

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89年11月

本期要目：

- ▲新藥介紹—Tacrolimus
- ▲抗微生物劑講座(XXVI)
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹
- ▲每期專欄—B型及C型肝炎的治療—抗病毒藥物

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A：口服 Alendronate sodium 10mg Tab(商品名：Fosamax)，需注意什麼事項？

答：Alendronate sod的作用機轉為抑制蝕骨細胞的活性，降低骨轉換率及抑制骨鈣的流失。健保給付規定限停經後婦女因骨質疏鬆症引起的骨折或骨疾病。且腎功能不能太差，肌酸酐廓清率需大於每分鐘35ml者。

口服錠為白色裸錠，印有Fosamax及小骨頭樣。需注意事項如下：

- ①每日一次，以早晨起床後，飯前以整杯白開水吞服，切勿嚼碎。
- ②因食物會降低吸收，故服藥後30分鐘內，不可吃其他的藥品，食物或任何飲料。
- ③病患可進行一般的日常活動，但服藥後30分鐘內不要躺下，使藥品儘快到達胃部，降低刺激食道的機會。
- ④教導病患服藥後可能有立即的不良反應發生，如吞嚥困難、胸悶等，並需補充鈣片及維他命D。(曾淑鈺總藥師)

B： Micronized progesterone 100 mg(商品名：Utrogestan)是否可由陰道投與？

答：Utrogestan 是一微顆粒化的黃體素製劑，外觀為白色軟膠囊，內含油狀懸浮液。常用的劑量為每日三次，口服一粒。亦可由陰道塞入給藥，效果比口服更好，因它由直腸吸收，可不受肝臟首度效應的代謝與破壞，而達到更高的血中濃度。有文獻報告黃體素製成陰道軟膏劑的效果比口服更好，原理相似。唯軟膠囊投與較適合睡前給藥，塞入後立即臥床才不會掉出。

(曾淑鈺總藥師)

抗微生物劑講座 (XXVI)

感染科主任 劉永慶醫師

Sulfonamides

德國科學家 Gerhard Domagk 於 1932 年發現第一個化學物 Sulfanilamide 可抑制細菌的生長，進而開啓後來之抗微生物劑治療之時代。Sulfonamides 是抑菌性而非殺菌性化合物，它是與 p-aminobenzoic acid 互相競爭合成細菌 tetrahydropteroic acid 過程中而達到抑制細菌葉酸之合成。是一廣效性抗微生物劑，包括革蘭氏陽性及陰性細菌，亦包括許多非細菌性像 Actinomyces, Chlamydia, Plasmodia, Toxoplasma 等等，但由於抗藥性很普遍再加上新的抗微生物劑之大量出現，現已大部份被淘汰。

體外敏感性範圍

極敏感

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

中度敏感

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

輕度敏感

Serratia	Enterococci
Staphylococci	Chlamydia
(methicillin-resistant)	

無敏感

P. aeruginosa	Anaerobes
Mycoplasma	

製劑

臨床上使用之製劑包括短效之 sulfisoxazole, sulfadiazine, sulfamethizole, 中效之 sulfamethoxazole, 長效之 sulfadoxine, 局部用之 silver sulfadiazine, 合併使用之 sulfamethoxazole/trimethoprim, sulfanilyl/phenazopyridine, sulfadoxine/pyrimethamine, 另外只限用於腸胃道之 salicylazosulfapyridine。

劑量

Sulfisoxazole

成人：2-4g/day (PO&IV)
通常最先2g，然後1g q6h。
兒童：100-150mg/Kg/day in 4
divided doses (PO&IV)

Sulfadiazine

成人：2-4g/day (PO&IV)
通常最先2g，然後0.5-1g
q4-6h。
兒童：100-150mg/Kg/day in 4
divided doses (PO&IV)

Sulfamethizole

成人：2-4g/day (PO)
通常1g q6h。
兒童：50-60mg/Kg/day (PO)

通常15mg/Kg q6h。

說明：

- (1)靜脈注射時速度要慢。
- (2)不可用於少於二個月的嬰兒及婦女懷孕第三期，否則可加強Kernicterus。

Sulfamethoxazole

成人：2g/day (PO)

通常最先2g，然後1g q12h

兒童：50-60mg/Kg/day (PO)

通常最先60mg/Kg，然後

30mg/Kg q12h。

說明：

- (1) Sulfamethoxazole 比其他 Sulfanamides 更易形成crystalluria。
- (2)必須每天維持足夠之尿量，每天至少要超過1500毫升。

Sulfamethoxazole/trimethoprim

(400/80mg;800/160mg)

成人：800/160mg q12h

15-25/3-5mg/Kg q6h (IV)

兒童：40/8mg/Kg/day in 2

divided doses (PO)

100/20mg/Kg/day in 4

divided doses (IV)

治療Pneumocystis pneumonia時(成

人與兒童)25/5mg/Kg q6h (PO&IV)

說明：

- (1)目前臨床上 Sulfanamides 已完全被合併藥物所取代。
- (2)靜脈注射時需大量之水分給予稀釋，否則很易產生沉澱物，不可IM投與。
- (3)在AIDS病患很易產生過敏反應。

Sulfanilyl/phenazopyridine(500/50mg)

成人：2# tid (PO)

兒童：不建議使用。

說明：

- (1)主要用於老年人男性之泌尿道感染症。

Sulfadoxine/pyrimethamine(500/25mg)

成人：3# in single dose (PO)

兒童：2#(9-14歲)，1#(4-8歲)，

1/2 # (1-3歲)，1/4 # (<1歲)

in single dose (PO)

說明：

- (1)主要用於治療 chloroquine-resistant P. falciparum瘧症。

Silver sulfadiazine

成人及兒童：1-2 times/day

(topical use)

說明：

- (1)可抑制大部份的菌與黴菌之生長。
- (2)過量使用時，亦會吸收。
- (3)主要用於燙傷病患傷口之處理。

不良反應：

- (1)過敏反應，最常見為皮疹，嚴重可造成 Stevens-Johnson 症候群，腸胃道不適，很易引起anaphylaxis。
- (2)可逆性骨髓抑制，但少見，偶而可見 agranulocytosis。
- (3)腎功能損傷，特別是在已有腎功能異常之病患身上。
- (4)可加強 warfarin 之抗凝血作用，可增加 phenytoin 及 methotrexate 之濃度。
- (5)腎功能異常病患需調整劑量。
- (6)合併藥物中的 trimethoprim，因結構類似保鉀利尿劑 triamterene，故長期使用可能造成高血鉀。

後記：本院常備藥有 sulfamethoxazole/trimethoprim 口服與注射劑型，sulfanilyl/phenazopyridine(spasmo-euvernil) 口服劑型。

Tacrolimus 1mg; 5mg/capsule

吳碧英總藥師

【藥理作用】

Tacrolimus (FK 506)從土壤中黴菌 *Streptomyces tsukubaensis* 分離出來的巨環型抗生素，其結構與 cyclosporine 不同，但具有相同的免疫抑制作用。FK 506 可以選擇性的抑制 T 細胞所主導的免疫：抑制 T 細胞的增殖、抑制毒殺性 T 細胞的產生、抑制 lymphokines (如: IL-2)的產生、抑制依賴 T 細胞的 B 細胞活化作用、抑制 IL-2, IL-7 受體的表現。

【與免疫抑制 cyclosporine 之比較】

藥名	Tacrolimus (FK 506)	Cyclosporine
商品名	Prograf	Sandimmun Neoral
FDA 核准年代	1994	1983
藥物動力學		
吸收	不規律、不完全 (14-32%)	10-89%
食物對吸收的影響	降低吸收速率及程度	降低吸收速率及程度
生體可用率	25%	60%
達最高血中濃度時間	1-3 hr	1.5-2 hr
蛋白結合率	99%	90%
分佈體積	0.85-1.91 L/kg	3-5 L/kg
分佈	廣泛 (肺、心、肝、腎、胰臟、脾等器官)，亦與紅血球結合	廣泛 (肝、腎、胰臟、脂肪)，亦與紅血球結合
代謝	98-99%由肝臟的 cytochrome p450 代謝成至少 15 種代謝物	主由肝臟的 cytochrome p450 代謝成至少 25 種代謝物
排泄	< 2%以原型排於尿中，其餘均由膽汁排除	6%由腎臟排出，其餘均由膽汁排除
半衰期	8.7-11.3 hr (10 hr)	5-18 hr (8 hr)
藥物交互作用	由於 tacrolimus 及 cyclosporine 均由肝臟的 cytochrome p450 代謝，因此會抑制或刺激此酵素的藥物均會影響兩者的血中濃度及藥效。另具有腎毒性的藥物 (Aminoglycosides、Amphotericin B、Cisplatin 等)均會加重兩者腎毒性。	
適應症	併用類固醇制劑以預防同體器官 (腎、肝)移植後的排斥	1. 併用其他抗免疫抑制劑以預防或治療同體器官(腎、心、肝)移植後的排斥 2. 風溼性關節炎 3. 乾癬
懷孕分級	C	C
劑量	0.1-0.3mg/kg/d	15mg/kg/d 漸減至 5-10mg/kg/d

【副作用】中樞神經系統：頭痛、失眠；胃腸：腹瀉、噁心；泌尿道：腎功能異常；

Tacrolimus 較易產生糖尿病、神經毒性及腎毒性

Cyclosporine 較易產生高血脂、高血壓、多毛症及齒齦增生

【包裝】

Tacrolimus capsule 1mg, 5mg; 商品名 Prograf (FK-506)。健保規定：限使用於肝臟及腎臟移植之排斥。

【前言及定義】

B 型及 C 型肝炎的病毒感染是已知導致肝硬化及肝癌的主要死因之一。也是造成肝臟移植的主因。

B 型肝炎感染的定義如下：

1. 急性感染後，B 型肝炎表面抗原血清反應為陽性且長達 6 個月之久。
2. B 型肝炎 e antigen 為陽性。
3. B 型肝炎病毒 DNA 在血清中可測得。
4. 血清中 GPT、GOT 的升高。
5. 具有代償能力的肝疾病。

C 型肝炎感染的定義如下：

1. C 型肝炎病毒抗體血清反應為陽性且長達 6 個月之久。
2. C 型肝炎病毒 RNA 在血清中可測得。
3. 血清中 GPT、GOT 的升高。
4. 具有代償能力的肝疾病。

【慢性 B 型肝炎感染的抗病毒藥物】

目前常用的抗病毒藥物有 Interferon α -2b 針劑及口服 Lamivudine，二者不建議並用，FDA 亦不核准並用。

【Interferon α -2b】

在投與 Interferon α -2b 之前，需做下列生化檢驗：

1. 白血球及中性白血球數目。
2. 血紅素濃度。
3. 血小板數目。
4. 血清生化檢查及血中 Creatinine 濃度。
5. Prothrombin time
6. Thyrotropin (TSH) level
7. Free Thyroxine level

FDA 核准用於慢性 B 型肝炎的劑量為每天 5 百萬 IU 或每週 3 次，每次 1 0 百萬 IU，皮下或肌肉注射，給予四個月。最終的目標（達到治療的目的）如下：血中肝指數 GPT 正常、HBeAg 及 HBV DNA 持續消失、HBeAg 的抗體 (anti-HBe) 出現、肝組織發炎壞死的活性下降。

有研究報告指出，Interferon 治療後，有 3 0~4 0% 的病人 HBeAg 及 HBV DNA 消失，有 5~10% 的病人 HBsAg 消失。治療期間，血清 GPT 會有急遽的上升，這種變化可能是促進宿主的免疫力及 HBeAg 消失的過程。無代償力的肝硬化病人對於這種變化耐受很差。

使用抗病毒藥物的禁忌症：

1. 血清中未發現有 HBeAg 或 HCV RNA
2. 無代償力的肝硬化病人
3. 精神異常或同時伴隨嚴重的疾病
4. 血清中 GPT、GOT 正常

Interferon 的副作用：常見有 flulike symptoms(發燒、疲倦、頭痛、發抖)、頭昏、注意力無法集中、焦慮、低血壓、胃腸不適等。

注意事項：

1. 原有心血管疾病、肺病、糖尿病、血球過少的病人應小心使用。
2. 若血小板低於 5 萬/ mm²，應以皮下注射為宜，若肌肉注射易有瘀青之副作用。
3. 儘可能睡前投與，可減少白日頭昏的副作用。
4. 以不多於 1 ml 的滅菌蒸餾水溶解凍晶粉末，再以 2 5G 或 3 0G 的針頭給藥。
5. 若有發燒、頭痛，可給予 Acetaminophen 緩解。
6. 治療期間將增加感染的機會，避免與病毒感染症病人接觸。
7. 告知病人可能導致短暫性的頭髮掉落，停藥後可恢復。
8. 本院目前有 3 百萬及 5 百萬的包裝，是德國先靈藥廠生產，二者包裝非常相像，拿藥時應小心。未附有滅菌蒸餾水溶劑，病患若自行在家裡打針，需自備滅菌蒸餾水。加水溶解後，可放置 7 天，冷藏可放置 3 0 天。
9. 健保局並不給付 Interferon 用於 HBV or HCV。

【Lamivudine】

由於 Interferon 的副作用太多，且缺乏一致性的療效，及具有重要的禁忌症。美國 FDA 乃於 1990

年底急切地核准 Lamivudine 用於慢性 HBV 的適應症。化學結構屬 nucleoside analogue，經由干擾 DNA polymerase 直接抑制 HBV 的複製。核准的劑量為每天一次，每次 100mg 錠劑一顆。或口服液劑 5 mg/ml 20 ml 每天一次。很多研究報告指出每次 100mg 可有效的抑制病毒的複製及改進肝功能與肝組織學報告，而不具有或少有副作用發生。與 Interferon 相似，Lamivudine 可導致 16~32% 的病人，HBeAg 及 HBV DNA 消失，及 Anti-HBe 抗體的形成。但它不會造成 GPT 的突然升高。停用此藥可能造成復發，除非治療期間有 Anti-HBe 抗體的形成。因此，長期壓抑性治療是必須的。Lamivudine 有很多重要優點，包括它服藥容易（不須打針）、

副作用較少且對惡化中的肝疾安全性亦很好。然而，理想的治療期仍不確定。但血清轉換率與 Interferon 治療者相似。它的另一缺點是單獨以 Lamivudine 治療，有 15~35% 的病人血液中有突變種的 HBV DNA 產生，在 DNA 胺基酸排列中 YMDD (tyrosine、methionine、aspartate、aspartate) 有所改變。造成對 Lamivudine 的敏感性降低及血清中 HBV DNA 的再出現。這突變種的臨床特徵並不清楚，它可能比原型種表現出毒性較弱。當突變種產生後，是否繼續使用 Lamivudine，則並不清楚。但必須告知病人，當打算要服用此藥時，須考慮這個潛在的缺點。且健保亦不給付。

Interferon 與 Lamivudine 二者的優缺點比較

	Interferon (Intron A)	Lamivudine (Zeffix)
優點	短時間治療（4個月） 有 ≥30% 的病人 HBeAg 消失 血中 GPT 過高及低 HBV DNA 的反應較好 有 10% 的病人 HBsAg 消失 沒有相關性的突變種產生 須長期追蹤生化檢查值	投藥方便且副作用少 有 ≥30% 的病人 HBeAg 消失 大部分病人肝組織學報告有反應 對 Interferon 失敗的病人仍有效 對無代償力的肝炎病人及免疫力抑制的病人仍有效
缺點	投藥不方便(需打針)且副作用多 對無代償力的肝炎病人及免疫力抑制的病人效果不好	需長期服藥(理想時間仍不清楚) 病毒突變種的產生(YMDD) 不會有 HBsAg 消失
價錢	1343元/5百萬IU	159.2元/100mg

【將來治療的趨勢】

目前進行中的臨床研究有 adefovir dipivoxil，與 lamivudine 相似，亦是屬於 nucleoside analogue，對 HBV 有強力的療效且對 YMDD 突變種亦有效。但美國 FDA 並未核准使用。

【慢性 C 型肝炎的抗病毒藥物】

在感染急性 C 型肝炎後，有 60~85% 的病人會轉變為慢性，有 1~4% 的病人會轉變為肝腫瘤。用於治療慢性 C 型肝炎的抗病毒藥物有

interferon(α-2a, α-2b 均可)每週3次，每次3百萬 IU，皮下或肌肉注射。及口服的 ribavirin(Rebetol) 早上 400mg 晚上 600mg，二者併用比單用 interferon 效果來得好。但併用的副作用很多，除了 interferon 的副作用以外，ribavirin 的副作用有皮膚過敏、溶血性貧血、呼吸困難等。對懷孕婦女會造成畸胎及流產，因此，男女性在停藥後 6 個月內仍不能懷孕。本院目前並無此藥。

【參考資料】

Stuart C. Gordon, MD: Antiviral therapy for chronic hepatitis B and C, Postgraduate Medicine, Feb 2000, 135~144 pp.

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：反復消耗葡萄柚汁會相當大地增加cisapride血中濃度

英文標題：Repeated consumption of grapefruit juice considerably increases plasma concentrations of cisapride

原文出處：Clin Pharmacol Ther 1999;66;448-53

摘要內容：

葡萄柚汁增加數種經由首度效應被 CYP3A4 代謝的藥物之身體可用率，本研究在於調查葡萄柚汁對於口服給予cisapride藥物動力學的效果。

研究結果：平均cisapride最高血中濃度增加81%(38%-138% $P < 0.1$)，cisapride達到最高濃度之時間被葡萄柚汁從1.5小時延長到2.5小時，排除半衰期被葡萄柚汁從6.8小時延長到8.4小時，ETC追蹤QTc間隔上，葡萄柚汁及控制組之間並未顯示任何重大的不同。

結論是葡萄柚汁大大的增加cisapride血中濃度，可能是靠在小腸抑制CYP3A4傳遞之cisapride首度效應代謝物。應該避免大量葡萄柚汁和cisapride同時併服，至少在有心臟心律不整危險因子病人要避免。(李沐芬藥師)

中文標題：評估賀爾蒙取代療法用於患有癲癇症的停經後婦女。

英文標題：Hormone Replacement Therapy in a Postmenopausal women with epilepsy.

原文出處：Carolyn T Peebles, etc. The Annals of pharmacotherapy. vol 34, No9, Sept 2000, 1028-1031pp.

摘要內容：

本文的目的在評估HRT用於患有癲癇症之停經後婦女，對其抽搐發作的影響及效果如何。早有研究顯示estrogen是一proconvulsant drug，反而黃體素則具有anticonvulsant作用。在服用HRT的15位病人中，使用progestin比不使用progestin較少有癲癇的發作。本文的病例報告如下：51歲婦女已有34年的自發性癲癇病史，服用Carbamazepine每天1200mg已有12年，最近10個月又加入lamotrigine 250mg/day，開始以HRT治療時，前三個月每週貼estradiol 0.1mg貼片一片（經皮吸收較不受肝酵素代謝，且與Carbamazepine交互作用少）三個月後開始口服Medroxyprogesterone 0.5mg QD。結果顯示後三個月發作次數及熱潮紅比前三個月來得少。黃體素用於治療癲癇發作屬於FDA未標示的用法。(曾淑鈺總藥師)

中文標題：Linezolid-治療嚴重G(+)細菌感染的合成抗生素。

英文標題：Linezolid-A synthetic oxazolidinone antimicrobial for treatment of serious gram-positine infections.

原文出處：Jennifer Cupo-Abbott, etc Formulary, June 2000, Vol 35, No6, pp483-497

摘要內容：

Linezolid是屬於一新型的合成抗生素—oxazolidinones，1987年首先被發表，它的機轉是破壞細菌蛋白的合成。第三期試驗顯示它對Vancomycin-resistant enterococuns faecium及院內感染的肺炎如MRSA均有效。

口服400mg每天二次，吸收完全，生體可用率約100%，排除半衰期約五小時，在肝臟代謝，70-80%由腎臟排除，其中有30%是unchanged form。常見的副作用有頭痛、腹瀉、噁心等。（曾淑鈺總藥師）

中文標題：使用gabapentin治療神經性疼痛

英文標題：Use of Gabapentin in the Treatment of Neuropathic Pain

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 2000;34(6):802-7

摘要內容：

神經性疼痛是一種源自於各種病因的慢性症狀，由於疼痛的步驟複雜且真正的機轉不明，因此目前有效的治療藥物非常多元化。三環抗憂鬱劑(TCAs)常被用為治療神經性疼痛的第一線藥，但經研究整體顯示有效率約只有50%，且此類藥物可能導致嚴重的副作用而限制其使用；其他用於神經性疼痛的藥物尚有：NSAIDs、麻醉藥、抗心率不整劑、局部麻醉劑及抗癲癇藥物，這些藥物亦顯示效果不足；新一代抗癲癇藥物中，gabapentin被認為可應用於各種的神經性疼痛。

Gabapentin的結構類似神經傳導物質 γ -aminobutyric acid(GABA)，其真正的抗痙攣及止痛機轉並不清楚，但證據顯示：①可增加GABA的合成及/或促使神經元及神經膠質的GABA釋出，使腦內GABA濃度增加。②降低glutamate的合成或增加其分解，以調節glutamate的傳遞。③降低monoamine神經傳導物質(norepinephrine, dopamine, serotonin)於體外的釋出。這些神經傳導物質可能牽涉到疼痛的傳遞，gabapentin可能因改變其傳遞而具止痛作用。

本篇收集Medline自1990年至1999年10月的相關文獻，均顯示gabapentin可有效的治療神經性疼痛，包括糖尿病神經病變性疼痛、疱疹後的疼痛及三叉神經痛。如同TCAs，gabapentin並非對所有的患者有效，其效果可能相當於TCAs，但此藥對使用TCAs或其他傳統藥物無效者亦有作用。此藥止痛的作用時間(onset)約為一週內，使用劑量為：300-3600mg/天(通常至少需要900mg/天，最適當的劑量為：1800-2400mg/天)，常見的副作用為：暈眩、嗜睡及運動失調。整體而言：gabapentin可單獨或附加治療神經性疼痛，雖然其耐受性佳，且較無藥物交互作用，但由於價格因素及有限的使用經驗，限制了其作為第一線的藥物。（曾碧萊總藥師）