



中華民國80年10月創刊

中華民國86年五月

本期要目：

▲抗微生物劑講座 (VI)

▲每期專欄—Clodronate 400mg/Cap；300mg/Amp

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：Cisapride與那些藥有明顯的交互作用？

答：首先要明瞭本品在心臟血管的副作用有下列幾點：延長QT interval，心室性心律不整，torsades de points甚至有致命的危險。再者由於它在體內主要經由肝臟的oxidation-N-dealkylation及aromatic hydroxylation代謝為無活性的產物。因此若併服抑制肝臟Cytochrome P-450代謝酵素的藥物，如Erythromycin，Clarithromycin，Ketoconazole，Fluconazole等，將造成Cisapride在肝臟的代謝受到抑制，致血中濃度升高，增加副作用的發生。目前已有文獻証實此種交互作用的onset很快，易造成嚴重性的心律不整，甚至死亡。若必需併用時，務必將Cisapride的劑量減低。（曾淑鈺）

B：肺臟移植病人，給予Cyclosporin再併用Erythromycin及itraconazole的用意為何？

答：肺臟移植病人若感染肺結核桿菌時，在使用Rifampin後，因Rifampin將induce肝酵素活性，使Cyclosporin的血中濃度大為降低。於是併用Erythromycin或itraconazole，二者是肝酵素抑制劑。目的是提昇Cyclosporin的血中濃度。itraconazole通常在病人感染黴菌時使用。除上述藥品外，已知併服葡萄柚汁亦可明顯提昇Cyclosporin的血中濃度，因葡萄柚汁所含的flavonoids能抑制Cyclosporin在腸壁的代謝，故注射給藥不受影響。使用方法為用藥時服250ml，用藥2小時後再服250ml；可使Cyclosporin血中濃度提昇60%之多。葡萄柚汁為價格便宜，營養價值高之天然食品，唯仍應定期監測藥物血中濃度。（曾淑鈺）

抗微生物劑講座 (VI)

感染科主任 劉永慶

Extended Spectrum Penicillins

Aminopenicillins 雖有較廣之抗菌範圍，但對 *Pseudomonas* 與 indole-positive *Proteus* 菌屬無效，而 *carbenicillin* 是第一個衍生出對上述菌屬有效之抗生素，後來又陸續發展出其他更有效之同類抗生素，通稱為 *antipseudomonal penicillins*。由其分子式結構可分為兩大類，一為 *carboxypenicillins*，包括 *carbenicillin*，*ticarcillin*，另一為 *ureidopenicillins*，包括 *piperacillin*，*azlocillin*，*mezlocillin*，*sulbenicillin* 等等，此類抗生素最重要之適應症為確定或懷疑之 *Pseudomonas aeruginosa* 感染症，但需與 *aminoglycosides* 合併使用治療。

體外敏感性範圍

極敏感

<i>P. aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i>
<i>E. coli</i>	Beta-lactamase(-)
<i>P. mirabilis</i>	Staphylococci
<i>Shigella</i>	<i>H. influenzae</i>
Streptococci	Gonococci
Pneumococci	<i>M. catarrhalis</i>
Meningococci	

中度敏感

Anaerobes	<i>Providencia</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>P. vulgaris</i>
<i>Serratia</i>	<i>Morganella</i>

輕度敏感

<i>Klebsiella</i>	<i>E. faecalis</i>
<i>X. maltophilia</i>	

無敏感

<i>E. faecium</i>	Beta-lactamase(+)
<i>Mycoplasma</i>	Staphylococci
<i>Chlamydia</i>	<i>H. influenzae</i>
	Gonococci
	<i>M. catarrhalis</i>

製劑

Carbenicillin 有注射劑型及口服劑型，另外其 ester 衍生物口服劑型有 *carfecillin* 及 *carindacillin*，而 *ticarcillin*，*piperacillin*，*azlocillin*，*mezlocillin* 及 *sulbenicillin* 只有注射劑型。

Carbenicillin

劑量：成人：30-40g/day in 6 divided doses(IV,IM)
通常 5g q4h
2,000-40,000 mg/day in 4 divided doses(PO)
通常 500mg q6h
兒童：400-600mg/Kg/day in 6 divided doses(IV,IM)
通常 100mg/Kg q4h
50-60mg/Kg/day in 4 divided

doses(PO)

通常15mg/Kg q6h

- 說明：(1)每公克針劑含4.7mEq之鈉離子，因此於老年人或心臟衰竭病患使用時，要小心！
- (2)口服劑型達不到抑菌之血清濃度，因此只可用於治療泌尿道感染症。
- (3)無限制使用時，易產生 *Pseudomonas* 之抗藥性及 *Klebsiella*，*Candida* 之超感染。
- (4)於高劑量時，可抑制血小板凝集而引起出血現象。
- (5)可引起低血鉀症。
- (6)其他不良反應與penicillin G類似。
- (7)目前已被ticarcillin及其他同類抗生素所取代。

Ticarcillin

劑量：成人：300mg/Kg/day in 4-6 divided doses(IV,IM)

通常3-4g q6h

兒童：200-300mg/Kg/day in 4-6 divided doses(IV,IM)

通常75mg/Kg q6h

- 說明：(1)每公克針劑含5.2mEq之鈉離子，治療總劑量比carbenicillin低，所以總鈉離子低，但仍需小心！
- (2)單位劑量比carbenicillin對治療 *P. aeruginosa* 更有效，市面上已取代carbenicillin。
- (3)不良反應與carbenicillin類似。

Piperacillin/Azlocillin/Mezlocillin

劑量：成人：200mg/Kg/day in 4 divided doses(IV)

通常2-4g q6h

兒童：200-300mg/Kg/day in 4 divided doses(IV)

通常75mg/Kg q6h

- 說明：(1)每公克針劑含1.85mEq之鈉離子，所以於老年人及心臟衰竭病患使用時較安全。
- (2)對 *Klebsiella* 及 *Enterococcus* 菌屬，比carboxypenicillins更有效。
- (3)最好用於治療對carbenicillin或ticarcillin產生抗菌性細菌之感染症。
- (4)副作用與carbenicillin類似。

Sulbenicillin

劑量：成人：100-300mg/Kg/day in 3-4 divided doses(IV,IM)

通常1-3g q8h

兒童：40-80mg/Kg/day in 3-4 divided doses(IV,IM)

通常75mg/Kg/q8h

- 說明：(1)每公克針劑含4.8mEq之鈉離子。
- (2)不良反應與其他同類抗生素類似。

後記：本院有carbenicillin 500mg/tab口服劑型與piperacillin 2gm/vial注射劑型。

85年1-12月本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性型式

高雄榮民總醫院微生物科、感管會及感染科 製

Antibiotics	Bacteria																	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Citrobacter sp.</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Pseudomonas sp.</i>	GNFGNB	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Enterococcus</i>	Nonenterococcus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Salmonella sp.</i>
TOTAL	1310	1546	861	444	92	244	200	364	36	175	367	1611	294	571	240	39	42	125
AMPICILLIN	0	16	0	0	0	1	2	36	8	6	2	2	57	4	21			26
CEFAZOLIN	1	60	69	0	0	1	22	60	13	1	2	30	60	7	31			83
CHLORAMPHENICOL	3	58	66	43	53	46	39	28	39	34	4	45	73	30	44		76	24
ERYTHROMYCIN												19	54	14	26			
GENTAMICIN	61	54	63	47	50	37	44	54	82	13	20	28	61	18	39			52
METRONIDAZOLE																	82	
OXACILLIN												30	47	5	19	59		
PENICILLIN-G												1	50	5	18		0	
TETRACYCLINE	2	24	53	52	36	7	45	4	21	12	22	19	43	16	23			21
SMX/TMP	2	31	47	48	48	36	54	34	50	44	26	26	54	37	38			40
AMIKACIN	76	95	79	57	59	48	82	96	100	18	35							93
CEFOTAXIME	9	95	83	46	57	46	67	96	100	23	9						28	93
CEFOPERAZONE	83	93	81	54	67	75	69	94	100	55	22						46	91
CEFTRIAZONE	13	93	78	64	55	48	64	94	96	24	16							91
CLINDAMYCIN												28	55	5	22		10	
PIPERACILLIN	71	30	42	34	46	35	45	45	87	39	23						53	34
CARBENICILLIN	55	20	0	29	41	41	13	45	79	15	33						41	34
VANCOMYCIN												100	100	99.8	100			
IMIPENEM	89	99	99	98	95	99	100	99	99	88	84	ORSA 11		89	63			99
CIPROFLOXACIN	88	91	95	92	90	94	95	96	100	85	84							97

註：對革蘭氏陰性細菌而言，第一線用藥ampicillin已無用武之地，除了少數之*P. mirabilis*及*Salmonella sp.*第一代cephalosporin, cefazolin及gentamicin對有敏感性之菌株仍維持在60%左右，特別是院外菌株如*K. pneumoniae*，仍維持接近100%之敏感性。而SMX/TMP(baktar)對有敏感性之菌株更低於50%。而第二線用藥第三代cephalosporins及amikacin，整體而言，與84年大致相同，值得一提是*Salmonella sp.*對imipenem及ciprofloxacin已有抗藥性菌株之發生！對革蘭氏陽性細菌而言，ORSA (oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*)之全院感染率，由82年之50%，83年54%，84年67%逐年上升至70%，仍未有效地控制下來，值得警惕！VRE (vancomycin-resistant enterococcus) 於本院已出現，可幸的是並未造成真正之感染，只是colonization。*Enterococcus*對ampicillin之感受性只剩4%，一旦真正對vancomycin及imipenem發生抗菌性，終有一天會面臨到無藥可用之地步！*Streptococcus viridans*對penicillin-G, clindamycin及SMX/TMP之感受性皆在50%左右，亦面臨到考慮使用vancomycin及imipenem之地步！本院於82年第一次發現penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*，其發生率於今年高達41%，且多造成嚴重之後遺症，一旦証實，必須使用到Vancomycin, ceftriaxone或ciprofloxacin！對厭氧菌*B. fragilis*而言，metronidazole之感受性維持在82%，chloramphenicol 76%，而Clindamycin只有10%。綜合觀之，衛生署雖將「抗生素使用管制」列入評鑑項目之一，本院一直維持良好之「抗生素使用管制」制度，仍無法避免各種抗藥性細菌之發生，可能真的會面臨到有一天會發生「無任何抗生素可治」之細菌感染症！醫師如何「正確地使用抗生素」治療感染症，首先要每位醫師瞭解抗生素，建議閱讀高雄榮總藥訊每期之「抗微生物劑講座」。

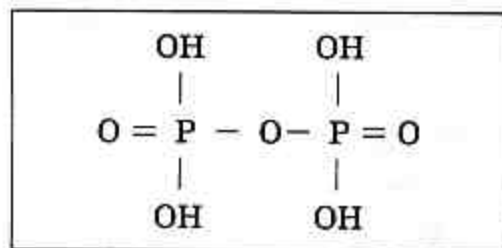
新藥介紹一

Clodronate 400mg/Cap ; 300mg/Amp

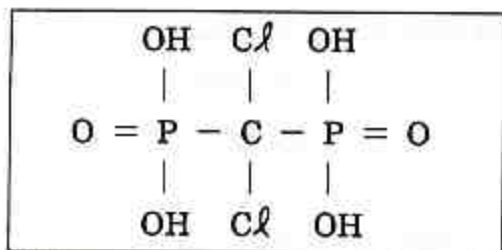
會碧萊總藥師

【化學結構與藥理作用】

Clodronate(dichloromethylene diphosphonate)為第二代雙磷酸藥物，結構與人體內天然生成的骨再吸收(bone resorption)抑制劑Pyrophosphate類似(Clodronate於骨組織內可吸附於輕磷灰石結晶(hydroxyapatite Crystal)減緩骨礦物質的溶解與積聚作用)可有效的抑制蝕骨細胞(osteoclast)活性。



Pyrophosphoric acid



Clodronate (Bonefos)

【藥物動力學】

Clodronate口服吸收極差，生體可用率約1~2%，食物(尤其是高鈣飲食)會影響其吸收。在惡性腫瘤患者之高血鈣症，投予Clodronate後48~72小時內可達降低血鈣效果。Clodronate蛋白結合率為36%，在體內不被代謝主以原形由尿中排出，少部分(5%)由糞便排出，排除半衰期為2個小時。

【劑量與適應症】

1. 惡性腫瘤之高血鈣症：靜脈投予 100 ~ 600mg/天(常用劑量：300mg/天)或口服 800 ~ 3200mg/天，可有效的降低血清中鈣值及尿液中鈣，hydroxyproline量，並改善病患高血鈣的臨床症狀。
2. 副甲狀腺機能亢進：口服 800mg Bid對原發性或因腎衰竭引起的次發性副甲狀腺機能亢進有效。亦有報告指出在洗腎結束時靜脈注射 300mg Clodronate投予5次，可改善副甲狀腺機能亢進性骨疾病。
3. 溶骨性的骨轉移：靜脈投予 300mg/天，投予5天或口服 1200~2400mg/天(常用劑量 1600mg/天)可減輕多發性骨髓瘤、乳癌、前列腺癌骨轉移後引起的疼痛，此種治療需長期使用Clodronate否則會復發。
4. Paget's disease：靜脈投予 300mg/天，投予5天或口服 800~1600mg/天，均能有效改善Paget's disease，並減少血中alkaline phosphatase及hydroxyproline數值。
5. 腎功能不全者應使用正常劑量的1/3~1/2。

【副作用及禁忌】

Clodronate耐受性良好，常見的不良反應為腸胃不適，但亦有報告顯示可能引起低血鈣症，腎毒性或白血病。Clodronate禁

用於嚴重腎功能不全(Scr>6.4mg/dl)者。

【注意事項】

1. 口服製劑不可與含二價陽離子的食物（如：牛奶）和藥物（制酸劑）同時服用。且口服藥物應於飯前一小時或飯後一小時（空腹）服用。
2. 投予藥物前應補充水份(3L/天，給予2~4天)。
3. 靜脈投予劑量應用300~500ml注射液(常用：生理食鹽水)稀釋，並緩慢滴注3~5小時，以減輕腎毒性。（配好的稀釋液應於12小時內用完）

【臨床比較】

1. 對於惡性腫瘤引起之高血鈣症，Clodronate

靜脈或口服投予，其降鈣的效果及作用時間(duration)均優於Calcitonin，且無calcitonin的過敏反應。

2. Clodronate 優於第一代 bisphosphonate(Etidronate) 之處在於不會阻止正常骨質礦化，故不會造成軟骨病，同時亦不會引起血中phosphate過高。

【使用規定】

健保局規定Clodronate(Bonefos) 1. 限血清鈣濃度超過2.75mmole/l(11.0mg%)或游離鈣大於5.6mg/%之病例使用。2. 使用於乳癌多發性骨髓瘤併發蝕骨性轉移之病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者。

85年1月~12月藥品年消耗金額排行榜

名次	藥名	名次	藥名
1	Amlodipine Tab 5mg (Norvasc)	9	Ranitidine Hcl Tab 150mg
2	Doxazocin Tab 2mg (Doxaben)	10	Piperacillin Sod Inj 2gm
3	r-Human Erythropoietin 2000 Iu (Eprex)	11	Nifedipine Cap 10mg
4	Gliclazide Tab 80mg (Diamicon)	12	Lisinopril Dihydrate Tab 10mg (Zestril)
5	Cefazolin Sodium Inj 500mg (Cefacin)	13	Ciprofloxacin Inj 100mg/50c.c.
6	Ginkgo Biloba Extract Tab 40mg (Cerenin)	14	Ciclosporin Cap 100mg
7	Epirubicin HCl Inj 10mg	15	Ceftazidime Sod Inj 2gm (Fortum)
8	Oxacillin Sod Inj 500mg		

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：如何對早期及適當的抗生素合理選擇作評估

英文標題：How to evaluate interventions for early and appropriate antibiotic selection

原文處：Lorne Basskin, Formulary 1997 ; 32 : 77~85

摘要內容：

抗生素的使用於醫院藥品消耗通常占有最大比例，若發生可能的誤用或不當使用，將使抗生素花費增加。特別是使用較昂貴的靜脈注射劑型，及捨棄已有足夠療效且較便宜的口服劑型；或當狹效製劑已足夠，卻使用較廣效的抗生素；當細菌培養及感受性報告指出較便宜的抗生素已具足夠療效時，卻未更改用藥，抑或是最經濟又有效的抗生素並未被選用等。藥師參與的基本目標便是以最低的花費消滅可能的致病菌；而首先必須確認其研究結果是有用及正確的，須考慮影響因素（包含目前的病況、患者年齡、性別、或體重；及目前使用的藥物等），排除以抗生素治療不易痊癒的病人（如敗血症、AIDS、長期服用類固醇藥物或接受化療；感染黴菌、病毒、或寄生蟲；重覆感染具抗藥性的菌叢等）。研究以患者最終病癒的花費為前提，可以由用藥、實驗室檢驗及住院天數來衡量。臨床藥師應每天瀏覽菌類培養及感受性報告；其定位是提供諮商顧問而非束縛醫師用藥。（毛志民藥師）

中文標題：抗結核病藥物治療之肝毒性

英文標題：Hepatotoxicity of Antitubercular Treatments-Rationale for Monitoring Liver Status

原文出處：Francois Durand, etc Drug Safety 1996 ; 15(6) : 394-405

摘要內容：

目前抗肺結核的標準療程包括合併三種藥劑：isoniazid, rifampicin(rifampin) 及 pyrazinamide；當懷疑對isoniazid具抗藥性時，ethambutol是建議可供用的第四種藥劑；然而isoniazid及pyrazinamide是主要的肝毒性物質，rifampin及ethambutol則罕見其肝毒性；再者，ri-

fampin是強力酵素誘發劑，可能增強isoniazid的肝毒性。

患者接受isoniazid, rifampicin(rifampin)及pyrazinamide的合併治療，有兩種類型的肝損傷：第一型血漿中的轉胺基酶活性增加，通常快速發生於最初治療的15天內，可能因rifampin誘發了isoniazid肝毒性，大多數的患者預後良好；第二型血漿中的轉胺基酶活性增加，延遲發生於最初治療的一個月後，可能與pyrazinamide的肝毒性有關，患者預後一般不佳。

爲了減少嚴重的肝臟不良反應之發生，可採取以下的措施：第一、當患者肝臟檢驗異常，不應給予pyrazinamide，第二、isoniazid及pyrazinamide應投與在治療濃度範圍內之最低劑量，第三、治療的最初兩個月，頭兩週應每週兩次測量血漿中的轉胺基酶值，接著每兩週測量一次，兩個月後每月測量一次，當血漿中的轉胺基酶值高於正常值範圍上限的三倍時，isoniazid、pyrazinamide及rifampin的合併治療應停用。

待血漿中的轉胺基酶值回歸正常值範圍後，isoniazid可在不併用rifampin的情形下以低劑量再使用，pyrazinamide也許因其復發肝炎的風險及一旦誘發肝炎，其預後不佳而不再使用。雖然streptomycin具腎毒性，但是對肝臟檢驗異常的患者，仍是可替用的。（毛志民藥師）

中文標題：在鬱血性心衰竭的病人身上，投與 β_1 選擇性或非選擇性乙型阻斷劑對心臟交感神經活性有何急性的影響。

原文標題：Acute Effects of β_1 -selective and Non-selective β -Adrenergic Receptor Blockade on Cardiac Sympathetic Activity in Congestive Heart Failure

原文出處：Circulation 1996；94(3)：353~358

摘要內容：

許多研究顯示，患有鬱血性心衰竭（CHF）的病人其體內交感神經系統分泌較多 epinephrine(EPI)及norepinephrine(NE)，如此可刺激 β_1 接受器而使心臟收縮力及心跳增加，但長期刺激 β_1 接受器卻會減少 β_1 接受器之敏感度及數目，導致心臟功能逐漸衰竭，而且血液中NE的濃度較高，病人的癒後越差。乙型阻斷劑可以減少交感神經對心臟之促進作用，本文比較 β_1 選擇性(metoprolol)及非選擇性(propranolol)乙型阻斷劑對CHF病人之影響，具有嚴重心衰竭的病人被分成兩組，分別靜脈重覆投與低劑量propranolol或metoprolol，直至藥物對兩組病人之心跳及左心室收縮力造成相同影響(similar hemodynamic end points)；結果顯示，接受metoprolol的病人其心臟內NE的分泌增加，接受propranolol的病人其心臟內NE的分泌減少，故非選擇性乙型阻斷劑對CHF病人來說應是較好的選擇。（梁思琪藥師）