

# 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年十一月

## 本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (IX)
- ▲L-Carnitine
- ▲新藥介紹-Nabumetone

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：使用 Isoniazide 是否要併用 vit B6？

答：使用 INH 時併用 vit B6 的主要目的在預防周邊神經病變的發生，根據國外資料顯示，每日服用超過 6mg/kg 的 isoniazid，約有 17-20% 病患曾報導產生周邊神經病變，但在一般的治療劑量 300mg/天之下，發生率較低。其致病機轉乃因 INH 會抑制 pyridoxal kinase 酵素，進而干擾 vit B6 正常代謝，引起 vit B6 的缺乏所致。一些危險因素（如：營養不良、酒精成癮、糖尿病、懷孕、尿毒及代謝屬於 slow acetylator 者或肝功能不良者，造成 INH 的半衰期延長者。）會導致病患更易罹患周邊神經病變。此現象在停用 INH 並使用大劑量 vit B6 (100-

200mg/天) 後，一般屬可逆性，但亦有無法復原者。

一般建議每日服用 vit B6 10-50mg，即足以預防具高危險因素者產生周邊神經病變。（有的文獻認為接受高劑量 INH 治療者或本身已罹患周邊神經炎者應給予 vit B6 100-300mg/天）但亦有文獻認為對於一個營養狀況良好的患者，不需常規投予 vit B6，另外使用高劑量 vit B6 來預防神經病變不但需要，且可能會干擾 INH 的抗結核菌作用。

若 INH 過量造成中毒，尤其是發生 seizure 時，靜脈投與 Vit B6 仍屬必需。（曾碧萊總藥師）

# 抗微生物劑講座 ( IX )

感染科主任 劉永慶醫師

## Aminoglycosides

由 *Streptomyces* 不同菌屬分離出 streptomycin, neomycin, kanamycin, tobramycin, paromomycin。由 *Micromonosporum* 不同菌屬分離出 gentamicin, sisomicin。而 amikacin, dibekacin 是由 kanamycin; isepamicin 是由 gentamicin; netilmicin 是由 sisomicin 改變其等結構式而合成。

Streptomycin 是此類抗生素中最早被發展之一種，到今日仍用來治療結核病。而 kanamycin 擴大其抗菌範圍，但仍對 *Pseudomonas* 菌屬無效，後來之 neomycin 及 paromomycin 與 kanamycin 之抗菌範圍相同，但由於其全身性毒性強，而只可用於局部治療。後來之新一代抗生素 gentamicin 更進一步擴大其抗菌範圍包括 *pseudomonas* 菌屬，後來由於 gentamicin 抗藥性菌株出現，而進一步改變其結構式，發展出 tobramycin, dibekacin, sisomicin, amikacin, netilmicin, isepamicin 等等，不論是其體外感受性試驗如何，但於臨床上對於感受性細菌而言，並無證據顯示，某種抗生素特別突出。但此類抗生素之不利處包括無法由腸胃道吸收、無法穿透至腦脊髓液中，對厭氧菌完全無效，且對第八對腦神經及腎功能有毒性。

### Streptomycin

Streptomycin 是最早發展之 aminoglycosides，至目前為止其最重要適應症為第二線藥物治療結核病或是治療對 isoniazid 有抗藥性之結核病。

### 體外敏感性範圍

中度敏感

<i>M. tuberculosis</i>	<i>Yersinia pestis</i>
<i>Brucella</i>	<i>Francisella tularensis</i>

輕度敏感

Staphylococci	<i>P. aeruginosa</i>
Enterococci	Enterobacteriaceae
Streptococci	

無敏感

Atypical mycobacteria

### 製劑

目前市面只有注射劑型 1gm，用來肌肉內注射。

劑量：成人：1-2gm/day(IM)

通常 1gm IM daily 或 1.5-2.0gm IM twice weekly

兒童：20-30mg/Kg/day(IM)

說明：

- (1)最重要是用於治療對 isoniazid 有抗藥性之結核病，但亦會很快即產生抗藥性。
- (2)於體外，合併各類 penicillins 對 Streptococci 之殺菌活性有加成作用，因此用於治療 streptococcal 心內膜炎或 enterococcal 感染症。
- (3)合併 tetracyclines 是治療 *Brucella* 及 *Pasteurella* 感染症之首選藥物。
- (4)對於其他之嗜氧性革蘭氏陰性桿菌之感染症，已被其他 aminoglycosides 所取代。
- (5)肌肉內注射必須深，否則會痛及發生無菌性膿瘍。
- (6)不良反應包括耳毒性，主要為平衡系統，最常見於每天劑量超過 1gm，且治療時間超過 60 天。至於腎毒性，於正常劑量下不會發生。另外有過敏反應，包括皮疹及發燒、感覺異常、頭暈，但皆不常見。

(7)腎功能異常病患最好避免使用，若必須使用，腎功能Ccr < 50ml/min，劑量即要減半。

## Kanamycin

用於治療絕大部份之革蘭氏陰性桿菌感染症，但 *Pseudomonas aeruginosa* 及 *Serratia marcescens* 除外。另外口服劑型主要用於手術前之腸道殺菌。

## 體外敏感性範圍

極敏感

*Enterobacteriaceae*

中度敏感

*Staphylococci*

輕度敏感

*H. influenzae*

*Neisseria*

無敏感

*Streptococci*

*P. aeruginosa*

*Pneumococci*

*P. cepacia*

*Enterococci*

*X. maltophilia*

*Anaerobes*

*S. marcescens*

## 製劑

目前市面上有注射劑型 500mg 及 1gm 與口服劑型 250mg。

劑量：成人：1-2gm/day in 2 divided dose(IV,IM)

4-8gm/day in 4-6 divided dose(PO)

兒童：15mg/Kg/day in 2 divided doses(IV,IM)

50mg/Kg/day in 4-6 divided doses(PO)

說明：

- (1)靜脈注射給予藥物時，稀釋濃度不要超過5mg/ml，且速度要超過30分鐘。
- (2)由於抗藥性細菌之發生，現已被其他 aminoglycosides 所取代。

(3)血清濃度要監測，特別是於腎功能病患，peak 濃度維持在 15-25ug/ml，trough 濃度維持在 4ug/ml 以下。

(4)其不良反應包括耳毒性，特別是聽覺系統，可能會造成永遠之耳聾，腎毒性。至於其他過敏性反應（皮疹、發燒）不常見。但腹膜內給予或快速靜脈注射時會造成 neuromuscular blockade。口服之不良反應包括口腔發炎、腹瀉、直腸炎等。

(5)腎功能異常病患劑量要調整。

## Neomycin

由於全身性毒性，其最主要的適應症是治療肝昏迷病患之腸道殺菌。另外藥膏劑型可用於局部治療皮膚感染症及結膜炎。

## 製劑

目前市面上有口服劑型 250mg 及局部使用之藥膏劑型。

劑量：成人：4-8gm/day in 4 divided dose(PO)

兒童：50-100mg/Kg/day in 4 divided doses(PO)

說明：

- (1)除了使用於肝昏迷病患之腸道殺菌，亦可用於準備開刀前之腸道殺菌。
- (2)不良反應包括嘔吐、腹瀉及腸道吸收不良，長期使用時，會引起念珠菌之 superinfection。
- (3)局部使用時，有時會引起接觸性皮膚炎。
- (4)口服時約 3% 之劑量會吸收，因此於腎臟衰竭病患需減量，否則會引起耳毒性、腎毒性或 neuromuscular blockade。

後記：本院常備藥有 Streptomycin 注射劑型，Neomycin 藥膏劑型。

# L-Carnitine

它不容易缺乏，卻也不容許缺乏...

賴怡如藥師

Carnitine是由人體內的兩種胺基酸：methionine 和 lysine 之前趨物所合成，其中以Levo形式存在的異構物才具生物活性，主要功能在於使肝臟、骨骼肌和心肌的脂肪酸氧化，產生能量（以ATP形式存在）。當Carnitine缺乏時，脂肪酸會堆積在細胞內，其代謝物acyl carnitine ester會累積在粒線體中而產生毒性，身體所需的能量因而匱乏。

## L-Carnitine對心臟有益

心肌缺血時，細胞內的氧化作用會受抑制，此時胞漿內脂肪酸和acyl-COA升高，供給心肌的能量因而短缺。臨床上也發現死於心肌梗塞的患者，其心肌損壞區域內之L-Carnitine呈缺乏狀態；另外，Bigalli等人以160位有心肌梗塞的病人為研究對象，實驗組每12小時給予L-Carnitine 2g，1年後評估結果顯示，使用L-Carnitine能改善患者的心跳速率，動脈收縮和舒張壓，心律不整及血脂肪值，同時也減少病患心絞痛發作的次數和死亡率，更進一步證實了L-Carnitine對心臟的保護作用。

## L-Carnitine的食物來源—紅肉和乳類

紅肉和牛奶皆富含有carnitine，祇是牛奶在加工過程中，其內之carnitine通常已遭破壞。

人乳也是carnitine的豐富來源，哺乳

的第一週時，母乳內carnitine的濃度會依嬰兒的需要而增加，此外，足月生產的母親其乳汁內carnitine的濃度會比早產的母親來得高，現在坊間的嬰兒配方製品添加了carnitine，也是以模擬母乳的成份為目的。

## Carnitine缺乏的原因：

### 1. 原發性缺乏(Primary Deficiency)

可分為肌病性(myopathic)和全身性(systemic)兩種。肌病性患者因肌肉內L-Carnitine含量低，使得脂肪堆積，肌肉因此呈現無力甚至萎縮的現象；全身性患者的血漿、肝和肌肉L-Carnitine濃度皆低，會產生嘔心、嘔吐、衰弱、肝功能異常、心臟和呼吸功能障礙等情形，嚴重時可能危及生命。

造成原發性L-Carnitine缺乏的原因與carnitine在體內合成不足或細胞內傳送不良有關。

### 2. 次發性缺乏(Secondary Deficiency)

通常是因L-Carnitine過度流失或攝取不足引起的：

#### (1) 新生兒

使用沒有添加carnitine配方製品或以靜脈營養來代替母乳的嬰幼兒，很容易引起carnitine的缺乏；另外，由於懷孕最後三個月期間，carnitine會藉由胎盤傳遞給胎兒，但早產兒往往減

少了這樣的機會；某些代謝功能異常的新生兒（如：低酮性低血糖），需要 carnitine 的補充以避免發生相關代謝的問題。

### (2)嚴重腎功能異常

包括長期洗腎的患者，由於其 carnitine 容易流失，因此，carnitine 的補充必要的，至於投予的途徑和劑量則因人而異，carnitine 除了可避免產生肌肉無力和疼痛現象外，亦可改善患者之三酸甘油酯值，心功能，血容積，對運動的耐受度和減少紅血球生成素的劑量。

### (3)服用 valproic acid 者

有報告指出使用 valproic acid 後發生 Reye's-like 徵候群者，其體內的 carnitine 值較常低，因此，有學者建議長期使用 valproic acid 者應定期補充 carnitine。

## L-Carnitine 的補充法

L-Carnitine 幾乎被腸道完全吸收，大部分以原形排泄於尿液中，極少數代謝成 acylcarnitine esters，其半生期祇有2-15小時，因此，將一天量分數次使用，比一天

一次的效果較佳。另外，carnitine 的排泄也會因時、因性別而異，例如：白天的排泄速率較晚上快，女人排泄量比男人大。L-Carnitine 呈缺乏狀態時，除了補充治療外，還需配合高醣類和低脂飲食；爲了掩飾其不良的味道，可配合飲料一起服用，以提高病人醫囑服從性 (compliance)：

L-Carnitine 缺乏時之口服建議劑量：

幼兒：50-100 毫克／公斤／天（每3-4小時分次服用），每日最高劑量3克。

成人：1克／天，分次服用。

洗腎患者：2-6 克／天或於每次洗腎完後靜脈輸注10-30毫克／公斤。

L-Carnitine 較不致引起嚴重的副作用，口服較常發生的不良反應包括：噁心、腹瀉和腹痛，此時建議減量使用。

## 其他用途：

利用 carnitine 促進脂肪酸和碳水化合物代謝的原理，曾有建議可用來減重；另外，運動員補充一些 L-Carnitine 可減少乳酸在肌肉的堆積，因而增加運動的耐力。

（本文摘譯自 U.S. Pharmacist August 1997, P103-P104）



## 新藥介紹— Nabumetone 500mg/Tab 曾碧萊總藥師

### 【藥理作用】

是一種非酸性的NSAID，化學結構類似 Naproxen，本身僅是微弱的前列腺素抑制作用，但經吸收後，迅速由肝臟代謝成 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA)。

具有強力前列腺素抑制作用的生活性代謝物6-MNA可抑制cyclo oxygenase，進而抑制會引起疼痛、發炎反應的 endoperoxide、prostaglandin E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>之合成。以同等劑量相比，nabumetone 的抗發炎反應優於 aspirin，fenbuprofen，但比 naproxen，indomethacin，piroxicam，diclofenac 差；止痛的效果則比 aspirin，indomethacin，naproxen 差。

### 【藥物動力學】

口服吸收好，不會受制酸劑影響，但食物可增加其吸收。吸收後迅速經肝臟的首次效應 (first-pass-metabolism) 代謝成 6-MNA，少部分代謝成不活性物，一般口服劑量後 3-6 小時內，6-MNA 可達最高血中濃度。6-MNA 在血中的蛋白結合率大於 99%，並能快速分佈於滑囊液中。口服後 80% 的劑量以代謝物由尿中排出，10% 由糞便排出。6-MNA 的排除半衰期約為 24 小時。

### 【適應症及劑量】

FDA 核准此藥的適應症為骨關節炎及風濕性關節炎，劑量為 1000mg 每日一次 (睡前) 或分兩次服用，但某些病患需使用較高劑量 1500-2000mg/天。在腎功能不全患者不需調整劑量，但於肝臟功能不全者要小心使用。

研究顯示用於骨關節炎，nabumetone 1-2g/ 天的效果相當於 diclofenac 100-150mg/ 天，Ibuprofen 600mg/ 天，indomethacin 75-150mg/ 天，naproxen 500-1000mg/ 天，而用於風濕性關節炎，nabumetone 1-2g/ 天，效果優於 ibuprofen 1.2-3.2g/ 天，piroxicam 10-20mg/ 天，相當於 naproxen 0.5-1.5g/ 天，diclofenac 100-200mg/ 天，indomethacin 100-125mg/ 天，sulindac 400mg/ 天。

### 【副作用】

由於 nabumetone 為非酸性的原藥 (prodrug)，且末代謝物 6-MNA 無腸肝循環，不會經由膽汁分泌回腸胃，故造成胃炎，出血機率比其他 NSAID 少。

本藥主要的副作用仍為腸胃方面 (腹瀉、腹部不適、消化不良、噁心/嘔吐、脹氣)，其他為頭痛、眩暈、搔癢、皮疹等。

此藥對懷孕婦女屬 C 級藥物，仿單註明不推薦用於孕婦或授乳婦。

### 【藥物交互作用】

1. 利尿劑：NSAID 與利尿劑併用會降低利尿效果，減弱降血壓功能。
2. Lithium: NSAID 與 lithium 併用會降低後者清除，增加 lithium 血中濃度，可能導致毒性 (衰弱、振顫、口渴、混亂)。
3. Methotrexate：NSAID 與 MTX 併用會增加後者血中濃度，導致 MTX 毒性 (出血、貧血、敗血症)。

### 【包裝】

本院劑型 500mg/tablet，商品名為 Relifex。

# 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：抗生藥的副作用－確認、了解及避免的線索**

**英文標題：Adverse reactions to antibiotics-Clues for recognizing, understanding, and avoiding them**

**原文出處：Postgraduate medicine 1997;101(4):97-108**

## 摘要內容：

使用抗生藥產生的副作用，通常肇因於：(1)已知藥理作用的反應強烈，(2)藥物或其代謝物之免疫反應，或(3)藥物或其代謝物之特異體質反應。大多數抗生藥引起的副作用是可預期的，多與劑量有關，所以經由適當的劑量調整便可避免此類副作用；不可預期的副作用則與劑量、投予途徑、藥物不耐、過敏及特異體質反應無關，此類副作用最常影響血液、皮膚和肝。此外，宿主因素（即是指遺傳、藥物排除機制、或併存的疾病）亦將影響抗生藥相關副作用的發生機會及嚴重性。以下的步驟將有助於建立抗生藥製劑於副作用方面的角色：(1)確認投與的藥物及處方；(2)證實副作用於給藥後發生；(3)記錄停藥後的反應；(4)查閱文獻，就教專家及製藥廠商。熟悉抗生藥誘發的副作用可改進藥物的選擇及減少其發生；能預防是最好，若副作用發生則必須確認及立即矯治。（毛志民藥師）

**中文標題：病毒感染於誘發藥物副作用的角色**

**英文標題：Role of Viral Infections in the Induction of Adverse Drug Reactions**

**原文出處：Drug Safety 1997;16(1):1-7**

## 摘要內容：

本文主要探討藥物與病毒交互作用於誘發藥物副作用的相關性，已經臨床披露的有：急性感染單核血球病（mononucleosis）與Ampicillin產生皮疹；Reye's癥候群；HIV感染且使用磺胺藥物的病人造成的過敏反應，AIDS與nitrite造成Kaposi's肉瘤；藥物誘發的顆粒性白血球缺乏；Acetaminophen的肝毒性；Aspirin誘發的氣喘；Epstein-Barr病毒與Methotrexate常伴

隨淋巴瘤。藥物與病毒造成藥動學的改变已經報導的有：HIV 感染的病人與 Caffeine，flucanazole 及 sulfamethoxazole；流行性感冒與 theophylline，及於 B 型肝炎帶原者與 dipyrrone 代謝物；再者，藥物與藥物代謝物相關毒性，於病毒感染細胞上的發現已漸增加。藥物與病毒交互作用的致病機轉是多樣化的，包括了生物學機制（常為免疫學）和藥物代謝的改变；而化學與生物學的合併效應，提供了一個研究疾病誘發研究的獨特模式。（毛志民藥師）

**中文標題：**Ticlopidine導致的肝酵素升高

**英文標題：**Ticlopidine-Induced elevated liver Enzymes

**原文出處：**Pharmacotherapy 1997；17(4)：819-821

### 摘要內容：

Ticlopidine，一血小板凝集抑制劑，對於降低致命或非致命中風有效；由於它的副作用，一般被認為是第二線用藥，僅次於 Aspirin，最常見的副作用為胃腸不適，但 neutropenia 則最令人傷腦筋，約佔 1～2%，因此，在治療的前三個月，必須每隔二週測 CBC 及 DC。

此外，liver transaminase 亦有上升的現象，約 4% 造成不正常肝功能檢查。尤其在治療的前三個月內。

年老者比年輕者，容易有此副作用。（曾淑鈺總藥師）

**中文標題：**Valproate 可以用來預防偏頭痛嗎？

**英文標題：**Can Valproate prevent Migraine Headaches?

**原文出處：**The Journal of Pharmacy Technology Volume 13 No 14. 7/8  
1997 P.163～168

### 摘要內容：

Valproate 最主要的用途是治療痙攣，但美國 FDA 亦核准用於偏頭痛的預防。從 1988-1995 之間，已陸續有文獻發表。本文分五組研人員，分別在丹麥、以色列、加州、美國……以不同的研究方法及不同的劑量，研究療效、副作用，並測血中濃度。結果是約有一半的病人，其偏頭痛發作的次數減少了 50%。因此，Valproate 可用於病人無法耐受  $\beta$ -blocker 或三環抗憂鬱藥或鈣離子阻斷劑時，另一可選擇的用藥。（曾淑鈺總藥師）