

中華民國 80 年 10 月創刊

中華民國 92 年九月

本期要目：

- ★ 新藥介紹—Amifostine 500 mg/ vial
- ★ 每期專欄---藥物引起的急性腎衰竭(一)—ACEI and ARBs
- ★ 醫藥文獻摘要選粹

藥物諮詢信箱

92 年 1-7 月藥師對臨床醫師建議需依腎功能作劑量調整的藥物

由於許多藥物的排除主經由腎臟，因此當腎功能障礙時，應適當調降劑量，雖有些藥物劑量過高時未必有害，但確造成不必要的浪費；相反的，有些藥物如蓄積過量時，可能引起的副作用的發生，如：Aminoglycosides - 腎毒性/耳毒性、Lactam 類抗生素 (Cefazolin, Penicillin G, Imipenem 等), Ciprofloxacin, H2 antagonist (Cimetidine, Famotidine) - 可能引起 seizure。

整理前十名藥物，於腎功能不全時，劑量調整建議如下：

藥物	劑量	Creatinine Clearance (ml/min)			
		> 80	50-80	10-50	< 10
Cefazolin	1-2g	q8h	q8h	0.5-1g q8-12h*	0.5-1g q18-24h
Penicillin G	1-4 MU	q4-6h	q4-6h	75% normal dose	20-50% normal dose
Gentamicin	3-5mg/kg/d	q8h	60-90% normal dose (q8-12h)	30-70% normal dose (q12h)	20-30% normal dose (q24-48h)
Amikacin	15mg/kg/d	q8-12h	60-90% normal dose (q12h)	30-70% normal dose (q12-18h)	20-30% normal dose (q24-48h)
Vancomycin	15mg/kg (or 1g)	q12h	0.5-1g q12h	0.5-1g q24-96h	1g q4-7d
Ciprofloxacin (po)	0.25-0.75g	q12h	q12h	0.25-0.5g q12h (or 50-75% dose)	0.25-0.5g q18h (or 50% dose)
(iv)	0.2-0.4g	q8-12h	q8-12h	q12-24h* (or 50-75% dose)	q18-24h (or 50% dose)
Pyrazinamide	15-30mg/kg	q24h	q24h	q24h	12-20mg/kg q24h
Cimetidine	300mg	q6-8h	q6-8h	600mg/d *	300-400mg/d
Ranitidine (po)	150mg	bid	bid	150mg qd	150mg qd
(iv)	50mg	q6-8h	q6-8h	50mg q18-24h	50mg q18-24h
Tranexamic acid	10mg/kg	q6-8h	Scr: 1.36-2.83	Scr: 2.83-5.66	Scr > 5.66
(iv)			10mg/kg q12h	10mg/kg q24h	10mg/kg q48h

* 有 reference 顯示 Cr < 30ml/min 再調整劑量即可

(曾碧萊總藥師)

血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)及血管收縮素接受器阻斷劑(ARBs)

曾淑鈺總藥師

【前言】

腎臟是人體一個司排泄的重要器官，健康者的腎臟接受心輸出血量的 25%。腎臟的功能在於過濾、濃縮、代謝及排除藥物，很容易受到藥物毒性的傷害，且腎臟是人體內比其他器官對毒素更敏感的器官。這種藥物毒性有直接性的及間接或免疫反應的。藥物引起的腎病變可分為下列：功能性腎不全、急性腎衰竭、腎絲球腎炎、結晶尿、慢性間質性腎炎及其他如血尿、排尿困難等。本文將討論血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)及血管收縮素接受器阻斷劑(ARBs)引起的急性腎衰竭。雖然它們造成腎毒性的機率並未被發表，臨床上仍常見。

【病理生理學及腎衰竭的血流力學】

隨著年齡的增長，腎臟的功能、腎血流及腎絲球過濾率都會漸進性的下降。腎絲球硬化的面積，在 30 至 40 歲之間，由 1% 增加到 2%。70 歲以上，更增加至 12%。某些老年人患有肝功能不足或心衰竭將更降低腎血流。

急性腎衰竭是指短時間內，可能數小時或數天內引起的腎絲球過濾率的下降，實質性的急性腎衰竭常包括有結構上的損害，如急性腎小管壞死(acute tubular necrosis)、急性間質性腎炎(acute interstitial nephritis)、快速進行性腎絲球腎炎(rapid progressive glomerulonephritis)或血管炎、血管阻塞等。與實質性相反的有腎前性腎衰竭(prerenal failure)，沒有組織學上損害，導因於腎血灌流過低，腎前性急性腎衰竭在臨床上最常見，約佔所有急性腎衰竭的 55%。實質性(或稱腎性)的急性腎衰竭約佔 40%。其餘 5% 屬於腎後性腎衰竭。

血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)及血管收縮素接受器阻斷劑(ARBs)造成腎毒性的機轉屬於腎前性急性腎衰竭。

血管收縮素 II 會造成腎血管收縮及增加入球動脈的張力，用以維持足夠的腎小球過濾壓，當它的合成受到 ACEI 的抑制，或它的活性受到 ARBs 的阻斷，入球動脈將擴張，導致腎絲球過濾率下降，於是不論腎動脈有否狹窄，腎功能都會下降。

【臨床顯示】

最直接的診斷是血中 creatinine 值上升，若 Scr < 3.0mg/dL 時，上升 > 0.5mg/dL；或 Scr > 3.0mg/dL 時，上升 > 1.0mg/dL，即可定義病人有急性腎衰竭。無尿症或少尿症，常發生於急性腎衰竭 50% 的病人身上，但需排除腎後性尿滯留引起的。有些尿量正常，但 Scr 上升亦屬急性腎衰竭。

另一可參考的值是 Blood urea nitrogen(BUN)，正常值範圍在 3-6.5 mmol/L (or 8-18 mg/dL)，但因它受到許多外來的影響，如攝取高蛋白食物、上消化道出血、食道靜脈曲張出血、體內脫水、

心衰竭等都將使 BUN 值升高，故需配合 Scr 來判定腎功能，BUN : Scr ratio 正常值範圍在 10 : 1 to 15 : 1，急慢性腎衰竭時，比值可能不變，只有腎前性腎衰竭時，為代償腎血流的不足，腎小管將增加鈉離子、水及尿素的再吸收，導致 BUN 上升，此比值可能大於 20 : 1。剛開始使用 ACEI 的 2-5 天，Scr 可能增加 30%，2-3 週後慢慢穩定，停藥後通常可恢復。

【ACEIs 與 ARBs 的使用】

臨牀上，ACEIs 與 ARBs 用於某些疾病，可降低死亡率。較常見的適應症如：ACEIs 用於第 1 及第 2 型糖尿病、鬱血性心衰竭、心肌梗塞等。ARBs 用於患有微蛋白尿之第 2 型糖尿病等。早有協會建議 ACEIs 用於控制高血壓及減緩腎衰竭的進行。但患有心衰竭而對使用 ACEIs 有明顯咳嗽時，可改用 ARBs。某些老年人，若體液流失太多，如過量使用利尿劑或失去口渴反射，將造成腎血流變差，增加腎前性急性腎衰竭的危險性。因此，ACEIs 用於低血量的病人需非常小心，且避免與高劑量的利尿劑併用。有實驗顯示：單用 ACEIs 及併用 ACEIs 與利尿劑兩組病人，前者有 2.4% 發生急性腎衰竭，後者則高達 33%。

【結論】

對於使用 ACEIs 與 ARBs 而降低腎功能的危險因子如下：嚴重的腎動脈狹窄、鬱血性心衰竭、原發性腎疾病，包括糖尿病腎病變、血清肌肝酸大於 3mg/dl、過度使用利尿劑、腎病症候群如嚴重蛋白尿、肝硬化伴隨腹水、胃腸道液體流失如嚴重腹瀉等。這些病人應由低劑量慢慢加量，最初每 2-3 天應監測 BUN、Scr、血鉀值、小心併用降壓劑，最重要的是避免脫水。儘快給予水份，可減緩腎功能的下降。

91 年 1-12 月本院微生物實驗室分離菌株之抗生素感受性

高雄榮民總醫院 微生物科 感管會及感染科製

整體而言，本院分離菌株對抗生素之感受性皆有少許的下降，但幅度不大。革蘭氏陰性菌對 gentamicin 之感受性只有 50-70%，但 amikacin 仍維持 90% 以上，對第一代 cephalosporin 很低。但 K.pneumoniae 仍維持 76.4%，對第二、三代 cephalosporins 仍維持 80% 以上。

Pseudomonas aeruginosa 對所有 anti-pseudomonal 抗生素，例如 piperacillin、ceftazidime、imipenem 及 ciprofloxacin 皆有超過 80% 之感受性。H.influenzae 及 Salmonella sp. 對 ampicillin、TMP/SMZ 已失去感受性，但對第二、三代 cephalosporins、chloramphenicol 及 ciprofloxacin 仍有很好的感受性。所有之革蘭氏陽性細菌對 vancomycin 皆有感受性。

Penicillin-resistant S.pneumoniae 佔 57%，ORSA 對 ciprofloxacin 之感受性只有 30%，rifampicin 仍有 86.4%。OSSA 對第一代 cephalosporin 仍維持 87.9%。去年整年度對使用抗生素之管制措施中，主要在外科手術病患之預防性抗生素使用之改善與開放部份科別之管制抗生素使用。

本院常見的藥物交互作用

曾碧華總藥師

目前藥劑部已於電腦建檔屬於 1-2 級的藥物交互作用資料，預期將來上線後若醫師處方有交互作用的藥物時，可提供醫師應注意的事項。經資訊室依建檔資料收集本年度 5-7 月出現頻率高且需特別注意的藥物交互處方中：毛地黃製劑(digoxin, methyldigoxin)與利尿劑(furosemide, thiazide 類等)的合併使用比例極高，應注意病患電解質 (K^+ , Mg^{+2}) 變化所引起的毛地黃製劑中毒症狀；而下列資料為其他應注意的藥物交互作用，並詳細敘述其機轉、結果及處置方法。

藥物	1. 口服的 Quinolone 類抗生素 (如: Ciprofloxacin, Enoxacin, Lomefloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) 2. 制酸劑 (如: Antasil, Alugel, Aluzaine, Calcium salt, Fina, Gelusil, Lederscon, MgO, Sucralfate)
機轉	Quinolone 類抗生素會與制酸劑中的金屬離子(Al^{+3} , Ca^{+2} , Mg^{+2})產生螯合作用，嚴重影響 quinolone 類抗生素於胃腸道的吸收 (降低身體可用率)。
結果	導致 quinolone 類抗生素藥效降低。
處置方法	應儘量避免合併使用此兩類藥品，但若必須合併使用時，請於給予制酸劑前 2 小時或後 6 小時投予 quinolone 類抗生素。

藥物	1. Erythromycin 2. Theophylline
機轉	Erythromycin 為肝臟 cytochrome p-450 的抑制劑，因此會抑制 theophylline 於肝臟的代謝，延長此藥的半衰期；另 theophylline 亦會降低口服 erythromycin 的身體可用率及增加其腎臟的清除。
結果	增加 theophylline 血中濃度及可能導致毒性產生；降低 erythromycin 的血中濃度。
處置方法	當開始或停用 erythromycin 時，應監測 theophylline 的血中濃度，必要時應調整 theophylline 的劑量。(最好使用其他不會產生藥物交互的抗菌劑)

藥物	1. Diltiazem 2. Theophylline
機轉	Diltiazem 為肝臟 cytochrome p-450 的抑制劑，因此會抑制 theophylline 於肝臟的代謝，延長此藥的半衰期。
結果	可能會增加 theophylline 血中濃度及毒性。
處置方法	監測 theophylline 的血中濃度，必要時作劑量的調整。

藥物	1. Dopamine inj. 2. Phenytoin inj.
機轉	不明，可能導因於 dopamine 使用後造成 catecholamines 的排空，而於此現象下會加強 phenytoin 的心肌抑制作用。
結果	於已使用 dopamine infusion 的病患，加入 phenytoin 的投予，可能引起嚴重的低血壓，甚至導致心跳停止。
處置方法	於已使用 dopamine infusion 的病患，要小心使用 phenytoin (緩慢注射)，並監測患者血壓；如發生低血壓應立即停止 phenytoin 注射，並使用其他升壓劑。

新藥介紹

Amifostine 500mg/vial

曾淑鈺總藥師

【藥理作用】

本品是一有機硫代磷酸鹽化合物，作為細胞保護劑。本身是一前驅藥，需經由組織中的 alkaline phosphatase 轉化而成一硫醇化合物，才是藥理活性的代謝產物。它可降低 cisplatin 所造成的累積性腎毒性，及降低放射線治療對正常口腔組織的毒性。藉由清除體內自由基、形成雙硫鍵以保護正常細胞。此細胞保護作用包括腎臟、骨髓、胃腸黏膜，但不包括腦部及脊索。

美國 FDA 核准用於 cisplatin 引起的腎毒性及放射線治療引起的口乾症。其他適應症有高血鈣症、化療引起的骨髓抑制、及骨髓發育不全症候群(MDS)等。

【藥物動力學】

靜脈投與後，組織保護作用起始時間很快，只有 5-10 分鐘，治療高血鈣症的尖峰效果需 6 小時。本品自血漿清除的速率很快，分佈半衰期小於 1 分鐘，排除半衰期約 8 分鐘，靜脈投與後，6 分鐘後血漿濃度小於 10%。很快的代謝成活性代謝物，繼而代謝為較不具活性代謝物，腎排除率很低，只有小於 1%。

【劑量】

- 用於預防 cisplatin 引起的腎毒性：需在化療前 30 分鐘，投與一次量： $910\text{mg}/\text{m}^2$ ，輸注 15 分鐘。每 5 分鐘監測血壓。
- 用於預防放射線治療引起的口乾症：在化療前 15-30 分鐘，投與一次量： $200\text{mg}/\text{m}^2$ ，輸注 3 分鐘。5 分鐘後監測血壓。輸注時應儘量給予水份，除靜脈投與外，亦可皮下注射。
- 先投與止吐劑後，再給予 Amifostine，最後給予化學藥品。

【副作用及安定性】

副作用：暫時性低血壓、噁心、嘔吐、面潮紅、血鈣濃度下降、過敏反應等。

安定性：只可以 N/S 稀釋，稀釋後藥液室溫可放 6 小時，冷藏可放 24 小時。

本院無類似藥品。健保不給付，需自費，每支 500 mg 11000 元。商品名：Ethoyl

接本院常見的藥物交互作用

藥物	1. Phenytoin 2. Acetaminophen
機轉	約 80-90% acetaminophen 經由 glucuronization 或 sulfation 代謝成無毒性代物，剩下的則經由 cytochrome P450 代謝成中間產物 N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)，再與 glutathione 結合形成無毒物排於尿液。Phenytoin 為肝臟 cytochrome P450 3A4 的誘導劑，會增加 acetaminophen 的代謝及 NAPQI 的製造，導致 NAPQI 蓄積，造成肝組織損傷及壞死。
結果	降低 acetaminophen 的效果及可能引起肝毒性
處置方法	使用 phenytoin 時應避免大量/長期使用 acetaminophen，並監測是否有肝毒性跡象。

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，每期摘要據有臨床啟發性之文章，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: 併用 atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin 可能引起的橫紋肌溶解症並造成 AV blockade

英文標題: Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37(2): 808-811

摘要內容:

本文報導一位 51 歲白人女性病患，因嚴重虛弱、幾近暈厥、胸痛、呼吸短促而入急診。EKG 顯示有 bradycardia 及 3 級 AV-block。她的過去病史有高血脂症、食道逆流及抽煙。已服用 estrogen 0.625mg/day 五年，atorvastatin 10mg/day 一年多，最近加入 esomeprazole 20mg/day 服用 6 週，clarithromycin 500mg BID 兩天。在加入 esomeprazole 20mg/day 不久，即開始有症狀如疲倦、輕微胸痛、呼吸短促，再加入 clarithromycin 500mg BID 兩天後更嚴重而入急診。住院間測得 CK 值由 7000 持續上升至 40000，排除其他引起橫紋肌溶解症的因素，懷疑此病例是藥物交互作用引起的橫紋肌溶解症，病患在住院 26 天後逐漸好轉後出院。

大部分的 statins 都是經由肝臟 CYP3A4 代謝，與 statins 產生交互作用的機轉亦都起源於抑制 CYP3A4。而本文中 esomeprazole 可能經由另一機轉，即抑制 P-glycoprotein 而改變 atorvastatin 經由首度效應的清除。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 合併 furosemide 與 albumin 治療使用利尿劑無效的水腫

英文標題: Combined Furosemide and Human Albumin Treatment for Diuretic-Resistant Edema

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 695-700

摘要內容:

約有 25% 腎臟過濾的鈉會於亨利氏管上行支被再吸收，因此 loop 利尿劑藉由阻斷 Na-K-Cl 運送，抑制鈉及鉀的再吸收，進而促進水份及電解質的排除；相對的，作用於遠端和集尿管的利尿劑（如：thiazides 或保鉀利尿劑 spironolactone），由於此處只有 3-5% 的鈉會被再吸收，因此利尿的效果要低於 loop 利尿劑。Loop 利尿劑需經由尿液排除至作用的部位才能發揮利尿作用，但因其與血漿蛋白結合率高(> 95%)，限制其由腎絲球過濾至尿液；因此藥物另外於近端腎小管細胞可經由有機酸步驟主動分泌至腎小管管腔內。

雖然大部分患者使用 loop 利尿劑的效果不錯，但仍許多疾病（如：腎病症候群、肝硬化）會造成利尿劑無效。腎病症候群患者常伴隨有腎功能不全及因蛋白尿導致的低白蛋白血症，前者會使 loop 利尿劑分泌至腎小管的量最低降至 10%，後者則因白蛋白漏至腎小管管腔後會與藥物結

合，降低真正可作用於亨利氏管的藥物量。肝硬化本身及其伴隨的低白蛋白血症均會改變 loop 利尿劑的藥物藥效學及降低腎元對藥物的敏感性。故水腫及腹水是腎病症候群及肝硬化患者常見的臨床表徵，而目前用於改善利尿效果的措施為：①使用大劑量利尿劑(緩慢靜脈輸注 160-200mg furosemide)②增加給藥頻次③持續輸注利尿劑④加入可阻斷鈉於遠端腎元再吸收的利尿劑(thiazide/metolazone)，另外則可使用 furosemide + albumin 合併療法。

本篇收集 Medline 自 1966 年至 2002 年 5 月的相關文獻評估合併使用 furosemide + albumin 是否可以改善利尿效果。許多研究顯示確實可改善低白蛋白血症患者的利尿效果，其推論的機轉為：Albumin 是具腫脹壓的膠性溶液，可擴充血液量及改善腎臟血流，另 albumin 可作為傳遞 furosemide 至作用部位的媒介；但亦有研究顯示並不會增加利尿效果。結論：由於研究結果的爭議性，無法對 furosemide + albumin 合併療法作定論；但本文作者認為此種療法是安全的，且對某些患者是有幫助的，因此於已使用高劑量利尿劑而無效的水腫(尤其在低白蛋白血症患者)，應可加入 albumin 合併使用。

(曾碧萊總藥師)

中文標題：處理乳糜胸的治療選擇：Octreotide

英文標題：Octreotide as a Therapeutic Option for Management of Chylothorax

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 2003; 37: 679-82

摘要內容：

本篇敘述一位 5 個月大的唐氏症男童於接受心臟房室管修補手術後第 4 天出現哮喘症狀，胸部 X 光顯示有肋膜積水，經插管引流出乳糜狀液體(含三酸甘油脂 89mg/dL)，診斷為乳糜胸。由於引流量多，開始以 octreotide 3.5ug/kg/hr 靜脈輸注治療 4 天，並於治療的第 3 天起併用中鏈三酸甘油脂 (medium chain triglycerides- MCT) 治療 9 天，患者的引流量由治療前的 7.14ml/hr 降至治療 4 天後的 0.83ml/hr，停藥後病患反應良好，後續追蹤一年亦未復發。

乳糜胸導因於淋巴液蓄積於肋膜腔內，會造成肺部間接受壓迫，最常引起的原因為癌症(45%)，其次為心臟手術(25%)；新生兒乳糜胸多為自發性的，常見於唐氏症、母親羊水過多、淋巴管瘤病及先天性淋巴管擴張，文中男童乳糜胸的原因可能是先天不良的胸管於心臟手術時受到撕裂傷所引起的。乳糜胸的治療包括：①肋膜導管的置放 ②飲食的調整(禁食、低脂肪飲食、含高量 MCT 的飲食、全靜脈營養) ③藥物治療(IV octreotide、IV etilefrine、吸入 nitric oxide) ④肋膜放液穿刺術 ⑤肋膜固定術 (肋膜內投予 talc, fibrin glue, tetracyclines) ⑥手術(胸管結紮或縫合、肋膜腹膜分流術、胸廓切開術)。

Octreotide 為一長效型的 somatostatin 衍生物，其降低乳糜的確實作用機轉不明，推論為：①抑制腸道吸收脂肪(尤其是抑制長鏈三酸甘油脂轉換成乳糜微粒及極低密度脂蛋白，並抑制其分泌至腸道乳糜管及淋巴管) ②增加糞便中脂肪的排除 ③降低能分解脂肪的胃酸、胃泌素及內因性因子的製造 ④降低門脈壓、內臟血流及肝臟血管楔壓，因而阻止乳糜由淋巴管流出 ⑤降低胰臟酵素(脂肪酶與澱粉酶)的製造。

結論：雖然 octreotide 於本文患者有效，但以往只有少數的病例報導其療效，故仍需更多的病例報導或研究來評估 octreotide 治療乳糜胸的效果，不過本文病例顯示 octreotide 安全又不具侵入性，不失為治療乳糜胸的另一種選擇。

(曾碧萊總藥師)