

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87年十一月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (XVI)
- ▲新藥介紹—Guar gum
- ▲新藥介紹—Flutamide
- ▲醫藥文獻摘要選粹

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A、Conjugated Estrogen用於尿毒病人止血的療效及機轉為何？

答：腎衰竭病人常伴隨有止血機能不正常現象，出血的原因很多，如凝血因子不足或血小板凝集不全等，臨床常見的症狀有紫癍、流鼻血、月經過多、及胃腸道出血等。可能是腎衰竭病人體內缺乏可刺激血小板凝集的ADP及Serotonin而抑制血小板凝集的C-AMP及Prostaglandin卻增加了。此外，洗腎病人常用heparin來降低A-V shunt被血栓堵住的機會，亦是出血的原因之一。實驗室診斷方法常用bleeding time來評估血小板功能。

治療尿毒病人出血的方法有給予Cryoprecipitate(冷凍沈澱品，富含凝血因子)及Fresh Frozen Plasma(冷凍血漿)，但此法有經血感染的危險性，如B型肝炎或AIDS等。藥物治療有給予DDAVP(可增加凝血因子八的釋出)及EPO(紅血球生成素)。若上述的

效果不好，可選用Conjugated estrogen，本院腎臟科醫師曾有處方使用過，國外亦有文獻發表過，使用的劑量為IV 0.6mg/Kg for 5天，或口服5-50mg/day，但口服效果較慢。使用estrogen來治療出血的觀念，其來有自，當初學者發現患有Von willebrand's disease的懷孕婦女，由於體內高濃度的estrogen，降低了她們出血的傾向。1984年Liu等人發表了使用estrogen治療洗腎病人的出血症狀。目前美國FDA仍未核准此用法；不建議長期高劑量使用estrogen，可DDAVP及estrogen二者並用。(曾淑鈺)

本文參考自 "Estrogen for uremic Bleeding". Hospital pharmacy August 1998 Vol33. No8. 999-1005pp

B、病患使用propylthiouracil產生顆粒性白血球缺乏症後，是否能安全的使用methimazole或另一種thionamide？

答：顆粒性白血球缺乏症(Agranulocytosis)為所有thionamide類抗甲狀腺素藥物(如:propylthiouracil, methimazole, carbimazole, thiouracil)的已知但罕見的藥物副作用。其發生率約為0.3~1%，通常在用藥後的頭2-3個月內發生，雖會致命，但只要停藥後，多於二週內可回復。故一般使用此種藥物時並不建議常規追蹤白血球數目，通常是告誡病患如果發生皮疹、喉嚨痛、關節痛或發燒時，應停藥並立即就醫。Thionamides引起agranulocytosis的機轉仍不清楚，推論為①與免疫球蛋白E(IgE)相關的交互反應；有的報導顯

示病患體內有antigranulocyte抗體存在。②藥物對骨髓產生直接的毒性反應。報導顯示年齡超過40歲；使用methimazole 40mg/天的患者較易發生。(PTU的劑量則無記載)

雖然某些報導顯示病患可安全的從一種抗甲狀腺藥物更換成另一種而不會產生agranulocytosis，但大多數的病患顯示：各種thionamides間存在交互反應，因此在更換藥物時應仔細評估與其他治療方法(如：手術、放射性碘)間的安全及有效性比較。(曾碧萊)

新葯介紹一

Guar gum

曾碧萊總葯師

【藥理作用】

Guar gum 為一由豆類萃取出之可溶性食物纖維，具高分子量，屬於水膠體的多醣類，主要成份為無水牛乳糖及甘露糖。Guar gum 服用後，遇水會形成粘稠的膠狀物，增加胃內物質的黏度，進而延緩胃排空及液態食物在胃腸的停留時間，因此延緩及降低葡萄糖的吸收，避免餐後血糖遽升。

Guar gum 同時具有降低膽固醇的效果，但機轉不同，可能與增進膽酸分泌及降低膽固醇吸收有關。

【藥物動力】

Guar gum 口服無法吸收，82-95%會於腸壁發酵成短鏈脂肪酸。用於高血脂症時，其起始作用時間(onset)為2-4週，達最高作用時間為4-8週。

【副作用及禁忌】

Guar gum 因為不被吸收，其主要不良反應為腸胃道方面：脹氣、噁心、腹部不適及腹瀉。本藥禁用於食道或腸道阻塞及胃排空障礙(如：幽門狹窄)者。

【適應症與禁忌】

1. 糖尿病：用於因使用食物及 sulfonylureas 降血糖藥物，血糖仍然控制不佳的 NIDDM 病患的血糖控制。劑量為 5-7g，一天三次(與飯同時服用)。

2. 高血脂：第一週使用 2.5g，一天三次(與飯同時服用)，然後增加至 5g 一天三次(併用其他降血脂藥一起使用)。短期使用(≤ 3 個月)可降低總膽固醇及低密度脂蛋白。

【包裝】

本院劑型：5g/sachet，商品名為 guarina，限新陳代謝科糖尿病例治療使用。(此亦為健保局使用規定)

新葯介紹一

Flutamide 250mg/Tab

曾碧萊總葯師

【藥理作用】

Flutamide 爲一非固醇類及非荷爾蒙性抗男性激素製劑，可阻斷 testosterone 及 dihydrotestosterone 作用於前列腺組織內男性激素接受體，因而具有抗男性激素作用，導致前列腺萎縮退化。

Flutamide 不具男性激素、女性激素、抗女性激素、腎上腺激素、抗不孕及抑制 gonadotropin 作用。亦不會抑制 gonadotropin 的分泌及壓抑 testosterone。

【藥物動力學】

Flutamide 口服吸收迅速且完全，其蛋白結合率爲 94-96%，主經肝臟代謝成至少 10 種代謝物，其中 2-dihydroxy flutamide 爲活性代謝物，然後由腎臟及糞便 (4%) 排除，排除半衰期爲 5-6 小時，另活性代謝物的排除半衰期爲 9.6 小時。

【適應症及劑量】

Flutamide 可單用於治療前列腺癌，但併用 LHRH agonists 或睪丸切除術的效果更佳。臨床上尚可用於青春痘、多毛症、良性攝護腺肥大、貪食症及先天性腎上腺增生。用於前列腺癌劑量爲 250mg q8h。

【副作用】

約有 42% 的病患會產生女樣男乳及乳漏，其他副作用爲：腹瀉、噁心、嘔吐及少數的肝臟指數增加和皮疹。若併用 LHRH agonists 會增加性無能、性慾降低及熱潮紅等反應。

【包裝】

本院劑型 250mg/Tab，商品名爲 Fugerel，限泌尿外科前列腺癌病例使用，健保亦限使用於 prostatic cancer 病例，且比照 GnRH 之使用規定，需事前專案報准後使用。

抗微生物劑講座 (XVI)

感染科主任 劉永慶醫師

Nitroimidazoles

此類藥物最初發展是治療陰道滴蟲病 (trichomoniasis)，後來發現其對阿米巴病 (amebiasis) 亦有效，但現在是對絕對厭氧性細菌最有效之藥物，最初發現其對厭氧性細菌有效是因為治療一婦女陰道滴蟲病時，同時亦將其牙齦發炎治癒。除上述感染症外，對 Gardnerella 陰道炎、偽膜性結腸炎亦有效，亦可用於結腸手術前之預防性治療。Metronidazole 是此類抗微生物劑之代表，另外有 tinidazole 與 ornidazole。

體外敏感性範圍

極敏感

B.fragilis Gardnerella vaginalis

其他 anaerobic rods Campylobacter

中度敏感

Anaerobic gram-positive cocci

輕度敏感

Actinomyces

無敏感

所有 aerobic bacteria

製劑

Metronidazole 與 tinidazole 皆有注射劑型及口服劑型，ornidazole 只有口服劑型。

Metronidazole

劑量：

成人：起始劑量 15mg/Kg，然後

7.5mg/Kg q6h(IV)

250-500mg q6-12h (PO)

兒童：30mg/Kg/day in 4 divided

doses(IV)

15-35mg/Kg/day in 3-4

divided doses(PO)

其他寄生蟲感染症 500-750mg q8h for

5-10 days(IV,PO)

Tinidazole

劑量：

成人：0.5-2g/day in 2-3 divided

doses(IV,PO)

兒童：50-60mg/Kg/day in 2-3

divided doses(IV,PO)

其他寄生蟲感染症 2g qd for 3 days(PO)

Ornidazole

劑量：

成人：0.5-2g/day in 2-3 divided

doses(PO)

兒童：50-60mg/Kg/day in 2-3

divided doses(PO)

其他寄生蟲感染症 1-2g qd for 1-3

days(PO)

說明：

(1)靜脈注射治療的適應症為 B. fragilis 感染症，包括敗血症、心內膜炎、腦膜炎及腦膿瘍。可以單一劑量治療婦女陰道滴

蟲病或非特異性陰道炎。

(2)其 hydroxy 代謝物比原藥物對 *Gardnerella vaginalis*(唯一有效之嗜氧性細菌)更有效。

(3)靜脈注射時間，最好超過一小時，否則會引起靜脈炎。

(4)重要之不良反應包括食慾不佳、口腔有金屬味、常見頭痛，長期及高劑量時會有中樞神經系統副作用，包括眩暈、抽搐及運動失調，另有可逆性末梢神經病變及尿液變色。

(5)當同時飲酒時，可發生 disulfiram-like reaction。

(6)同時使用 disulfiram 時可引起急性精神病與精神混亂。

(7)此類藥物可增強口服抗凝血劑之作用，phenobarbital 可降低此類藥物之血清濃度。

(8)Cholestyramine 及 antacids 可降低口服藥物之吸收。

(9)懷孕婦女特別是前三個月不可服用。

(10)肝衰竭時要降低劑量至少50%。

(11)腎功能異常病患 ($Ccr < 10ml/min$)，最大劑量建議為500mg q12h。

後記：本院常備藥有 metronidazole 口服與注射劑型。

Polypeptides

此類抗微生物劑包括 bacitracin，capreomycin，polymyxins，其抗菌機轉是破壞細菌細胞膜而影響其穿透性。有趣的是雙價陽離子像 Ca^{++} 或 Mg^{++} 可拮抗其殺菌作用，且膿性物質使其殺菌作用無效，

體內殺菌作用比在體外差。現在由於有更多、更有效且副作用少之抗微生物劑不斷出現，此類抗微生物劑之地位已不存在。

Bacitracin

全身性治療可用於革蘭氏陽性細菌感染症，但 Group B Streptococci 除外，口服治療可用於偽膜性結腸炎及去除腸道 vancomycin-resistant enterococci (VRE)。

體外敏感性範圍

中度敏感

Gram-positive cocci Gram-negative cocci

輕度敏感

C. difficile

無敏感

Gram-negative bacilli

製劑

市面上有口服劑型、注射劑型及局部治療劑型。

劑量：

成人：25,000units q6-12h(PO)

不建議注射劑型

兒童：800-1200units/Kg/day divided in 3 doses(IM,PO)

說明：

(1)除非其他抗微生物劑無效時才使用 bacitracin。

(2)口服味道很酸，因此產生噁心、嘔吐，兒童不適合服用。

(3)通常合併 polymyxin 或 neomycin，用於局部性治療。

(4)肌肉注射可引起腎臟衰竭。

- (5)不建議靜脈注射，因產生嚴重性靜脈炎。
- (6)與腎毒性藥物併用時會更加重腎毒性。
- (7)與neuromuscular blocking agents及麻醉藥物併用時，會更加重 neuromuscular blockade。

(8)Bacitracin 1 unit相當0.026mg。

Capreomycin

第二線抗結核藥物。

體外敏感性範圍

M.tuberculosis Atypical mycobacteria.

製劑

Copreomycin只有注射劑型。

劑量：

成人：1g qd for 1-2 months,

then 1g 2-3 x weekly(IM)

兒童：15mg/Kg/day for 1-2 months,

then 15mg/Kg/day 2-3 x weekly(IM)

說明：

(1)不良反應包括耳毒性、腎毒性及過敏反應。

(2)定期檢查聽力及腎功能。

Polymyxins

對許多革蘭氏陰性細菌皆有效，但由於許多有效且毒性低之抗微生物劑出現，其有用性很有限。

體外敏感性範圍

中度敏感

E. coli

P. aeruginosa

K. pneumoniae

Acinetobacter sp.

V. cholerae

B. pertussis

H. influenzae

無敏感

Anaerobes

Neisseria sp.

Gram-positive cocci

製劑

Colistimethate 為注射劑型，Colistin 為口服劑型，Polymyxin B 為注射劑型與局部治療劑型。

Colistimethate

成人及兒童 2.5-5mg/Kg/day in 2-4 divided doses(IV,IM)

Colistin

成人及兒童 5-15mg/Kg/day in 3 divided doses(PO)

Polymyxin B

成人及兒童 25, 000-40, 000units/Kg/day in 2-3 divided doses(IV,IM)

說明：

(1)所有靜脈注射必須緩慢或靜脈持續灌注一小時以上。

(2)肌肉注射會引起疼痛。

(3)同時併用 aminoglycosides 或 vancomycin 時，可增加腎毒性。

(4)同時併用 aminoglycosides 或 warfarin 時，可加強neuromuscular blockade。

(5)神經系統不良反應包括手腳感覺異常、眩暈、行動不穩。

(6)口服colistin主要用於治療細菌性腸胃炎。

(7)Polymyxin B局部治療劑型通常合併bacitracin或neomycin。

(8)Polymyxin B 1mg相當10,000units。

後記：本院常備藥無任何 polypeptides 製劑。

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：癌症病人經治療後引起腹瀉的止瀉藥品

英文標題：Antidiarrheal agents for the management of
treatment-related diarrhea in cancer patients

原文出處：American Journal of Health-system pharmacy 1998; 1573-1580pp

摘要內容：

癌症病人經化學療法或放射治療或開刀後或藥物引起的，常導致嚴重腹瀉。止瀉的目的在於減少體液流失，如抑制腸分泌，增加腸吸收，降低腸蠕動等。一般可分為下列四種：①腸蠕動抑制劑，如opiate agonists, loperamide, diphenoxylate。②作用在腸腔內的腸內吸附劑，如Clays(Kaolin)活性碳，Cholestyramine，可吸附細菌或毒素。③proabsorptive agents：如Glucose, amino acids, oral rehydration solutions及Clonidine。其中Clonidine可刺激腸吸收及抑制腸分泌，但由於它的降低血壓的副作用，故只用於對opiate無效的分泌性腹瀉。④Antisecretory agents：如Octreotide, somatostatin, berberin(黃連素)可抑制內分泌及外分泌的分泌。
(曾淑鈺總藥師)

中文標題：Isoniazid導致的精神異常

英文標題：Isoniazid-Induced Psychosis

原文出處：Adekola O. Alao and Jennifer C Yolles

The Annals of Pharmacotherapy Vol 32 No9 Sept 1998 889-891pp

摘要內容：

本文藉由病例報告討論Isoniazid導致的精神異常，一位31歲白人婦女，先前並無精神異常病史，在做過tuberculin的皮膚試驗呈陽性反應後，以Isoniazid 300mg/day + Vit B6 50mg/day做預防性治療，八週後開始有失眠、心神不定、聽幻覺等精神異常；之前，另有病例報告給予Isoniazid十二天後即發生精神異常，停藥二天後並給予antipsychotic drug後恢復正常。一般報告指出使用Isoniazid三天到八週都有可能產生副作用。有兩個可能的機轉①Isoniazid的作用類似MAOI，使Catecholamine及Serotonin無法分解，造成神經傳導物質的濃度增加。②Vit B6缺乏，導致神經傳導物質降低。本文較適用第一個機轉。(曾淑鈺總藥師)

中文標題： Azole類抗黴菌製劑的藥物交互作用

英文標題： Update on Drug Interactions with Azole Antifungal Agents

原文出處： Ben M Lomaestro and Michelle Ann Piatek

The Annals of Pharmacotherapy 1998;32:915-928

摘要內容：

作者由Medline搜尋從1990年1月到1997年5月的研究報告，關鍵字為Antifungal及interaction，探討及回顧azole類抗黴菌藥的藥物交互作用機轉及藥物種類。主要的機轉是Azole會降低併用藥物在肝臟的代謝，因抑制肝臟CYP3A4及CYP450的酵毒活性。凡是在肝臟代謝的藥物如：Terfenadine, astemizole, Cisapride, cyclosporin, Digoxin, HMG-Co A reductase inhibitor, Warfarin, benzodiazepine, Calcium-channel Blockers等，都會受到Azole類藥物的影響，使血中濃度上升，增加藥效及副作用。其他如Rifampin，本身是一CYP3A的強力inducer，若先用Azole，再加入Rifampin，將加促Azole在肝臟的代謝，減少Azole的血中濃度達50%之外；若先用Rifampin，再加入Azole，Rifampin亦降低40-50%，故二者都會降低藥效。（曾淑鈺）

中文標題： ACE Inhibitors及Angiotensin II Blockers引起的咳嗽及Angioedema

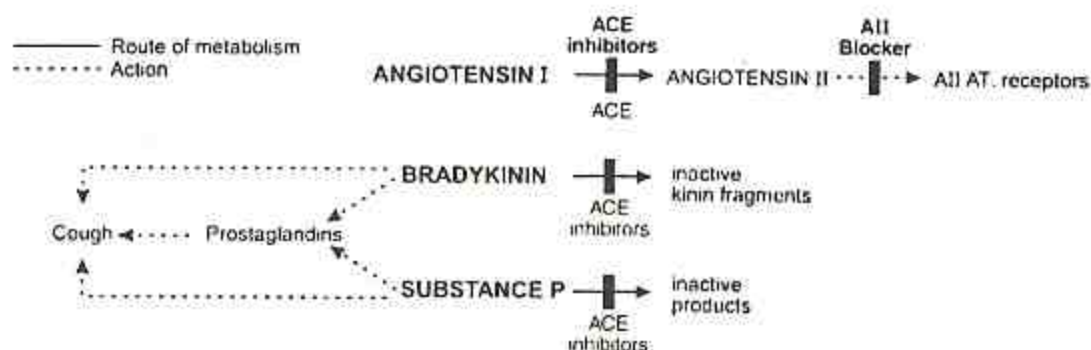
英文標題： ACE Inhibitors-Versus Angiotensin II Blockers Induced Cough and Angioedema

原文出處： George B Pylypchuk

The Annals of Pharmacotherapy Vol 32. No 10. Oct 1998 1060-1066pp

摘要內容：

本文由 Medline 搜集1975年1月到1997年4月間，有關ACE I及A II Blockers引起的咳嗽，描述10篇文獻報導中指出A II Blockers比ACE I引起較低比率的咳嗽，由下圖的作用機轉可知：



ACE I引起咳嗽的時間可從開始服藥後一週到一年不等。年紀大者及女性，黃種人、黑人、非抽煙者有較高的比率。（曾淑鈺）