

中華民國80年10月創刊

中華民國90年1月

## 本期要目：

- ▲新藥介紹—Tibolone 2.5mg/Tab
- ▲抗微生物劑講座(XXVII)
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹
- ▲藥品不良反應專欄—藥物引起的食道疾病

問答錄問答錄問

## 藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

### A、施打流行性感疫苗應注意什麼事項？特殊族群的病人應如何給藥？

答：流感疫苗是由生長在雞蛋胚胎中的病毒，經抽提、裂解、不活化處理後純化而得。有三種不同的劑型：全病毒、裂解病毒(split)及純化表面抗原。只有裂解病毒(split)及純化表面抗原(purified surface antigen)可用在兒童身上，以減少發燒的機率。全病毒(whole)只可用在成人身上，雖然副作用多，但抗原性(免疫性)最好。

本院藥局現有的廠牌是Vaxigrip<sup>®</sup>，屬於裂解性不活化病毒，有0.25ml及0.5ml兩種包裝，均需自費購買。兒童及成人均可使用。施打的季節是在每年的九月到十一月。施打的劑量為三歲以下兒童及成人給予0.5ml，肌肉或皮下注射。六個月到三歲以下孩童，給予0.25ml IM or SC。小於八歲兒童過去未曾種過或未曾感染過，可於一個月後給予第二劑。衛生署有免費開放給65歲以上老人施打，劑型是全病毒，由家醫科發藥，不由藥局。施打前要注意對蛋或：Neomycin 過

敏的人，不可使用。施打後，抗體產生的時時間約14天(6-42天不等，因人而異)。效果可維持一年之久。對於特殊族群的病人，應注意下列事項：

- ①早產兒，不論體重多少，到了施打年齡(六個月大)，仍給予0.25ml IM，不需減量。
- ②餵母乳的母親，不影響接種。
- ③懷孕的婦女，需在醫師的指示下使用。
- ④免疫受抑制的病人，如器官移植長期使用免疫抑制劑者，應避免使用。癌症病人接受化學治療者，可在化療之前二週施打疫苗，待抗體產生後，再做化療或放射線治療。若已做完化療，則需在停藥後三個月，才可施打疫苗。
- ⑤血友病人，需注意肌肉注射造成的瘀傷及出血危險。可考慮深度皮下注射。可用較細的針頭(小於23號)，打完後壓住注射部位至少二分鐘，不要搓揉。(曾淑鈺總藥師)

# 抗微生物劑講座 (XXVII)

感染科主任 劉永慶醫師

## Nitrofurantoin

爲一 urinary antiseptic，其在尿液之濃度高，但在血清及組織的濃度不足，所以祇可用於治療單純泌尿道感染症，而不可用於治療腎盂腎炎。

## 體外敏感性範圍

### 極敏感

E. coli	Citrobacter
S. saprophyticus	E. faecalis
Streptococci	

### 中度敏感

Enterobactor	Klebsiella
E. faecium	

### 無敏感

Proteus	Providencia
Morganella	Serratia
Acinetobacter	P. aeruginosa

## 製劑

臨床上使用之製劑祇有口服劑型，包括膠囊及糖漿。

## 劑量

成人：50-100mg q6h (PO)

兒童：5-7mg/Kg/day in 4  
divided doses (PO)

## 不良反應

(1)最常見之不良反應爲腸胃道不適，包括

噁心、嘔吐。

(2)另一重要之不良反應是過敏性肺部反應，包括急性、亞急性及慢性，臨床表現有發燒、咳嗽、呼吸困難，嗜伊紅性白血球增高、肺炎及肋膜積水。

(3)其他包括多發性末梢神經病變、肝毒性包括膽汁滯留性肝炎、溶血性貧血，特別是G-6-P-D缺乏之病患。

(4)Probenecid可增加nitrofurantoin之血清濃度。

(5)含鎂離子之止酸劑胃藥可降低 nitrofurantoin之吸收。

說明：

(1) Nitrofurantoin 與食物同時服用時可增加其吸收。

(2)睡前服用 50-100mg 可預防泌尿道感染症之復發。

(3)禁止用於腎功能異常 ( $Ccr < 60ml/min$ ) 病患，接近生產之懷孕婦女、新生兒。

(4)長期服用亦不易發生抗藥性。

後記：本院常備藥無此製劑。

## Methenamine

爲另一 urinary antiseptic，祇用於預防泌尿道感染症或用於抑制慢性泌尿道感染症之復發，特別是留置導尿管之病患，其優點爲便宜、副作用少、對腸胃道細菌影響少，且無抗藥性發生。由於methenamine經由水解形成formaldehyde及ammonia，而formaldehyde高濃度時可殺菌，低濃

度時可抑菌，幾乎所有之革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌皆有感受性。

## 體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Klebsiella
S. saprophyticus	Enterococci
Streptococci	

無敏感

Proteus	Morganella
Enterobactor	Pseudomonas

## 製劑

臨床上使用製劑祇有口服劑型，包括 methenamine mandelate，methenamine hippurate 及 methenamine sulfosalicylate。

## 劑量

成人：1g bid to qid (PO)

兒童：500mg bid to qid (PO)

## 不良反應

- (1)祇有腸胃道不適及皮疹，但少見。
- (2)長期服用高劑量 methenamine 時，有少部份病患會有頻尿，解尿困難及血尿現象，由於 formaldehyde 對泌尿道之刺激。

說明：

- (1) Methenamine 不可用於治療急性泌尿道感染症，特別是急性腎盂腎炎。
- (2)服用 methenamine 時，必須維持尿液為酸性 (pH<5.5)，必要時可給予 ascorbic acid 500mg-1g qid。
- (3)避免使用於腎衰竭、肝功能異常及痛風病患。

後記：本院常備藥無此製劑。

## Trimethoprim

通常與 sulfamethoxazole 合併使用，單獨存在時祇可用於治療單純泌尿道感染症。

## 體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	P. mirabilis
Yersinia	Klebsiella
P. cepacia	P. pseudomallei
Salmonella	Shigella
V. cholerae	Listeria
B. pertussis	C. diphtheriae

中度敏感

P. vulgaris	Morganella
Staphylococci (methicillin-sensitive)	Providencia
Streptococci	Acinetobacter
H. influenzae	Pneumococci
Serratia	Meningococci

無敏感

Enterococci	Neisseria
E. corrodens	Moraxella
P. aeruginosa	Anaerobes
Chlamydia	Mycoplasma

## 製劑

臨床上使用之製劑祇有口服劑型。

## 劑量

成人：100-200mg qd-bid (PO)

兒童：4mg/Kg/day in 2'

divided doses (PO)

## 不良反應

- (1)輕度腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹瀉及食慾不振。

(2)過敏性反應包括皮疹及皮癢，特別是 AIDS 病患，嚴重的 Stevens-Johnson syndrome 或 toxic epidermal necrosis 不常見，另外亦會合併發燒、無菌性腦膜炎。

(3) Megaloblastic marrow 白血球減少、血小板減少及顆粒性白血球減少，給予 folic acid 可改善貧血。

(4)高劑量時可發生高血鉀症。

說明：

(1)基本上臨床上幾乎皆與 sulfomethoxazole 合併使用。

(2)Trimethoprim 由腸胃道吸收好，且分佈到各組織中，攝護腺分泌物濃度高於血清 2-3 倍。

後記：本院常備藥無此製劑。

## Fosfomycin

祇被應用於單一劑量治療急性膀胱炎，但在臨床上使用之經驗少。

## 體外敏感性範圍

極敏感

S. aureus (methicillin-sensitive)	Vibrio
Salmonella	E. coli
S. epidermidis	Yersinia
	Shigalla

中度敏感

S. saprophyticus	Enterococci
Streptococci	Aeromonas
Neisseria	Anaerobes
Haemophilus	(Bac teroides 除外)

無敏感

Klebsiella	Enterobacter
P. aeruginosa	

## 製劑

臨床上使用之製劑有注射劑型 (disodium salt)，口服劑型包括錠劑 (calcium salt) 及粉末劑 (tromethamine)，但祇有口服劑型之粉末劑型被美國 FDA 所認可。

## 劑量

成人：100-200mg/Kg/day in 3-4  
divided doses (IM, IV)

0.5-1g q6h as calcium salt (PO)

3g single dose as tromethamine (PO)

兒童：100-200mg/Kg/day in 3-4  
divided doses (IV, PO)

2g single dose as tromethamine (PO)

## 不良反應

(1)基本上副作用少，口服劑型祇有腸胃道不適，最常見是腹瀉。

(2)肌肉注射時會局部痛疼，而靜脈注射時會發生靜脈炎。

(3)少見的副作用有過敏性反應，肝功能異常。

說明：

(1)由於嚴謹之臨床試驗少，美國 FDA 只認可單一劑量 fosfomycin tromethamine 治療急性膀胱炎，而其他劑型不被認可。

(2)12歲以下之兒童，此藥之安全性及有效性皆有待評估。

(3)由於單價昂貴，即便是單一劑量，仍比傳統性治療之費用高。

後記：本院常備藥祇有 fosfomycin tromethamine 口服粉末劑型。

# 藥物引起的食道疾病

林玉萍藥師

藥物引起的食道疾病包括食道炎、食道狹窄、食道出血及潰瘍等問題。目前為止大約有七十種藥物被報導與這些不良反應有關，常見的有：

## 一、抗生素

有50%以上的病例是由抗生素所引起的，且多為食道炎，如 Tetracycline、Doxycycline。致病的因素包括：1. 藥物在食道中的傳送時間延長，像水份的多寡、食道空間的大小、吞嚥時的姿勢、冰冷的食物與蠕動性均會影響。2. 食道粘膜是否正常。3. 藥品之生化與物理性。此類症狀通常是突然性胸痛或吞嚥困難，以年輕女性居多。停藥後2-6天可自動痊癒，其它的藥物還包括：Clindamycin、Oxytetracycline、Minocycline、Penicillin、Ampicillin、Erythromycin及Pivmecillinam。

## 二、NSAIDs

本類藥品對腸胃道的不良影響甚大，在食道方面以狹窄和出血為多，且女性發生率是男性的二倍。其主要原因是蠕動異常、胃食道逆流使NSAIDs（酸性物）與粘膜接觸時間增加造成損傷、食道壁增厚，同時血小板凝集受到抑制而引起出血。常見的藥品有：Aspirin、Indomethacin、Piroxicam、Ibuprofen、Naproxen、Diclofenac。

## 三、Alendronate

Alendronate 引起潰瘍性食道炎是因

本身具化學性的侵蝕，使粘膜發炎，但較不會侵犯胃、十二指腸部位，且極少有出血的發生。另一同類藥 Pamidronate 也因含有 amino side chain，對食道也具同樣傷害。

## 四、KCl

KCl 會造成食道出血和狹窄，甚至有致命的發生，尤其是心臟肥大且曾開刀的患者更具危險性。症狀開始是嚴重的吞嚥困難伴隨著疼痛，若再持續服藥則疼痛感消失，取而代之的是食道纖維化性狹窄。

## 五、其餘藥品

Quinidine、Emepronium、Theophylline、Alprenolol、Captopril、Phenobarbital、Thiazinamium、Ascorbic acid 及 Ferrous Sulfate 都曾報導與食道損傷有關。

結論：大部份藥物引起的食道疾病都可在數日內自動痊癒，停藥是最佳的處理方式，在急性損傷時可給予止痛劑、營養劑、Sucralfate 或胃酸抑制劑及其它支持療法，並避免刺激性食物（如酒、檸檬汁）。在用藥指導方面更應強調：1. 需併服至少100ml的液體。2. 服藥時應維持直立姿勢。3. 服藥後10-15分鐘內不可立即躺下。以避免不良反應的發生。

## 參考資料：

Drug Safety 2000 Mar 22(3):237-249.  
Drug Induced Oesophageal Disorders.

# 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：**Topiramate用來治療情感的異常及肥胖症

**英文標題：**Treatment of Affective Disorder and Obesity with Topiramate

**原文出處：**Christian J Teter, John J Early, and Carol M Gibbs, The annals of pharmacotherapy, Vol 34, NO11,1262-1264pp.

## 摘要內容：

Topiramate 原本是一抗癲癇的藥物，但未標示的用法可用於情感異常或兩極化精神病等。本文是一病例報告，37歲肥胖女性，以Topiramate來治療情緒不穩定，造成體重減輕，10週內減少了10kg。該病患因精神疾病多年，一直在服用 Valproic acid 2250mg/day，Chlorpromazine 400mg/day，及 citalopram 40mg/day。之後（約3-4個月後），再加入Topiramate 50mg/day，劑量漸增到275mg/day。開始有耳鳴及右手無力之副作用，於是將Valproic acid降為1250mg/day，副作用才慢慢緩解。且體重在10週後減10kg。Topiramate造成體重減輕可高達90%的機率，且與劑量有關，可能由於它具有利尿的效果，因它有抑制Carbonic anhydrase isoenzyme的作用，但比Acetazolamide還要弱。此點與大部分精神用藥造成的體重增加相反，值得藥師們注意（曾淑鈺總藥師）

**中文標題：**Heparin導致的血小板減少症

**英文標題：**Heparin induced thrombo cytopenia

**原文出處：**Theo dore E.Warkentin and David Rosenbloom, Can J Hosp pharm 1999;52:362-369

## 摘要內容：

早在1980年代就有多篇文獻報告，以Heparin預防手術後病人的栓塞，會發生免疫性不良反應之血小板減少症。治療7天有1%的機率，治療14天有3%的機率。它的特性是凝血機能及血小板的活化。

當Heparin導致急性血小板減少症又併發深部靜脈栓塞的病人，若單獨以Warfarin治療，有時會導致四肢靜脈壞死而有截肢的可能。原因可能是Warfarin造成的protein C嚴重的下降，但同時卻沒有降低thrombin的產生。在加拿大，目前較新的治療是降低thrombin的生成，例如低分子量的Heparin-danaparoid，及另一種抗凝血劑—lepiradin。（曾淑鈺總藥師）

**中文標題：維生素C用於預防Nitrate的耐受性**

**英文標題：Vitamin C in the Prevention of Nitrate Tolerance**

**原文出處：Ann Pharmacother 2000;34(10):1193-7**

### 摘要內容：

早在19世紀末期，amyl nitrite第一次用於治療心絞痛後，nitrate耐受性的產生就一直困擾著醫療人員。Nitrates的藥理作用為：藉由與細胞內sulfhydryl group作用，轉變成一氧化氮(nitric oxide-NO)，而NO可增加細胞內cGMP濃度，因而降低胞體漿內鈣離子，使得平滑肌鬆弛。Nitrate耐受性會於持續使用的24小時內發生，醫療者往往需逐漸增加劑量或停藥一段時間(nitrate-free 6-12小時)以達到所需的藥理作用。

造成nitrate耐受性的機轉有許多，推論為：①體內sulfhydryl group的排空，使得nitrates無法轉變為NO；但目前數據顯示並不支持此項假說。研究顯示：使用藥物(acetylcysteine, methionine, captopril)補充sulfhydryl group，似乎可加強nitrate的作用，不過並非導因於細胞內sulfhydryl group的補充，而可能是因細胞外thiol/nitrate的交互作用所引起的血管擴張作用。②使用Nitrate導致guanylyl cyclase不敏感或增加phosphodiesterase的活性，造成組織內cGMP的排空。但小型試驗顯示：使用phosphodiesterase抑制劑(dipyridamol)並無法改善nitrate耐受性。③使用Nitrate導致血壓降低，引起許多神經荷爾蒙的反應，如：angiotensin II, vasopressin, catecholamines及aldosterone濃度增加，因而降低了nitrate的作用。④經由endothelin-1及protein kinase C的主導，使血管對血管收縮性物質過度敏感。⑤nitrate耐受性患者血管內的superoxide濃度上昇，增進NO的去活化，導致guanylyl cyclase活性降低；因此抗氧化劑(vit C,E,acetylcysteine,carvediol)被嘗試用於預防Nitrate耐受性的產生。

本篇收集Medline自1966年至2000年7月，三個臨床試驗文獻，均顯示維生素C(3-6g/天)可有效預防Nitrate耐受性的產生。不過，由於研究的人數及時間不夠，仍需更大型及長久的研究來證實維生素C的有效性、安全性及最適合的劑量，因此本文目前不建議使用nitrate的患者，常規使用維生素C；但對於某些頑固型或於nitrate-free時仍有胸痛症狀的心絞痛患者，可考慮低劑量維生素C(3g/天)，並添加維生素E合併使用。（曾碧萊總藥師）

## 【藥理作用】

Tibolone 是一合成的C-19 nortestosterone衍生物(如 norethynodrel; norethisterone)。具有微弱的 estrogenic、progestogenic及 androgenic effect。動物實驗確定它是 ethinyl estradiol 的 1/10-1/30 作用，是 methyltestosterone 的 1/50 作用，是 norethindrone 的 1/8 作用，它可抑制排卵，阻斷gonadotropine分泌，預防卵巢切除後的骨質流失。

由於傳統的荷爾蒙補充療法(HRT)，如 premarin + progestin，多造成更年期婦女出血的不適副作用，為減少出血情況且能達到改善更年期症狀，骨質流失的治療效果，發展出新型的 HRT 製劑-Tibolone。但仍有 10-20% 不正常出血，故必須停經後一年以上的婦女方可使用。

## 【藥物動力學】

口服吸收完全，peak level 在90分鐘可達到。與其他的 steroid 相似，完全在肝臟代謝，代謝為3個活性的主產物，3 $\alpha$ -OH-tibolone，3 $\beta$ -OH-tibolone， $\Delta$ 4-isomer，再經由腎臟排除。排除半衰期 45 小時。肝、腎功能不全者應小心使用。

## 與傳統的 HRT 療效與副作用比較：

	* Tibolone	傳統的HRT
更年期症狀： 熱潮紅、冒汗	治療3-5週， 最長3個月有明顯改善	與 Tibolone 相似
Bone骨骼保護	治療6個月~3年，會增加骨密度	與 Tibolone 相似
Breast乳房保護	治療最初3個月有breast tenderness，長期使用不會增加乳房攝影密度	長期使用有11-27%有增加乳房攝影密度現象
子宮內膜保護	不會刺激子宮內膜的增生，引起hyperplasia，因為 $\Delta$ 4-isomer具有黃體素的作用	必須並用黃體素，以降低子宮內膜增生作用
對脂肪代謝心血管 疾病影響	治療3週到5年，TG 下降 20%，Total cholesterol 下降20%，降低 HDL，對 LDL 無作用	長期治療，TG 增加，降低 LDL
對凝血的影響	Fibrinogen 下降 Antithrombin III增加 Plasminogen 增加	並無降低凝血因子作用
陰道相關作用	促進陰道細胞成熟，並改善陰道乾 澀、性交疼痛等問題	與 Tibolone 有相似作用

## 結論：

本品FDA 並未核准使用，衛生署核准之適應症停經後症候群。

其他可用於骨質疏鬆症預防。健保並未給付此藥，每粒2.5mg=31元，每日一次(每盒28粒)