



發行人: 吳志雄

總編輯: 簡淑真

執行編輯: 林毓瑩

電話: 27372181-8444

地址: 台北市吳興街 252 號

中華民國九十三年七月一日 出刊

第 27 期

本期內容：
● Fluconazole 對念珠菌陰道炎復發的預防 / 李麗芬 藥師
● 新藥介紹——抗癲癇藥 Trileptal / 杜以安藥師
● 淺談 G6PD 缺乏症(蠶豆症) / 劉德鎮 藥師
● 藥劑部 93 年 5-7 月藥品異動公告



Fluconazole 對念珠菌陰道炎復發的預防

李麗芬 藥師

前言：

過去，女性在生育年齡期間，估計約有 5%~8% 的人反覆發生念珠菌陰道炎；全世界也有上百萬婦女因為這個疾病而感到困擾，雖然這個疾病的致病原因有很多，可能與病患免疫力有關，又或者因為經由性接觸途徑感染，但是有症狀的反覆性念珠菌陰道炎發生，確實造成女性不論身體上或精神上相當大的壓力。

以前對這種疾病的治療方法不外乎給予預防性抗生素，不論是每天或每週使用陰道內抗生素製劑或者每天口服 ketoconazole 持續 6 個月等。雖然這些方法是可以有效降低念珠菌陰道炎的復發，但是對病患而言，也帶來極大的不方便及花費，而且口服 ketoconazole 也有造成肝毒性的潛在危險。

Fluconazole 是一個安全、口服的抗黴菌製劑，因為具有適當的抗菌範圍與 pharmacokinetics，因此研究這個藥品對於病患再發生念珠菌陰道炎的抑制與預防效果。初期發現在口服單一劑量，150mg 的 fluconazole 之後，陰道組織及分泌物的 MIC₉₀ 可以達到 72~96 小時----表示允許每週投與即可維持功效。

方法：

在 1998~2002 年期間收集 18 歲以上，必須曾經診斷為活動性或急性念珠菌陰道炎，而且陰道分泌物鏡檢為 positive，過去 12 個月亦曾反覆發作 4 次以上，嚴重程度級數 ≥ 3 (包括 symptoms(搔癢、不適感、灼熱感)及 valvovaginal signs(紅、腫、脫皮、皮裂))的病患。若沒有執行陰道 culture、懷孕、複雜性感染、HIV 病患或 4 星期前曾接受抗黴菌藥物的病患則被排除於外。

之後，所有的病患接受每 72 小時口服單一劑量 150mg 的 fluconazole；14 天之後再回診評估。在這期間，禁止使用其他全身性抗黴菌藥物及局部外用陰道類固醇，同時也禁止使用抗生素。經由回診的追蹤，陰道 culture 為 negative，嚴重程度級數 < 3 的病患視為臨床上客觀性的治癒，將這些病患納入研究族群。

這些病患平均年齡 33.8 歲；66.5% 為白人，25.6% 為黑人，7.9% 為西班牙人或其他；採用隨機方式 1:1 比例分為兩組：一組為 6 個月內每週服用 150mg 的 fluconazole(Diflucan[®])，另一組服用安慰劑。維持治療期間，每個月回診追蹤，停止治療後再持續觀察 6 個月(第 9 個月及第 12 個月回診追蹤)，詳細記載追蹤內容及結果。同時從計畫開始第 14 天及 3、6 個月執行肝功能檢查。

結果：

(1) 在 6 個月維持治療結果：fluconazole 組 90.8% 病患未再復發；安慰劑組 35.9% 病患未再復發。

(2) 停止藥物治療後 6 個月觀察期：fluconazole 組 42.9% 病患未再復發；安慰劑組 21.9% 病患未再復發。

(3) Clinical recurrence：fluconazole 組 10.2 個月；安慰劑組 4.0 個月。

(4) Mycologic recurrence：fluconazole 組 8.4 個月；安慰劑組 1.9 個月。

Month	Fluconazole (N=170)		Placebo (N=173)		P Value†
	Cure	Recurrence	Cure	Recurrence	
	<i>number/total number (percent)</i>				
Maintenance phase					
1	160/166	6/166	131/154	23/154	
2	149/157	8/157	105/156	51/156	
3	139/148	9/148	79/143	64/143	
4	134/144	10/144	66/145	79/145	
5	130/144	14/144	61/147	86/147	
6	128/141 (90.8)	13/141 (9.2)	51/142 (35.9)	91/142 (64.1)	<0.001
Observation phase					
9	71/97 (73.2)	26/97 (26.8)	37/133 (27.8)	96/133 (72.2)	<0.001
12	54/126 (42.9)	72/126 (57.1)	30/137 (21.9)	107/137 (78.1)	<0.001

* Data were analyzed with the last observation carried forward in the case of patients who did not complete both phases of the study.

† P values are for comparisons between the treatment groups at 6, 9, and 12 months and are based on the Cochran-Mantel-Haenszel test with stratification according to the study site.

副作用：

在 6 個月維持治療期間，有 5 個病患 (2.9%，服用 fluconazole 組) 及 2 個病患 (1.2%，服用安慰劑組) 報告至少一個不良反應導致停止研究。其中僅有一名病患發生頭痛是可被確認因為服用 fluconazole 所引起的不良反應。另外，肝功能定期檢測結果在 6 個月維持治療期間升高比率 <1%。其他的不良反應則相當罕見。

Adverse Event	Fluconazole (N=189)	Placebo (N=190)
	<i>no. of patients</i>	
Abdominal pain	11	11
Nausea	9	3
Vomiting	2	3
Diarrhea	7	8
Flatulence	3	1
Headache	25	23
Migraine	4	4
Central nervous system disorder	15	12
Musculoskeletal disorder	15	14
Rash	7	5
Alopecia	0	1
Allergic reaction	7	2
Menstrual disorder	3	0

* The patients included here are those who took at least one dose of the study drug, including treatment in the open-label phase of the study.

討論：

結果發現，持續 6 個月每星期服用 fluconazole 150mg 有 90% 的病患可有效預防念珠菌陰道炎復發。但停藥之後也發現，隨著時間復發的比率會愈來愈高(比對照組病患低)。即便可能一開始並無任何不舒服症狀，但是 culture 卻為 positive；接著沒多久就

出現症狀等。臨床經驗顯示，大多數病患決定再一次持續服用藥物 6 個月；但最理想執行再次預防性治療的時間目前仍是無可得知的。



Trileptal®是 carbamazepine 類的抗癲癇藥(AEDs)，與 carbamazepine 有相似的化學結構及臨床用途，但因其幾乎不經由 CYT-P450 代謝，藥物交互作用較少。且沒有自體誘發反應(autoinduction)，因而有線性的藥物動力學特性。其他優勢還包括耐受性佳、副作用較少、血清蛋白結合率較低、不需監測肝功能、藥物血中濃度等。

●成分

oxcarbazepine。

●劑型

膜衣錠，兩面具刻痕，含 150mg、300mg 或 600mg 的 oxcarbazepine。

●適應症

成人局部癲癇發作及大發作的單獨治療或輔助治療藥物。

●用法及用量

不論單獨使用或合併其他藥物治療，皆以臨床有效劑量開始，每天分兩次給藥。劑量可依病患臨床反應增加。

●常用劑量

成人劑量為每天 600 ~ 2400mg，分兩次給藥。孩童劑量為 8 ~ 10mg/kg/day。可依臨床反應增加劑量，每週最多可增加 600mg。最高劑量為 46mg/kg/day，分兩次給藥。用於腎功能不全的病患時，可由 300mg/day 開始，再慢慢增加劑量。而輕度至中度的肝功能不全病患則不需調整劑量。

●禁忌症

已知對 oxcarbazepine 或其他賦型劑過敏者。

●副作用

非常常見的副作用：疲倦、頭昏、頭痛、嗜睡、複視、噁心、嘔吐。

常見的副作用：無力衰弱、精神激昂、健忘、神情呆滯、運動失調、注意力減弱、紊亂、沮喪、情緒不穩定、眼球震顫、震顫、便秘、腹瀉、腹痛、無徵兆的低血鈉症、粉刺、禿髮、皮疹、暈眩、視力異常。

不常見的副作用：白血球減少、肝臟酵素增加、蕁麻疹。

非常罕見的副作用：血管水腫、多重器官過敏症異常、心律不整、血小板減少、肝炎、因低血鈉症而伴有的徵兆及症狀、Steven-Johnson 症候群、全身性紅斑性狼瘡。

●特別注意事項

對 carbamazepine 類藥品過敏的患者，大約有 25~30%可能對 oxcarbazepine 過敏。若病患曾患有伴隨低血鈉症之腎臟病，或是有在服用其他降低血鈉的藥物，應在使用 oxcarbazepine 治療前先檢測其血清鈉含量，在治療的前三個月期間，應每月再追蹤檢測一次，或根據其臨床反應隨時檢測其血清鈉值，對於年老患者應更加注意。

所有患有心臟功能不全及續發性心臟衰竭的患者，均應定期測量體重，以確定是否有液體蓄積的問題。若發生液體蓄積或心臟功能惡化的狀況時，應檢測其血清鈉值，如果血鈉過低應限制水分的攝取。

對於曾患有心臟傳導障礙的病患，應小心追蹤。

Oxcarbazepine 導致肝炎的例子很罕見，但若懷疑有肝炎的情形發生，應考慮停藥。

Oxcarbazepine 可能會影響駕駛及操作機械的能力，與酒精併用時亦應十分小心，可能會加強其鎮靜作用。

●藥物交互作用

Alcohol、口服避孕藥、felodipine、carbamazepine、phenobarbital、phenytoin。

Oxcarbazepine 及其活性代謝物(10-mono-hydroxy derivative, MHD)會抑制酵素 CYP2C19 的作用。因此當高劑量的 oxcarbazepine 與其他由 CYP2C19 代謝的藥物併用時，可能會引起藥物交互作用，應減少後者的劑量。Oxcarbazepine 及 MHD 會誘導酵素 CYP3A4 及 CYP3A5 的作用，而使某些藥物的血中濃度降低，如 dihydropyridine calcium 拮抗劑、口服避孕藥及其他抗癲癇藥物(AEDs)。

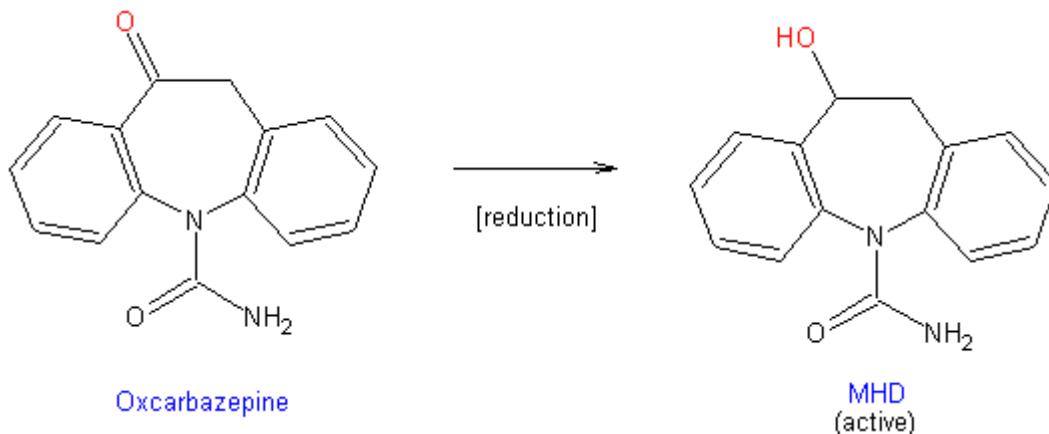
併用的其他 AEDs	Trileptal [®] 對其他 AEDs 濃度的影響	其他 AEDs 對 MHD 濃度的影響
Carbamazepine	↓ 0 ~ 22%	↓ 40%
Clobazam	無研究	無影響
Felbamate	無研究	無影響
Phenobarbital	↑ 14 ~ 15%	↓ 30 ~ 31%
Phenytoin	↑ 0 ~ 40%	↓ 29 ~ 35%
Valproic acid	無影響	↓ 0 ~ 18%

●藥物動力學

吸收：口服後可被快速吸收，且不受食物影響。

分佈：在體內只有 2%以 oxcarbazepine 原型存在，70%為其活性代謝物 MHD，其他則是會被迅速排出體外的次要代謝物。約 33 ~ 40%的 MHD 會與血漿蛋白結合，其中又以白蛋白主。MHD 的分佈體積為 49 公升。

代謝：oxcarbazepine 主要由肝臟酵素經還原作用產生活性代謝物 MHD，MHD 再進一步與 glucuronic acid 結合。少量的 oxcarbazepine 被氧化成無藥理活性的代謝物。



排除：oxcarbazepine 有 95% 以代謝物的型式由腎臟排出體外，低於 4% 由糞便排除。Oxcarbazepine 迅速自血漿中排除，半衰期約 1.3 ~ 2.3 小時，而 MHD 的半衰期約 9.3 小時。

● 藥理作用

Oxcarbazepine 的藥理作用主要來自其活性代謝物 MHD。在體外的電生理實驗中，推測此藥可阻斷對電壓敏感的鈉離子通道，而穩定高度興奮的神經膜，抑制了反覆的神經元激活作用並減弱突觸的衝動。此外，鉀離子傳導的增加及高電壓鈣離子通道的調節作用，亦可能與此藥的抗癲癇效果有關。

● 懷孕及授乳

懷孕分級：C 級。

Oxcarbazepine 及 MHD 皆會通過胎盤。少數的報告指出，懷孕期間使用 oxcarbazepine 可能會導致嚴重的生育缺陷(如裂顎)。若婦女使用 oxcarbazepine 後發現懷孕，或懷孕期間必須只用 oxcarbazepine，應謹慎評估藥物治療的利益是否大於胎兒畸形的危險性。尤以懷孕初期的前三個月為最重要，宜給予最小有效劑量。對於生育年齡的婦女，oxcarbazepine 應盡可能採取單獨治療的方式給藥。抗癲癇藥物可能會引起葉酸不足，造成不正常的胎兒，因此應建議婦女在懷孕前及懷孕期間服用葉酸補充劑。亦有報告指出，抗癲癇藥品可能會使新生兒出血異常，所以應警告孕婦在懷孕的

最後數週，甚至對於新生兒，均應補充維他命 K1。

Oxcarbazepine 及 MHD 皆會分泌至人體的乳汁中，在乳汁與血液中的濃度比為 1 比 2，對於新生兒的影響仍不清楚，因此 oxcarbazepine 不建議使用於授乳期間的婦女。



Introduction:

葡萄糖-六-磷酸鹽去氫酵素(Glucose-6-phosphate dehydrogenase ; G6PD)缺乏症，是一種很常見性聯(X-link)遺傳的先天代謝異常疾病，容易造成溶血性貧血。影響世界上將近 4 億的人口，然而已被確認的基因變異型，目前也已超過 400 種，其中臨床上比較常見的是症狀較輕微的 G6PD A-型，主要源自中美洲的黑人、南歐，與症狀較為嚴重的地中海型 G6PD，見於東地中海地區、南歐與印度，台灣則在客家人身上較常見，但由於東南亞的外籍新娘越來越多，此酵素缺陷的表現有變多的趨勢。從流行病學的角度來說，有一個有趣的現象是，蠶豆症患者較不會受到瘧疾的感染，因為他們有缺陷的紅血球不適合瘧原蟲的生長，不過這可能是唯一的好處！

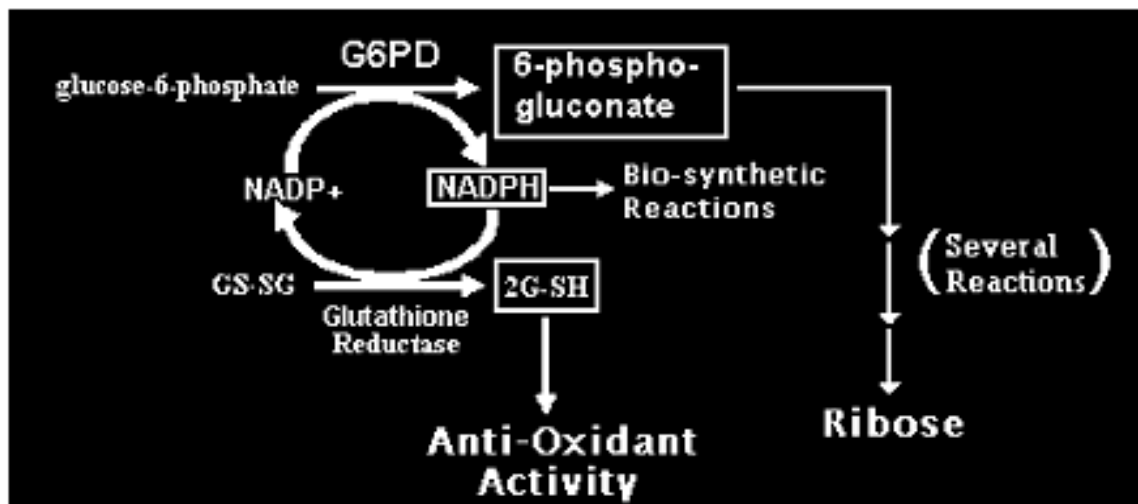
G6PD 缺乏症是一種性聯隱性(X-linked recessive)遺傳。人體有 23 對染色體，男性的性染色體是 XY 型，而女性則是 XX 型，G6PD 的基因就是位於 X 染色體上，所以蠶豆症是性聯遺傳，而只要有一個 X 染色體上的 G6PD 基因的是正常的，G6PD 的功能就完全表現，而不會表現出蠶豆症體質，所以是隱性遺傳。男性只有一個 X 染色體，所以，只要這個 X 染色體的 G6PD 基因不正常，這個男性就會表現出蠶豆症體質。而女性有兩個 X 染色體，必須兩個 X 染色體上的 G6PD 基因皆不正常才會表現出蠶豆症體質。當女性只有一個 X 染色體帶有不正常的 G6PD 基因，而沒有表現出蠶豆症體質時，我們稱之為蠶豆症的帶因者。

Biochemistry:

從生化的角度來說(參考圖一)，G6PD 是一種酶，它是一種在我們體內幫忙代謝葡萄糖的酵素，在身體的所有細胞中均有，在 HMP(hexose monophosphate pathway)中扮演重要的作用，在參與葡萄糖代謝的過程當中會產生一種重要物質---還原型的

Glutathione，還原型的 Glutathione 有很強的抗氧化能力，使紅血球細胞膜免於受到氧化的傷害，而造成溶血。

(圖一)



Clinical Manifestations:

G 6 P D 缺乏時，若身體接觸到具氧化性的特定物質或服用了某類藥物，紅血球就容易被破壞而發生急性溶血反應。其臨床表現包括：

(1) 新生兒黃疸: 近三分之一的新生黃疸症是肇因於 G 6 P D 缺乏。黃疸程度若不嚴重，照光治療即可，若是出現嚴重的溶血性黃疸，必要時須給予換血治療。一般若能及早發現且治療得當多可在兩三天內恢復健康。

(2) 急性溶血性貧血：當病患接觸到具氧化性物質時，即刻發生溶血反應。症狀包括：臉色蒼白、全身黃疸、精神不佳、食慾差及解深茶色尿。嚴重時會導致呼吸窘迫、腎衰竭、心臟衰竭，甚至休克及意識昏迷而有生命危險，常需緊急輸血以挽救性命。出現以上任一症狀時，要儘速送醫求診，並主動告知醫護人員患兒有 G 6 P D 缺乏症以幫助做更迅速而正確的診斷與治療。

會造成溶血之氧化性物質，在藥品方面包括(1)抗瘧疾藥物(2)抗感染藥物中的磺胺劑(3)某些解熱鎮痛劑如阿斯匹靈類。(4)某些過去用於控制尿道感染之藥物(請參考表格一)。另外，一些化學品如樟腦丸（臭丸）、龍膽紫（紫藥水）及甲基藍也會造成溶

血。食物方面，患兒食用蠶豆及其製品後，常會出現急性溶血性貧血的現象，所以這病又俗稱蠶豆症。

表格一:

OXIDIZING AGENTS AND G6PD DEFICIENCY	
<i>p</i> -Aminosalicylic acid	Probenecid
Acetaminophen (Phenacetin) *	Salicylazosulfapyridine (Azulfidine)
Acetylsalicylic acid	Sulfacetamide (Sulamyd)
Aniline dyes	Sulfanilamide
Antipyrine	Sulfisoxazole (Gantrisin) *
Ascorbic acid †	Sulfoxone *
Chloramphenicol ‡	Trisulfapyrimidine (Sultrin)
Dapsone (diaminodiphenylsulfone)	Vitamin K, water-soluble analogs only
Fava beans	Naphthalene *
Furazolidone (Furoxone)	Nitrofurantoin (Furadantin)
Henna	Primaquine
Methylene blue *	

* Only slightly hemolytic to **G6PD** A patients in very large doses.
† Hemolytic in **G6PD** Mediterranean but not in **G6PD** A or Canton.
‡ In massive doses.

也有研究指出，對於 G6PD 缺乏的人，感染也可能是造成溶血的原因，病毒性肝炎、肺炎、及傷寒是較常見可能引起蠶豆症患者溶血的感染，推測可能是當被感染時，淋巴球會釋放出活性的氧化物，造成紅血球被破壞。

Testing:

新生兒篩檢以酵素反應螢光分析法來判斷血中 G6PD 之活性，若呈微弱螢光或無螢光即為陽性個案，應進一步定量其紅血球中 G6PD 的活性。不過，大約只有 20% 左右的女性雜合子(Heterozygote)可被篩檢出。目前確認診斷的方法已研發至分子生物(基因突變型)的層面，藉由 DNA 來分析，此方法將來可以應用在臨床的常規檢驗上。

Conclusion:

G6PD 缺乏症是常見遺傳學上的疾病，主要因為當缺乏此酵素時，造成沒有能力去保護紅血球。然而在生活中，這類病人重要的是別讓身體接觸到具氧化性的特定物質或服用會造成溶血的藥物。




藥劑部 93 年 5-7 月藥品異動公告

通告主旨：藥品異動

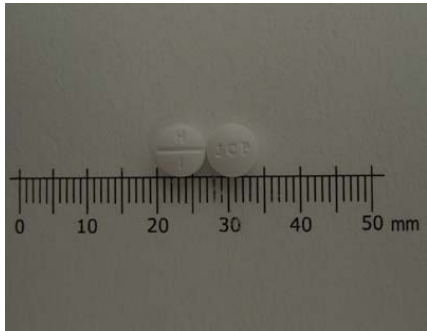
通告事由：因藥品缺貨或停產，暫以簽呈通過同成分取代藥品

異動藥品名稱 (舊) (成分名)	取代藥品名稱 (新) (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Panatul elixir (Acetaminophen)	ANTI-PHEN syrup (LANTI) 	1. 解熱、鎮痛 2. 24mg/ml; 60ml/bot
Hirudoid cream 10g/box	Hirudoid cream 14g/tube(THIR-14) 	1. 對局部腫脹之輔助治療 2. 成分為 Mucopolysaccharide polysulfate 250U/g
DIAMOX (Acetazolamide)	Azol (OAZO)	1. 青光眼、充血性心不全之浮腫 2. 250mg/tab
Venan (Diphenhydramine)	Diphenhydramini (IDIPH)	1. 氣喘、蕁麻疹、皮膚炎、皮膚搔癢症、濕疹、鼻炎 2. 30mg/ml/amp

		
<p>Cyproh (Cyproheptadine)</p>	<p>Cypromin (LCYPR)</p> 	<p>1. 皮膚疾患引起之搔癢（濕疹、皮膚炎、皮膚搔癢症、藥物過敏反應）枯草熱、蕁麻疹、過敏性鼻炎、血管運動性鼻炎、感冒上氣管炎引起之咳嗽、鼻涕</p> <p>2. 0.4mg/ml; 120ml/bot)</p>
<p>Biofermin</p>		<p>1. 停產藥品: Biofermin"表飛鳴錠":</p> <p>每 Tab 含 Lactobacteria(乳酸菌) 0.09 mg 及 Glycobacteria(糖化菌)0.06 mg</p> <p>2. 本院目前相同藥理作用取代藥有二:</p> <p>(1)Antibiophilus"阿德比膠囊"(代碼 OANTI)</p> <p>*緩解輕度腹瀉，腹痛及便秘，整腸(調整排便)，軟便</p> <p>*每 Cap 含 Lactobacillus casei variety ramosus 250 mg(乳酸桿菌屬)</p> <p>(2)Biotase"妙化錠"(代碼 OBIOT)</p> <p>*幫助消化</p> <p>*每 Tab 含 Biodiastase 1000 30mg : Lipase AP 65 mg ;</p>

		Newlase 10 mg
Ativan (Lorazepam)	Anxicam (IANX) 	1. 焦慮狀態 2. 2mg /ml/amp

通告主旨：藥品外觀變更

藥品名稱 (成分名)	藥品相關資訊
Ergot (Ergometrine 0.2mg/tab) 	變更為白色；圓扁型，錠劑：大小：0.7cm：標記： (H, I)(JCP)

通告主旨：藥品停用

通告事由：藥品停產

藥品名稱 (成分名)	藥品相關資訊
Diertina	末梢血管循環障礙

(Dihydroergocristine methanesulfonate
3mg)

通告主旨：新藥通知

通告事由：經附醫、萬芳醫聯合藥委會決議，新增為常備藥品

藥品名稱 (成分名)	院內代碼	藥品適應症及相關藥品資訊
Albuterol (Salbutamol) 	LALB	1. 支氣管氣喘、慢性支氣管炎、氣腫 2. 0.4mg/ml； 60ml/bot
Rifinah150  Rifinah300 	ORIFI1 ORIFI3	1. 結核病 2. Rifinah 為兩種藥物(Rifampicin 與 INAH)複合劑： (1) Rifinah150：每錠含 Rifampicin 150mg； INAH 100mg (圓形糖衣錠) (2) Rifinah300：每錠含 Rifampicin 300mg； INAH 150mg (橢圓形糖衣錠) 3. 一般服用方式： < 50kg: Rifinah 150 3#QD > 50kg: Rifinah 300 2#QD 飯前 30 分鐘或飯後 2 小時服用

		4. 本院目前另有一結核病用藥 "Rifater"，為三種藥物(每錠含 Rifampicin 120mg，INH 80mg 與 Pyrazinamide 250mg)複合劑
--	--	--