



仁愛藥訊

九十三年六月出刊

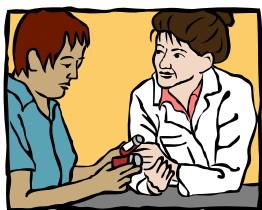
季刊 Vol.9 Num.02

發行人：詹廖明義

編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

本期要目

1. 用藥指導- DILANTIN----- 周百匯藥師
2. 長期靜脈營養，維生素K的補充 ----- 黃柔輔藥師
3. 胰島素製劑----- 潘美如藥師
4. 藥劑部花絮93.03.01-93.05.31



用藥指導- DILANTIN

周百匯 藥師

1. 藥品商品名(trade name):Dilantin 癲能停
2. 學名(generic name): Diphenylhydantoin (phenytoin) 100mg
3. 適應症
 - (1) 治療及控制癲癇病患的痙攣及發作。
 - (2) 頭部外傷後及雷氏症候群所引起的非癲癇性發作。
 - (3) 心室性心律不整
4. 給藥途徑、劑型、劑量、及療程 (包括治療持續時間,duration of therapy)。

一般劑量(每天)	成人	200~400 mg	註：以 0.5mg/kg/day 低劑量開始(尤其是有合併使用 valproate 者)逐漸增加
	小孩(每公斤)	1~15mg	
用法	每天分 1~2 次服用		

服用維持劑量一週後血中濃度趨於穩定

5. 藥品產生預期作用的起使時間:

一般而言，服藥期間至少要三年；三年不間斷的服藥，若期間都不曾有癲癇的發作，才可以考慮把藥逐漸的減掉。每個癲癇病患都希服藥期間越短越好，因為每日服藥實在太不方便，然而藥期間太短的話，一旦停藥，癲癇復發的機會很高；而一旦復發，前面的治療是前功盡棄，必須重新開始治療。

6. 減藥過程越慢越好

當癲癇的發作，經過藥物的治療，已經有好幾年不曾發作，這時可以考慮把藥停掉。但停藥不是驟然間把所有正在服用的藥物完全停掉，而是少量逐步遞減，這個減藥至完全停藥的過程要越慢越好，一般而言，至少需花費半年的時間。

驟然停藥會引發所謂的「癲癇重積狀態」，就是癲連續不斷的發作，這種情況有時會使患腦部缺氧，造成很多後遺症，甚至導致死。(許多家長在小孩感冒時，因為要服用感冒藥，擔心藥物會有衝突，便把正在服用的抗癲癇藥物驟然停掉，這種想法與作法是錯誤的，切勿嘗試。

7. 服用方法的指導

- (1) 請注意口腔清潔，使用牙線，每六個月前往牙科就診並洗牙
- (2) 按時回診接受檢查，請確實遵照醫囑服藥，勿自行增減劑量。
- (3) 本藥口服後若覺胃腸不適，可於飯後立即服用，或與食物、牛奶併服，但不要與制酸劑併服，因會降低吸收。制酸劑與此藥需間隔 2~3 小時。
- (4) 本藥可能會導致嗜睡及注意力不集中，應避免從事開車或作機械等需要警覺力的工作
- (5) 帶張指示卡說明你有服用本藥
- (6) 有下列疾病要告訴醫生包括糖尿病,肝病,低血壓.酒精成癮,
- (7) 此藥會降低避孕藥效果
- (8) 此藥會可能引起頭暈嘔吐

8. 忘記服藥(miss dose)的處理。

請馬上服用藥物,若距離下一次服藥很近就不再服藥.不要服用兩倍量

9. 儲存:

儲存在櫃子中,避免日光照射,室溫,不要讓小孩拿到.

10. 常見或嚴重藥品不良反應(adverse effect)，發生時尋求醫師或藥師的協助。

一旦出現藥物的副作用或心中存有疑慮，由醫師協助判斷是否需要停藥或減少藥量。有些副作用在身上多停留幾天也不致於對人體造傷害；然而像皮紅疹這種藥物過敏反應，如果不立即停止服用，隔天之後，皮膚上的紅疹可能會變成大水泡，形成嚴重的副作用。

■ 副作用：

- 1、 牙齦腫大、變軟和流血。
- 2、 異常出血或瘀血、皮膚疹。
- 3、 頸子及手臂下淋巴腺腫大、發燒。
- 4、 肌肉無力、情緒改變。
- 5、 尿液顏色變深。
- 6、 嚴重胃痛、皮膚及眼睛變黃。
- 7、 頭部及臉部身體毛髮異常增生（尤其是年輕女性）。
- 8、 失眠、青春痘、皮膚粗糙（少見）。

■ 藥物過量或過敏的徵象：『應馬上就診告知醫師』

- 1、 眼球不自主的前後移動或轉動、視力模糊或複視。
- 2、 精神紊亂或幻覺、嚴重暈眩或嗜睡。
- 3、 口齒不清或步伐不穩。

11. 潛在的藥物與藥物、食物、或疾病可能產生的交互作用(drug interaction)或用

藥禁忌(Contraindication)。

■ 食物干擾:

- (A) 與活性炭併用會增加代謝劑量增加
- (B) 併用酒精會中樞抑制作用增加,急性抑制代謝慢性會增加代謝
- (C) Phentoin 會影響葉酸吸收,降低鈣的吸收,影響 vit D 的代謝,造成高血糖

■ 藥理干擾：會改變其它藥物血中濃度。建議血中濃度：10~20 ug/ml

- A)加速下列藥物代謝：carbamazepine, lamotrigine, valproate, primidone, theophylline, quinidine, cyclosporin, digitoxin, chloramphenicol；
- B)被下列藥物加速代謝：oral contraceptive agents, dexamethasone；
- C)被下列藥物降低血中濃度：vigabatrin；被下列藥物增加血中濃度：amiodarone, diltiazam, phenylbutazone, sulfonamides, fluconazole, cimetidine, isoniazid；
- D)Aspirin, valproate diazoxide 會降低 total phenytoin level, 但增加 free phenytoin level；

12. 藥品檢驗血中濃度再服藥 12 小時後產生穩定血中濃度

13. 藥物過量:

大部分的藥物，如果只是重複服用了一次的劑量，通常不致於造成任何不良後果，在某些病例中，結果只是使藥物的作用暫時增強，但是如抗癲癇藥物等的使用，超過醫師建議劑量的時候，則是相當危險的。如果患者過量服用抗癲癇藥物，或小孩誤食抗癲癇藥物，立刻打電話通知毒物中心或醫師，如果醫師建議馬上催吐，可以服用吐根素糖漿，催吐時讓患者保持頭向前傾的姿勢，避免因催吐而造成氣道阻塞或氣管吸入異物。患者意識模糊不清的時候，千萬不可以催吐。

14. 懷孕

如果癲癇婦女意外懷孕，最好先維持原有治療，任意調整藥物反而會妨害病情控制，但若是計畫生育但未懷孕者，病情穩定者可先經醫師評估可否停藥，如不能停藥，則由醫師評估可否減少藥物的種類及劑量，同時都要加強產檢，以降低藥物可能會造成的新生兒先天心臟疾病、神經管發育不全、脊柱裂、手指發育不全等副作用，新生兒出生後要密切追蹤一年。

長期靜脈營養，維生素 K 的補充

黃柔輔 藥師

一. 前言：

維生素 K 是合成血液凝集因子 II (prothrombin)、VII、IX、X 所需的輔助因子。凝血時間不正常常和維生素 K 缺乏有關，尤其是當病患營養不良時又有使用抗生素，可能造成腸內菌生成維生素 K 減少，因此對於長期使用全靜脈營養的病患，無法由口服攝取足夠的維生素 K，適時的給予維生素 K 補充也就非常重要。

二. 維生素 K 的生理作用

除凝血時間外，維生素 K 也是合成多種蛋白質的必須物質，而這些蛋白質會影響到鈣的平衡。Osteocalcin 就是這些蛋白質的其中一種，存在於骨頭細胞外質中，對於早期骨骼的發展和成年人的骨骼的維持相當重要，當維生素 K 缺乏時，發生骨折的風險會增加。維生素 K 的補充對於使用靜脈營養的病患尤其重要，因為這類病患較常有代謝性骨疾病。數個研究發現，有高比例（42% ~100%）長期使用靜脈營養的病患發生骨折或骨密度減小。骨代謝疾病似乎和靜脈營養的使用時間有直接關係，也可能和病患目前的疾病有關。新生兒發生維生素 K 缺乏的比例較高，主要是因胎盤傳送的問題，或是攝取太少維生素 K，可能導致新生兒出血性疾病（hemorrhage disease of the newborn, HDN），這個出血性疾病特徵是皮膚的、腸胃道的、腦脊髓的出血，更糟糕的是顱內的出血。所以出生未滿足月的新生兒會習慣的給予肌肉注射維生素 K 或口服補充維生素 K，來預防 HDN。另外，維生素 K 也和細胞分化、葡萄糖代謝調節有關。

三. 維生素 K 的來源

維生素 K 有數種分子型式，其共同的特色是都含有 2-methyl-1,4-naphtholquinone 環，不同的是在第 3 位置之支鏈不同而已。phyloquinone (vitamin K₁) 存於植物中。menaquinone (vitamin K₂) 在腸道由細菌所合成，緊密結合在細菌細胞膜，屬於脂溶性的，90% 肝臟維生素 K 的組成是 menaquinone。因此，細菌的生成對於人體維生素 K 的來源扮演重要的角色。menadione (vitamin K₃) 合成的維生素 K，在腸道中 menadione 會轉換成 menaquinone。phyloquinone (vitamin K₁) 廣泛的存在食物中，特別是深綠色蔬菜、大豆油、某些植物油中。menaquinones (vitamin K₂) 飲食來源較有限，如動物油、或是一些發酵過的食物（如起司）。綠茶、卵磷脂、全麥也是飲食中維生素 K 的來源。由大豆油製造的靜脈脂肪乳劑含有維生素 K，10% 的含 0.3µg/mL、20% 含 0.6µg/mL，若是由各佔一半的大豆油和紅花油，含量則為一半。

四.維生素 K 的需要量

對於健康女性和男性每天適合的維生素 K 攝取量分別為 90µg、120µg，大約 30g、40g 大豆油所提供的量。美國食品藥物管理局（FDA）修改成人靜脈給予綜合維生素建議量，建議增加維生素 B1、B6、C 和葉酸的給予量（如表一）。特別地，多加入了維生素 K 150 µg/每天，這接近每天大約的攝取量。

病患使用全靜脈營養會因肝臟疾病、凝集因子消耗增加或飲食的維生素 K 攝取減少，若沒有給予維生素 K 的補充，病患的凝血時間會增長。病患若使用全靜脈營養又同時使用 warfarin 治療，這時應調整 warfarin 的劑量來控制凝血時間，而不是增加維生素 K 的劑量。使用 home TPN（居家全靜脈營養）的病患會每天接受小劑量的 warfarin 1~2mg，來預防導管所引起的血栓，但需注意不能影響到凝血時間。

表一：成人靜脈給予綜合維生素的建議量

維生素	NAG-AMA guidelines	FDA requirements
A (retinol)	3300 IU (1mg)	3300 IU (1mg)
D (ergocalciferol or cholecalciferol)	200 IU (5µg)	200 IU (5µg)
E (alpha-tocopherol)	10 IU (10mg)	10 IU (10mg)
B1 (thiamine)	3 mg	6 mg
B2 (riboflavin)	3.6 mg	3.6 mg
B3 (niacinamide)	40 mg	40 mg
B5 (dexpantenol)	15 mg	15 mg
B6 (pyridoxine)	4 mg	6 mg
B12 (cyanocobalamin)	5 µg	5 µg
C (ascorbic acid)	100 mg	200 mg
Biotin	60 µg	60 µg
Folic	400 µg	600 µg
Vitamin K	N/A	150 µg

NAG-AMA：Nutritional Advisory Group – American Medical Association

FDA：Food and Drug Administration

五.補充方式：

維生素 K 可由口服來補充，但若在沒有膽鹽和胰液存在時，它的吸收會減少。若腸道吸收功能不佳，可由皮下或肌肉注射維生素 K。但不管是皮下或肌肉注射，病患都需要忍受疼痛，且對於使用 TPN 的病患大多是瘦小的病患，肌肉注射更是困難。靜脈注射是另一可選擇的方式，常用在嚴重出血或使用其它治療方式失敗的病患。有研究顯示，長時間（8 小時以上）靜脈注射的效果和安全性，和肌肉注射相當，它們有相當的凝血時間和 aPPT（activated partial thromboplastin times）。

六. 有些藥物會干擾維生素 K 的作用

例如：使用 salicylates(如 aspirin)會增加維生素 K 的需要。抗凝血劑 coumarin (如 warfarin) 會競爭維生素 K 的活性位置，使得凝血酶原形成減少。抗凝血劑 warfarin 常使用在減少病患發生血栓性栓塞症的風險，例如：在曾發生中風、心臟病發作、心血管疾病、心律不整、血栓性靜脈炎、肺栓塞的病患。當抗凝血劑過量時，常靜脈輸注維生素 K，可快速反轉過量抗凝血劑。

七.總結：

維生素 K 的重要性有時會被忽略掉，特別是長期營養不良又同時使用抗生素治療的病患、或是長期使用全靜脈營養、新生兒攝取較少時，都可能缺乏。藉由了解維生素 K 的生理功能，適時的給予補充，以預防缺乏時可能造成的疾病。

Reference：

1. Helphingstine CJ, Bistran BR. New Food and Drug Administration requirements for inclusion of vitamin K in adult parenteral multivitamins. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 27(3):220-4, 2003 May-Jun.
2. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet*. 345(8944):229-34, 1995 Jan 28.
3. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. *British Journal of Haematology*. 104(3):430-7, 1999 Mar.
4. Buchman AL, Moukarzel A: Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 19: 217-231, 2000
5. Lennon C, Kavidson KW, Sadowski JA, et al: The vitamin K content of intravenous lipid emulsions. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*. 17: 142-144, 1993
6. Schepers GP, Dimitry AR, Eckhauser FE, et al. Efficacy and safety of low-dose intravenous versus intramuscular vitamin K in parenteral nutrition patients. *JPEN* 12:174-177,1988

胰島素製劑

潘美如 藥師

從 1922 年開始加拿大多倫多外科醫師班廷(Banting)、當時多倫多大學任教的 Macleod 及他的學生貝司特 Best 正式宣佈發現胰島素，這個發現同時也將糖尿病的治療研究帶入了另一個新的階段。從 1922 年開始，眾多研究想改進胰島素的治療，其中包括胰島素的製備與使用上的方便性，純化就是第一個難關，1934 年發現加入鋅可以讓胰島素結晶，1949 年發現另一種結晶方法可減低過敏，1960 年開始利用色層分析技術。1970 年產生第一個色層分析純化後的單成分 (monocomponent) 之胰島素。由於基因重組技術的快速發展，1970 年還不完全知道胰島素基因 DNA 的序列，僅操控 A 與 B 鍵兩個不同基因，就把大腸桿菌製造人類胰島素的想法變可行，1980 年人類胰島基因 DNA 序列被發表，1982 年可轉換豬胰島素其中一個氨基酸變成人的胰島素，1986 年可從酵母菌製造人胰島素。近十幾年基因重組技術開啟了研究胰島素大門，更保證了胰島素供應將永無匱乏之虞。現今可以將基因做突變將它放久大腸桿菌或酵母菌製造，可供作結構與功能分析研究。

目前市售胰島素依作用時間可分為速效、短效、中效、長效、新型的長效及預混型：

★ 短效：

理想代謝控制，需要多次注射，因此短效胰島用來降低餐後血糖，短效型可溶性胰島素(例如 Humulin R 及 Actrapid)，常自行凝集成二聚物(dimer)、四聚物(tetramer)以及六聚物(hexamer)。短效胰島素注入皮下後，必須從六聚物解離，恢復成二聚物乃至單體(monomer)的形態，才能進入注射部位的微血管，到達大體循環。目前的胰島素製劑，注射 30-45 分後，可由六聚物變成二聚物，再經過 20-40 分後，才變成單體，所以皮下注射胰島素大抵需要經過 50-95 分鐘才能完全吸收。

★ 中、長效：

變換緩衝液來改變皮下注射的吸收率，發展不同特性之胰島素製劑以適合不同的需求，若讓注射處的胰島素吸收變慢，應可減低注射的次數，含鹼性物之 protamine and isophane 的胰島素可以到這個目的，中性胰島素懸浮液加入球蛋白或複合鋅變成不溶解之複合物也有同樣作用。(例如 Humulin N、Insulatard and Monotard)。也有短效加中長效的混合製劑(例如 humulin 70/30, mixtard 70/30)。

胰島顆粒大小也會影響胰島素的作用時效 ultralente 是長效結晶胰島素製劑。

近年新的胰島素如速效 lispro，與作用平穩的長效 glargine，除了緩衝劑之外，利用基因重組技術，其 DNA 序列都做了少許的改變，來放大速率的差別。

★ 速效：

速效型例如 Lispro(Humalog-lilly)及 NovoRapid (Novolog-Novo)，Lispro 互換了 B 鏈第 28、29 個胺基酸，改造成 lysine (B28) Proline (B29)，Novo rapid 將 B 鏈第 28 個胺基酸 proline 換成 aspartic acid，這樣的改變使胰島素皮下注射後很快的變成雙分子、單分子快速吸收，15 鐘後開始作用，30-90 分達到尖峰，作用不到 5 小時。糖友注射後就可以用餐，不必像短效胰島素要注射後約 30 分鐘才能用餐。這與正常人血清胰島素濃度於餐後的隨即上升及 2-3 小時降至基礎值幾乎相同。它可和其它中效型胰島素混合(例如 Novomix 30)。

★ 新型長效：

新型的長效例如 glargine(Lantus-Aventis)，其 A 鏈末端第 21 氨基 glycine 被換成 asparagine，B 鏈之 C 端加了兩個 Arginines，它在酸性溶液裡完全溶解，呈清水狀，因此不能與其他胰島素混合必須單獨施打，注入皮下形成微沈澱物之結晶，減緩吸收，注射後 1 小時才開始有作用，4-5 小時後達到最高活性，且平穩的維持 24 小時不太有波峰，不像 Ultralente 或 NPH 濃度中途上升又下降，以致睡前注射時，往往於半夜發生低血糖。

胰島素注射其注射器大致可分為：

- ★ 胰島素專用空針- 患者或其照顧者須學會其注射技巧，健保給付。
- ★ 筆型注射器- 攜帶方便，不用抽藥，健保給付。
- ★ 胰島素幫浦- 就是所謂體外人工胰臟,它模擬身體分泌胰島的情形達血糖平穩的目的，不過需身上隨時帶一個機器，且輸液管及針等耗材費較高，目前健保不給付。
- ★ 無針噴注器- 這是一個沒有針的注射器，它利用空氣壓力的原理將胰島注入，操作上不方便，目前健保不給付。

目前胰島素尚無口服劑型，廠商正積極研發其他給藥方式，經口腔吸入目前已進入人體實驗階段，希望不久的將來能解決糖尿病病人之扎針之苦。市面上數十種以上胰島素製品，可依病患生活方式、醫師經驗與喜好，來選擇對病患血糖控制最好方式的製品。

目前院內胰島素作用比較

	種類	開始作用時間	尖峰	時效
速效	Novorapid (筆型) 急購	10-20 分鐘	30-90 分鐘	<5 小時
短效	Humulin R	30 分鐘	2-3 小時	6-8 小時
中效	Humulin N	2-4 小時	4-8 小時	16-20 小時
	Insulatard (筆型) 急購	1.5 小時	4-12 小時	14-18 小時
預混	Humulin70/30 (中效及短效)	15-30 分鐘	2-12 小時	18-24 小時
	Novomix 30 (中效及超短效) 筆型	10-20 分鐘	1-4 小時	24 小時

參考資料

1. 糖尿病家族 2004 vol.2.胰島素的發現,作者吳篤安,及胰島胰注射器介紹
2. 內科學誌民國 84 年 6 月第六卷第二期-胰島素補充療法之省思兼論胰島素類似物之發展蔡世澤醫師

藥劑部花絮

93.03.01-93.05.31

- 人事消息
 - 懷念舊同仁 ---卓柏舟、陳怡君、黃美淇。
 - 弄瓦之喜 -----蔡綵景、林慈菁。
 - 歡迎新夥伴 -----吳佳蕙、蕭珮玲
- 公佈 93 年度 3—5 月份本院員工服務暨教育點數活動一覽表，請同仁選擇適合自己的時段，並把握機會，適時的完成所需點數。機會會不定期公佈於佈告欄。
- **【醫務部持續教育】教育點數：0.5 點。**
 - 1.講題：主動脈瘤，由本院心臟外科 黎方中主任主講。
時間:03 月 04 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 2.講題：顱內血管瘤，由神經外科 葉國球醫師主講。
時間:03 月 18 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 3.講題：血液成份療法，由本院檢驗科 陳桔根主任主講。
時間:04 月 08 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 4.講題：靜脈系統之血管內治療，由內科部 張之光主任主講。
時間:04 月 22 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 5.講題：人類乳突病毒與婦產科，由本院婦產科 王文中醫師主講。
時間:05 月 06 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 6.講題：肺結核，由本院台中內科 謝慶寶主任主講。
時間:05 月 20 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
- **【共通性教育訓練課程】教育點數：0.5 點。**
 - 1.講題：預防醫療糾紛，由本院 詹廖明義總院長主講。
時間:03 月 11 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 2.講題：外訓口頭報告（二），由本院外訓人員報告。
時間:03 月 31 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 3 講題：外訓口頭報告（三），由本院外訓人員報告。
時間:04 月 28 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 4 講題：有效處理醫療糾紛，由台中地方法院 蔡振修主任檢察官主講。
時間:05 月 13 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
 - 5 講題：外訓口頭報告（四），由本院外訓人員報告。
時間:05 月 26 日 12：30-13：30 於十樓泉生大講堂舉辦。
- **【市民講座】教育點數：1 點。**
 - 1.三月份市民講座
時間:03 月 18 日 19：00-21：00 於文化中心演講廳舉辦。
 - 2.四月份市民講座常見的甲狀腺問題

時間:04月15日19:00-21:00於台中市政府文化局地下樓演講廳。

主講人:內分泌及糖尿病科 黃怡瓊主任

3.五月份市民講座

時間:05月13日19:00-21:00於文化中心演講廳舉辦。

以上活動需事先報名,並請攜帶點數卡參加。

➤ **【特別講座】**教育點數:0點。請同仁踴躍參加,組長以上同仁必修。

1.醫療事故風險管理—第二次訓練課程

時間:03/27(六)09:00~16:00 地點:十樓泉生大講堂

- 課程:
- 1.醫院防災措施與風險管理 廖仁 總裁
 - 2.從社工人員的觀點談風險管理 龍紀萱 博士
 - 3.實用的醫護法律概論 蔡振修 法官
 - 4.急診部的風險管理 李琳琳 督導
 - 5.麻醉的風險管理 葉宏軒 主任
 - 6.週產期的風險管理 王文中 醫師
 - 7.放射線與幅射防護作業的風險管理 陳惠萍 放射師

2.醫療事故風險管理—第四次訓練課程

時間:05/22(六)09:00~16:00 地點:十樓泉生大講堂

- 課程:
- 1.從保險立場談風險管理 王元慧 小姐
 - 2.財務部門的風險管理 丘道中 課長
 - 3.如何分析異常報告 楊鳳凰 專員
 - 4.醫療儀器的安全使用與風險管理 鄭猛聰 副主任
 - 5.醫院環境中的犯罪行為與風險管理 詹廖明義 總院長
 - 6.醫院的危機管理 王俊文 教授
 - 7.申訴案件的處理 許啟祥 主任