) 優於非腸道營養 (parenteral nutrition)。營養支持越早越好 (理想在最初 24 小時)。早期腸道營養在人和動物都顯示能保護腸道完整、預防燒傷誘發而增加腸的滲透性、維持淋巴組織功能、降低敗血症和感染的發生率、增進傷口癒合以及維持氮平衡和減弱高代謝狀態。臨床上這些早期腸道營養可減緩體重下降及降低住院天數。非腸道營養可能與嚴重併發症有關 (最顯著是增加感染併發症)，而在腸道營養有併發症無法施行或有禁忌症 (麻痺性腸阻塞、急性胰臟炎、最近有腸切除手術、腸皮膚瘻管有大量液體) 時才實施。燒傷病人常會有胃輕癱 (gastroparesis) 而需要非腸道營養，胃輕癱通常很快就會消除 (受傷後小於 72 小時) 只要病人能夠忍受腸道營養應儘快給與。

高代謝狀態下很難得到正確的卡路里，因為許多病人不能忍受葡萄糖的高代謝率 (當速率超過 5 mg/kg/min)。臨床上若給與脂肪小於 25% 總卡路里時，病人血中三酸甘油酯 (triglyceride) 濃度會大於 400 mg/dL，表示脂肪補充過量，此時不應該再補充脂肪。基本上適當蛋白質可增進傷口癒合和降低肌肉質量的流失，但太多的蛋白質 (4 g/kg/day) 是有害的，會產生過多氧化的氨基酸而產生尿素。適度高劑量蛋白質 (1.5 - 2.5 g/kg/day) 是較理想，嚴重燒傷病人卡路里和氮的比值為 100:1 較為適當 (標準為 150:1)，才能使輸入體內的氨基酸免於被分解成熱量，也才能出現正的氮平衡。微量營養供給在燒傷病人的作用仍未清楚，大多數臨床醫生推薦合併使用在營養支持。維他命 A、B、C 和微量元素包括鋅、錳、銅和硒，在傷口癒合扮演重要角色。研究顯示燒傷病人維他命 A、B、C、E、鋅需求增加，也觀察到鎂會缺乏。燒傷面積超過 30% 的病人第一個星期身體銅含量減少 40%，10% 的鋅和硒含量在尿及皮膚中流失。有許多醫生提供超過每日正常需要量 (recommended daily allowance, RDA)，發現肺的感染較少，但因證據不足，當提供高劑量

的微量元素時，仍需注意毒性的發生。

藥理學的策略

藥理學的主要目標是能增加病人的免疫力和減弱異化作用的反應。此策略包含特殊營養成分的供給。如特殊的氨基酸和蛋白質的配方如麩醯胺酸、精胺酸和烏胺基酸戊二酸酮（OKG、ornithine α -ketogluterate）和不同的脂肪配方（如 $n-3$ fatty acids）可用在增加免疫力。而相對的非營養的藥理學策略（如同化劑 anabolic agent 和 β -blockers）則用來減弱異化作用。

一、氨基酸的補充

1. 麩醯胺酸（glutamine）在正常生理狀態下是體內含量最多的非必須氨基酸，是淋巴細胞和巨噬細胞能運作的重要物質，特別在身體有壓力時的腸道上皮細胞最佳營養受質。麩醯胺酸為身體組織中最主要的氮攜帶者和抗氧化劑麩胺基硫（glutathione）的前趨物。在肝臟，麩醯胺酸為較佳的能量來源。燒傷後病人處於嚴重異化代謝狀態（catabolic state），身體聚集不穩定的麩醯胺酸。因為肌肉中流失的氨基酸超過 30% 是由麩醯胺酸提供的，燒傷病人之麩醯胺酸會缺乏。此時被視為條件型必須氨基酸（conditionally essential amino acid）

在壓力下，補充外來的麩醯胺酸可能具有腸黏膜的保護作用、降低腸道細菌移位、增加嗜中性白血球的殺菌能力。也可能與抗異化作用（anticatabolic effect）和同化作用（anabolic effect）有關且增加氮平衡，保持肌肉質量增進傷口癒合。麩醯胺酸過多的副作用包括尿素（urea）氮（ammonia）產生過多。雖然麩醯胺酸可能有臨床的優點。但尚未有較具體的推薦劑量，燒燙傷病人並不鼓勵常規使用。

2. 精胺酸（arginine）在正常生理狀態下也是非必須氨基酸，在燒傷後補充精胺酸是有幫助的。燒傷後精胺酸會大量分解合成速率卻沒有增加，在此情況精胺酸也被視為條件型必須氨基酸。精胺酸的藥理作用，對免疫功能有幫助是被肯定的。精胺酸是 NO 的前趨物，且是 insulin、glucagon、prolactin、catecholamines、cortisol、somatostatin、growth hormone 等分泌的促泌素（secretagogue）。精胺酸在肝臟會轉換成 peptide，合成蛋白質的前趨物烏胺基酸（ornithine），經由淋巴細胞的活化作用，能刺激局部免疫系統的作用。動物試驗證明補充精胺酸能降低發炎的細胞素（cytokines）增進肌肉質量和存活率。精胺酸可調節核糖核酸（RNA）的前趨物而影響細胞、組織生長也可增加膠原（collagen）合成。燒傷病人補充精胺酸理想劑量尚未確定，但每天 20g 可降低體重減輕和增進氮平衡和傷口癒合。有些研究者認為補充過多精胺酸會使 NO 增加，可能導致有害反應（如：腸道滲透性增加和血管張力降低）。除非有進一步的研究證明，否則應避免積極的補充精胺酸。
3. 烏胺基酸戊二酸酮（ornithine α -ketogluterate，OKG）是很重要的組織代謝產物，也是麩醯胺酸和精胺酸的前趨物質。臨床試驗 OKG 與減輕蛋白質異化作用有關、能改善氮平衡、減少尿中 catecholamine、改善葡萄糖耐受性、促進傷口癒合。雖然最理想的 OKG 劑量尚未被確定，研究顯示一般每天 20-30g 是被接受的。如在腸道灌食劑量超過 10g 時，則最好採持續性灌食給藥（continuous enteral infusion）或每 10g 劑量個別分開給藥。有一項臨床試驗顯示：灌注灌食（bolus dosing）給藥比持續性灌食給藥有效。燒傷病人不鼓勵常規使用 OKG，就如同其他增進免疫力的氨基酸一樣，需要更進一步的資料佐證其效果。

二、脂質（Lipids）

脂質類型： $n-3$ fatty acid 或 $n-6$ fatty acid 等對重症病人而言是很重要，飲食中的脂質可合成含 20 個碳不飽合脂肪酸（eicosanoid）的量及種類。 $n-6$ fatty acid 來自動物性的脂質，可在腸道和非腸道的營養支持中獲得。 $n-6$ fatty acid 是花生四烯酸（arachadonic acid）受質，包括 thromboxane

A₂ (TXA₂)、leukotrieneB₄ (LTB₄)、PGI₂、PGE₂ 的前趨物質，而 PGE₂ 在人體內之免疫抑制作用是眾所周知的。相對的 ω -3 fatty acid 來自魚油會氧化產生 TXA₃、LTB₅、PGI₃，被認為生物學的作用較少，比較沒有顯著的免疫抑制作用。此外 ω -3 fatty acid 會競爭性的抑制來自 ω -6 fatty acid 形成的花生四烯酸代謝物。 ω -6 fatty acid 可能導致免疫的抑制作用，而如何調整 ω -6 / ω -3 fatty acid 的比例，以降低免疫抑制作用，就引起人們的注意。在動物實驗 ω -3 fatty acid 能改善氮平衡和蛋白質合成、降低細菌移位和適當的免疫反應。在小型臨床試驗評估脂質的量和組合對燒傷病人的影響，相對接受脂質佔總熱量 30% 的控制組，使用低脂營養支持 (15% 總熱量) 可降低住院天數和併發感染症。而添加魚油的低脂飲食並沒有其他臨床的助益。

三、合併療法-增強免疫飲食配方

以藥理作用為依據的營養補充配方，用於不同的病人有各種不同的組合如：創傷、手術和燒傷。特殊的增強免疫飲食配方 (immune-enhancing diets) 是否真的在臨床能提供最理想的助益，一直備受爭議。Shriners Diet 為含高蛋白、低脂肪的商業配方：包含 ω -3 fatty acid、arginine、histidine、VitA、C、鋅和兩種異化氮物質 (isonitrogenous) (含等量蛋白質) 比較，可降低傷口感染、感染併發症和住院天數。隨機研究顯示可增強免疫飲食的商業配方含 ω -3 fatty acid、arginine、RNA (Impact; Novartis Nutrition)，或含 ω -3 fatty acid、少量 glutamine 的高蛋白質商業增強免疫飲食配方 (Replete; Nestle' Nutrition) 治療的病人，死亡率、住院天數、呼吸器使用天數、併發症發生率並沒有差別。標準飲食配方 (standard diet) 可能有增強免疫的作用。但是這些商業飲食配方比起傳統飲食配方價錢昂貴是不爭的事實。United States Summit on Immune Enhancing Enteral Therapy 最近一致通過增強免疫飲食配方使用在嚴重燒燙傷面積超過 30% 的病人，很有幫助的，但仍需進一步研究增強免疫的飲食配方，不能將它視為標準的照顧。

同化劑的策略

燒傷病人高代謝率及異化作用是主要的代謝障礙，許多研究都希望能矯正此現象。目前研究比較徹底且有效的藥物為 oxandrolone 和 recombinant human growth hormone (r-HGH)，其他還有 β -blockers 藥物。

1. oxandrolone 是 testosterone 17 α -methyl 的衍生物，在一些情況下如燒傷、後天免疫不全症 (AIDS) 和酒精性肝炎等可增加同化作用。oxandrolone 其同化作用是 testosterone 的 6 倍之多，而其雄性激素的作用只有 testosterone 的 1/10。oxandrolone 是 FDA 核准上市，適應症為較大手術後、慢性感染和嚴重創傷後增加體重及長期使用 corticosteroids 後補足蛋白質的異化作用。有無數研究評估 oxandrolone 使用在熱損傷 (thermal injury) 後所扮演的角色。在燒傷後急性期 (約 4 天) 以及嚴重燒傷住院病人復健恢復期使用 oxandrolone 口服 10mg (一天 2 次) 和高蛋白質飲食比起單獨使用相同卡路里數高蛋白質飲食病人的控制組能顯著增加體重和改善肌肉功能。oxandrolone 在較年長的燒傷病人 (平均 60 歲) 也有體重增加的好處，也可降低復健的天數。一般 oxandrolone 耐受性良好，在男性或女性兩者很少或不會出現雄性激素的作用和肝毒性。
2. 生長激素是內生性賀爾蒙可直接或間接 (經由 insulin-like growth factor-1 【IGH-1】調節) 產生同化作用。生長激素的濃度在嚴重燒傷、損傷或敗血症會被抑制。有數個研究顯示 r-HGH (0.1 - 0.2 mg/kg/day 皮下或肌肉注射) 使用在熱損傷後的病人，能改善同化代謝作用和傷口癒合。在回溯性研究 (retrospective study) 評估燒傷傷口癒合不良的病人使用 r-HGH，可降低死亡率。r-HGH 的副作用包括高血糖、高血鈣和液體滯留曾被報導。在一項前瞻性的研究 (prospective study) 顯示比較控制組 oxandrolone 和 r-HGH，在嚴重燒傷的病人兩者皆可顯著降低病人體重減輕及傷口癒合時間和增進氮平衡，雖然病人用 r-HGH 治療有較多的副作用 (高血糖，可能會提高血清中游離脂肪酸形成脂肪肝)。但是在歐洲大型研究使用 r-HGH 可能會增加重症成年病人的死亡率，雖然燒傷的病人被排除在此實驗，但 r-HGH 在成人的燒傷病人使用時安全性受到質疑。與 r-HGH 用在成人安全方面相比，另一些綜合資料顯示 r-HGH

用在兒科的燒傷病人是可接受的同化劑，孩童燒傷在生理上的反應不同於成人，小孩嚴重燒傷常伴隨生長遲滯此現象可持續三年，且易伴隨有急性骨質降低的現象。使用 r-HGH 可加速植皮部位癒合時間及降低住院天數。有報告 r-HGH 在小孩生長快速時（6 - 8 歲）使用最適當。有回溯的研究報導孩童使用 r-HGH 0.2 mg/kg/day 皮下注射，小孩死亡率並不會增加。

3. β -blockers 被評估為熱損傷(thermal injury)後可減少兒茶酚胺 (catecholamine) 媒介引起的代謝障礙。燒傷病人使用 propranolol 心跳速率會比平常降低 25 %。對小孩燒傷病人的代謝反應有幫助。特別會持續 2 星期之久 REE 值降低和增加總蛋白質平衡與保存游離脂肪質量。propranolol 的使用雖然仍在爭議中，一致認為其鈍化異化作用可使用在小兒加護病房血行動力學穩定的小孩。而 β -blockers 使用在成人燒傷及伴隨吸入性損傷尚未徹底研究，故 β -blockers 不應單獨使用於抗異化劑。

結論

何時開始使用同化劑治療最適當、持續時間多久、哪一種類型疾病最適合使用同化劑治療都還在爭議中。但許多臨床醫生認為燒傷伴隨下列任一項：如成人嚴重燒傷表面積達 30 %、吸入性損傷、先前即有營養不良狀況或 65 歲以上者，可先從 1. oxandrolone 開始（10mg 口服一天兩次）。病人能接受營養支持時即可開始治療，持續至復健。雖然沒有特別指示用於小孩身上，oxandrolone（0.1 mg/kg/day 口服）為可選擇的替代品。oxandrolone 不可用於有惡性雄性激素反應的疾病，如男性乳癌的癌症和前列腺癌。2. r-HGH 不應用於成人的燒傷，除非有更進一步研究確定其不會增加死亡率，而小孩嚴重燒傷表面積超過 40 % 可使用 r-HGH（0.2 mg/kg/day 皮下或肌肉注射），惟病人需嚴密監測是否有高血糖的現象。使用同化劑改善病人病情同時也需要積極的營養支持。近幾年許多研究者積極的研究非營養的藥理學策略，如何使用在燒傷病人，也希望大家在積極參與營養補充時，從不同角度來思考，進而給與病人最佳的照顧。

參考文獻：

1. American College of Clinical Pharmacy PSAP Foruth Edition Book 6 critical care urgent care 2002 (page 237 - 243) .
2. El-Gallal A.R.S. Yousef S.M: Our Experience in the nutritional support of burn patients Annals of Burns and Fire Disasters- vol. XV- n.2- June 2002.
3. Chan, Samuel MD; McCowen, Karen C. MB; Blackburn, George L. MD, PhD: Nutrition Management in the ICU., Chest, Volume 115(5) 145S-148S 1999..
4. Elaine Bb., Trujillo, MS, RD, Malcolm k., et al: Critical Illness, Samuel Klein, MD, A.S.P.E.N., Silver Spring, MD, 1998, pp 18-1~18-14.
5. Daurea Abadia De-Souza, Lewis Joel Greene., Pharmacological Nutrition After Burn Injury: Journal of Nutrition. 128 (5) :797-803, 1998

請多多利用【藥物諮詢專線：87923311 轉 17304】