

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年元月

本期要目：

- ◆每期專欄—常見陰道炎的三種感染型態及治療
- ◆新藥介紹—Finasteride 5mg/tablet

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

這是一個開放的園地，若各位對用藥方面有任何問題，均可寫到“高雄榮總藥劑部中央藥局藥物諮詢信箱收”或電話：6104，我們將會竭盡所能，為各位找出解答。

A：Dantrolene sodium Injection 應用在惡性高溫的機轉為何？

答：惡性高溫症是一遺傳性疾病，發表於1960年代。是一種發生在全身麻醉病人身上的疾病，機率很小。在小孩的發病率為1：12000，成人的發病率為1：40000。發病機轉是因患者肌肉細胞肌漿網儲存鈣的能力有缺陷，導致病的吸入性麻醉劑促使其釋放鈣，肌漿中的鈣突然增加，鈣激活肌漿球蛋白(myosin)上的ATP酶，使ATP轉化為ADP+磷酸與熱能。同時抑制肌鈣蛋白，激活磷酸化酶和加速糖酵解，使肌肉收縮。由於骨骼肌代謝過於旺盛，體內的總氧氣消耗增加2~3倍，當它急性發作時，伴隨有心跳加快、血壓上升、骨骼肌僵硬，進一步發展為呼吸及代謝性酸中毒，乳酸及丙酮酸升高、高血鉀、高血鈣、高血鈉、高磷酸血症、血中凝血第八因子及凝血纖維原下降，血中CPK、LDH上升。初期的致死率為65%，後因醫學的進步已降到5%。

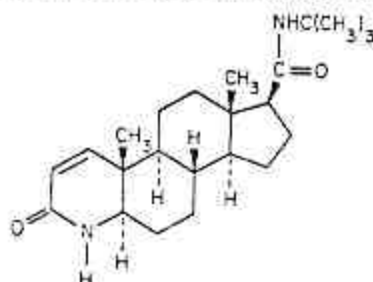
急救方法為立刻停用麻醉劑；給予100%氧氣，增加換氣，矯正酸鹼及電解質不平衡，體表冷敷。應用補充液和利尿劑加強利尿，減輕肌紅蛋白血癍和高血鈉症狀。而Dantrolene則是此症狀的首選藥物。它是一骨骼肌鬆弛劑，作用機轉為阻斷神經的動作電位的傳導，抑制肌肉興奮收縮的過程。此外，它會增加肌漿網膜的活化閾限。結果造成鈣離子釋放的減少。初劑量必須立刻給予2.5mg/kg靜脈點滴，若45分鐘內症狀沒有改善，劑量可增到7.5mg/kg，最大到10mg/kg。

副作用有肌肉無力、頭暈、頭重腳輕、神經質、抽搐、血壓改變、頻尿、夜尿、血尿、肝炎、胃腸道不適、不正常毛髮增生、流口水等。靜注時，先以60ml的蒸餾稀釋，並在6小時之內用完，避免儲存。並避免外漏到血管外。(曾淑鈺)

新藥介紹

Finasteride 5mg/tablet

會碧萊總藥師



化學結構（如上圖）是一合成之 4-azasteroid 化合物

〔藥理作用〕

競爭性且專一性的抑制組織及肝臟內的 5- α reductase，此酶於細胞內代謝 testosterone 成更強效之男性激素 5 α -dihydrotestosterone (DHT)。本藥對 androgen receptor 無親和力。

口服 0.5mg finasteride 可降低血中 DHT 濃度近 65%，並可持續 5-7 天，停藥後 14 天會回復至原 DHT 濃度。持續治療 6 個月後，血中 DHT 濃度會降至似睪丸切除後的血中濃度。Finasteride 對血中 cortisol、estradiol、prolactin、TSH、terroxin 值或血脂值均無影響。

〔藥物動力學〕

口服後生體可用率約 63%（食物會延緩其吸收，但不影響吸收量），於服藥後 1-2 小時可達最高血中濃度，有 90% 與血漿蛋白結合，主經肝臟代謝，平均有 39% 以代謝物型態由尿中排出，57% 由糞便排出。平均排除半衰期約 6 小時（3-16 小時）。

在老年人的排除率會下降（ ≥ 70 歲者，半衰期為 8 小時（6-15 小時）40-60 歲者，半衰期為 6 小時（4-12 小時））。

〔藥物交互作用〕

曾有報告顯示，finasteride 5mg/ 天會

明顯增加 theophylline 清除，降低其半衰期，但臨床意義不大。

〔劑量及適應症〕

用於治療有症狀的良性前列腺增生(BPH) 每日 5mg 治療至少 6-12 個月。

與臨床研究顯示，治療 12 週後，前列腺體積可減少 18%，治療 6 個月後，可減少 28%。雖然前列腺體積減少，但對改善 BPH 的症狀及增加尿排出速率比例仍不高（ $< 50\%$ ）。

〔副作用及注意事項〕

Finasteride 耐受性佳，副作用如下：生殖泌尿系統：性無能 (Impotence) 3.7%，性慾降低 (libido) 3.33%，射精之精液減少 2.8%；神經系統：眩暈、頭痛、衰弱無力 ($< 1\%$)；腸胃方面：腹痛、腹瀉、脹氣、噁心 ($< 1\%$)；其他方面：皮疹或乳房疼痛 ($< 1\%$)。Finasteride 禁用於對之過敏者，孕婦或將懷孕之婦女（因可能引起男胎兒外生殖器異常），哺乳期間及小孩。

肝功能不全者應小心使用本藥。

Finasteride 會降低前列腺專一性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 40-48%，因此在給藥前或服藥期間，應用觸診直腸方式 (digital rectal examination) 等方法來排除罹患前列腺癌的可能性。

服藥期間應監測 BPH 症狀有無改善，（如：排尿量、頻尿及排尿困難等）。

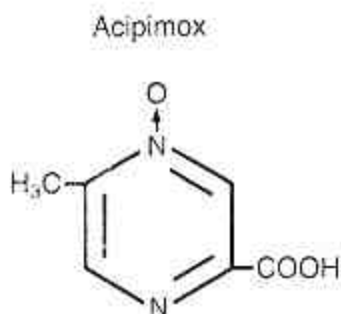
〔使用規定〕

限泌尿外科專案申請使用。

新藥介紹

Acipimox 250mg/cap

曾碧萊總藥師



化學結構如上圖：

Structure of acipimox
(5-methylpyrazinecarboxylic acid 4-oxide)

〔藥理作用〕

本藥是 Niacin 的類似物。可(1)干擾脂肪分解 (Lipolysis) 所需要的酶，因而防止游離脂肪酸於肝內合成脂蛋白，造成 VLDL 及 LDL 的下降。(2)抑制肝臟脂酶，阻止 HDL-2(效力較強) 轉變成 HDL-3(效力較弱)。(3)體外証實可增進 LDL 與其接受體的親和力。

〔藥物動力學〕

本藥口服後吸收迅速且完全，食物會延緩吸收，但不影響吸收量。口服後 2 小時可達最高血中濃度，血中游離脂肪酸濃度於投藥後 90-120 分時可降至最低點，且可持續 5 小時之久。本藥不與血中蛋白結合，不被代謝，主由尿液以原型排出 (24 小時內約有 86% 以上的投予劑量由尿中排出)。排除半衰期為 2 小時。

〔適應症與劑量〕

本藥為降血脂藥，可用於 Type II、III、IV 高血脂症，每日劑量為 500-750mg 分次

投與 (每日一次至每日三次)。腎功能不全者需調整劑量，Ccr：30-60ml/min 者，使用 150mg，每日兩次；Ccr：10-30ml/min 者使用 150mg 每日一次；Ccr 小於 10ml/min 者，隔日給予 150mg。至於洗腎病患，應於洗腎完後補充一次劑量。

〔副作用及注意事項〕

最常見的副作用為皮膚方面 (57.6%)：潮紅 (與劑量相關)，皮疹；腸胃方面 (25.8%)：嘔吐、腹脹、腹瀉、胃灼熱；中樞神經方面 (9.7%)：頭痛；其他：四肢刺痛。
※禁用於對之過敏及罹患消化性潰瘍者。
※長期用於 NIDDM 病患應留意患者血糖值。

本藥於懷孕婦女的安全性尚未建立，禁用於孕婦及哺乳婦女。

〔使用規定〕

健保局規定：(1)有冠狀動脈粥狀硬化、腦血管病變、周邊血管病變之患者，其三酸甘油酯或膽固醇值在 200mg/dl 以上可以使用。(2)無上述病況者，宜先食物控制調整生活方式，在三個月內兩次檢驗三酸甘油酯在 250mg/dl 以上或膽固醇在 220mg/dl 以上方可使用，以後每三個月檢查一次 (請註明檢查日期)，如連續兩次檢驗都正常，應即停止使用。

本院限心內、心外科、新陳代謝科使用。

常見陰道炎的三種感染型態及治療

曾淑鈺總藥師

〔前言〕

有三種常見的陰道炎，其感染型態為：

①細菌性；②陰道及外生殖器之念珠菌感染；③滴虫感染。約佔了90%以上的比率。混合感染較不常見。診斷錯誤將導致治療失敗，容易復發則令人十分苦惱及治療困難。以下將逐一討論上述的三種陰道炎的病理，診斷及治療。

（一）細菌性陰道炎：

在美國，這是三種感染中最常見的一種，由於常表現出無症狀的感染，故真正的流行率仍無法估算。臨床上，由性病傳染的約佔33~64%，而由婦產科報告的有10—26%。

●病理學：

當陰道內正常的微生物群有了改變，便容易罹患此疾。一個健康的婦女，陰道內的正常菌落有乳酸菌，它可產生乳酸來維持陰道內酸性的環境。通常PH在3.8~4.2，可抑制很多細菌的生長，包括厭氧菌。乳酸菌亦可產生H₂O₂，可抑制其他潛在的細菌滋生。且乳酸菌可在陰道上皮細胞形成一層膜，可防止細菌及黴菌的接觸。當患者的正常菌落被干擾後，乳酸菌被其他菌取代。特別是Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis及其他厭氧菌。這些菌種中以G. vaginalis最常見，且它的濃度約為正常者的100—1000倍。由於缺乏產生H₂O₂的乳酸菌或因數目大為減少，平常被乳酸菌抑制的細菌，便開始滋生。厭氧性細菌會產生揮發性芳香族胺類，這些化合物當陰道內PH上升（變鹼）時

，將產生一種刺鼻的魚腥味。其中有些菌種如Mobiluncus及Bacteroides，則產生具有細胞毒性的有機酸，它會造成陰道上皮細胞的剝落。

●病原學：

那些是造成罹患細菌性陰道炎的危險因子尚未被確立。抗生素的使用、月經期間、及性交頻繁均未顯示有相互關係。但已被肯定的是裝有子宮內避孕器的婦女較易有機會得病，性傳染是否為因素之一仍不清楚，通常與該婦女前一個月的性伴侶數目有關連，有研究顯示感染婦女的菌種與其性伴侶尿中的菌種相似。在男性此菌不會持久存在亦不會致病，但在女性則常需反覆的治療以降低復發率。

●臨床表徵：

有50%以上的婦女是無症狀的。而症狀中最主要的抱怨是惡臭的陰道分泌物，聞起來像魚腥味，由於厭氧性細菌產生的芳香族胺類在鹼性環境下變得具有揮發性，故散發出魚腥臭味。性交頻繁將加重這種味道，因鹼性的精液將更增加陰道中的PH值。

分泌物通常是稀薄的、灰白色的、均勻的、粘著在陰道壁上的，不論感染是否存在，由於缺乏多形核白血球的存在，故認為發炎反應亦不存在。甚至有人假定厭氧菌產生的Succinic acid抑制了白血球的移動及功能，因此解釋了發炎反應的不存在。細菌性陰道炎的病人很少有發炎、刺激、搔癢等抱怨。

●診斷及併發症：

臨床症狀並不足以做為細菌性陰道炎之

診斷。下列幾個診斷的指標是必需的：①稀薄而均勻的分泌物沾粘在陰道壁上。②顯微鏡檢查時有發現線索細胞 (Clue cell)。③陰道內的PH大於4.5。④陰道分泌物做Whiff或amine test，當加入10%KOH後會釋放出魚腥味。

● Clue cells(線索細胞)：

它的檢出是臨床上診斷細菌性陰道炎最重要且最簡單的工具。Clue cell是陰道上皮細胞剝落下來的，用Gram染色，會發現細胞四周點綴有大量的細菌。這種細胞與正常細胞比較，有很多粒狀的外觀。常見的菌種為Gardnerella vaginalis，但具有特異性螺旋狀移動的曲狀杆菌(Mobiluncus)，亦被檢出。鏡檢下的上皮細胞至少有20%為線索細胞時，就可確定診斷為細菌性陰道炎。實驗室內Clue cell的取得是由陰道分泌物混合一滴生理食鹽水後在玻片上鏡檢。

● PH值：

檢體的取得是由前穹窿或陰道的側邊壁，以避免子宮頸的分泌，因為那是鹼性的。測陰道內PH是具有最高的敏感度但最低的特異性，因為它受很多因素的影響，包括月經期間、陰道灌洗、最近性交、及子宮頸粘液的存在等。

● Whiff test：

是在陰道分泌中加入10%KOH，使產生魚腥味道，但此試驗是診斷細菌性陰道炎敏銳度最差的方法。而陰道分泌物的菌種培養對診斷是不具意義的。因為Gardnerella vaginalis對於大部分罹病者，均可檢測出來，但在50%以上未感染的病人亦可檢測到。

● 併發症：

未經治療的病人，其發展為骨盆腔發炎性疾病或其他婦科併發症的危險性將大為增加。子宮切除術後；感染的機率有報告在9-50%。對於懷孕的婦女，細菌性陰道炎將增加早產及羊水感染、絨毛羊膜炎、產後子宮內膜炎等危險性。

● 治療：

沒有症狀的婦女並不一定要例行治療，因為常會自動地痊癒。最近的發現顯示高危險群的個體必須篩選出來並治療之。特別是懷孕期間、婦科手術之前。目前，罹病的婦女其性伴侶是否需要治療，仍在爭議之中。例行的治療並不建議，因為治療後婦女的復發率，並未明顯下降。但經常復發的婦女則建議性伴侶仍應治療。

過去，治療常用的藥品如磺胺類藥膏、Ampicillin，Tetracycline及Erythromycin。但效果都不是很好。目前，最有效的藥物是Metronidazole及Clindamycin。

● Metronidazole：

未懷孕的婦女，此藥是屬於第一線用藥。它對厭氧菌、Gardnerella vaginalis, Bacteroides species及Mycoplasma hominis均有很好的效果。Metronidazole分子中的硝基(-nitro group)在厭氧菌存在下行還原作用形成對細菌具有毒性的代謝物，使細菌的DNA合成，及複製受到阻斷。且它對原存在的乳酸菌沒有作用，可使乳酸菌繼續成長並恢復原來陰道內正常的菌落。

此藥的副作用有噁心、嘔吐、厭食、金屬味道。但都是可逆性的，停藥後可消失。與酒精併用，會有disulfiram-like反應如噁心、嘔吐、潮紅、心悸。因此應告知病人勿飲食含酒精的飲料。此外，它會致使尿液變紅棕色，周邊神經反應如手麻、刺痛、四肢無力等。

劑量為口服800-1200mg/day，分為2~3次服用，使用5~7天。治癒率約80~90%。在美國常用為每次500mg，每天兩次，連用7天。或給予單一劑量2gm。二者的效果，有研究認為是相同的。但有些報告則認為單一大劑量使用效果較差，且有較高的復發率，然而單一使用有更好的病人遵醫囑性及較低的價錢。

最近，有做成凝膠，濃度為0.75%，每

次擠壓5gm放入陰道內，每天2次，用5天。效果與口服者相近。吸收到全身循環的量比口服者還要少，故副作用亦較少，對於懷孕前三個月仍不建議使用。三個月以後使用陰道內凝膠比口服者為佳。

● Clindamycin：

劑量為每次300mg，每天兩次，治療7天。它有很出色的抗厭氧菌的能力及對抗 *Gardnerella vaginalis* 及 *Mycoplasma hominis*。與 metronidazole 比較二者的治療率相近。此外，軟膏劑型亦有效，有研究比較，2% clindamycin cream，每天一次，使用7天與口服 metronidazole，每次500mg每天兩次有類似的治癒率。懷孕婦女則陰道內投與較為優異，因降低全身性的吸收。口服 clindamycin 的副作用有胃腸不適、腹瀉、偶而會有假膜性結腸炎。由於抑制乳酸菌的成長，Clindamycin 會造成念珠菌的過度成長。因此先前有念珠菌感染的婦女，應併用抗黴菌藥物。

□ 念珠菌感染：

在美國，念珠菌是陰道感染的第二大主因，確實的發生率仍未知，因為陰道念珠菌感染是不被確實報導的。據估計約有75%的婦女在她的一生中至少得過一次感染。而有50%的婦女再復發。有80-90%的病來自 *Candida albicans*，少數來自 *Candida tropicalis* 及 *Candida glabrata*。後二者對傳統的治療有更多的抗藥性，因此最近幾年感染率有引人注目的上升。

念珠菌其實也是陰道內正常的良性菌落，與原有的菌落和平共處。當陰道內正常的生態遭破壞，或宿主部分的防禦機轉有缺陷，這些正常的菌落將轉變為病理性的狀態。

懷孕期，特別是第三期，由於 estrogen 濃度上升，增加局部肝醣的利用率，供給了念珠菌營養的來源。故更易罹患此疾。此外，estrogen 亦增加陰道上皮細胞誘惑念珠菌的能力。早期的報告指出服用口服避孕藥（

含有高劑量的 estrogen) 的婦女，有增加念珠菌感染的機會。但低劑量的 estrogen 則尚未確認其危險性。

糖尿病患因降低細胞免疫力或服用全身性抗生素時，都會增加 *Candida* 感染的危險性。高血糖易加速這類黴菌的粘著及增生，並降低宿主吞噬細胞的防禦機能。抗生素因殺死正常陰道內的細菌，減低與 *Candida* 競爭營養的對手，導致酵母菌的過度成長。其他因素如飲食、緊身衣服、透氣不良的內衣及衛生褲是否會引起感染，則仍在爭議之中。

● 臨床表徵：

最常見的症狀是極度的搔癢及燒灼感，尤其在晚上更嚴重。分泌物呈現濃稠、牛奶狀的粘著在陰道壁上。味道並無惡臭，但排尿或性交時易有燒灼感。診斷並不容易，因症狀常與其他生殖泌尿道症狀相似。因此需要實驗室內的診斷數據輔助。大部分有症狀的病人，可由分泌物的顯微鏡檢查發現菌種。但是檢查之前應停止陰道灌洗2~3天，並停止用藥1週。將分泌物加入10%KOH混合，使上皮細胞、紅血球、白血球溶解。則黴菌的萌芽菌絲及絲狀體更易於檢出。通常陰道內的PH仍屬正常，約4~5。一旦鏡檢發現有酵母菌的存在而病人又有症狀，則例行的培養就不需要。若鏡檢沒有黴菌，則培養才是有必要的。抗原的檢測，如 latex agglutination test，亦為診斷念珠菌感染的有效方法。

● 治療：

有很多外用的治療藥物，最常用的是 polyene 及 azole 類。Nystatin 是 polyene 類中最廣為使用的。藥理機轉是阻止黴菌細胞膜的主成分 ergosterol 的合成。與黴菌細胞不同地，細菌的細胞壁主要含有 cholesterol，故 nystatin 只對黴菌有選擇性的毒性。通常由陰道內投與10萬單位的 nystatin，每天一次，14天後，治癒率可達約70-80%。與

azole 類相比較，azole 類有更高的治癒率約 80-90%。常用的azole製劑如下表：

藥名	劑型及用法
Clotrimazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 1% Cream：每天睡前 5gm×7天 ● 100 mg 陰道片，睡前一片×7天或睡前兩片×3天 ● 500 mg 陰道片：單一劑量使用
Miconazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 2% Cream：每天睡前 5gm×7天 ● 100 mg 陰道片，睡前一片×7天 ● 200 mg 陰道片，睡前一片×3天
Butoconazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 2% Cream：每天睡前 5gm×3天
Tioconazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 6.5% oint：單一次使用 5gm
Terconazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 80 mg 陰道片：每天睡前一片×3天 ● 0.8% Cream：每天睡前 5gm×3天 ● 0.4% Cream：每天睡前 5gm×7天

上述的這些外用藥物，懷孕的第一期仍不建議使用。本院並無上述藥物，只有 Econazole 陰道片，每片 150mg，每天一片，連續使用3天。此外，口服 Fluconazole 單一劑量給予 150mg，與陰道給藥有相同的療效。口服吸收很好，半衰期約22小時，但健保局不給付在陰道念珠菌感染。至於復發率，很多婦女在治療痊癒後的1~3個月會再復發。除了已知的危險因子外，造成復發的可能因素有：對 azole 類產生抗藥性的非念珠菌種；短期不適當的外用療法及病人的非遵醫囑性。甚至有發現原先存在於腸子內的病原體再次感染到陰道的可能性。若是經常復發的婦女，則需要長期的預防性維持劑量，包括每天口服 Ketoconazole 100mg。或每個月塞一次 Clotrimazole 500mg 的陰道片或每個月口服一次 Fluconazole 100mg 維持六個月。Fluconazole 比 Ketoconazole 對肝臟毒性較小，用於預防較為理想，可降低復發率約 50% 左右。但仍有一半以上的婦女在停用預防性抗黴菌藥品後再復發。

(三) 滴虫感染：

滴虫是陰道感染的第三位主因。它是一

種性傳染疾病。已知的危險因子包括有多位性伴侶，先前已有性病，及並存有 *Neisseria gonorrhoea* 之感染等。約有 50% 的病人沒有表現出症狀，病人最常見的主訴是刺激及分泌物。典型的症狀包括有很多微綠白色或灰色，常有起泡的及惡臭的陰道分泌物。常伴有搔癢及外陰部紅腫及緊鄰大腿的皮膚脫皮。並偶而有尿道刺激、頻尿、尿急、尿困難等。這些症狀在月經週期會更加惡化。有些婦女在性交時會有疼痛發生。最近有報告會引發早產。

● 診斷及治療：

診斷方法為利用陰道分泌物做顯微鏡檢，可發現很多多形核白血球及滴虫體。陰道上皮細胞表現正常並且不存在像細菌性陰道炎特有的 Clue cells。陰道內的 P H 在 5 以上。檢測滴虫最敏感的方法仍是由培養而得。當鏡檢時有很多白血球，但沒有滴虫時則考慮做培養，以做更進一步的確定。

目前唯一治療有效的藥是 Metronidazole，且必須口服，由陰道給藥的效果不好。通常給予單次劑量 2gm，比給予每次 250mg，每天三次，使用 7 天來得方便。且必需男女

雙方都同時治療，治療率達 100%。但懷孕的第一期仍不建議使用。有些病人給予陰道內 100mg 之 clotrimazole 陰道片，每天一片，6-7 天後得到症狀的解除。

本院尚有 Ornidazole Tab，每顆 500mg，亦可用來治療滴虫感染；口服每天兩次，用 5 天。

〔結論〕

陰道炎是婦女一生中最常見的疾病，有很多人不自願就醫，自己在藥局購買成藥或處方藥治療；看完本文後，希望婦女們在自我治療時當懂得如何選擇用藥。

〔參考資料〕：本文譯自

- ① 「Vaginitis-three types of infections」，US Pharmacist September 1995 PP37~53。
- ② Applied Therapeutics 5th Ed Chapter 70 PP70-2~70-5。

新書介紹

1. Drug Actions Basic Principles and Therapeutic Aspects 1995年版
2. 醫療衛生主要法規行政院衛生署編印84年10月
3. An Atlas of common diseases A Guide to their Visual manifestations.
4. Nursing Management of Symptoms Associated with Chemotherapy 1983.
5. Clinical Hypertension 1994 6th Ed.
6. European Drug Index 1994 3rd Ed.
7. A Handbook of Hyperlipidaemia 1994.
8. Principles and Practices of Infectious Disease 1995 4th Ed. Volume I & II.
9. Concepts in oncology Therapeutics A self-instructional course.
10. 台灣藥品總覽 - Taiwan Drug Reference.



藥劑部祝大家新年快樂，新春如意！