

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 五月

## 本期要目：

- ▶ 新藥介紹—Cefpirome sulfate inj 1gm/vial
- ▶ 抗微生物劑講座 (三十一)
- ▶ 醫藥文獻摘要選粹

## 藥物諮詢信箱

### A：減肥新藥 Sibutramine 的使用禁忌及注意事項有那些？

衛生署最近核准國內第三件減肥新藥「Reductil；諾美婷」(sibutramine)上市，諾美婷在體內具有抑制神經傳導物質正腎上腺素(norepinephine)、血清素(serotonin)、少量多巴胺(dopamine)的再吸收，因此這些神經傳導物質會在腦部的濃度大大提高；口服諾美婷能夠快速地在體內胃腸道完全吸收，經肝臟代謝和水解作用(hydrolyzed)代謝為活性物，服用後經3至4小時會達到血中最高峰，然後由尿液排出體外，部分由糞便排泄。依據衛生署藥政處所公布三總與榮總48名糖尿病患臨床研究發現，原本平均81.5公斤的使用者，在服用後150天，平均減少3.63公斤，但使用者9%出現便秘現象，部分有頭痛、口乾、失眠、心跳加速，少於10%的使用者會有暫時性焦慮發生。由於諾美婷(Reductil)屬於中樞神經藥物，因此不可與其他中樞神經用藥如減肥藥PPA、抗黴菌藥(Ketoconazole)、抗憂鬱劑，或治療偏頭痛的血清素作用劑及單氨氧化酵素抑制劑、鋰鹽(lithium)等同時一起併用。此外，服用者具冠狀動脈疾病、心律異常、甲狀腺機能亢進、狹角性青光眼、肝腎功能障礙等諸多疾病患者也不適合使用；孕婦不能服用該藥，使用者應避孕。

諾美婷(Reductil)只是減重計畫的支持療法，適用於身體質量指數(BMI)大於 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的營養型肥胖病人，與BMI大於 $27\text{kg}/\text{m}^2$ 的糖尿病患者，因此呼籲愛美民眾勿自行服用超過一年，且使用後四週內仍未減重超過兩公斤者，也不建議使用。本院限新陳代謝科及減肥特別門診自費病患使用。

(曾淑鈺總藥師)



## Cefpirome sulfate Inj 1gm/Vial

曾碧萊總藥師

## 【藥理作用】

Cefpirome 為一 3'-pyridinium-substituted cefotaxime，主用於對抗第 3 代 cephalosporins 抗藥性的問題。作用機轉類似其他 beta-lactam 抗生素，與一個或多個 penicillin-binding proteins 結合，抑制細菌細胞壁的合成。此藥具 beta-lactamases 穩定性(優於 cefotaxime 及 ceftazidime)，且擴展其抗菌範圍(包括 gram-positive organisms)，因此稱為第 4 代 cephalosporin。比起第 3 代 cephalosporin，體外試驗顯示: cefpirome 擴展了對抗 Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, 及 gram-positive organisms (包括 enterococci)的作用。至於對抗厭氧菌，cefpirome 的效果低於 cefoxitin，優於 cefotaxime，與 cefoperazone 相當。體外試驗顯示: cefpirome 對抗 G(-)菌種除 Enterobacter, Serratia, Acinetobacter, 及 Providencia cefpirome 的效果較優外，其他菌種效果相當於 cefotaxime；對抗 Pseudomonas aeruginosa 的效果優於 piperacillin, cefoperazone, cefotaxime, moxalactam，但遜於 ceftazidime, imipenem, aztreonam, ciprofloxacin 或 pefloxacin。Cefpirome 對抗葡萄球菌的效果與第一及二代 cephalosporins 相當，對抗 S. faecalis 的效果優於其他 cephalosporins，但遜於 ampicillin, piperacillin, azlocillin 及 ciprofloxacin。

## 【與本院第四代 cephalosporin cefepime 之比較】：

學名	Cefpirome	Cefepime
商品名	Cefrom	Maxipime
<b>藥物動力學參數</b>		
生體可用率	IM: 92-98%	IM: completely
達最高血中濃度時間	IM: 1.5 hr IV: end of infusion	IM: 1~1.5 hr IV: immediate
蛋白結合率	10%	16-20%
分佈體積	17-26 L 分佈於水泡、支氣管黏膜、攝護腺、CSF、眼睛及腹膜液的濃度佳	14-20L 分佈於水泡、支氣管黏膜、盲腸組織、攝護腺、膽汁、膽囊、組織間液、痰液、尿液及腹膜液可達治療濃度
代謝及排除	極少於肝臟代謝，無活性代謝物；80-90%以原型由腎臟排除，極微量由膽汁排除	部分於肝臟代謝；主以原型由腎臟排除(4hr有70%，8hr有99%)
排除半衰期: 正常腎功能 Cer: 18-50 ml/min Cer < 10 ml/min	2 hr 4.8 hr (3-6.4 hr) 14.5 hr	2 hr - 13.5 hr
血液透析之移除	可	可

學名	Cefpirome	Cefepime
副作用	噁心、嘔吐、皮疹、味覺障礙、發燒、增加肝功能指數；曾有與 Clostridium difficile 相關之腹瀉報告	靜脈炎、頭痛、視覺模糊、頭重腳輕、消化不良及與抗生素相關的腹瀉。可能短暫增高transaminases 值，但無肝毒性報導
體外抗菌之MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> (mcg/ml)		
G(+):S. pyogenes	0.02/0.05	0.02/0.04
S. pneumoniae	0.01/0.06	0.03/0.06
Staph. aureus	0.5/1	2/4
G(-): H. influenzae	0.06/0.12	0.06/0.12
E. coli	0.12/0.12	0.04/0.06
Proteus mirabilis	0.12/0.12	0.04/0.1
Klebsiella pneumoniae.	0.12/0.25	0.12/0.25
Enterobacter cloacae	0.12/0.5	0.06/2
Enterobacter aerogenes	0.03/0.12	0.06/0.5
Citrobacter freundii	0.03/0.06	0.05/8
Moraxella catarrhalis	0.12/0.5	0.03/0.05
Pseudomonas aeruginosa	4/ > 16	< 4/16
Anaerobes: Bacteroides fragilis	32/256	32/256
適應症	未經FDA核准，臨床用於治療各種G(+)及G(-)菌種感染症	各種G(+)及G(-)菌種感染症，包括：呼吸道、皮膚及軟組織、泌尿系統及腹腔等細菌性感染
每日劑量	1-2g q12h (2g q8h – febrile neutropenia)	1-2g q8-12h
安定性	溶解後藥液略呈微黃色，放置冰箱可保存24小時。可加在D5W，N/S中。	溶解後藥液略呈微黃色，放置冰箱可保存7天，室溫可放24小時。可加在D5W，N/S中。

### 【Cefpirome 於腎功能不全者的劑量】

Cer > 50ml/min - 正常劑量

20-50ml/min - 50%正常劑量

5-20ml/min - 25% 正常劑量

< 5ml/min- 25% 正常劑量 + 透析後立即補充 0.25-0.5g

### 【包裝】

Cefpirome sulfate 針劑，1gm/vial，商品名: Cefrom。本院限感染科及小兒感染科專科醫師使用。(每公克針劑含 4.7 meq 鈉離子)



# 抗微生物劑講座(三十一)

感染科主任 劉永慶

## Polyenes 抗黴菌藥物

包括 amphotericin B、nystatin 及其他尚未上市之局部用藥製劑，如 candidycin、natamycin、trichomycin、hamycin、mepartricin，雖然由於其毒性及其他種類之新抗黴菌製劑的出現，其仍在治療侵犯性黴菌感染症佔有一席之地。

## Amphotericin B

最重要之代表性藥物，由於其毒性及只有注射劑型，臨床上使用已漸漸退居到第二線用藥。

## 體外敏感性範圍

### 中度敏感

Candida sp.	Histoplasma
Cryptococcus	Sporothrix
Coccidioides	Aspergillus
Blastomyces	Paracoccidioides

### 輕度敏感

Fusarium	Trichosporon
C. lusitaniae	Mucor

### 無敏感

Pseudallescheria

## 製劑

包括傳統之 amphotericin B deoxycholate

(Fungizone) 及含脂類之 amphotericin B，包括 amphotericin B lipid complex (ABLC；Abelcet)，amphotericin B cholesteryl complex (amphotericin B colloidal dispersion；ABCD；Amphotec)，liposomal amphotericin B (L-AmB；AmBisone) 皆為注射劑型。

## 劑量

### Amphotericin B deoxycholate

成人及兒童：0.6-1mg/kg/day(IV)

最高總劑量 5 g

0.2-0.5mg q48-72h(intrathecal)

50mg/L/8h (bladder irrigation)

### Amphotericin B lipid complex

成人及兒童：3-5mg/kg/day(IV)

### Amphotericin B cholesteryl complex

成人及兒童：3-4mg/kg/day(IV)

### Liposomal amphotericin B

成人及兒童：1-5mg/kg/day(IV)

## 不良反應

- (1) 腎毒性，最常見；特別是總劑量超過 3g，但停藥後即恢復。
- (2) 發燒及畏寒，重覆給藥數次後可減少，可先給予 meperidine、acetaminophen、diphenhydramine、hydrocortisone 來預防。
- (3) 低血鉀症及低血鎂症。
- (4) 長期治療時，可能引起 nephrocalcinosis。
- (5) 注射處可能引起 thrombophlebitis，可以

- heparin 1000IU 加入靜注溶液中預防。
- (6) 偶見貧血、白血球減少及血小板減少。
  - (7) 少見過敏性反應、低血壓、心律不整及心跳停止(注射太快時)。
  - (8) 一般而言，含脂類 amphotericin B 之不良反應較少，因此可提高總劑量。

## 藥物交叉反應

- (1) 合併 aminoglycosides, capreomycin, cisplatin, cyclosporin, methoxyflurane, pentamidine 及 vancomycin 時，可加重腎毒性。
- (2) 同時給予白血球輸血時，可能發生肺炎。
- (3) 併用類固醇時可能加重鉀離子流失。

## 說明

- (1) 到目前為止，在治療侵犯性黴菌感染症仍是最有效的藥物。
- (2) 靜脈灌注時，將每日劑量以 5% 葡萄糖溶液 500ml 稀釋，而非生理食鹽水，且緩慢靜注 2-6 小時。
- (3) 建議起始劑量為 1 mg IV 後，觀察病患之毒性反應，然後每日加倍劑量至標準劑量，但在危及生命之感染，可在 2-3 天內增加至所需之標準劑量。
- (4) 若腎功能異常(血清 creatinine > 3 mg/dl)，必須停藥至腎功能恢復正常，然後改為隔日用藥。
- (5) 含脂類 amphotericin B 比傳統 amphotericin B 之毒性少，因此可用於腎衰竭病患，且可以高劑量治療黴菌感染症。

- (6) 脊髓內注射時，可能引起背痛、腿痛，暫時性癱瘓，視力障礙及尿液滯留。
- (7) 由於其毒性及使用困難性，因此若病患需使用 amphotericin B 治療黴菌感染症時，建議照會有經驗之感染科醫師。

後記：本院常備藥只有傳統之 amphotericin B + sod desoxycholate (Fungizone)。

## Nystatin

由於吸收差，因此只用於治療皮膚或黏膜之腸胃道及陰道念珠菌感染症。

## 體外敏感性範圍

C.albicans

其他 Candida sp.

## 製劑

Nystatin 有口服錠劑型 500000 unit，口服懸浮液 100000unit/ml，局部外藥劑型 cream 及 ointment 100000 unit/g 及陰道錠片 100000 unit。

## 劑量

成人：500000-1 million unit q8h (PO)  
局部用藥每日兩次。  
陰道錠片每天 1-2 片  
兒童：4-6 ml 懸浮液 q6h

## 不良反應

- (1) 高劑量時可發生噁心、嘔吐，甚至腹瀉。
- (2) 局部及陰道內用藥時，很少副作用。

## 說明

- (1) 由於 imidazole 及 triazole 之上市，已被



取代。

- (1) 現正在發展 liposomal nystatin，作為靜脈灌注治療侵犯性黴菌感染症，現仍在進行臨床試驗。

後記：本院常備藥有口服錠劑、口服懸浮劑型及陰道錠片。

## Flucytosine(5-fluorocytosine)

屬於 nucleoside analogue 之抗黴菌藥物，必須與 amphotericin B 合併使用於治療侵犯性黴菌感染症，包括 candida 及 cryptococcus。

### 體外敏感性範圍

中度敏感

Candida sp.  
Phialophora

Cladosporium  
Cryptococcus

輕度敏感

Aspergillus

無敏感

Histoplasma  
Coccidioides  
Mucor

Blastomyces  
Sporrthrix  
Fusarium

### 製劑

Flucytosine 只有口服劑型。

### 劑量

成人及兒童：150 mg/kg/day (PO)

一般劑量：37mg/kg q6h (PO)

## 不良反應

- (1)最重要是骨髓抑制，可見貧血、白血球減少、及血小板減少。
- (2)腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹瀉。
- (3)肝毒性。
- (4)嚴重腎功能異常時，必需減量。

說明：

- (1) 不可單獨用來治療黴菌感染症，因很快即產生抗藥性，因此必需與 amphotericin B 合併使用。
- (2) 由於有加成作用，因此可減少使用 amphotericin B 的劑量。
- (3) 在腎功能異常病患，應小心使用，應加長其服藥時間。

後記：本院常備藥無 flucytosine。

### 藥劑部補充資料：

- (1) Amphotericin B 乾粉製劑需冷藏儲存，以滅菌蒸餾水稀釋後，可避光冷藏 7 天，每支含 50mg，外觀為黃色粉末，輸注 3-6 小時期間可不必套袋避光。
- (2) Nystatin 口服錠劑 500000 unit，口服懸浮液 100000unit/ml，商品名 Mycostatin，錠劑可磨粉加入 D5W，形成懸浮液漱口，用於成人病患口腔感染。一般處方有 10-20 顆溶於 D5W 500ml 內。



# 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: Trimethoprim/sulfamethoxazole 可能引起的嚴重性血小板減少症

英文標題: Severe thrombocytopenia possibly associated with

Trimethoprim/sulfamethoxazole therapy

原文出處: Ann Pharmacother 2002; 36: 78-82

## 摘要內容:

本文描述一位 54 歲、體重 86kg 白人女性，因患慢性鼻竇炎接受 10 天的 Trimethoprim/sulfamethoxazole 治療，每天 160/800 mg BID，10 天後鼻竇炎治癒，但卻發現手臂有分散狀紫斑瘀血，口腔流血，入院治療做血液檢查，發現嚴重血小板過少，只有  $2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ，病患本身有糖尿病、長期抽煙，經常服用的藥品有 aspirin 325mg qd, calcium carbonate/vitamine D, conjugated estrogen, NPH, acarbose, levothyroxine, lisinopril, lovastatin, medroxyprogesterone, sertraline, vitamine E 等，且有 2 年之久。因此仍懷疑 Trimethoprim/sulfamethoxazole 引起的嚴重性血小板減少的可能性最大，停藥後，住院 5 天內，輸血小板及給予口服 prednisolone 60mg BID，第 5 天血小板回升至  $110 \times 10^3$  即出院。

造成的機轉原因不明，可能是藥物引起血小板的抗體，造成血小板在周邊血管內被破壞。屬於免疫反應。根據 Naranjo 可能性評估，此案例應屬於非常可能的。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: Celecoxib 輔助性的治療結腸直腸癌

英文標題: Celecoxib as Adjunctive Therapy for Treatment of Colorectal Cancer

原文出處: Ann Pharmacother 2001;35: 1638-43

## 摘要內容:

在美國，結腸直腸癌是排行第二位導致死亡的癌症，僅次於肺癌。產生的危機因子包括：基因傾向、環境因素、飲食（高脂低纖）、常坐的生活型態及抽煙。約有 15-20% 病患有家族史，因此此類患者應常規作結腸鏡檢驗，以早期發現有無腺瘤性息肉。結腸直腸癌中有兩種為遺傳性、染色體呈顯性傾向的症候：家族腺瘤性息肉(FAP)及遺傳性非息肉性(HNPCC)。FAP 患者的結腸內會產生數百至數千個腺瘤性息肉，通常始自青春期；此症導因於遺傳或環境傷害引起的次發性大腸基因突變，幾乎 100% 的患者會罹患結腸直腸癌，而唯一的治療方法只有手術切除大部分或全部的結腸與直腸。



近來，愈來愈多的證據顯示：NSAIDs 藉由抑制前列腺素的合成，可降低結腸直腸腺瘤的發生率。由於傳統 NSAIDs 的使用受限於其所導致的副作用；加上有研究顯示：結腸直腸的腫瘤細胞上皮的 COX-2(cyclooxygenase-2)活性會增加；且增加的活性與結腸直腸癌癒後變差相關聯。因此本篇收集 Medline 自 1995 年至 2000 年 3 月及其他文獻資料，評估具有 COX-2 選擇性的 NSAIDs – celecoxib 在輔助性治療結腸直腸癌，尤其是有家族腺瘤性息肉患者的角色。結論：Aspirin 及其他 NSAIDs 可降低結腸直腸息肉，具保護作用，但此益處卻被其引發的副作用(如：胃炎、潰瘍、出血)所掩蓋。至於 celecoxib 400mg bid 已證實治療 6 個月，可明顯的降低結腸直腸息肉數目，因此美國 FDA 核准其輔助性用於家族腺瘤性息肉患者。至於與降低結腸直腸癌死亡率相關的息肉壓抑程度，celecoxib 所需的最適合的劑量及治療期限，則仍需更長期的研究來確定。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: Metformin 用於多囊性卵巢症候群

英文標題: Use of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

原文出處: Ann Pharmacother 2001;35: 1644-7

摘要內容:

多囊性卵巢症候群是停經前婦女最常見的內分泌失調，最易導致雄性素過多症(主源自於卵巢)及慢性排卵停止；臨床上常見的症狀有：多毛、反覆性面皰伴隨皮脂漏及/或禿髮、月經稀少及不孕；在生育期時，尚可能造成異常出血、增加流產機率及懷孕併發症。由於長期受 estrogen 的刺激，多囊性卵巢症的婦女亦增加罹患子宮內膜癌的危險性；另由於內分泌失調相關的胰島素阻抗作用及高胰島素血症，也增加罹患糖尿病及先期心血管疾病的危險性。

多囊性卵巢症候群的治療取決於病患的症狀、病因及目的，可分三個方向：1. 欲抑雄性素過多症可使用抗雄性素(cyproterone acetate 或 spironolactone)，如此可改善多毛及/或面皰等症狀；而口服避孕藥(estrogens + progesterones)則可用於壓抑卵巢性雄性素過多症。2. 當生育受影響時，欲維持正常的排卵功能時，可使用抗雌激素(clomiphene)或給予 gonadotropin 治療。3. 欲降低病患罹患糖尿病及心血管疾病的危險性，應以降低體重為主，但不易做到；而胰島素敏感劑 metformin 是另一種選擇。

Metformin 可增加胰島素敏感性，可降低體重，降低血中胰島素值，改善胰島素阻抗作用，因此可能具有降低罹患糖尿病及心血管疾病的危險性的功能。本篇收集 Medline 自 1996 年至 2001 年 3 月，及 IDIS 其他文獻資料，評估 metformin 在 PCOS 的角色。結論：雖然收集的臨床研究規模不大且治療時間短，但 metformin 顯示可成功的使 PCOS 的婦女的內分泌功能正常化(如：改善月經不規則、刺激無排卵者排卵)，且副作用極少；至於此藥是否能降低心血管疾病致病率及死亡率則仍待長期的研究來證實。

(曾碧萊總藥師)