

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85年十一月

本期要目：

▲抗微生物劑講座(三)

▲每期專欄—常見的藥物交互作用

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A：Oestrogel與Premarin Vaginal cream的使用方法有何不同？

答：本院的 Oestrogel 主成分有 17β -estradiol gel，含0.06%，每Gm含0.6mg，屬於經皮吸收的凝膠，只可塗擦在乳房及陰道以外的皮膚部位，不可塗擦陰道內。每天睡前塗擦一次，以附帶的量尺器量取2.5 gm的凝膠，最好擦在腹部上，必須週期性給藥，在月經週期的前3週(第1~24日)連續塗擦3週，第3週配合黃體素(第10~21天)。直到月經的到來，若子宮已摘除的病人則無需補充黃體素。本品能補充體內雌性素分泌的不足，並避免在肝臟的代謝及蓄積。健保局的給付範圍限不能口服 estradiol 的患者使用，如肝功能異常，並提出不能口服的理由，方可使用。本品也有經由陰道塗擦的藥膏，濃度很低，每Gm含0.1 mg，用於治療萎縮性陰道炎，本院並

無此劑型。

本院的陰道乳膏為 Premarin Vaginal Cream，每公克含 Conjugated estrogen 0.625mg，是一種雌激素的混合物，由懷孕的馬尿中抽提出來。包括 estrone，equilin， 17α -dihydro equiline，少量的 17α -estradiol 等。其藥理作用與內生性的 estradiol 相似。可以溶解於水，陰道局部使用時，可以被粘膜表面來吸收。與 Oestrogel 相似，必須週期性給藥（例如塗用3星期，休息1星期），用於治療萎縮性陰道炎或外陰乾枯症，必須選擇最低劑量來控制症狀，且儘快儘可能中止藥療法。嘗試停藥時須經3~6個月之緩慢減量，平常的劑量為每天2~4 gm。（曾淑鈺總藥師）

抗微生物劑講座 (三)

感染科主任 劉永慶醫師

Penicillin V

Penicillin V是penicillin之口服劑型，最常見的是以鉀鹽形式存在。於體外，抗菌活性比penicillin G稍差，但比penicillin G對胃酸穩定，且吸收較好，因此臨床上可取代注射劑型用來治療皮膚及軟組織感染、輕度呼吸道感染、泌尿道感染、與骨及關節感染。

體外敏感性範圍

極敏感

極敏感

Pneumococci	<i>C. diphtheriae</i>
Streptococci	<i>Actinomyces</i>
Beta-lactamase(-)	<i>Leptospira</i>
Staphylococci	<i>Treponemes</i>
Gonococci	<i>Pasteurella maltocida</i>
<i>M. catarrhalis</i>	Anaerobes, e.g. (<i>B. fragilis</i> 除外)
Meningococci	<i>Borrelia</i>

中度敏感

Beta-lactamase(-)	<i>E. faecalis</i>
<i>H. influenzae</i>	

無敏感

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

製劑：

國內現有之口服劑型為每顆 125mg, 250mg, 350mg, 625mg, 1050mg。

(註：250mg = 400,000 U penicillin)

劑量：成人：1-2g/day in 4 divided doses
通常250mg q6h

兒童：25-50mg/Kg/day in 4 divided doses

說明：(1)不適合用來治療淋病。

(2)嚴重之感染症，最好使用注射劑型治療。

(3)空腹服用時，吸收更好。

(4)腎功能異常病患 ($C_{cr} < 10\text{ml/min}$)
最大劑量為 0.25mg q6h。

不良反應

(1)過敏性反應發生率比 Penicillin G 低。

(2)長期服用或劑量 (每天超過 4g) 時，會有腸胃道不適。

(3)加 probenecid 可增加 penicillin 之血液濃度。

後記：本院無口服劑型 Penicillin V。

常見的藥物交互作用

曾淑鈺總藥師

【前言】

藥物交互作用困擾著臨床醫師及藥師們。它的定義為當兩個藥物併服入人體內臨床上的反應或藥理機轉上的改變。這種交互的結果可能是拮抗作用($1 + 1 < 2$)，或加成作用($1 + 1 > 2$)或特異性的(與原先個別的藥都不相關且不預期得到的效果)，一般都是文獻上有記載的，但不一定會發生在每一個病人身上或有相同程度的反應。它的發生率及嚴重度仍依病人相關的因素(如潛在的疾病、器官功能不全等)及交互作用有關的因素(如劑量、給藥途徑等)而有所差異。

藥師在研討及處理交互作用，可分為四個步驟：①確定它的可靠性，是否有確定的文獻依據；②了解它發生的機轉及評估它起始的時間；③臨床症狀的分級；④決定如何處理它。第四步驟大多由醫師執行。

本文將介紹抗生素及非類固醇類消炎止痛藥及血管收縮劑及 Lidocaine 的交互作用。

【抗生素】

抗生素引起的交互作用，有三個主要的機轉：①直接性；②藥物動力學的；③次發性的，例如由於造成正常菌種的傷害。一般而言，抑菌性(bacteriostatic)不可與殺菌性(bacteriocidal)並用，因為殺菌性抗生素在細菌分裂最活躍的時刻才顯出效果，而抑菌性抗生素正巧抑制此階段。在高劑量之下，大部分的抑菌性抗生素將變成殺菌性的。

下表列出抑菌及殺菌性的種類：

殺菌性	抑菌性
Penicillins	Chloramphenicol
Cephalosporins	Clindamycin
Aminoglycosides	Erythromycin
Metronidazole	Tetracycline
Vancomycin	

間隔二者的服藥時間，可能會減少此交互作用。但每個藥的藥物動力學須詳加評估以選擇最適當的服藥間隔。此外，抗生素在體內的分佈亦需考慮清楚。例如：當一個抑菌性抗生素與殺菌性抗生素並用於蜂窩組織炎的其他感染時，抗菌性抗生素多集中於尿液中，而很少分布於肌肉、軟組織中，故對於治療 cellulitis 是不重要的，可忽略其交互作用。當然抗生素的抗菌範圍及感染的菌種，亦需考慮。不是所有的抑菌性都與殺菌性為配伍不可，尤其是當二者，有非常不同的抗菌範圍時。

例如牙醫師常用的四類抗生素，penicillin、clindamycin、metronidazole 及 erythromycin，其中 penicillin/ampicillin 會干擾口服避孕藥的藥效，而其他三種則不會。因為正常腸道內的 Normal flora 在沒有抗生素存在時，會將膽汁代謝為一小部分的 Conjugated estrogen，經再吸收進入血液循環中，幫助達到避孕時所需要的女性賀爾蒙血中濃度。當 penicillin or ampicillin 在小腸中，殺死了這些正常菌種，此種代謝將減少，使血中 estrogen 濃度不足以達到避孕的效果。假如 estrogen 的腸肝循環更明顯時，此交互

作用的發生率將更大。因此，需要改變避孕方法，利用及配合病人月經週期的時間。不論抗生素是否在整個週期都在使用中，假若病人的月經週期不規則，避孕的失敗或成功將變得更複雜了。同理，在一些月經週期正常的婦女，經口服用 ampicillin，將可能延遲下一次月經的到來。

正常腸道的菌落 (flora) 亦可產生 Vitamine K。乃血液凝固因子的輔酶之一。這些菌落產生了人類體內所需 Vitamine K 的絕大部分，雖然飲食中的 Vitamine K 亦相當重要。當抗生素殺死了這些正常菌落，Vit K 的生成於是減低，因而減弱了凝血機能。這個交互作用，若發生在一個正在服用口服抗凝血劑 (Warfarin) 的病人身上，將增加出血的危險性。此外，口服抗凝血劑在血中與蛋白結合很高，並主要在肝臟代謝，而抗生素中有些是 cytochrome p-450 的誘導劑，有些則是抑制劑，故有不同類型的交互作用。大部分抗生素屬於肝酵素的抑制劑，如某些 macrolide, sulfonamide 及 metronidazole, 但 macrolide 中的新一類如 azithromycin 及 dirithromycin 則是例外。表二列出影響肝酵素的常見抗生素及其他藥物。azithromycin 對 cytochrome 的抑制性最小。

誘導者	抑制者
Aminoglutethimide	Amiodarone
Barbiturates	Clarithromycin
Carbamazepines	Erythromycin
Etretinate	Fluconazole
Glutethimide	Itraconazole
Omeprazole	Ketoconazole
Rifampin	Lovastatin
	Metronidazole
	Phenylbutazone
	Quinidine
	SMZ-TMP
	Sulfinpyrazone
	Troleandomycin

Tetracycline 最明顯的交互作用是與二

價及三價的陽離子結合，如 Al, Ca, Mg, 形成不溶性化合物而降低從胃腸粘膜吸收的量，其他如 demeclocycline, methacycline, oxytetracycline, 均會受其影響。Fluoroguinolone 亦會受制酸劑影響而降低吸收，處理此不良作用的方法是分開服用間隔達 2~3 小時。

由上表可看出 erythromycin 是一個 cytochrome p-450 的抑制劑，有報告指出，它會降低 cyclosporine 的排除而增加腎毒性。erythromycin 在 250mg qid × 7 天之下，就可使 cyclosporine 的血中濃度增加，因抑制 cyclosporine 的代謝。

Erythromycin 亦可抑制 theophylline 的代謝，同時，theophylline 可能增加 erythromycin 的腎排除。二者並用，易造成 theophylline 中毒，當血中濃度大於 20mc/g/ml 時。

Erythromycin 並用 Cisapride, terfenadine 或 astemizole, 將有可能發生嚴重而致命的心律不整，包括心室性心悸、心室性纖維顫動、torsades de points, QT 波延長，尤其是病人先前已有心臟病變如心室性不整、缺血性心疾、鬱血性心衰竭、電解質不平衡等，將對此交互作用更具敏感性。erythromycin 會使抗組織胺藥血中濃度增加，而造成 Quinidine-like 的心毒性。

Erythromycin 與 digoxin 並用，將增加 digoxin 的毒性，約有 10% 的病人，digoxin 的血中濃度明顯增加。可能的機轉如下：正常腸道內的細菌會將 digoxin 代謝為無活性的 digoxin 還原產物 (digoxin reduction products; DRPs), erythromycin 改變了這種正常菌種，並降低 DRPs 的生成，因此允許更多的 digoxin 經吸收到達血中濃度而導致 digoxin 中毒。若血中濃度超過 2ng/ml, 就需小心監測。但若 digoxin 產品具有很理想的身體可用率時，如液體充填的膠囊劑型 (liquid-filled capsules) 商品名為 Lanoxicaps, 約有 90

~100%的吸收，劑量與IV相等。與傳統的tablets, elixirs, IM治療相比療，liquid-filled capsules需減低約20%的劑量。由於它很快地被吸收，停留在腸道的殘餘藥量較少被正常菌種代謝。故與erythromycin產生的交互作用較不明顯，造成digoxin中毒的機會亦較少。

抗生素與口服抗凝血劑的交互作用：

Metronidazole將增加prothrombin time，與Warfarin並用，會造成出血的危險。Tetracycline及sulfonamide會抑制腸內Vitamin K的生成，但臨床上缺乏證據支持這種交互作用。Erythromycin會降低Warfarin的清除約14%，病人原先清除率低的人，Warfarin的清除將更明顯的降低。須小心監測可能增加抗凝血藥的效果。

Metronidazole與ethanol是已知的交互作用，它會抑制alcohol dehydrogenase及其他alcohol-oxidizing enzymes，因此會造成“Antabuse-disulfiram like” reaction；病人有臉潮紅、噁心、心悸、低血壓、眩暈、呼吸困難、嘔吐、虛弱、視覺不良等副作用；不會致命但無法預料且不經常發生。

【非類固醇消炎止痛藥】

Salicylates會置換抗凝血藥從血中白蛋白的結合部位，因此造成出血的危險。其他的NSAID，如fenoprofen，ibuprofen，indomethacin，ketoprofen，mefenamic acid亦有報告或多或少的增加抗凝血作用，處理方法是更換止痛藥為acetaminophen。

Aspirin會降低其他NSAIDs的血中濃度，兩個可能的機轉如下：① Aspirin會降低其他NSAID的吸收；② Aspirin可能置換NSAID在血中蛋白結合的部份，造成NSAID的腎排除增加。

很多NSAIDs會增加methotrexate的活性，例如：phenylbutazone，salicylates，

naproxen，indomethacin，ketoprofen and diclofenac。可能的機轉是由於抑制腎臟內prostaglandins的合成，降低MTX在腎小管的分泌。另一個可能的機轉是置換MTX在血中蛋白的結合。MTX的血中濃度過高，將導致骨髓抑制、胃炎、肝毒性、肝纖維肺炎等。即使是用在風濕性關節炎，每週7.5mg的劑量，若併用NSAID，仍必需小心的監測毒性。

有些NSAIDs，如indomethacin，ibuprofen，naproxen等，若併用lithium，因NSAID抑制腎臟prostaglandin的合成，造成腎血管收縮，增進腎近端小管的再吸收，故降低了lithium的排除。lithium的毒性包括有譫妄、不可逆的腦部傷害、腹瀉、顫抖及腎衰竭。由於它的血中治療濃度相當狹窄，在0.8~1.4mEq/liter，若無法監測病人的lithium血中濃度，應改用acetaminophen，而避免使用NSAID。

因為NSAID會降低腎血流，增加腎小管對鈉和水的再吸收，因此它們對用在治療心血管疾病的藥會有很大的影響，尤其是利尿劑、 β -blockers, ACEI。不過這種交互作用通常不是很嚴重，且是可逆的。除非病患本身已有腎功能不全及CHF引起的腎灌注不好、低血壓、肝硬化等才需小心使用。

【血管收縮劑】

交感神經的 α -agonist，如Epinephrine，Dopamine，Norepinephrine，Dobutamine等，均是屬於血管收縮劑，具有升高血壓的作用。易引起的不良反應如下表：

Pheochromocytoma
recent coronary bypass surgery
recent myocardial infarction
refractory arrhythmia
severe hypertension
uncontrolled CHF
uncontrolled hyperthyroidism
unstable angina

下列藥品與血管收縮劑是屬於禁忌使用

Cocaine
MAOI
nonspecific β blocker
phenothiazines

TCA (三環抗憂鬱藥)

TCA 會抑制 Catecholamine 在突觸連合點的再回收(reuptake)，增加或減弱receptor對 Catecholamine 的敏感性。大部分會增加 Catecholamine 的加壓作用。

TCA 與 Epinephrine 併用，因 epinephrine 有 β - agonist 的作用，會加速 TCA 導致的心律不整或心跳過速，也就是說 epinephrine 有心臟刺激作用，其他 Catecholamine 則無此作用。同理，phenothiazine 具有 α - blockers 的作用，當它與 epinephrine 併用，epinephrine 的 α 作用被 phenothiazine 拮抗掉，但它的 β - agonist 仍存在，易造成低血壓的危險，此稱為 "epinephrine reversal"

Epinephrine 與非選擇性的 β blockers 併用，更易表現出 epinephrine 的血管加壓作用。如 propranolol 與 epinephrine 合用，易有高血壓及 bradycardia 之副作用。而選擇性 β_1 blocker 則較少有此作用。因 epinephrine 尚未被拮抗的 β_2 receptor，仍具有血管擴張的作用。

常見的 β - blocker 分類如下表：

非 選 擇 性	選 擇 性
Carteolol	Acebutolol
Labetalol	Atenolol
Naldolol	Betaxolol
Propranolol	Bisoprolol
Sotalol	Esmolol
Timolol	Metoprolol

【 Lidocaine 】

Lidocaine 主要在肝臟代謝，某些 β blockers 如 propranolol, metoprolol, nadolol 會降低它的清除約 15~45%。 β - blockers 會降低肝臟血流及心搏出量，並降低 hepatic microsomal 的活性。若 Lidocaine 用來治療心律不整(屬於 class IB)，並用 β blocker 需小心監測副作用。此外，Cimetidine 也會降低 Lidocaine 的清除及降低 Lidocaine 在肝臟的代謝。而增加 Lidocaine 的作用。其他的 H2 blocker 如 Ranitidine 則無此作用。

【 結論 】

藥物交互作用非常繁複，身為一個藥師要記得這麼多的交互作用實在是不簡單，本文中的表格之中，那些藥是肝臟代謝酵素的誘導劑及抑制劑，希望大家能背起來，再加上其他的原理，要認識交互作用是不難的事。

參考資料：

1. Pharmacy Times July 1996 "Significant Drug Interaction"
2. Drug Interaction Facts.
3. Evaluations of Drug Interaction.

本院使用之抗微生物製劑的一般使用劑量及在腎功能損傷時的調整劑量：

藥名	一般使用劑量	Creatinine Clearance (ml/min)	劑量的調整或給藥頻次的調整
TETRACYCLINES			
Minocycline(PO) (IV)	100mg q12h		No adjustment
	100mg q12h		
Tetracycline(PO)	0.25-0.5g q6h	>50	No adjustment
		10-50	Usual Dose q12-24h
		<10	Usual Dose q24h(best be avoided)
MISCELLANEOUS ANTIBIOTIC			
Azithromycin(PO)	0.5g at D ¹ then 0.25g D ²⁻⁵	>40	No adjustment
Chloramphenicol(PO) (IV)	0.25-0.75g q6h		No adjustment
	0.25-1g q6h		
Clarithromycin(PO)	0.25-0.5g q12h	>50	No adjustment
		10-50	Usual Dose at q12-24h interval
		<10	Usual Dose at q24h interval
Clindamycin(PO) (IV)	150-300m q6h		No adjustment
	300-900mg q6-8h		
Erythromycin(PO) (IV)	0.25-0.5g q6h		No adjustment
	0.5-1g q6h		
Imipenem/Cilastatin(IV)	0.5-1g q6h	>80	No adjustment
		50-80	0.5g q6-8h
		10-50	0.5g q8-12h
		<10	0.25-0.5g q12h
Lincomycin(IV)	0.6-1g q8-12h	>10	No adjustment
		<10	Usual Dose at q24-36h interval
Teicoplanin(IV)	L.D. : 0.4-0.6g M.D. : 0.2-0.6g qd	>80	No adjustment
		10-80	400mg q48h or 200mg q24h
		<10	400mg q72h or 133mg q24h
Vancomycin(IV)	1g q12h	>50	Usual Dose at q24-72h interval
		10-50	Usual Dose at q72-240h interval
		<10	Usual Dose at q240h interval
ANTITUBERCULOSIS AGENT			
Ethambutol(PO)	15-25mg/kg q24h	>80 50-80 10-50 <10	No adjustment 15mg/kg at q24h interval 15mg/kg at q24-36h interval 15mg/kg at q48h interval

藥名	一般使用劑量	Creatinine Clearance (ml/min)	劑量的調整或給藥頻次的調整
Isoniazid(PO)	300mg qd		No adjustment
Pyrazinamide (PO)	15-30mg/kg/d	<10	12-20mg/kg/d
Rifampicin(PO)	600mg qd		No adjustment
SULFONAMIDES			
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim(PO)	1-2# q12-24h	>30 15-30	No adjustment 50% Usual Dose
(IV)	3-10mg/kg TMP q6-8h	<15	Not recommended
ANTIVIRALS			
Acyclovir(PO)	0.2-0.8g 2-5times/d	>10 <10	No adjustment 0.2-0.8g q24h
Acyclovir(IV)	5-12mg/kg q8h	>50 25-50 10-50 <10	No adjustment Usual Dose at q12h interval Usual Dose at q12-24h interval 50% Usual Dose at q24h interval
QUINOLONES			
Ciprofloxacin(PO)	0.25-0.75g q12h	>50 10-50 <10	No adjustment 250-500mg q12h 250-500mg q18h
Ciprofloxacin(IV)	0.2-0.4g q8-12h	>15 10-15 <10	No adjustment 0.2-4.0g q12-24h 0.2-0.4g q18-24h
Enoxacin(PO)	0.2-0.4g q12h	>50 <50	No adjustment 0.1-0.2g q12h
Nalidixic acid(PO)	0.25-0.75g q12h	>50 <50	No adjustment Avoided
MISCELLANEOUS			
Metronidazole(PO) (IV)	0.25-0.75g q6-12h 0.5g q6-8h	>10 <10	No adjustment 50% Usual Dose or increase dosing interval
Ornidazole(PO)	0.5-1.5g qd-bid		No adjustment