

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 九月

本期要目：

- ▶ 新藥介紹—Fexofenadine HCl 60 & 180mg
- ▶ 抗微生物製劑講座(三十二)
- ▶ 醫藥文獻摘要選粹

問答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄

A：患有膽道疾病者，為何不可以 Morphine 當止痛劑？

答：Morphine 常見的副作用有便秘、呼吸抑制、及過敏反應等。1982 年，有文獻發表，當靜脈投予 Morphine 數分鐘後，膽管的歐迪氏括約肌及下方的膽道有收縮的現象，導致乳糜管內的壓力上升。這種現象可維持 4-6 小時之久。Morphine 引起的膽道痙攣作用，可以 Naloxone 來解除。因此，患有膽道疾病如膽囊炎或胰臟炎，不適合以 Morphine 來止痛。

可改用 meperidine 或 NSAIDs 來取代。但 meperidine 不可用於腎功能不良的病人，因會造成活性代謝物 normeperidine 的蓄積，而引起 seizure。（曾淑鈺總藥師）

長期使用 Interferon 是否會造成中樞神經的副作用？

答：Interferon 常見的副作用有 Flu-like symptoms，如發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、關節痛等。常事先以 Acetaminophen 來預防。若在高劑量或長期使用下，更可能發生中樞神經的副作用，如頭痛(約有 44-66%)，頭暈(約有 11-40%)，精神混亂(約有 5-8%)，睡眠障礙(約有 5-11%)，焦慮(約有 5-6%)，另精神異常如憂鬱症約有 16%，及注意力不易集中，記憶喪失，自殺傾向，躁動甚至抽搐，均有文獻報告。停藥後 1 至數天，上述症狀大多可很快消失。（曾淑鈺總藥師）

Fexofenadine HCl 60 mg & 180 mg Tablet

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

Fexofenadine (terfenadine carboxylate) 為 terfenadine 的活性代謝物，屬於抗組織胺劑，可選擇性作用於周邊的 H1- receptor。此藥較不具 anticholinergic 或 alpha-1-adrenergic antagonist 作用，且前期的研究顯示：因不會通過腦血障壁，故較無鎮靜及其他中樞神經作用。

【與本院現有的第二代長效型抗組織胺藥之比較】

藥物	Fexofenadine	Cetirizine
商品名	Allegra	Zyrtec
結構	Piperidines	Piperazine
藥物動力學		
吸收	口服吸收快速， 食物不影響吸收量	口服吸收快速兒完全， 食物不影響吸收量但會延緩
Onset	1 hr (allergic rhinitis) 1-3 hr (allergic reaction)	20 min (antihistamine)
Tmax	2.6 hr	0.5-1 hr
Time to peak effect	2-3 hr (allergic rx.)	1 hr (antihistamine)
Duration	12-24 hr	24 hr
蛋白結合率	60-70%	93%
代謝及排除	只有5%的藥物會被代謝- 小腸壁(3.5%)、肝臟(0.5-1.5%) 11%經腎臟以原型排除， 80%以原型排除由糞便排除。	極少量經肝臟代謝， 劑量的60%以原型於24hr內經由腎臟排 出，只有10%不具活性的 代謝物經由膽汁由糞便排除。
半衰期	14-18hr	7.4-9 hr
FDA核准之適應症	季節性過敏性鼻炎、慢性蕁麻疹	過敏性及季節性鼻炎、慢性蕁麻疹
副作用		
眩暈	-	2%
嗜睡	1.3%	13.7%
疲倦	1.3%	5.9%
口、咽喉乾燥	-	5%
腸胃不適	1.3-1.6%	> 2%
懷孕分級	C	B
劑量	每日兩次，每次60mg 腎功能不全者：60mg qd 肝功能不全者劑量不變	每日一次，每次10mg 肝、腎功能不全者：5mg qd

【研究報告】

821 位季節性過敏性鼻炎患者，採隨機雙盲方式分別接受 fexofenadine 120mg qd、fexofenadine 180 mg qd、cetirizine 10 mg qd、placebo，治療 2 週。以症狀(打噴涕、流鼻水、鼻、喉搔癢、眼紅及鼻塞等)的減輕評分，結果發現三組藥物治療組均可明顯改善症狀，且彼此間無顯著差異；整體副作用評估，發生嗜睡及疲倦的比率：cetirizine (9%)、fexofenadine (4%)、placebo (4%)。結論：fexofenadine 與 cetirizine 效果相當，但前者耐受性較佳。

抗微生物劑講座(三十二)

感染科主任 劉永慶

Azoles 抗黴菌藥物

基本上分為兩大類，第一類為 imidazoles：包括可全身性及局部性使用之 ketoconazole、miconazole；只可局部使用之 econazole、clotrimazole、tioconazole、terconazole、sulconazole、oxiconazole、sertaconazole。第二類為 triazoles：fluconazole、itraconazole、voriconazole。

Ketoconazole

由於 triazole 之出現，現幾乎只用於治療表淺性之皮膚與黏膜黴菌感染。

體外敏感性範圍

中度敏感

Candida sp.(除 C.krusei, C. tropicalis 及 C. glabrata)

Coccidioides	Paracoccidioides
Blastomyces	Pseudallescheria
Histoplasma	Dermatophytes

輕度敏感

Cryptococcus	Trichosporon
C. glabrata	C.tropicalis

無敏感

Sporothrix	Mucor
Aspergillus	Fusarium
C. krusei	

製劑

Ketoconazole 有口服劑型與局部使用之

軟膏劑型。

劑量

成人：200-400 mg qd (PO)

兒童：3.3-6.6mg/kg/day (PO)

不良反應

- (1) 腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹痛。
- (2) 過敏反應，包括皮疹與皮癢。
- (3) Gynecomastia 及 oligospermia。
- (4) 可抑制 testosterone 合成及抑制以 ACTH 刺激 cortisol 之產生，且與劑量有關，通常每日劑量超過 800 mg 即發生。
- (5) 肝毒性，但很少發生猛暴性肝炎。

藥物交叉反應

- (1) Ketoconazole 可提高 cyclosporin、phenytoin、loratadine、terfenadine、astemizole 之血清濃度。
- (2) Ketoconazole 可加強 warfarin 之抗凝血作用。
- (3) Isoniazide 和 rifampin 可降低 ketoconazole 之血清濃度。
- (4) 制酸劑及 H₂-blockers 可降低 ketoconazole 之吸收。

說明

- (1) 基本上，ketoconazole 不可用於治療全身性黴菌感染症。
- (2) Ketoconazole 對任一部位之 aspergillosis 無效。

- (3) 由於拮抗作用，ketoconazole 不可與 amphotericin B 合併使用。
- (4) 臨床上幾乎已被 fluconazole 與 itraconazole 所取代。
- (5) 軟膏劑型可用於治療表淺性皮膚黴菌感染。
- 後記：本院常備藥有 ketoconazole 口服與軟膏劑型。

Miconazole

主要用於治療嚴重之 Pseudallescheria 感染之病患，及於某些醫院用於白血球減少之發燒病患的預防黴菌感染。

體外敏感性範圍

中度敏感

Candida sp.(除 C.krusei, C. tropicalis)	
Coccidioides	Paracoccidioides
Pseudallescheria	Dermatophytes
Cryptococcus	Trichosporon
Blastomyces	Histoplasma

輕度敏感

Torulopsis. glabrata	C.tropicalis
----------------------	--------------

無敏感

Sporothrix	Mucor
Aspergillus	Fusarium
C. krusei	

製劑

Miconazole 有注射劑型與局部使用之軟膏劑型。

劑量

成人：600-1200 mg q8h (IV)
兒童：7-15mg/kg q8h (IV)

不良反應

- (1) 腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹痛。
- (2) 過敏反應，包括皮疹與皮癢。

- (3) 靜脈炎、血小板減少、血脂過高。
- (4) 靜注過快時，可能發生心律不整。

藥物交叉反應

- (1) Miconazole 可提高 cyclosporin、phenytoin、loratadine、terfenadine、astemizole 之血清濃度。
- (2) Miconazole 可加強 warfarin 之抗凝血作用。
- (3) 可加強降血糖藥物之低血糖作用。

說明

- (1) Miconazole 治療全身性黴菌感染之病患已被其他 triazoles 所取代。
- (2) 靜脈注射時，必需將 miconazole 以生理食鹽水或 5% 葡萄糖 200 ml 稀釋，緩慢滴注 2 小時。
- (3) 靜脈注射開始時，先以 200 mg 之劑量作試驗，以測其過敏反應。
- (4) 黴菌腦膜炎時，有時需以 intrathecal 或 intraventricular 給予 20mg q12-48h。

後記：本院常備藥無 miconazole 注射劑型及軟膏劑型。

Imidazole, topical

主要用於皮膚及陰道黴菌感染，包括 econazole、clotrimazole、tioconazole、terconazole、sulconazole、oxiconazole、sertaconazole。

體外敏感性範圍

中度敏感

Candida spp.	M. furfur
Dermatophytes	

輕度敏感

Corynebacterium. spp	Molds
----------------------	-------

製劑

有局部使用之軟膏劑型及陰道內劑型。

劑量

成人及兒童：每 12 小時局部各塗一次。

不良反應

- (1) 偶見塗抹處有紅腫及蕁麻疹。
- (2) 塗抹在眼睛附近時要小心。

後記：本院常備藥有 econazole 軟膏劑型及陰道內劑型。

Fluconazole

主要用於治療全身性及局部性 Candida 黴菌感染、Cryptococcal 腦膜炎及骨髓移植病患的預防黴菌感染。

體外敏感性範圍

中度敏感

Candida sp.(除 C.krusei, C.glabrata)	
Coccidioides	Paracoccidioides
Cryptococcus	Trichosporon
Blastomyces	Histoplasma

輕度敏感

C. glabata

無敏感

Sporothrix	Mucor
Aspergillus	Fusarium
C. krusei	

製劑

Fluconazole 有注射劑型與口服劑型。

劑量

- ；成人：200-400 mg qd (PO & IV)
兒童：3-12mg/kg/day (PO & IV)

不良反應

- (1) 腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹痛。
- (2) 過敏反應，包括皮疹與皮癢。
- (3) 肝毒性，較少發生。

藥物交叉反應

- (1) Fluconazole 可提高 cyclosporin、phenytoin、sulfonyleurea 之血清濃度。
- (2) Fluconazole 可加強 warfarin 之抗凝血作用。
- (2) Rifampin 及 hydrochlorothiazide 可降低 fluconazole 之血清濃度。

說明

- (1) Fluconazole 是最重要之 triazole 抗黴菌藥物，由於其副作用少，現已成為全身性黴菌感染症之首選藥物。
 - (2) 治療 cryptococcal 腦膜炎劑量為 10mg/kg/day，但有時需同時與 amphotericin B 合併治療。
 - (3) 需定時檢測肝功能。
- 後記：本院常備藥有 fluconazole 口服與注射劑型。

Itraconazole

其適應症與 fluconazole 類似，但更重要的是此藥是 amphotericin B 治療侵襲性 aspergillasis 之另一選擇藥物。

體外敏感性範圍

極敏感

Candida sp.(除 C.krusei, C. glabrata)	
Cryptococcus	Aspergillus
Coccidioides	Paracoccidioides
Sporothrix	Blastomyces
Histoplasma	Dermatophytes

輕度敏感

C. glabata

無敏感

Mucor

Fusarium

C. krusei

製劑

Fluconazole 只有口服劑型。

劑量

成人：200 mg q12-24h (PO)

兒童：無資料

不良反應

- (1) 腸胃道不適，包括噁心、腹痛、腹瀉。
- (2) 過敏反應，包括皮疹與蕁麻疹。
- (3) 肝毒性，可逆性。
- (4) 頭痛及水腫，但少見。

藥物交叉反應

- (1) Itraconazole 可提高 cyclosporin、phenytoin、digoxin、loratadine、terfenadine、astemizole 之血清濃度。
- (2) Itraconazole 可加強 warfarin 之抗凝血作用。
- (3) Rifampin、isoniazid、phenobarbital 及 carbamazepine 可降低 itraconazole 之血清濃度。
- (4) 制酸劑及 H₂-blockers 或 AIDS 病人可降低 itraconazole 之吸收。

說明

- (1) Itraconazole 之抗菌範圍比 fluconazole 更廣，特別是 Aspergillus。
- (2) 雖對 Cryptococcus 有效，但穿透至 CSF 濃度低，所以對 cryptococcal 腦膜炎，仍以 fluconazole 為首選藥物。

(3) Itraconazole 常用於治療嚴重的手指甲或腳趾甲之黴菌感染。

後記：本院常備藥有 itraconazole 口服劑型。

Voriconazole

Voriconazole 是 fluconazole 經由化學結構改變而合成，是最新一代之 triazole，已通過 FDA 之登記。

體外敏感性範圍

極敏感

Candida spp.

Cryptococcus

Trichosporon

中度敏感

Aspergillus

Fusarium

Hyalohyphomycetes

Dermatiaceous

Molds

製劑

Voriconazole 有注射劑型與口服劑型。

劑量

成人：3-4 mg/kg q12h (IV)

200mg q12h (PO)

兒童：無資料

不良反應

- (1) 肝毒性，但很少發生猛暴性肝炎。
- (2) 皮疹可高達 20%，偶見光過敏反應。
- (3) 暫時性視力障礙，包括模糊及辨色視力改變，或怕光，可高達 30%，1 小時後會自然恢復，重覆治療後，可減輕此障礙。

說明

- (1) 臨床資料仍不足，故使用時要慎重。
 - (2) 台灣地區仍未進行臨床試驗。
- 後記：本院常備藥無此藥。

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：冷藏 Warfarin 對 INR 可能造成之影響

英文標題：Possible Effect of Refrigeration of Warfarin on the International Normalized Ratio

原文出處：Pharmacotherapy 2002; 22(1):102~104

摘要內容：長期使用 Warfarin 的病人，通常以追蹤 INR 來評估其療效，卻常因為某些因素而使得 INR 過低或過高；例如併用了會產生交互作用的藥物或食物，或者是依順性不佳等因素，但臨床上仍有許多時候是完全找不到原因的。在本文中報告了一個案例：病人為避免藥物沾黏而將 Warfarin 置於冰箱貯存，在此段期間內，其 INR 值有 80% 落於治療範圍外（置於室溫下時為 37.5%）；且每個月看診次數為 2.4 次（置於室溫下時為 1.8 次）。雖然文獻及仿單中從未提過低溫對 Warfarin 效價之影響，但此病人將藥物貯存於室溫後，INR 之變動明顯減少；在排除了所有其他可能影響的因素後，貯存溫度似乎是一個可能的原因。

結論：雖然低溫對 Warfarin 效價之影響可能仍需更多實驗來證實，但一旦使用此藥，一定必須教導病人將藥物貯存於室溫下；或者 INR 變動很大卻找不到原因時，貯存方式可能也是一個必須考慮的因素。
(林佩津藥師)

中文標題：使用 Histamine₂-Receptor Antagonists 及 Proton-Pump Inhibitor 造成的維生素 B₁₂ 的缺乏

英文標題：Vitamin B₁₂ Deficiency Associated with Histamine₂-Receptor Antagonists and a Proton-Pump Inhibitor

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36(5):812~816

摘要內容：一位 78 歲非素食的白人女性，患有胃食道逆流多年，1990 年 2 月開始以 cimetidine 300mg 每天 4 次，4 年半來並服用其他的抗分泌藥物。1992 年 8 月血中維生素 B₁₂ 濃度仍在正常範圍之內(413 pg/ml)，到 1994 年 6 月，血中維生素 B₁₂ 濃度降到 256 pg/ml，檢驗與維生素 B₁₂ 相關的酵素活性之生化指標，如 methylmalonic acid 升高至 757 nmol/L，homocysteine 升高至 27.3 nmol/L，而 folate 值正常(4.9 ng/ml)，Serum creatinine：1.4 mg/dL。於是口服 Vitamin B₁₂ 1000mcg/day，4 個月後，methylmalonic acid 及 homocysteine 明顯下降，證實此病患為維生素 B₁₂ 缺乏，該病患經由胃腸吸收非旦白結合的維生素 B₁₂ 的能力正常，MMA 及 HCYS 的升高亦並非由於腎功能變差而累積。因

此，結論是 Histamine₂ Antagonists 及 Proton-Pump Inhibitor 降低胃腸對食物中且白結合的維生素 B₁₂ 的吸收能力。
(曾淑鈺總藥師)

中文標題：Celecoxib 引起的多形性紅斑，與 Glibenclamide 有交叉反應。

英文標題：Celecoxib-Induced Erythema Multiforme with Glibenclamide Cross-Reactivity

原文出處：Pharmacotherapy 2002; 22(5):637-640

摘要內容：多形性紅斑是一種急性皮膚發炎反應，常常是藥物引起，尤其是 sulfonamides 及其衍生物。Celecoxib 是一 COX-2 inhibitors，化學結構是一 sulfonamides 的衍生物，常用來治療因無法耐受傳統 NSAIDs 的關節炎病患。

其他 sulfonamides 的衍生物有 hydrochlorothiazide，furosemide，sumatriptan 及 glibenclamide。下文是一病例報告，57 歲白人女性，自稱先前曾對 sulfa drug 有過皮膚過敏反應及喉嚨腫，患有高血壓、糖尿病、骨關節炎，給予 celecoxib 200mg/day、atenolol 100mg/day、hydrochlorothiazide 25mg/day、glibenclamide 5mg/day 等，之後發生皮膚過敏反應，懷疑是 celecoxib 引起而自行停藥。入院治療皮膚發炎反應時，停掉所有其他用藥。出院後，開始服用 glibenclamide 一個劑量後，隔天又開始發生四肢有多形性紅斑及喉嚨腫，之後，再給予 hydrochlorothiazide，亦曾有類似過敏反應。於是改用 insulin 及 metformin 來治療糖尿病，並停用 hydrochlorothiazide。討論：rofecoxib 因不含 sulfonamide group，可能是取代 Celecoxib 更安全的 NSAIDs。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：無危險因子的患者慢性使用 acetaminophen 所導致的肝毒性

英文標題：Hepatotoxicity Associated with Chronic Acetaminophen Administration in Patients Without Risk Factors

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36: 331-3

摘要內容：

Acetaminophen 一般被認為是一個相當安全的藥物，但每年總有幾個因故意自殺或誤用引起肝毒性的病例發生。大部分文獻所註明的 acetaminophen 最高劑量為 4g/天，如果超過此劑量會導致短暫的肝毒性及可能引起腎小管壞死及心肌損傷。

Acetaminophen 導致肝毒性的危險因子有：嬰兒因發燒而過度使用此藥、酒癮者、併用會誘導 cytochrome p450 的藥物及先前有肝功能障礙者；當這些患者慢性服用 acetaminophen 時，會增加產生肝毒性的機會，但本篇收集 Medline (1966 年至 2001 年 7 月)、International Pharmaceutical Abstracts (1970 年至 2001 年 3 月) 的相關文獻作評估，發現有 4 位無危險因子者慢性(≥ 4 天)服用 acetaminophen (≤ 4g/天)時，仍然引起肝毒性。因此本篇評論：所有的患者使用 acetaminophen，均應確實知道如何正確使用此藥及了解其可能的毒性，尤其是長期使用時。

(曾碧萊總藥師)