

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 91 年 一月

本期要目：

- ▶ 新藥介紹—Premelle 5 & Rosiglitazone
- ▶ 每期專欄----體液治療的選擇
- ▶ 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

A. Calcitriol 0.25mcg/cap 用於小兒病患，每次口服 0.5 顆或 0.33 顆，應如何給藥？

答：Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3) 是 vitamine D3 的活性代謝產物。一般成人的劑量為 0.25-1mcg/day。本品外型是半軟硬膠囊劑型，遇到兒科病患或昏迷無法吞服的病人，則可調製成懸浮油狀劑。方法如下：取 10 粒膠囊(0.25mcg or 0.5mcg)，以 18 號針頭將膠囊刺破，將油狀內容物直接擠出倒入一有刻度的容器內，勿抽入針筒以免因沾粘而有流失，再加入玉米油或橄欖油或花生油，加到 10 ml，則每 ml 含 1 顆膠囊的劑量，若是 0.5 顆則取 0.5ml，0.33 顆則取 0.33ml，以此類推。配製好的成品須緊密避光，室溫可保存 7 天。(曾淑鈺總藥師)

B. Praziquatel 600mg/tab 用於中華肝吸虫的劑量為何？

答：Praziquatel 是一廣效性殺腸蟲劑，藥性安定、毒性低，對人類會感染之所有分體吸蟲、腸內條蟲均有良效，尤其對中華肝吸蟲及衛氏並殖腺吸蟲更有顯著之療效。本品經口服後在胃腸道迅速吸收，生體可用率約 80%，投藥後 1-2 小時可達最高血中濃度，大部份在肝臟代謝，有 80%的劑量在 24 小時內由尿中排出。用於中華肝吸虫的劑量為 75mg/kg/day，分三次治療一天。體重 50 公斤的病人約口服 2 顆，每天 3 次。若用於治療牛、豬肉條蟲，則只需 10mg/kg，治療一次即可，體重 60 公斤的病人只口服 1 顆即可。(曾淑鈺總藥師)

【藥理作用】

Premelle 5 是由 conjugated estrogen 0.625mg 與 Medroxyprogesterone acetate 5mg 所組成，conjugated estrogen 為含有 10 種以上天然成分的結合型雌激素，可促進及維持女性生殖系統及第二性徵的功能（包括促進陰道、子宮、輸卵管的生長及發育，使乳房變大等）。本品乃第 22 次藥委會引進之新藥，並刪除原有的 Premelle 2.5。

Medroxyprogesterone acetate 為一合成的 progestogen (黃體素)，與 estrogen 併用的目的在藉由其 antiestrogenic 作用，防止子宮內膜的增生。對具有子宮的停經後婦女，有降低產生子宮內膜增生及癌變的危險性。

依據文獻顯示：對於女性因促性腺激素分泌不足引起之性腺機能不足，需給予荷爾蒙補充，尤其是有骨質疏鬆或罹患心血管疾病危險的病人。而所建議補充的 雌激素及黃體素量如下：

雌激素(Estrogens)	Daily dose	黃體素(Progesterones)	Daily dose
Estradiol (oral, micronized)	1-2mg	Medroxyprogesterone acetate	2.5-10mg
Estradiol(transdermal)	0.05mg	Medrogestone	5mg
Estradiol valerate	2mg	Dydrogesterone	10-20mg
Conjugated estrogens	0.625mg	Cyproterone acetate	1mg
		Progesterone (micronized)	200-300mg
		Norethisterone acetate	0.5-1mg
		DI-Norgestrel	0.15mg

【與本院現有之雌激素+黃體素合劑之比較】

藥品	Climen	Premelle 5	Activelle
成份	11 錠: Estradiol valerate 2mg 10 錠: Estradiol valerate 2mg +Cyproterone acetate 1mg	每錠含: Conjugated estrogen , 0.625mg + Medroxyprogesterone acetate 5mg	每錠含: Estradiol 1 mg + Norethisterone acetate 0.5 mg
使用劑量	1# qd , 服用 21d 後停用 7d	1# qd 最好在每日同一時間服藥	1# qd 最好在每日同一時間服藥
適應症	荷爾蒙替代療法用於更年期症狀，卵巢切除後	雌激素缺乏引起之血管舒縮症狀，預防及治療因雌	停經超過一年以上之雌激素缺乏症(包括預防骨質疏

	荷爾蒙缺乏症狀，預防停經後之骨質疏鬆症。	激素缺乏引起之骨質疏鬆症，萎縮性陰道炎及尿道炎	鬆)
禁忌症	懷孕及授乳期、嚴重肝功能不良、乳房或生殖器惡性腫瘤、嚴重糖尿病並血管病變、子宮內膜異位、脂質代謝異常等。		
副作用	乳房腫脹感，經間出血，胃部不適，噁心及體重和性慾的改變，頭痛，水腫和情緒低潮	陰道出血，乳房疼痛、腫大，噁心、脹氣，頭痛，禿頭、皮疹、多毛、搔癢，水腫等。	短暫的月經及點狀出血，乳房觸痛，短暫的皮膚反應、偏頭痛等。 本品劑量是 Kliogest 的一半，副作用較少有乳房疼痛、陰道出血，且低劑量的黃體素無蓄積作用顧慮。
包裝	21 錠日曆式錠劑包裝	28 錠 / box	28 錠 / 轉盤
健保價	171.15 元	238.56 元	238.56 元
目前使用限制	無限科	限婦產科	限婦產科

新藥介紹

Rosiglitazone 4mg, 8mg/ tab

曾淑鈺總藥師

【藥理作用】

Rosiglitazone 的化學結構不屬於 sulfonylurea 亦不屬於 biguanide，而是屬於 thiazolidinedione，是新一代的降血糖口服藥。它是強力的胰島素敏感劑，會減少骨骼肌、脂肪組織和肝臟的胰島素阻抗性。因它對細胞核賀爾蒙接受體---peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) 有高度的選擇性及活化作用。PPAR γ 的活化可調節具胰島素反應性之基因的轉錄作用，因而減少肝細胞葡萄糖生成，增加肌肉和脂肪組織對葡萄糖的吸收和細胞內葡萄糖的利用，使血糖降低。

並能改善糖尿病患者的心血管危險性，降低總膽固醇及舒張壓。減少微蛋白尿。對老年人及腎功能不良病人耐受性良好。

FDA 於 1999 年核准用於第二型非胰島素依賴型糖尿病。可單獨使用或與 sulfonyurea、metformin 並用。

【與本院第二代的 sulfonylurea 及 Repaglinide 之比較】

藥物	Rosiglitazone 4mg,8mg	Repaglinide 1mg	Glimepiride 2mg	Glibenclamide (glyburide) 5mg	Glipizide 5mg	Gliclazide 80mg
商品名	Avandia	Novonorm	Amaryl	Diabitin	Minidiab	Diamicron

藥物動力學

Onset	--	30min (initial) 1-1.5 hr (peak)	2-4 hr (peak)	30min (initial) 2-3 hr (peak)	30min (initial) 2-3 hr (peak)	- 4-5 hr (peak)
Time to peak.	1 hour	0.5 hr	2-3 hr	2-3 hr	1-3 hr	2-4 hr
Duration	--	< 4 hrs	24 hr	24 hr	24 hr	24 hr
吸收	F 99%	56%(在小腸吸收)	100%	吸收良好	100%	80%
食物之影響	延長 Time to peak	延長 Time to peak 及稍增加半衰期	無影響	無影響	無影響	無影響
藥理機轉	胰島素敏感劑	刺激胰臟分泌胰島素				
蛋白結合率	> 99%	>98%	> 99%	99%	97% to 99%	85-99%
代謝	完全由肝臟代謝為無活性	完全由肝臟代謝為無活性	完全由肝臟代謝為活性	完全由肝臟代謝為微弱活性	完全由肝臟代謝為無活性	完全由肝臟代謝為無活性
排泄	64%以代謝物型式由腎臟排出，23%由糞便排出	8%以代謝物型式由腎臟排出，90%由糞便排出	60%以代謝物型式由腎臟排出，40%由糞便排出	50%由腎臟排出，50%分泌於膽汁	63-89%以由腎臟排出(3-9%為原型)，11%由糞便排出	60-80%以由腎臟排出(<1-20%為原型)，20%由糞便排出
半衰期	3-4 hr	< 1hr	9 hr	5-10 hr	2-5 hr	8-12 hr
副作用	低血糖；較少見胃腸不適及皮膚反應，少數有貧血、水腫、肝指數上升。	低血糖、胃腸不適、暈眩、頭痛、皮膚反應、低鈉血症及增加 transaminase 值以外，心血管疾病如心肌缺血機率較高	低血糖、胃腸不適、暈眩、頭痛、皮膚反應、低鈉血症及增加 transaminase 值	低血糖；較少見胃腸不適及皮膚反應	低血糖(最常見及最嚴重)，其他：噁心、腹瀉、腹痛、便秘、皮疹及搔癢亦常見	低血糖、暈眩、噁心、嘔吐、腹痛、體重增加、及皮膚反應；少有增加 transaminase 值
使用劑量	4-8 mg/d Max: 8mg/d	0.5-4mg/d Max: 16mg/d	1-4mg/d Max: 6-8mg/d	1.25-20mg/d Max: 20mg/d	5-20mg/d Max: 40mg/d	160-200mg/d Max: 320mg/d

體液治療的選擇

曾淑鈺總藥師

前言：

體液的分佈可分為細胞內及細胞外，細胞外是由血管內及細胞間質空隙組成。正常情況下，血管內與血管外達成平衡，即動靜脈交接的微血管群中，動脈的毛細血管總輸出壓約等於靜脈的毛細血管總輸入壓。低血量常導因於嚴重出血、燒傷、嚴重嘔吐或腹瀉，低血量休克將造成低心輸出量、組織灌流不好、血管收縮及低血壓、心跳快速、呼吸急促、精神恍惚，若沒有急救導致休克惡化，將導致組織灌流不足及微細血管循環缺損、最後導致降低靜脈回流、缺氧及細胞水腫甚至器官衰竭。

體液修復劑的選擇：

臨床上常用來有效治療體液流失的取代品有三類：

1.可以攜帶氧氣的全血或濃縮紅血球；2.結晶性溶液；3.膠體溶液。全血一般只用於嚴重出血性休克。所以，用於治療低血量的體液修復劑仍以結晶性溶液及膠體溶液為多。下表是二者的比較：

結晶性溶液	膠體溶液
最常用有 normal saline、lactated ringer's	最常用有 human albumin、hetastarch、dextran
<ul style="list-style-type: none"> ● 可自由通過完整的毛細血管細胞膜，輸注 1000 ml 的液體有 750ml 進入細胞間質的空隙，只有 250ml 留在血管腔。 ● 體液修復需要大體積，因作用時間短，只有約 30 分鐘。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 較不容易通過完整的毛細血管細胞膜，進入細胞間質空隙的量較少， ● 能影響滲透壓的活性分子，可優先擴充血管內容積。 ● 體液修復只需要小體積，因作用時間相對較長。
價格便宜	價格比結晶性溶液貴

一、結晶性溶液：

最常用有 normal saline、lactated ringer's。主要維持滲透壓的活性粒子是鈉離子。它們與血漿是等張性，分子大小不會大於 10kd，因此可自由通過完整的毛細血管細胞膜，增加進入細胞間質空隙的量。一般輸注完 30 分鐘後，有 33% 的量留在血管腔內，60 分鐘後，有 25% 的量留在血管腔內，因此，為了增加血管內容積，需要大量的結晶性溶液。進入細胞間質的空隙常導致周邊水腫，尤其是輸注每天大於 10 公升。外科病人因結晶性溶液的過度修復將增加死亡率及致病率，主要因呼吸衰竭所致。雖然，結晶性溶液能有效的恢復體液，但它們不能取代血漿膠體滲透壓所需的蛋白質分子。事實上，結晶性溶液稀釋了血漿中已存在的蛋白質，因此，降低了血漿膠體的滲透壓。

二、膠體溶液：

與結晶性溶液相反，較不易滲透的膠體溶液可經由取代維持滲透壓的活性分子來恢復血漿中的滲透壓。最常用的是 human albumin、hetastarch、hydroxyethyl starch 等，本院目前有 human albumin、10% dextran 40、4% succinylated gelatin 等。由於具有相當大的分子量，它們無法自由通透完整的毛細血管細胞膜。當輸注後，膠體分子可停留在血管腔內較長的時間，由於較長的作用時間。因此，它比結晶性溶液需要的量更少。然而，當毛細血管細胞膜受損，膠體分子將滲漏至間質空隙內，包括肺部間質。

1). 白蛋白：含 575 個胺基酸，分子量約 65 kd，它負責了血漿滲透壓的 70-80%，常用有 5% 及 25%。5% 溶液輸注的量約等於增加的血量。在足夠水化的病人，25% 溶液可在 15 分鐘內增加血量 350%。除過度水化或水腫的病人不適用外，5% 溶液建議用於急性血量缺乏者。25% 溶液最好用於低白蛋白血症及長期低血量的病人。大於 60% 的內生性白蛋白儲存於血管外。

白蛋白另一特色是它可與許多內在的或外來的物質結合，例如 steroids、fatty acid、bilirubin、發炎前介質、很多藥品如 benzodiazepines、captopril、some cephalosporins、NSAIDs、phenytoin、prostaglandins、salicylates、valproate、furosemide、warfarin 等。結合的藥品不會被代謝，也不發生作用，當血中 free form 愈來愈少時，藥品才會再慢慢釋出來。白蛋白亦可當做氧自由基的清除者。半衰期有 15-20 天。

肝硬化病人因無法生成白蛋白，有研究顯示：投與 cefotaxime 及 cefotaxime+ albumin 兩組病人，後者對感染的解除比例高，而副作用如腎功能變差、住院死亡率比例低。

2). Hetastarch：是一種人工非蛋白質的膠體溶液，分子量從 70kd~ 450kd，這種高分子量的產品在美國曾有報導伴隨有增加出血的機率。因長期使用伴隨有可逆性第八因子缺乏。< 72kd 的分子可從腎臟排除，因此，腎功能不良者應小心使用。一般 24 小時內最多三分之一的量可從腎排除。24 小時後，會發生再分佈現象，有 23% 量在組織間隙，其餘維持在血液循環可高達 26 週。每天最大的量為 1500 ml。

3). Dextran：是一葡萄糖聚合物，分子量由 10kd~90kd，常用有 10% Dextran 40kd 及 6% Dextran 70kd，差別在對 microcirculation 的影響及副作用的不同。Dextran 70 可能有過敏反應及低血壓發生。此外它會干擾血小板的功能，對血小板過少的病人應小心使用。對腎功能不良者及肺水腫或鬱血性心衰竭者亦應小心使用。本院目前有 10% Dextran 40 (Rheomacrodex®)，臨床上多用於燒傷、手術後、出血引起休克病人的血漿代用品，在手術病人可預防靜脈栓塞及肺栓塞，對使用放射性介質者，可預防腎毒性。由於它很快的由腎臟排除，因此會增加尿液的粘稠度及比重。在無尿及血小板缺乏病人為禁忌使用。

4). Gelofusine：4% succinylated gelatin，分子量 23 kd，可增加血漿容量，增加靜脈回血量、心輸出量、動脈血壓及周邊滲透。滲透壓性利尿效果可使休克病人之腎功能維持正常。但不能足夠補充喪失之蛋白質缺乏症。

選擇膠體溶液的考量：

白蛋白的禁忌症有嚴重貧血及嚴重心衰竭，但可不必考慮病人的免疫反應、血型及 Rh 因子、病人的凝血功能。Hetastarch 則不可用於嚴重出血或嚴重鬱血性心衰竭或無尿腎衰竭的病人。雖然，白蛋白的價錢及使用條件遠比 Hetastarch 類來得貴及嚴苛，除了需符合健保使用條件外，亦較適合用於心血管手術，故健保亦給付於開心病患。

醫藥文獻新知摘要選粹

本專欄選自藥劑部及圖書館當期或近期的期刊資料，每期摘要據有臨床啓發性之文章，或藥理治療新知等。供醫藥同仁參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題: 移植病患的藥物-營養素交互作用

英文標題: Drug-Nutrient Interactions in Transplant Recipients

原文出處: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 25: 132-141, 2001

摘要內容:

藥物-營養素的交互作用代表著因為一個藥物的使用，改變了藥物或營養素的動力(吸收、分佈、代謝與排泄)或藥效(臨床或生理的反應)，或影響了病患的營養狀態；當使用的藥物種類愈多，交互作用的可能性愈大。由於器官移植患者常需使用多種藥物來預防排斥、治療機遇性感染或相關的併發症，因此有極高的危險性發生藥物-營養素的交互作用，臨床醫師應不可忽視此問題，以免病患發生不良的後果。本篇針對免疫抑制劑 cyclosporine(CSA)相關的交互作用作介紹。

Cyclosporine 對營養素的影響: 1. CSA 會干擾腎小管鉀的排除及影響

renin-angiotensin-aldosterone 系統，導致高鉀血症，尤其在腎功能不全或 CSA 中毒時；另亦會造成腎臟鎂離子的流失引起低鎂血症，此可能加重 CSA 的中樞神經毒性，甚至影響副甲狀腺功能，進而影響到鈣與維生素 D，間接造成移植後的骨質疏鬆。2. CSA 會損傷體內胰島素的合成與釋出，並增加其排除，導致高血糖症，但不會影響胰島素的敏感性。3. CSA 可能直接或間接的引起 hyperhomocysteinemia，再加上 CSA 會損傷脂質的代謝，兩者均是造成動脈硬化疾病(冠狀動脈疾病、中風及周邊血管疾病)的危險因子。

營養素對 cyclosporine 的影響: 1. 水溶性維生素 E (D- α -tocopheryl-polyethylene-glycol-1000 succinate)會抑制腸細胞的 P-glycoprotein，增加 CSA 的吸收，因此建議: 不論病患服用何種劑型維生素 E，應密切監測血中 CSA 濃度。2. 葡萄柚汁會抑制腸細胞及肝臟細胞內的代謝 (Cytochrome P450 - 3A4)，並活化 P-glycoprotein，導致 CSA 口服可用率的增加，因此建議: 服用 cyclosporine、tacrolimus 及 sirolimus 者，應避免併用葡萄柚汁。 (曾碧萊總藥師)

中文標題: Fluoroquinolones 導致的癲癇發作

英文標題: Seizure associated with fluoroquinolones

原文出處: The annals of Pharmacotherapy: 2001; 35 (10): 1194-1198.

摘要內容:

Fluoroquinolones 常用於治療許多的感染症，與其相關的中樞神經副作用包括：頭痛、暈眩、震顫、混亂、精神病及癲癇發作。此種中樞神經刺激性可能導因於抗生素與腦內的 GABA receptors 結合，取代出 GABA，造成抑制性神經傳導物質 GABA 的作用喪失；而動物實驗則顯示可能牽涉到腦內具興奮性的 glutamate receptors。文獻顯示 fluoroquinolones 的致癲癇性比較為：trovofloxacin > enoxacin > lomefloxacin > moxifloxacin > nalidixic acid > ciprofloxacin > ofloxacin，而 levofloxacin 的致癲癇性被認為與 ofloxacin 相當或更低。除藥物於體內蓄積（尤其在腎功能障礙者）會增加副作用的發生外，體內電解質不平衡及鹼中毒也會加重癲癇發作。本篇敘述兩位因使用 levofloxacin 而發生癲癇發作的病患，前者並於一個月後使用 ciprofloxacin 後再次發作，第一位患者兩次癲癇發作時的血中鎂離子濃度均低，且腎功能不佳，而 fluoroquinolones 使用的劑量並未作調整；至於第二位患者則無任何誘導因素。

結論：由於 fluoroquinolones 會降低發作的閾值，因此應小心用於罹患癲癇病史者或併用其他會降低發作閾值的藥物。另外，對於老年人或腎功能不佳患者，應調整劑量避免藥物蓄積；使用藥物前應矯正病患體內電解質的不平衡。

(曾碧萊總藥師)

中文標題：質子幫浦阻斷劑用於急性消化性潰瘍出血

英文標題：Proton-Pump Inhibitors for Acute Peptic Bleeding

原文出處：Ann Pharmacother 2001;35: 730-40

摘要內容：

75%的胃腸道出血導因於上腸胃部份出血，而消化性潰瘍出血約占後者的 50%；倘若病患同時合併有下列因素：年齡 > 60 歲、其他疾病(心、肺、中樞神經系統、肝腎疾病等)、遲持續性低血壓(收縮壓 < 90mmHg)、凝血病變、內視鏡檢查有活性或最近出血現象、住院期間的次發性或復發性出血、大量輸血(> 6u PRBC)，則更增加其致病率及死亡率。

以內視鏡檢查及/或治療已被證實對顯著上腸胃出血且有症狀的患者有效，但用於無症狀且出血不明顯的患者則有爭議；其中有三種內視鏡療法 [熱療、注射(alcohol, cyanoacrylate, epinephrine, ethanolamine, polidocanol)及雷射]被證實可降低出血的頻率、手術的需求及死亡率。至於藥物(H₂ antagonists, somatostatin 及 octreotide)的治療，則極少證據顯示可有效的作為急性消化性潰瘍出血的主要或輔助性療法。本篇收集 Medline 自 1996 年至 2000 年 9 月有關診斷及處理急性消化性潰瘍出血的研究報告及相關資料，評估質子幫浦阻斷劑用於急性消化性潰瘍出血的效果。

結果：從超過 1000 位病患的隨機、雙盲，有 placebo-controlled 組的研究資料顯示：短期、高劑量的 omeprazole 可有效降低急性消化性潰瘍出血病患再次出血的危險性及輸血的需求；但並無研究顯示可明顯的降低死亡率。不過，最適當的使用劑量(文獻顯示最有效的劑量為：IV bolus omeprazole 80mg，然後 IV infusion 8mg/hr 或 192mg/天，使用 72 小時)及適用人選則仍待研究來證實。本篇建議：質子幫浦阻斷劑應適用於再次出血危險性高及無法適時作內視鏡的患者。

(曾碧萊總藥師)