

高雄
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國80年10月創刊

中華民國86年三月

本期要目：

▲抗微生物劑講座(V)

▲每期專欄—Ganciclovir用於肺臟移植病人的角色

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：病人的肝腎功能不良情形下，應如何選用Benzodiazepines？

答：大部分的 Benzodiazepine 都是在肝臟代謝；主要的代謝途徑有 Oxidation(如 aliphatic hydroxylation) 及 glucuronidation。本院現有此類藥物中，行 Oxidation 代謝者有 Alprazolam Tab 0.5mg(Xanax)，Bromazepam Tab 1.5mg(Lexotan)，Chlordiazepoxide cap 10mg(Librium)，Diazepam Tab 2mg, 5mg；Inj 10mg, Flunitrazepam Tab 2mg；Inj 2mg(Rohypnol) Midazolam Inj 5mg(Dormicum) 及 Triazolam Tab 0.25mg(Halcion)。其中 Clonazepam(Rivotril) 有部分行 Oxidation，有部分行 Nitroreduction。只有 Lorazepam 0.5mg Tab(Ativan)，Inj 1mg(Neuropam) 是行簡單的 glucuronidation。

肝硬化病人或老年人、新生兒及肝功能不良者或併用抑制肝酵素之藥物，如 Cimetidine、INAH 等，將抑制 Oxidation 的進行，但卻較少影響 conjugation (glucuronidation)。

再者，代謝複雜的如 diazepam，需先行 Oxidation，代謝為 desmethyl diazepam($t_{1/2}$ ：50-100小時)及 Temazepam 才有活性，且二者的半衰期都很長，肝功能不良者，可能需要約兩週的時間，才能顯現出最大的藥理作用。且停藥後仍繼續有作用。而 Lorazepam 因較不受肝功能影響，並代謝為無活性之代謝物再由腎臟排除，本身即具有活性，故口服後可在數天內發揮很好的作用，且停藥後可很快中止作用。即使腎功能不良也不影響 Lorazepam 之作用。

Lorazepam 針劑的使用方法為緩慢 IV，每分鐘不超過 2mg；或 0.05mg/Kg over 2~5分鐘，可以與 D5W，N/S 混合稀釋。此外亦可 IM，IM 吸收的速率及程度比 diazepam 穩定，onset 約 20~30分鐘，Duration：6~8小時，半衰期：新生兒為 40小時，較大小孩 10小時，成人 13小時。(曾淑鈺)

抗微生物劑講座 (V)

感染科主任 劉永慶醫師

Penicillinase-Resistant Penicillins

又稱antistaphylococcal penicillins，顧名思義，其最重要的適應症即為治療產生 beta-lactamase 葡萄球菌的感染症，像敗血症、心內膜炎、腦膜炎、肺炎、骨髓炎、皮膚及軟組織發炎、關節炎與毒性休克症候群。

體外敏感性範圍

極敏感

Staphylococci
(methicillin sensitive)

中度敏感

Streptococci Pneumococci

輕度敏感

Gonococci Meningococci
Anaerobes
(B. fragilis除外)

無敏感

Enterobacteriaceae Enterococci
Pseudomonas B. fragilis
Staphylococci Mycoplasma
(methicillin resistant) Chlamydia

製劑

Oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin 及 flucloxacillin 有針劑及口服 (膠囊與懸浮液) 劑型。Methicillin 只有針劑。

Oxacillin

劑量：成人：0.5-2g q4-6h(IV,IM)

通常 1g q6h

0.5-1g q4-6h(PO)

通常 500mg q6h

兒童：100-200mg/Kg/day(IV,IM)

50-100mg/Kg/day(PO)

說明：(1)每公克針劑含3.2mEq之鈉離子。

(2)肌肉內注射部位很痛。

(3)口服時，必須在飯前1小時或飯後2小時完成。

(4)口服吸收比 cloxacillin 或 dicloxacillin 差。

(5)腎功能異常病患，不需調整劑量。

(6)可引起肝毒性。

Cloxacillin

劑量：成人：0.25-0.5g q6h

通常 500mg q6h

兒童：50-100mg/Kg/day

通常 15mg/Kg q6h

說明：(1)可肌肉內注射，但不建議。

(2)空腹時，口服吸收好。

(3)只可用於輕度葡萄球菌感染症。

(4)尿液中濃度高，因此可治療少見的葡萄球菌泌尿道感染。

(5)腎功能異常病患，不需調整劑量。

Dicloxacillin

劑量：成人：0.25-0.5g q6h

通常250mg q6h

兒童：25-50mg/Kg/day

通常7.5mg/Kg q6h

說明：(1)吸收比 cloxacillin 好，因此一般劑量為cloxacillin之一半。

(2)可肌肉內注射，但不建議。

(3)與抗凝血劑同時服用時，可降低抗凝血劑之效果。

(4)其他與cloxacillin相同。

Methicillin

劑量：成人：1-2g q4-6h

通常1-2g q4h

兒童：100-200mg/Kg/day

通常20-50mg/Kg q4h

說明：(1)可肌肉內注射，但儘可能避免。

(2)必須以50毫升之生理食鹽水稀釋，點滴5-10分鐘。

(3)間質性腎炎發生率10—15%，臨床表現為尿液中有嗜酸性白血球、血尿血液嗜酸性白血球增多、發燒、皮疹及腎功能下降。

(4)腎功能異常病患($Ccr < 10ml/min$)，劑量減半。

Nafcillin

劑量：成人：0.5-2g q4-6h(IV,IM)

通常1g q4h

0.5-1g q6h(PO)

通常500mg q6h

兒童：100-300mg/Kg/day(IV,IM)

通常25-50mg/Kg q4h

50-100mg/Kg/day(PO)

通常15mg/Kg q6h

說明：(1)每公克針劑含2.9mEq鈉離子。

(2)肌肉內注射很痛，所以不建議。

(3)口服劑型吸收差，所以被 cloxacillin 或 dicloxacillin 所取代。

(4)高劑量時，可發生可逆性中性白血球減少。

(5)與抗凝血劑同時服用時，可降低抗凝血劑之效果。

(6)腎功能異常病患，不需調整劑量。

Flucloxacillin

劑量：成人：1.0-2.0g q4h(IV)

250-500mg q6h(PO)

說明：(1)口服後血清濃度較 cloxacillin 及 dicloxacillin 高 1.5 倍，有報告引起嚴重之膽汁滯留性肝炎，甚至造成死亡。

(2)建議只有在嚴重之葡萄球菌感染症才使用。

不良反應

(1)與 penicillin G 類似。

(2)口服時，會有腸胃道不適，例噁心、嘔吐或腹瀉。

(3) Oxacillin 可發生肝毒性，使 SGOT 升高或肝炎症狀。

(4) Methicillin 可發生間質性腎炎，而使腎功能下降。

(5) Nafcillin 及 oxacillin 高劑量時可發生中性白血球減少。

後記：本院有 oxacillin 注射劑型及 cloxacillin 口服劑型。

Ganciclovir用於肺臟移植病人的角色

曾淑鈺總藥師

【前言】

本院胸腔外科在八十五年六月初及八月中旬各執行了一個肺臟移植，接受移植的病患到目前為止均尚稱穩定，其中一位女性病患是因誤食減肥菜，造成肺部纖維化後接受移植手術，在移植的過程中，除了傳統的器官移植用藥外，如 Thymoglobulin, Cyclosporin 及其他抗排斥用藥。尚用了 Ganciclovir Injection，目的是預防巨大細胞病毒的感染。手術後曾經使用 Ganciclovir Inj 2-3週後，隨即改為口服的 Acyclovir 為期五個月。本文的目的是探討 Ganciclovir 針劑用於肺臟移植的角色，是否亦可用於其他器官移植如骨髓移植、心臟、肝、腎移植病人的 CMV（巨大細胞病毒）預防感染使用，及是否可以 Acyclovir 針劑取代使用。

【簡介】

Ganciclovir 與 Acyclovir 有相似的化學結構，是一個天然核甘酸 guanosine 的類似物，只在 ribose ring 上的 acyclic side chain 的第二個碳，換上 hydroxymethyl group，如此的結構差異，使 Ganciclovir 對抗 Cytomegalovirus 的抗病毒活性，有了實質性的增加，而對其他病毒的 DNA 選擇性較差。使得 Ganciclovir 成為第一個用於預防人類 CMV 感染的藥物。在人體內試驗顯示 ganciclovir 必須轉變為

ganciclovir triphosphate，才能抑制病毒的 DNA polymerases，包括單純疱疹及 CMV，此點與 Acyclovir 是類似的。二者的 unchanged form 均不具有抗病毒活性。其中，形成 ganciclovir monophosphate 是形成 triphosphate 的一個速率限制步驟。當細胞感染單純疱疹病毒時，ganciclovir 經由具有病毒密碼的 thymidine Kinase 催化形成 monophosphate，但是感染 Epstein-Barr Virus 或 CMV (巨大細胞病毒) 時，ganciclovir 的轉換途徑則不甚明瞭。這些病毒不具有特殊密碼的 thymidine Kinase，可能另由 deoxyguanosine Kinase (存在於粒腺體之內) 催化形成 monophosphate。接下去的磷酸化過程，則由細胞內其他的 Kinase 繼續完成。

有文獻証實，CMV 並不存在有 thymidine Kinase 的同質物，取而代之，CMV 有假想性的 Protein Kinase，是屬於 CMV UL 97 gene 的產物，它可以使 ganciclovir 磷酸化。以感染 CMV 的胚胎組織肺細胞，將其分別曝露在相等濃度的 ganciclovir 及 acyclovir 中，發現有大量的 ganciclovir triphosphate 形成，而 acyclovir triphosphate 的形成卻很少。可知 acyclovir 是一個對 CMV UL 97 反應不好的酶作用物。

Ganciclovir triphosphate 對 CMV 感染細胞的半衰期有 16.5 小時，而 acyclovir triphos-

phate卻只有2.5小時，且前者的濃度在CMV感染的細胞中是後者的10倍，因此，Ganciclovir用於抑制CMV複製遠優於acyclovir。

【文獻報告】

1990年，美國匹茲堡大學所做的研究統

移植部位	病人數	每個病人的感染率	感染造成的死亡率	菌血症 (%)	造成CMV感染並有症狀者	惡化性的黴菌感染 (%)	最常見的感染部位	
							部位	佔所有感染之比率 (%)
腎臟	64	0.98	0	5	8(15)a	0	尿道	41
心臟	119	1.36	15%	13	16(5)	8	肺	27
心、肺	31	3.19	45%	19	39(32)	23	肺	57
肝	101	1.86	23%	23	22(5)	16	腹部、胃腸道	23

※ a表示造成CMV感染肺炎的比率

這些數字在每個醫學中心都不盡相同，但從上表可看出腎臟移植者有最低的感染率且無人造成死亡。而心肺移植者有最高的感染率及死亡率。甚至有高達75%的心肺移植病人感染肺部，而其中32%是屬於CMV肺炎，相形之下，有症狀的CMV肺炎在腎臟移植則相當少見。

肺臟移植因缺乏合適的捐贈者，一般手術率比其他移植要少得多。然而它併發感染的嚴重度遠超過腎臟移植者，這種不尋常的弱點是有多重因素的。肺臟移植感染CMV肺炎是一常見且十分嚴重的併發症，而肝臟移植感染CMV肝炎亦是一十分嚴重但並不常見的併發症。由於病人接受cyclosporine及prednisolone所造成免疫抑制，常是造成CMV感染的因素之一。具細胞毒性(Cytotoxic drugs)的藥物，如cyclophosphamide或Azathioprine可激活潛在的CMV感染。單獨Corticosteroids並不足以加促CMV感染。

計中，器官移植的315位病人中，包括腎、心、心肺、肝的移植接受者，在移植後的第一年所發生感染的型態，嚴重度及感染部位做了如下表的結果：

【藥物產生抗藥性的機轉】

病毒突變種由於不能將ganciclovir磷酸化是產生藥物抗藥性的主要機轉。例如缺乏thymidine Kinase的單純疱疹病毒突變種。尤其是在AIDS的病人身上發現。基本上，產生抗藥性是由於降低ganciclovir磷酸化的過程。

【Ganciclovir的毒性】

Ganciclovir會造成granulocytopenia, thrombocytopenia, azoospermia(抑制精子形成)及血中Creatinine的上昇。當CMV感染在視網膜炎時，給予Ganciclovir IV 3個月的維持治療後，約有40%的病人有顆粒性白血球低下症(neutrophil < 1000/mm³)，及15%的病人有血小板低下症(血小板數 < 50,000/mm³)，但當ganciclovir停藥後，上述副作用會自然消失。本院加護病房中曾有一病例長期腹瀉不止，經Colonscopy及biopsy，証實是

CMV感染：給予Ganciclovir 250mg q12h，2～3週後，病人的CBC及血小板直線下降，緊急補給血小板；白血球過低可以G-CSF補救。但健保局並不給付G-CSF用在藥物引起的白血球低下症。若是更長期治療，將導致anemia。但若是以口服劑型給藥，則較少發生granulocytopenia，及thrombocytopenia。

骨髓移植的病人中，投與Ganciclovir IV 3～4個月後，有20%的病人，血中Creatinine升到2.5mg/dl，但停藥後，會恢復正常。Ganciclovir若與Zidovudine(抗HIV病毒)併用，則血液毒性將更嚴重，而需將Ganciclovir調低劑量。

【藥物動力學】

口服吸收的生體可用率在空腹下約5%，在食物中約6～9%。靜脈投與5mg/kg，最高血中濃度為8.27～9mcg/ml，IV後可分佈到cerebrospinal fluid；血中蛋白結合很低只有1～2%。口服一單次劑量1000mg，約有86%糞便排除，而只有5%由urine排除。

IV投與後，主要以unchanged form由腎臟排除，主經由glomerular filtration及active tubular secretion。腎功能正常者，有91.3%由unchanged form排除於尿中。IV投與的半衰期為3.5小時，口服為4.8小時。腎功能不全者，投與劑量需依CLcr調整，口服及IV均需個別調整。

Ganciclovir在人體內的分佈非常廣，在

肺臟及肝臟的濃度為血中濃度的99%及92%。此外，它會通透血腦障礙(Blood-Brain-Barrier)若IV投與後，在CSF的濃度約佔血中濃度的41%(24-70%)。

【藥物穩定性】

Ganciclovir針劑，只可以不加防腐劑之蒸餾水稀釋，稀釋後在室溫下可放置12小時仍穩定；但不可冷藏，會有沈澱生成，稀釋後的PH為9～11，屬於鹼性藥，改變PH將易造成沈澱的生成。本劑不可肌肉注射，靜注時速度不可太快，需至少1小時。此點與Acyclovir均相似。可相混合的點滴液有N/S，D5/R，LR。

【劑量】

一般成人劑量為5mg/kg IV q12h for 14～21天。

腎衰竭病人需減低劑量如下表：

Creatinine Clearance (ml/min/1.73m ²)	Dosage
>80	5mg/kg IV q12h
50-79	2.5mg/kg IV q12h
25-49	2.5mg/kg IV q24h
<25	1.25mg/kg IV q24h

本藥商品名為Cytovene，包裝劑量為500mg/vial。

醫藥文獻新知摘要選粹

本欄專為本院醫藥同仁而設，由藥劑部及圖書館現有的期刊資料，每期摘要據有臨床啓發性之文章，或藥理治療學新知等等。供大家參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題：對無癲癇發作的病患何時及如何斷除抗癲癇藥物。

英文標題：A Practical Guide to When(and How)to Withdraw Antiepileptic
Drugs in Seizure-free Patients

原文出處：Drugs 52(6)：870-874,1996

摘要內容：

大部分(60 - 70%)的癲癇病患在診斷後的幾年內，會因使用抗癲癇藥物治療而呈現無癲癇發作。且這類病患在斷除抗癲癇藥物後，仍有超過60%以上患者維持無癲癇發作，其餘患者則會有復發情形，並多於停藥後9個月內發生。

經整理分析一些臨床研究顯示，如果病患符合(1)正常的神經學檢查及正常的智商；(2)斷除藥物前腦電波正常；(3)至少2~5年或更久已無癲癇發作；(4)過去的癲癇發作屬於單一型態；(5)無幼年的肌陣攣性發作等條件，醫師可評估斷除抗癲癇藥物後的優、缺點，並知會病患及其家屬考慮予以斷除藥物。至於斷除藥物的過程採緩慢漸減式，最好經過六個月才將藥物完全停用，但在小孩則時間可縮短。(曾碧萊)

中文標題：急性心肌梗塞的輔助藥物治療

英文標題：Adjunctive Drug Therapy of Acute Myocardial Infarction -
Evidence from Clinical Trials

原文出處：The New England Journal of Medicine vol 335 No. 22 1996, 9
1660-1667

摘要內容：

儘管在急性心肌梗的預防與治療的進展，它仍是許多先進國家中造成死亡的主因之一。此篇文章乃將於急性心肌梗塞時使用輔助藥物治療〔包括： β -adrenergic antagonists, angiotensin-converting-enzyme(ACE) inhibitors, nitrates, calcium-channel blockers, antiar-

rhythmic drugs 及 magnesium] 的研究報告經過整理分析，發現這些治療可降低死亡率約 5-30%。但為避免偏差仍強調需一些大型研究來提供更可靠的資訊。

分析結論認為：急性心肌梗塞病患只要無使用禁忌除給予 aspirin 及血栓溶解劑外，應給予 β -adrenergic antagonist 及 ACE inhibitors，並監測病患有無低血壓發生。如果病患可以耐受 ACE inhibitors 應至少給予 4-6 週， β -adrenergic antagonist 給予 2-3 年，如病患在心肌梗塞後有左心室功能不全（心博出率 < 40%）或心臟衰竭症狀時，ACE inhibitor 應持續給予至少 3 年。至於 calcium-channel blockers，lidocaine，antiarrhythmic drugs 及靜脈投予 magnesium 不應常規給予急性心肌梗塞病患；Nitrates 可以用於減輕病患缺血性胸痛。（曾碧萊）

中文標題：Cyclosporin 的神經毒性

原文標題：Cyclosporin Neurotoxicity

原文出處：Pharmacotherapy 1996；16(4)：576-583

摘要內容：

根據一系列病例的分析，Cyclosporin 造成神經副作用的發生率為 0.5~35%，約有 2/3 的病例在用藥後一個月內發生，另 1/3 則在一週內發生。

Cyclosporin 引起的神經副作用牽涉整個腦脊髓軸，其臨床表徵包括：震顫、失眠、焦慮、健忘、頭痛、混亂、幻覺、運動不能、巴金氏症候群發作、昏迷、顱內出血及失明等。導致 Cyclosporin 神經毒性的危險因素有：1. 因併用其他藥物（如：Ketoconazole，Macrolide 抗生素，Fluoroquinolones 等）或肝功能不正常造成 Cyclosporin 血中濃度太高，2. 低膽固醇血症，3. 其他代謝不正常（低鎂血症，低鈉血症，腎功能不全等）。

Cyclosporin 導致神經毒性的真正機轉不明，推論可能為 1. 抑制 26-Hydroxylase 造成不正常的 Sterols (Cholestenol) 的蓄積，2. 血管病變導因於 ① 瓦解上皮細胞，增加 Endothelin 釋出，引起局部血管收縮，② 抑制上皮細胞 Prostacycline 合成及增加 ADP 所引發之血小板凝集，Thromboxan A₂ 之釋放，Thromboplastin 之形成，凝血因子 VII 的活性。

大部分病患的神經病變在降低 Cyclosporin 劑量或停用後會回復正常，但在重新使用後會再次出現。（曾碧萊）