



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 03 月 15 日

97 年 12 月第 46 期

本期專題：

口服活性五價輪狀病毒疫苗
Bethanechol Chloride 與 Tolterodine 之交互作用
藥物諮詢專欄

口服活性五價輪狀病毒疫苗

陳惠真總藥師 校稿 李佳利主任

壹、前言

輪狀病毒是導致孩童罹患嚴重急性腸胃炎的主因，其中 95% 以上於 5 歲前遭受到感染，最為嚴重的病例都發生在年齡 6 至 24 個月之嬰幼兒。台灣地區自 2000 年至 2003 年，每年 2 歲以下之小兒總數約為 46 萬至 57 萬，而 2 歲以下之急性腸胃炎相關門診案例，每年約有 45 至 95 萬人次；據估計前述門診病例中約有 14% 為輪狀病毒感染，而住院病例中則約有 44% 為輪狀病毒感染。另外在 2001 至 2003 年、以及 2005 年 12 月至 2006 年 6 月兩段期間，針對 5 歲以下的台灣住院病童進行的兩項研究顯示，輪狀病毒是引起嚴重下痢最常見的病因。而因急性腸胃炎住院之病童，43%-45.9% 的糞便檢體呈輪狀病毒陽性反應。

貳、疫苗作用機轉

Rotateq®為一內含5種活性基因重置(reassortant)的活性口服五價疫苗。這些基因重置株的母株是由人類宿主及牛宿主身上分離而得。其中四種基因重置株各表現一種源自人類輪狀病毒母株的外鞘蛋白(G1、G2、G3或G4)，以及源自牛輪狀病毒母株的吸附蛋白(P7)。第五種基因重置株則表現源自人類輪狀病毒母株的吸附蛋白P1A，以及源自牛輪狀病毒母株的外鞘蛋白G6。

Rotateq®預防輪狀病毒腸胃炎的確切免疫機制，目前並不清楚。推測是一種可在小腸中複製，並誘發免疫反應的活性病毒疫苗。

參、臨床治療

對健康嬰兒投予一系列三劑的疫苗，第一劑於6至12週齡時投予，之後再以4至10週的間隔投予兩劑；接種第三劑時的年齡為32週齡(含)以下。除了投予口服小兒麻痺疫苗需間隔兩週才可投予輪狀病毒疫苗外，其餘小兒疫苗皆可同時投予。

在投予疫苗之前，醫護人員應先確認嬰兒目前的健康狀態、先前的疫苗接種記錄、及是否曾對輪狀病毒疫苗產生不良反應。輕度發燒($<38.1^{\circ}\text{C}$ [100.5°F])及輕度的上呼吸道感染並不妨礙接種，但對發生急性嚴重發燒性疾病的患者，則應延後接種時間。和其他疫苗一樣，接種RotaTeq®並不一定能對所有的接種者都產生完整的保護效果。

目前尚未評估過RotaTeq®之致癌性或致突變性，及其損害生育能力的可能性。下列所述，對可能有免疫功能低弱問題之嬰幼兒，不建議投予本疫苗。

- 一、患有血液惡病質、白血病、任何形式之淋巴瘤、或其他會對骨髓或淋巴系統造成影響之惡性腫瘤的嬰兒。
- 二、接受免疫抑制治療(包括高劑量的全身性皮質類固醇)的嬰兒。但對正在局部使用皮質類固醇或吸入性類固醇治療的嬰兒，或可考慮投予。
- 三、有原發性及後天性免疫功能不全問題的嬰兒，包括HIV/AIDS或人類免疫不全病毒感染等其他臨床表徵、細胞性免疫功能不全、以及 γ 球蛋白過低與 γ 球蛋白異常狀態。目前並無足夠的臨床試驗資料，支持對母親患有HIV/AIDS，但本身HIV狀態不明的嬰兒投予RotaTeq®。
- 四、曾在42天內接受輸血或使用血液製劑(包括免疫球蛋白)的嬰兒。
- 五、患有活動性急性胃腸疾病的嬰兒、慢性腹瀉且發育不良的嬰兒、以及有先天性腹部疾患、腹部手術和腸套疊病史等胃腸疾患病史的嬰兒，投予RotaTeq®的安全性及預防效果，目前並無任何資料可供參考，建議應多加小心使用。

本疫苗與其他藥物的交互作用，較常見於併用免疫抑制療法。這些療法包括放射療法、抗代謝藥物、細胞毒性藥物及皮質類固醇(高使用劑量)，合併使用可能會降低身體對疫苗的免疫反應。

肆、參考文獻

1. RotaTeq[®] 藥品仿單
2. Micromedex 2008: Rotavirus Vaccine, Live, Pentavalent.
3. MMWR. 2006;55(RR-12):1-13
4. NEJM. 2006; 354, 1: 23-33

藥物諮詢專欄

撰稿：薛淑慧藥師；校稿：李佳利主任

案例說明

calcium gluconate (Calglon[®])和 ceftriaxone disodium 500mg/vial (Chef[®])同時加入點滴滴注，為何產生沉澱物？

- 一、抗生素之 ceftriaxone disodium 與鈣不相容，若與鈣、含鈣溶液、或含鈣產品併用，會產生 calcium – ceftriaxone 沈澱，特別容易沈澱在肺臟及腎臟，引起嚴重不良反應。尤其是高膽紅素血症之新生兒 (hyperbilirubinemia neonates) 或早產兒，不可給予該抗生素。
- 二、衛生署藥品不良反應通報系統於 96 年 7 月 6 日公告，9 月 14 日再次提醒，處方中避免併用 ceftriaxone disodium 靜脈注射劑與含鈣溶液。倘若因治療上之需要，必須在注射 48 小時之後才能再給予病患含鈣溶液或產品，以避免引起嚴重不良反應。
- 三、本院 ceftriaxone 成分的藥品有 Chef[®] 500mg/vial 與 Sintrix[®] 1gm/vial，使用時請注意。

貳、參考文獻

1. 行政院衛生署藥品不良反應通報系統，藥物安全簡訊 Sep. 2007. vol. 19. Available at <http://adr.doh.gov.tw/default.asp>. Accessed October, 2008.
2. U.S. Food and Drug Administration. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Available at <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Rocephin>. Accessed October, 2008.
3. Chef[®], Sintrix[®] 藥品仿單

Bethanechol Chloride 與 Tolterodine 之交互作用

撰稿：薛淑慧藥師；校稿：李佳利主任

壹、問題描述

劉先生，86歲男性，因攝護腺惡性腫瘤入院治療。因為有神經性膀胱張力減低及尿滯留問題，醫生先開立處方 bethanechol chloride (Dampurine[®]) 25 mg 一天兩次，三天後又增加了 tolterodine tartrate (Detrusitol[®]) 2 mg，一天兩次治療。

由於兩種藥物在藥理作用互相拮抗而影響治療效果，藥師於是向原處方醫師反應此問題。

貳、問題形成之機轉

當膀胱充滿時，訊息由感覺神經一路傳至膀胱的副交感運動神經，造成膀胱基部和尿道收縮；乙醯膽鹼 (acetylcholine) 在逼尿肌上作用於蕁毒鹼受體 (muscarinic receptors, 簡稱 M receptors)，結果導致膀胱收縮。臨床上已知有 5 種蕁毒鹼受體 subtype (M1-M5)，其中以 M3 和人類膀胱最有關係。

Bethanechol chloride (Dampurine[®]) 為膽鹼劑 (cholinergic agent)。而此藥是一種在結構、藥理上都與乙醯膽鹼有關聯的合成酯類。主要作用是使副交感神經系統興奮，所以可以增加逼尿肌的肌肉張力，因而產生足夠的收縮力，促進排尿及膀胱清空；它也會刺激胃的活動力、增加胃的張力及蠕動性。

本藥不會被膽鹼酯酶 (cholinesterase) 破壞，所以作用比乙醯膽鹼持久。且因為它的作用具有選擇性，所以在治療劑量下只有些微的菸鹼性 (nicotinic) 作用；而蕁毒鹼作用較顯著，因此主要影響膀胱，胃腸和眼睛。在能夠刺激排尿、排便和增進蠕動的劑量下，通常不會使神經節或隨意肌興奮。在正常人的有效治療劑量下，不會影響心跳速率、血壓和末梢循環。臨床上用於治療手術後、產後之非阻塞性滯留，神經性膀胱緊張力減低及尿滯留。成人的一般劑量是 10-50 mg，一天服用三至四次，最好空腹服用；而腹部不適、唾液分泌過多、皮膚潮紅、出汗、噁心、及嘔吐等，為本製劑用藥過量的早期徵兆。

Tolterodine tartrate (Detrusitol[®]) 為一競爭性、專一性的 M3 乙醯膽鹼接受器拮抗劑 (M3 receptor antagonist)，在體內試驗中其對膀胱的選擇性超過唾液腺的八倍，表示服用此類的產品，產生口乾舌燥的副作用較低。而 M3 蕁毒鹼接受體主導膀胱逼尿肌的收縮，被公認與膀胱過動症關係密切，臨床上用於緩解膀胱過度活動所致的頻尿、急尿和緊迫性尿失禁症狀。本品口服後經肝臟代謝成主要作用的活性代謝產物 5-羥甲基 (5-hydroxymethyl) 衍生物，其抗膽鹼活性與本品相近，具有主要的治療效果。兩者對 M 蕁毒鹼受體均具有高選擇性，對其他神經傳導物質的受體，和潛在的細胞靶點 (如鈣通道) 的作用或親和力很弱。

成人的一般劑量是 2mg，一天服用兩次。若肝功能異常和嚴重腎功能異常 (GFR ≤ 30 mL) 者則改為 1 mg，一天服用兩次。因其為抗膽鹼劑 (anticholinergic agent)，可能造成輕度至中

度的抗乙酰膽鹼效應，例如口乾、消化不良，和減少淚液分泌。

Tolterodine 的交互作用有：(1) 與其他同為抗蕈毒鹼 (antimuscarinic) 特性之藥品併用，會加強其作用；(2) 與蕈毒膽鹼 (muscarinic cholinergic receptor) 促進劑併用，會減低其作用；(3) 可能降低促蠕動劑 (如 metoclopramide) 之作用；(4) 併用 CYP3A4 inhibitors (如：erythromycin, clarithromycin, ketoconazole) 時，明顯增加 tolterodine 的血中濃度。

本案例若 bethanechol 與 tolterodine 同時併用，會產生藥理上互相拮抗的交互作用，需監測病患可能產生的臨床表現，治療也可能需要調整。二者交互作用可能機轉為膽鹼劑與抗膽鹼劑藥理作用相互拮抗，導致兩種藥品或其中一種藥品的藥效降低。

參、結論

有些藥物交互作用在臨床上並非立即可見，很容易被忽略。因此，需要所有醫療專業人員互相合作，以確保病人用藥安全。

經藥師與醫師溝通討論後，本處方更改為 bethanechol 25 mg 早上服用，tolterodine 2 mg 睡前服用。

肆、參考文獻

1. Drug Facts and Comparisons 2008. Walters Kluwer Health, 2008; 877-880, 885-886.
2. Anne M, Kimble K, Young LY, eds. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs, 8th ed. Walters Kluwer Health, 2005; 101-27,28.
3. Sweetman SC, ed. Martindale: The Complete Drug Reference. 35^{ed}, volume 1. Pharmaceutical Press; 1991-1992, 2056-2057.
4. Fun LW, Dan L, Lam S, eds. MIMS Taiwan 36th ed. 2008. CMP Medica, 2008; 1146.