

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88年11月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (XXI)
- ▲新藥介紹—Cetirizine與Mycophenolate
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A.Methotrexate 針劑用於治療子宮外孕的劑量及機轉為何？

答：1998年，有學者研究發現肌肉注射給予單次劑量的 Methotrexate 50mg/m² 或 1mg/kg 對子宮外孕有很好的效果，成功率可高達92%。可同時給予解毒藥 Leucovorin。另一種給藥法是肌肉注射 Methotrexate 1mg/kg，給予第一、三、五、七天，而 Leucovorin 0.1mg/kg IM 則給予第二、四、六、八天。Methotrexate 亦可由靜脈給藥，direct IV 10mg over 一分鐘。副作用有胃炎、肝酵素短暫性升高。

它的機轉是抑制 dihydrofolate reductase，進而抑制癌細胞DNA的合成，它亦具有免疫抑制作用，可能是抑制淋巴球的增生作用，臨床上除了治療癌症亦有多種 unlabeled use。用於治療子宮外孕的機轉仍不十分明瞭，已知早期發現早期治療，將使效果更好。（曾淑鈺總藥師）

B.Amphotericin B 靜脈輸注二小時是否會太快？

答：Amphotericin B 靜脈輸注的急性反應包括：發燒、震顫、低血壓、噁心、嘔吐、頭痛及呼吸急促，通常發生於開始靜脈輸注的1-3小時內，這些反應在最初幾次投藥時較嚴重，會隨之逐漸減輕；但靜脈輸注速度太快時會引起低血壓、低鉀血症、心律不整、呼吸道痙攣及休克現象。

一般建議 Amphotericin B 測試劑量 1mg (溶於 D5W 20ml)，應輸注 20-30 分鐘，而維持劑量的輸注時間則為 2-6 小時，取決於投予的劑量。但確實有病患以一小時輸注而未發生嚴重副作用，因此除病患腎功能正常、無心臟血管疾病、血鉀值正常時可快速投予 Amphotericin B 外，其他患者仍應緩慢輸注 2-6 小時。（曾碧萊總藥師）

Cetirizine 10mg/Tablet

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

Cetirizine 為抗組織胺 hydroxyzine 的主要 carboxylated 代謝物，屬於新一代強效的 H1-receptor antagonist，此藥因脂溶性較差，故具極少的 CNS 抑制作用；其 anticholinergic 作用亦極微弱。Cetirizine 除具抗組織胺作用外，可抑制 eosinophil 的趨化作用，減少發炎細胞 (eosinophil、neutrophils、basophil) 的浸潤作用，亦可抑制血小板釋出具細胞毒性會引起發炎反應的物質。

【藥物動力學】

Cetirizine 口服吸收快速，達最高血中濃度的時間為 0.5-1hr，食物不會影響其吸收量，但會延緩至最高血中濃度的時間。服藥後抗組織胺作用可於 20 分內產生，並持續 24 小時。其蛋白結合率為 93%，極少量經肝臟代謝，劑量的 60% 經由腎臟 (尿) 排出，10% 由糞便排出，排除半衰期為：7.4-9hr，腎功能不全時會增加 (19-21hr)，肝功能不全時則增加 50%。

【適應症及劑量】

Cetirizine 可用於季節性、長年性過敏性鼻炎及慢性蕁麻疹，建議使用劑量為

5-10mg/天，依症狀嚴重程度決定劑量，有些病患使用 5mg/天即足夠，有的患者需要較高的劑量 (20mg/天)。臨床尚可用於因過敏原引起的氣喘，使用劑量為 5-10mg bid。於中至重度的腎功能不全者或肝功能不全者，建議劑量為 5mg/天。

【副作用及藥物交互作用】

雖此藥因脂溶性較差，應具極少的 CNS 抑制作用及 anticholinergic 作用，但其最常見的副作用仍為：嗜眠 (13.7%)、疲倦 (5.9%)、口乾 (5%) 及頭痛 (7.5%)；其他的副作用有：混亂、振顫、暈眩等 (<2%)。Cetirizine 與其他第二代抗組織胺 (astemizole、terfenadine) 不同處為它不會造成 QT interval 延長，產生嚴重的心律不整如：Torsades de pointes。

此藥亦不會與 ketoconazole、itraconazole、macrolide 抗生素等產生藥物交互作用；與 theophylline 併用會輕微增加 cetirizine 的血中濃度。

【包裝】

10mg/Tablet；商品名：Zyrtec。



新藥介紹一

Mycophenolate mofetil 250mg/Cap

會碧萊總藥師

【藥理作用】

Mycophenolate mofetil(MMF)是 mycophenolic acid(MPA)的morpholinoethyl酯類，目的在增加其吸收量。MPA是從多種 *Penicillium spp.* 發酵而來的抗生素，但具有免疫抑制作用。MPA不似 azathioprine，不是一種 nucleoside，可以強效、選擇性、非競爭性且可逆性的抑制 inosine monophosphate dehydrogenase，因此抑制體內 purine 的重新合成步驟→抑制 guanosine nucleotide 重新合成。所造成的免疫抑制作用為：抑制 T 及 B 淋巴球的增殖、抑制 B 淋巴球產生抗體及抑制毒殺性 T 淋巴球的產生，但對 cytokines(IL-1、IL-2)沒有影響。

【藥物動力學】

Mycophenolate mofetil(MMF)口服後迅速吸收，生體可用率為：94%，達最高血中濃度約需一小時。MMF 吸收後會迅速水解（主於肝臟）成活性代謝物 MPA，並有97%與血漿蛋白結合，MPA會進一步代謝成MPA glucuronide(MPAG)，然後93%由腎臟排出，6%由糞便排出；有部份MPAG可再經腸肝循環轉變回MPA濃度，故血中會出現第二個高濃度。MPA 的排除半衰期為 16-18 小時。血液透析無法排除MPA或MPAG。

【適應症及劑量】

MMF 於 1995 年經美國 FDA 核准併用 cyclosporine 及 corticosteroids 於接受同種腎臟移植後之預防器官排斥。但臨床上亦可用於其他的器官移植（如：心臟、肺臟等）。

使用時機為移植後盡早服用（應於移植後72小時內使用），並應空腹投予；使用劑量：腎臟移植—1gm bid(每日3gm的

劑量並未顯示有更佳的效果)；心臟移植—1.5gm bid；肺臟移植—2~4gm/d(分兩次服用)。

罹患慢性腎功能不全者 (GFR<25ml/min)每日劑量不應超過2gm。

【副作用及注意事項】

MMF於懷孕的分級為C，但在動物實驗曾顯示具有畸胎性，因此處理此藥時不要壓碎或打開膠囊，以避免皮膚及黏膜的接觸，其使用至少應與懷孕間斷六週。

MMF的副作用有：腹瀉、嘔吐、腹痛、消化不良、胃炎、腸胃道出血；白血球減少症、貧血、血小板減少症；感染症（病毒、黴菌）、敗血症；亦有淋巴瘤及皮膚癌的報導。

MMF 於用藥的第一個月應每週監測血球數，第2—3個月應每兩週監測一次，此後至第十二個月應每個月監測一次；當白血球過低(ANC<1300/mlL)時，應降低劑量或停藥。

【藥物交互作用】

1. 食物對MPA的AUC無影響，但會降低Cmax 40%，因此建議空腹投予。
2. 含氫氧化鎂或鋁的制酸劑會降低MMF的吸收，MPA的Cmax及AUC分別會下降17%、33%，因此應避免同時服用，如確實需要併用，應間開服藥時間。
3. cholestyramine 可能會干擾腸肝循環，併用會降低MPA的AUC約40%，因此應避免同時服用。
4. Acyclovir與MMF併用，會分別增加acyclovir及MPAG的AUC：21.9%、10.6%。

【包裝】

本院劑型：250mg/Capsule，商品名為CellCept。本院規定：限腎臟移植病患專案申請使用。



第三代cephalosporins(二)

Cefotaxime/Ceftizoxime/Cefazedone

其適應症為革蘭氏陰性細菌腦膜炎，經驗性治療兒童與嬰兒之腦膜炎（合併ampicillin），嚴重之H.influenzae感染症及經驗性治療嚴重之革蘭氏陰性細菌（特別是對第一代或第二代cephalosporins有抗藥性）感染症（但需合併aminoglycoside）。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Streptococci
Klebsiella	M. catarrhalis
Proteus	Pneumococci
Morganella	Gonococci
Providencia	Meningococci
H. influenzae	

中度敏感

Staphylococci (methicillin-sensitive)	Citrobacter Anaerobes (B.fragilis除外)
Serratia	
Enterobacter	

輕度敏感

P. aeruginosa	B. fragilis
---------------	-------------

Acinetobacter

無敏感

Enterococci	Legionella
X. maltophilia	Mycoplasma
Staphylococci (methicillin-resistant)	Chlamydia Listeria

劑量

Cefotaxime

成人：1-2g q6-8h(IV,IM)

兒童：75-200mg/Kg/day in 3-4
divided doses(IV,IM)

Ceftizoxime

成人：1-2g q8-12h(IV,IM)

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

Cefazedone

成人：1-2g q8-12h(IV,IM)

兒童：50-100mg/Kg/day in 2-3
divided doses(IV,IM)

說明：

- (1)基本上對Staphylococci之感受性比第一代、第二代cephalosporins差，相反對革蘭氏陰性細菌較好。
- (2)可用於治療penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae感染症，包括腦膜炎。
- (3)單獨治療Enterobacter及Citrobacter感染時，很容易產生抗藥性，因此建議合併aminoglycoside治療。

Cefoperazone/Cefsulodin

經驗性治療嚴重之革蘭氏陰性細菌（特別是對第一代或第二代cephalosporins有抗藥性）感染症，腦膜炎除外，（但需合併aminoglycoside）。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Gonococci
H. influenzae	Meningococci
P. mirabilis	Pneumococci
Klebsiella	Streptococci

中度敏感

P. aeruginosa	Serratia
P. vulgaris	M. catarrhalis

Morganella	Staphylococci
Providencia	(methicillin sensitive)
Enterobacter	Anaerobes
Citrobacter	(B. fragilis除外)

輕度敏感

E. faecalis	Acinetobacter
-------------	---------------

無敏感

Enterococci	Legionella
X. maltophilia	Mycoplasma
Staphylococci	Chlamydia
(methicillin-resistant)	Listeria

劑量

Cefoperazone

成人：1-2g q8-12h(IV,IM)

兒童：100-150mg/Kg/day in 2-3
divided doses(IV,IM)

Cefsulodin

成人：0.5-2g q12-24h(IV,IM)

兒童：60-100mg/Kg/day in 2
divided doses(IV,IM)

說明：

- (1)基本上對Enterobacteriaceae之感受性比cefotaxime差，對P.aeruginosa之感受性比ceftazidime差。
- (2)治療時定期監測血液凝固功能，建議給予預防性之vitamin K(10mg/week)。
- (3)Cefoperazone主要由膽管排除，因此肝臟疾病會影響cefoperazone之排除。
- (4)不可用cefoperazone治療腦膜炎。

Ceftazidime

基本上其適應症與cefotaxime相同，但特別是對P.aeruginosa感染症、類鼻疽症及嚴重之V.vulnificus感染症之第一線用藥（但需與其他抗生素合併治療）。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Streptococci
Klebsiella	Salmonella
Proteus	Pneumococci

Morganella	Gonococci
Serratia	Meningococci
Providencia	M. catarrhalis
P. aeruginosa	Shigella
H. influenzae	

中度敏感

Staphylococci	Citrobacter
(methicillin-sensitive)	Anaerobes
Acinetobacter	(B.fragilis除外)
Enterobacter	

輕度敏感

B. fragilis	X. maltophilia
-------------	----------------

無敏感

Enterobacter	Mycoplasma
Staphylococci	Chlamydia
(methicillin-resistant)	Listeria
Legionella	

劑量

成人：1-2g q8-12h(IV,IM)

兒童：75-150mg/Kg/day in 3
divided doses(IV, IM)

說明：

- (1)第三代cephalosporins中，對P.aeruginosa最有效。
- (2)在免疫缺陷病患發燒時，可用於單獨治療，但對革蘭氏陽性細菌無法涵蓋。
- (3)可用於治療嚴重之Pseudomonas感染症，包括腦膜炎，但建議合併aminoglycoside。

Ceftriaxone

基本上其適應症與cefotaxime相同，再加淋病、萊姆(Lyme)關節炎與腦膜炎。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Streptococci
Klebsiella	M. catarrhalis
Proteus	Pneumococci
Morganella	Gonococci
Providencia	Meningococci
Salmonella	H. ducreyi
H. influenzae	

中度敏感

Staphylococci (methicillin-sensitive)	Citrobacter Anaerobes (B. fragilis除外)
Serratia	
Enterobacter	

輕度敏感

P. aeruginosa	B. fragilis
Acinetobacter	

無敏感

Enterococci	Legionella
X. maltophilia	Mycoplasma
Staphylococci (methicillin-resistant)	Chlamydia Listeria

劑量

成人：1-2g q12-24h(IV,IM)

兒童：50-100mg/Kg/day in 1-2
divided doses(IV,IM)

說明：

(1)是所有 cephalosporins 中半衰期最長之藥物，因此一天可給予一劑量，可用於門診治療。

(2)可單一劑量(125-250mg)治療淋病。

Moxalactam/Flomoxef

此為完全合成之抗生素，分子式與 cephalosporins 不同處是在「1」位置以「氧」代替「硫」。基本上其適應症與 cefotaxime 相同。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Streptococci
Klebsiella	M. catarrhalis
Proteus	Pneumococci
Morganella	Gonococci
Providencia	Meningococci

H. influenzae

中度敏感

Staphylococci	Citrobacter
---------------	-------------

(methicillin-sensitive)	Acinetobacter
Serratia	B. fragilis
Enterobacter	其他Anaerobes

輕度敏感

P. aeruginosa	X. maltophilia
---------------	----------------

無敏感

Enterococci	Legionella
Listeria	Mycoplasma
Staphylococci (methicillin-resistant)	Chlamydia

劑量

成人：1-2g q6-8h(IV,IM)

兒童：150-200mg/Kg/day in 3-4
doses(IV,IM)

說明：

- (1) Moxalactam 由於可引起出血傾向，現已幾乎退出臨床使用，但仍可給予預防性 vitamin K。
- (2) Flomoxef 對 Acinetobacter 及 X. maltophilia 無效，但 moxalactam 有效。
- (3) Flomoxef 與 moxalactam 最大之不同處是不會引起出血傾向。
- (4) 可用於治療 penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae 感染症，包括腦膜炎。

不良反應

- (1) 與口服第三代 cephalosporin 之不良反應相同。
- (2) 因 cefoperazone, moxalactam 分子式有 N-methylthiotetrazole 鍵，與 alcohol 同時服用時，會有類似 disulfiram 反應。另外會有出血傾向，因 hypoprothrombinemia，但可以 vitamin K 矯正。
- (3) Ceftriaxone 可於膽囊產生沈澱物，甚至產生結石而引起腹痛，特別是於脫水之病患。
- (4) Cefoperazone 引起腹瀉之不良反應較其他第三代 cephalosporins 高。

後記：本院常備藥有注射劑型之 cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone, ceftazidime 及 ceftriaxone。

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：維生素C攝取量的標準及建議

英文標題：Criteria and Recommendation for Vitamin C Intake

原文出處：Nutrition Review, vol 57, no. 7, p222-224, 1999

摘要內容：

人體膠原的形成、腦內神經傳導物質的合成及腦下垂體胜肽荷爾蒙的生成均需要酵素，而維生素C可作為酵素特殊的電子授予者，另外維生素C尚具有抗氧化及清除自由基的功能。人體無法合成維生素C，要依賴飲食的攝取以達身體所需；目前建議成人每日的攝取量為60mg，可由水果、蔬菜獲得，但會因加熱、鹼化及空氣中的暴露而被破壞。

最近一個長期的研究顯示：當維生素C攝取量增加，血中濃度會迅速上升接近飽和狀態(200mg/天)，當劑量為1000mg/天會達到高原期(完全飽和)；因此劑量超過1000mg/天並不會有更佳的好處，且飲食攝取量增加時，相對的腸胃吸收量會降低、尿液排除量會增多。

研究顯示：①許多學者均認為富含維生素C的食物可降低罹患癌症的危險性，但其無法預防心臟疾病。②長期使用維生素C可能可降低因年齡引起的水晶體損傷(減少白內障的發生)。③維生素C的補充無法影響感冒發生率，但可降低感冒的時間及減輕症狀。

目前每日攝取60mg維生素C足以提供身體正常功能所需，學者認為每日攝取100mg時可使身體的細胞達到飽和。雖高濃度的維生素C幾無毒性，但每日攝取超過1000mg時可能引起噁心及腹瀉。因此本文建議每日維生素C攝取量為100-200mg，不要超過1000mg。(曾碧萊總藥師)

中文標題：非癌症藥物引起之顆粒性白血球減少－評估118位使用CSF的病患

英文標題：Nonchemotherapy Drug-Induced Agranulocytosis:A Review of 118 Patients Treated with Colony-Stimulating Factors

原文出處：Pharmacotherapy 1999;19(3):299~305

摘要內容：

藥物引起之顆粒性白血球減少症的發生率約為2.6-10例/百萬人次/年，造成嚴重的白血球低下(ANC<500/mm³)，死亡多導因於嚴重的感染症，即使使用廣效的抗生素治療，研究顯示死亡率仍有6-30%，其中白血球低下的時間是一重要的癒後指標。Colony-Stimulating Factors包括G-CSF(granulocyte-CSF)及GM-CSF(granulocyte-macrophage-CSF)，可促使白血球的回升，已被用於治療因化療藥物或骨髓移植後引起的白血球低下。本文整理1966年至1998年4月的Medline文獻，評估118位因使用非癌症藥物引起之顆粒性白血球減少症的患者，其使用CSF治療後的效果。

造成118位患者引起顆粒性白血球減少症最常見的藥物為：精神病藥物(clozapine, chlor-

promazine)、抗甲狀腺藥物(methimazole, carbimazole, thiamazole)、止痛劑(dipyron, sulindac)、心臟藥(ticlopidine, procainamide)及胃腸藥(omeprazole, sulfasalazine)等。

患者使用CSF治療後，副作用少，耐受性可，而整體的死亡率為4.2%，比早期文獻所載未使用CSF的死亡率為16%低，似乎顯示CSF的使用可降低死亡率，但仍應考慮病患基本狀況、感染菌種的差異及抗微生物製劑的敏感性對死亡率的影響再作結論。不過CSF確實可縮短白血球回升的時間，但對於嚴重顆粒性白血球減少(ANC<100/mm³)或骨髓發育不良的患者，其所需回升的時間較長。

考慮到CSF製劑的價格昂貴，因此並不建議常規使用於所有藥物引起之顆粒白血球減少患者，只建議用於①ANC<100/mm³或骨髓發育不良患者②ANC為100-500/mm³但白血球回升不良或有嚴重感染的患者。(曾淑鈺總藥師)

中文標題：大劑量使用靜脈免疫球蛋白引起的腎衰竭

英文標題：Acute renal failure after large dose of Intravenous Immune Globulin

原文出處：Janet A Haskin, David J Warner, and Bouglasu Blank, The Annals of Pharmacotherapy. vol 33, No7/8, pp800-803

摘要內容：

本文描述一件病例報告，54歲男性因患有瓣膜性心肌病變及風濕性心臟病，預定做心臟移植手術，因體內存有很高的antihuman leukocyte抗原抗體，需投與靜脈IVIG中和之。每個月給予一次大劑量2gm/kg的IVIG，第一次滴注完後，病患出現噁心、嘔吐、發燒、寒顫及急性腎衰竭症狀(Scr:8.4mg/dl)。第二個月再次投與時亦有相同的併發症發生。

討論如下：IVIG常加有穩定劑來維持等張性，如sucrose, maltose, glucose等來減少球蛋白的凝結，當大劑量使用IVIG，因血中大量的溶質負荷，易導致osmotic nephrosis。應選用含糖較低的產品。該病患原使用Sandoglobulin含sucrose 1.67g/g protein，後改用Polygam S/D含glucose 0.4g/g protein，並將滴速再降為原來的一半，就不再有此併發症發生了。其餘產品的含糖量如下表：

產品名	穩定劑	含量g/g protein
Gamimune N	maltose	1.0
Gammagard S/D	glucose	0.4
Gammar-P IV	sucrose	1.0
Panglobulin	Sucrose	1.67
Polygam S/D	glucose	0.4
Sandoglobulin	Sucrose	1.67
Veinoglobulin-I	mannitol	0.4
Veinoglobulin-S	Sorbitol	1.0

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：The Cyclooxygenase-2 Inhibitors的安全性及有效性

英文標題：The Cyclooxygenase-2 Inhibitors：Safety and Effectiveness

原文出處：Barbara kaplan-Machlis etc, The Annals of pharmacotherapy, 1999;vol33:979-988

摘要內容：

選擇性Cyclooxygenase-2抑制劑的研究發展已有多多年，本文搜尋自1966年到1998年Medline中已發表的文獻報告。此類藥物包括有meloxicam, celecoxib, rofecoxib, flosulide, SC-58635, MK-966。美國FDA已核准的有Celecoxib及rofecoxib，而meloxicam正執行phase III的臨床試驗，但在歐洲已被核准使用。Flosulide則已被停用。本文針對meloxicam, celecoxib, rofecoxib三種藥，分別再描述它們的藥物動力學、療效評估、副作用、劑量等。已有充分的數據顯示Cox-2 Inhibitors比傳統的NSAIDs提供止痛及抗發炎作用而較少有GI的副作用。(曾淑鈺總藥師)