

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86年七月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (VII)
- ▲新藥介紹—Itraconazole 100mg/cap
- ▲第十三次藥事委員會決議新進藥品

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：何謂藥物副作用監測及通報系統，應如何通報？

藥劑部將開始實施藥物副作用監測及通報系統的計劃。它的目的是增加藥物副作用提報的數目，提昇病患的醫療照顧品質，並提醒醫事人員對藥物副作用的注意。我們將促進此通報過程的可行性並加以評估與量化。經由各種軟硬體知識及臨床藥師的加入，締造一個內容廣泛豐富的資料庫。

此計劃將具備下列特質：

1. 激勵藥物副作用的提報。
2. 加強藥物副作用之資料查證。
3. 藥物副作用的分類。
4. 對高危險性的藥物與病患做前瞻性監測。
5. 加強對醫事人員藥物副作用的教育。

它包含了由發現、評估、查證到結果回饋給醫師。我們將先建立一個自願性、主動性的監測系統。設計一個適合護士、醫師、藥師填寫的表格。進而實施前瞻性、主動出擊的監測計劃。醫師可由電腦「

出院用藥」功能中，查得副作用通報螢幕；待正式上線後，將由電子通告欄發出通告，請各科醫師多多利用。任何懷疑的藥物副作用，均歡迎通報給藥劑部。

據文獻報告，至少有半數以上的ADR是可避免的，大部分的文獻發表統計ADR的機率約10%~20%。但這個數據將依下列因素而有所差異，如：ADR的定義及範圍，研究對象及人數，研究方法等。由於並不是所有藥物的藥理作用及不良反應在藥品上市後就瞭解得很清楚，因此，持續追蹤及監測藥物副作用的發生，對病患用藥安全是非常重要的事情，藥師應了解其重要性，並肩負重大責任來推展此通報計劃。同時要宣導全院的醫師及護理人員一同來參與此計劃。國內衛生單位對引進新藥已有很嚴謹的審核，衛生署已有藥物不良反應報告表及新藥監視制度，但制度尚未落實，需要各基層醫療機構的配合。將來，ADR監測系統將是醫學中心藥學服務評鑑項目之一。（曾淑鈺總藥師）

抗微生物劑講座 (VII)

感染科主任 劉永慶醫師

Monobactams

此類抗生素包括aztreonam與carumonam，其適應症為革蘭氏陰性細菌引起之嚴重感染症，包括敗血症、肺炎、腹內感染、傷口感染及泌尿道感染，特別是病患對其他beta-lactam抗生素有過敏反應。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Providencia
Klebsiella	H. influenzae
Proteus	Meningococci
Morganella	Gonococci

中度敏感

Citrobacter	Enterobacter
Serratia	P.aeruginosa

輕度敏感

Acinetobacter	P. cepacia
Alcaligenes	X. maltophilia

無敏感

Gram(+)organisms	Mycoplasma
Anaerobes	Chlamydia

製劑

Aztreonam與carumonam只有注射劑型。

Aztreonam

劑量：成人：0.5-2g q6-8h

兒童：30-50mg/kg q6-8h

說明：(1)很少與penicillins或cephalosporins有交叉過敏反應，所以此類價格昂貴抗生素必需保留使用於對

penicillins 或 cephalosporins 有過敏反應之病患罹患革蘭氏陰性細菌感染症。

(2)於混合感染時，可合併clindamycin或vancomycin來治療病患。

(3)於Pseudomonas或某些院內 Enterobacteriaceae 菌感染時，可合併aminoglycosides治療，有加成作用。

(4)於無氧或酸性環境中，例如膿瘍，monobactams對細菌仍有活性。

(5)不良反應有過敏反應、腸胃道不適、靜脈炎、肝功能異常，但較少發生白血球減少、血小板減少。

(6)於肝硬化病患，劑量為正常劑量之1/4至1/5。

(7)腎功能異常病患($C_{cr} < 10\text{ml/min}$)，劑量減為1g q24h。

後記：本院無此類抗生素。

Carbapenems

此類抗生素皆朝對腎臟之 dehydropeptidase I (DHP-I)有穩定性，但對其抗菌活性無變化之方向來開發。最早上市之 imipenem 因對 DHP-I 不穩定，必須加 cilastatin(DHP-I 抑制劑)來預防腎臟毒性，而另一 meropenem 對 DHP-I 穩定，不需加 DHP-I 抑制劑，且對腎臟毒性亦低。此類抗生素抗菌範圍很廣，由革蘭氏陽性、陰性至厭氧性細菌皆有效，因此常用於致病菌為多種抗藥性細菌引起之嚴重感染症，像敗血症、腹膜炎及肺炎之經驗性治療。

體外敏感性範圍

極敏感

Enterobacteriaceae (Proteus除外)	Streptococci Pneumococci
P. aeruginosa	Meningococci
B. fragilis	Campylobacter
Other anaerobes	Actinomyces
Legionella	Brucella

中度敏感

Staphylococci (methicillin sensitive)	E. faecalis H. influenzae
Proteus	Listeria
Acinetobacter	Nocardia

輕度敏感

Staphylococci (methicillin resistant)	E. faecium
--	------------

無敏感

P. cepacia	Chlamydia
X. maltophilia	Mycoplasma

製劑

目前市面上有 imipenem/cilastatin 500 mg 與 meropenem 500mg 注射劑型。

Imipenem/cilastatin

劑量：成人：0.5-1g q6-8h(IV)

兒童：60-100mg/Kg/day in 4
divided doses(IV)

說明：

- (1) 因於兒童較易發生中樞神經系統副作用，所以美國FDA並不建議使用於兒童。
- (2) 於體外合併 cephalosporins 或廣效 penicillins 時，其效果有拮抗作用 (antagonism)。
- (3) 是目前抗菌範圍最廣之抗生素，且對厭氧菌最有效。
- (4) 為第二線用藥，若其他抗生素對致病菌有效時，應選用其他抗菌範圍較窄之有效抗生素。

(5) 最常見之是單獨使用 imipenem/cilastatin 治療感染症，但於 Pseudomonas 感染時，建議合併 aminoglycoside 治療。

(6) 因穿透至腦脊髓液之濃度低，所以不可用於治療細菌性腦膜炎。

(7) 最常見之副作用為腸胃道不適，另外中樞神經系統副作用不常見，但在高劑量時，腎功能異常或有中樞神經疾病時，發生機會增高。

(8) 腎功能異常病患 ($Cr < 30\text{ml/min}$) 需調整劑量或延長給藥時間。

Meropenem

劑量：成人：0.5-1g q8h(IV)

兒童：40-60mg/Kg/day in 3
divided doses(IV)

說明：

- (1) 對 DHP-I 穩定，因此不需加 cilastatin。
- (2) 副作用，包括中樞神經系統及腎臟，通常比 imipenem/cilastatin 低。
- (3) 對革蘭氏陰性細菌，其抗菌活性比 imipenem 好，對革蘭氏陰性細菌，比 imipenem 差，對厭氧菌，與 imipenem 一樣。
- (4) 組織穿透力，包括腦脊髓液，比 imipenem 強，因此可用來治療細菌性腦膜炎。

不良反應

- (1) 最常見為腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹瀉。
- (2) 過敏性反應（皮疹、發燒），有 50% 之病患與 penicillins 有交叉過敏反應。
- (3) 中樞神經系統副作用，特別是全身性抽搐發作，發生率為 0.5-1%，但於高劑量時可升高至 10%，兒童比成人更易發生。
- (4) 一般而言，副作用 meropenem 比 imipenem 低。

後記：本院常備藥有 imipenem/cilastatin 注射劑型。

新藥介紹一

Itraconazole 100mg/cap

會碧萊總藥師

【作用機轉與抗菌範圍】

Itraconazole 為一 triazole 類抗黴製劑，此藥可專一性的抑制黴菌 cytochrome P-450 酵素系統，進而抑制黴菌細胞膜內 ergosterol 的合成，但此藥對人類的 cytochrom P-450 影響較小。

在體外 itraconazole 可對抗皮炎芽生黴菌 (*Blastomyces dermatitidis*)，芽膜組

織漿菌 (*Histoplasma capsulatum*)，黃麴菌 (*Aspergillus flavus*)，蕈煙色麴菌 (*Aspergillus fumigatus*) 及新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*)。其他如 *Sporothrix Schenckii*，髮癬菌屬 (*Trichophyton sp.*)，白色念珠菌 (*Candida albicans*) 及其他念珠菌屬亦有效果。

【藥物動力學】：（與本院其他二種藥物之比較）

藥名	Itraconazole	Ketoconazole	Fluconazole
商品名	Sporanox	Nizoral, Sugen	Diflucan
化學結構	trazole	imidazole	trazole
吸收受食物之影響 (生體可用率)	空腹口服生體可用率為 40%，飯中或飯後立即服用生體可用率可增至 100%。	此藥需在酸性下吸收好，口服生體可用率為 75%，食物會減少或延緩吸收。	口服生體可用率大於 90%，食物不會影響吸收。
Time to peak	1.5-5 hr	1-2 hr	0.5-6 hr
分佈	可分佈至各組織；皮膚、指甲濃度高；分佈至 CSF 的量少，幾乎監測不到。	可分佈至各組織，以肝、肺、腎、骨髓及心肌濃度最高；分佈至 CSF 的量少。	可分佈至各組織，包括 CSF；CSF 濃度為血漿的 50-90%。
Protein binding	99%	95-99%	11-12%
代謝與排除	主由肝臟代謝 (有腸肝循環)，給藥劑量的 35% 由尿中排出，55% 由糞便排出。	經由肝臟代謝成不活性代謝物，主由膽汁或糞便排出，有 13% 由尿中排出 (2-4% 為原型)。	極少代謝，70-80% 的劑量以原型由尿中排出，11% 以代謝物排除。
排除半衰期	15-20 hr (單一劑量)	排除半衰期為雙相的，前 10 小時內為 2 hr，然後為 8 hr。	30 hr (20-50 hr)

【適應症與劑量】

1. 全身性黴菌病：每日一次，每次200mg，如效果不彰，可每次增加100mg，至400mg/天。（劑量大於200mg/天時，可分成兩次服用。遇到致命性感染時，可先使用loading dose：前三天給予200mg每日三次(600mg/天)。
2. 表面性黴菌病：每日100-200mg可用於皮癬菌及口腔念珠菌感染，治療口腔念珠菌、圓癬、股癬需15天，足癬需30天，髮癬需4-8週。用於花斑癬：200mg/天×5-7天（總劑量至少要1000mg）。陰道念珠菌感染：200mg/天×3天。
3. 甲黴菌病：不論有無侵犯指甲、趾甲皮癬感染需使用200mg/天，治療12週。
4. 肝、腎功能不全者，不需調整劑量。

【副作用及注意事項】

1. 會引起噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛等腸胃症狀，其他尚有：頭痛、暈眩、增加肝功能指數、皮疹、搔癢、水腫、疲倦、高血壓、低鉀血症、陽痿、耳鳴等不良反應。
2. 本藥對孕婦屬C級藥物，孕婦使用宜審慎評估；本藥會分泌至乳汁，哺乳婦女不要使用。
3. 口服藥物宜與食物併用以增加吸收量。

【藥物交互作用】

1. 非鎮靜性抗組織胺製劑(Astemizole, terfenadine)：itraconazole會抑制其代謝，增加血中濃度，造成致命性的心律不整，故禁止併用。
2. Cisapride：itraconazole會增加cisapride血中濃度，造成如上述的心臟毒性。

3. 抗凝血劑(wafarin, anisindione)：itraconazole會增加抗凝效果，導致出血的危險，併用時應監測PT或INR。
4. 免疫抑制劑(Cyclosporin, tacrolimus)：itraconazole會增加其血中濃度，可能增加藥物毒性，併用時應監測血中濃度以調整劑量。
5. Sulfonylureas：併用itraconazole可能會造成低血糖。
6. 會減少 itraconazole 血中濃度的藥物：phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, rifampin, H₂ antagonist。

【健保局規定】

- 限：1. 全身性黴菌感染及甲癬病人使用（手指甲癬限用6週，足趾甲癬限用12週，並在各6及12個月內不得重複使用本品或其他同類藥品）。
2. 如用於念珠性陰道炎，限頑固性疾病或無性經驗病人無法使用塞劑治療病人。
 3. 使用其他頑固性體癬。
 4. 每次門診時，應註明使用日期，目前已使用週數及預定停藥日期。
 5. 病人接受本品治療期間，不得併用其他同類藥品。

【本院規定】

除健保局規定外，本院限用於

1. 侵犯性麴菌感染症(Invasive Aspergillosis)。
2. 隱球菌感染症(Cryptococcosis)包括肺炎及腦膜炎。
3. 對 itraconazole 有效之其他深部黴菌感染症(Deep-seated fungal infection)。

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，或藥理治療學新知等等。供大家參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題：對年齡超過67歲的高血壓病患投與鈣離子阻斷劑，可能會增加腸胃道出血的危險。

原文標題：Risk of Gastrointestinal Haemorrhage with Calcium Antagonists in Hypertensive Persons over 67 Years Old

原文出處：Lancet 1996；347：1061-1065

摘要內容：

鈣離子阻斷劑(CCBs)常被用來治療高血壓及冠狀動脈疾病，除了能擴張血管外，CCBs也會抑制血小板凝集及刺激nitric oxide之合成(nitric oxide乃為一內生性血小板凝集抑制劑)，增加出血的危險。此前瞻性的cohort study從1985年至1992年在三個社區內調查了136位年齡超過67歲的高血壓患者，這些老人分別接受 β -blockers或ACEIs或CCBs來治療高血壓，研究結果顯示，使用CCBs的老人其腸胃道出血(GIH)的比例較高，不同的CCB(verapamil, diltiazem, nifedipine)之間並無顯著不同。GIH增加病人住院的機會，其發生率隨著年齡增加而且有高致死率，所以年紀大的高血壓病患如果曾經有過GIH而且同時使用NSAIDs或aspirin，必須謹慎使用鈣離子阻斷劑治療高血壓。(梁思琪藥師)

中文標題：住院肥胖病患的營養補給

原文標題：Nutritional Support in the Hospitalized Obese Patient

原文出處：Hospital Pharmacy 1997；32(2)：256-269, 275

摘要內容：

肥胖的患者理論上體內已貯存有足夠的能量來源，似不需再補充營養，但實際上肥胖的患者可能出現體內蛋白質缺乏(肌肉質量或血漿中蛋白質減少)的情況，且亦有研究顯示，肥胖患者(比非肥胖者)在手術後產生併發症的機率較高，因此對此類病患，營養的補充仍有必要。

對於肥胖患者，應給予多少的熱量仍有爭議，本文經分析多篇文獻資料，偏向使用足夠的蛋白質和適當或低卡路里的療法，此種營養補給目的並非要減輕病患體重，而是要避免高卡洛里療法造成的過度餵食（overfeeding）與其相關的併發症（高血糖、高血脂、脂肪肝及體重增加等），同時能維持或達成體內蛋白質的合成。文中對這種療法有下列幾項注意事項：

1. 測量病患的基本能量需求，如無法測知，則每日給予至少 1200-1700 kcal 的非蛋白質熱量，但不要超過 2200-2500kcal/ 天。
2. 葡萄糖需求量：每日必需量約 100g/ 天，促進傷口癒合約 80-150g/ 天。
3. 脂肪需求量：提供超越必需脂肪酸缺乏的量。
4. 蛋白質需求量：約每公斤理想體重給予 2g，並根據氮素平衡評估效果。
5. 使用灌食療法時，可使用市售產品，另添加額外的蛋白質以符合病患需求。
6. 使用期間應監測病患氮素平衡，三酸甘油脂，尿中的糖分及酮體，血中尿素氮，血中蛋白質，體重及臨床反應。（曾碧萊總藥師）

中文標題：Itraconazole 會明顯增加 Felodipine 的血中濃度及藥效。

原文標題：Itraconazole greatly increase plasma concentrations and effects of felodipine

原文出處：Clinical pharmacology and Therapeutics；April 1997,61：410~415

摘要內容：

Felodipine 口服後在到達全身血液循環之前，就已被肝臟內的酵素 CYP3A4 完全代謝為無活性的 dehydrofelodipine，生體可用率只有 15%。其藥動學因個人差異變化很大；排除半衰期從 12 到 25 小時。葡萄柚汁可增加 Felodipine AUC（曲線下面積，濃度—時間圖）2~3 倍。cyclosporin 最近亦發現可增加其血中濃度。Itraconazole 包括其他azole類的抗黴菌，均是一強力的 CYP3A4 的抑制劑；若是併用一些需要 CYP3A4 代謝的藥物，如 lovastatin，midazolam，triazolam，terfenadine 及 felodipine，均會明顯增加後者的血中濃度，造成副作用的發生。

本實驗採隨機取樣，雙盲式，兩個時段交叉試驗，研究在 9 名健康患者，口服 200mg itraconazole 或空白劑 4 天後，再投與 5mg Felodipine 後，測血中濃度及監測血壓及心跳變化與副作用。（曾淑鈺總藥師）

本院第十三次藥事委員會決議事項新進藥品如下:

- 一、 A000021058 Ketotifen syrup 0.2mg/ml 100ml/bot (Xidanef)
本品可穩定肥大細胞之細胞膜，拮抗並抑制 SRS-A 釋出，抑制 phosphodiesterase，增加 C-AMP 含量，促使支氣管擴張。用於預防過敏性氣喘，鼻炎，過敏性皮膚反應。
建議劑量：5 ml BID 限小兒科使用 Bar Code：21058C
- 二、 A000007024 Propafenone 150mg / tab (Rytmonorm)
A000007025 Propafenone Inj 3.5 mg/ml ; 20ml/amp
本品屬於 Class IC 之抗心律不整藥。
建議劑量：口服 150 mg q8h ; max:900mg/day ; IV bolus 1~2mg/KG
限心臟內外科、小兒科、ICU、急診部專科醫師使用。
Bar Code：07024 B--Tab 07025A--Inj
- 三、 A000007026 Nimodipine 30mg/tab (Nimotop)
A000007027 Nimodipine Inj 0.02% 50ml/bot 0.2mg/ml; 10mg/bot
本品屬鈣離子阻斷劑之血管擴張劑，用於腦部缺血性神經缺損，蜘蛛網膜下腔出血，嚴重頭部外傷引起之血管痙攣。
建議劑量：口服 1~2# q4h ; IV infusion, 前 2 小時 1mg/hr then 2mg/hr for 14 days.
限神經內、外科專科醫師使用
Bar Code：07026J--Tab 07027I--Inj
- 四、 A000004508 Hydroxyurea 500 mg/cap (Hydrea)
本品屬拮抗 pyrimidine 的抗癌藥，用於黑色素瘤、慢性髓性白血病、轉移性之卵巢癌。
建議劑量：20~30mg/kg/day QD, or 80mg/kg as single dose q 3 days. Bar Code：04508J
- 五、 A000007223 Cilazapril Tab 2.5 mg (Inhibace)
本品為長效型第二代之 ACEI，用於 CHF、Hypertension。
建議劑量：1# QD Bar Code：07223C
- 六、 A000003215 Terbinafine 250 mg/tab (Lamisil)
本品抑制黴菌細胞膜生合成，用於手指、足趾之甲癬。
限皮膚科、感染科專科醫師按健保局規定使用。
建議劑量：adult：1# QD Bar Code：03215B
- 七、 A000006213 Ticlopidine 100 mg/tab (Licodin)
本品為抗血小板凝集劑，用於預防二度中風。 限心臟內科醫師使用。
建議劑量：100mg TIDpc Bar Code：06213C
- 八、 A000007029 Felodipine Extended Release 5mg/tab (Plendil)
本品屬第二代鈣離子阻斷劑，用於高血壓。
建議劑量：5mg/QD Bar Code：07029G
- 九、 A000013108 Famotidine Inj 20mg/vial (Fadin Lyo)
本品為第三代 H2 Blocker。
建議劑量：20mg IV q12h Bar Code：13108H
- 十、 A000019039 Calcitriol Inj 1mcg/ml A000019040 Calcitriol Inj 2mcg/ml (Calcijex)
本品為長期透析病人用於矯正低血鈣。內含於洗腎費用內，健保不各別給付
建議劑量：initial：0.5~1mcg 3 times weekly
Bar Code：19039A--1mcg/ml 19040G--2mcg/ml
- 十 A000005120 Mebeverine 100mg/tab (Duspatalin)
一、 本品為一胃腸道抗痙攣劑。
建議劑量：1# TIDac Bar Code：05120E
- 十 A000021059 Madopar HBS Cap 125 mg
二、 更換劑型取代 Madopar 125mg cap。
建議劑量：口服：1# TID Bar Code：21059B