

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87年三月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (XI)
- ▲新藥介紹—Nimodipine與Acarbose
- ▲醫藥文獻摘要選粹

答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A：白蛋白輸液用於治療腎病症候的意義為何？

答：腎病症候群的臨床症狀有嚴重蛋白尿、低白蛋白血症、高血脂症與水腫。水腫導因於尿中大量蛋白質流失，造成低白蛋白血症與腫脹壓的下降，進而使水份移向間隙組織，血管內血容積下降，而引發 renin-angiotensin 的活化，造成腎臟對鈉鹽及水份的滯留增加，形成水腫。但大多數血容積是正常或增加的，血容積下降的病人只佔三分之一，且以血清白蛋白小於 2g/dl 的孩童居多。白蛋白的給予主要是基於低血容積的考量。若不是低血容積狀態，給予白蛋白反而有血容積過高的危險性，如高血壓、肺水腫、

鬱血性心衰竭。

但白蛋白利尿的效果並不好，因它並不能改善腎內因素，故合併利尿劑的使用十分重要。如 furosemide 或合併兩種以上機轉不同的利尿劑。Albumin 滴注時，不可太快，約 15-30 分鐘，滴完後可立刻給予 furosemide slow IV，滴太快會引起耳毒性，不超過每分鐘 4mg。（曾淑鈺總藥師）



抗微生物劑講座 (XI)

感染科主任 劉永慶醫師

Macrolides

此類抗生素是一群類似之化學結構、抗菌範圍、作用機轉與抗藥機轉，但其藥物動力學性質不同。其結構為一由12至16原子形成一lactone ring，再連一醣分子，典型之天然抗生素是14-membered ring之erythromycin，由一土壤之黴菌 *Streptomyces erythreus* 所分離出。目前市面上之14-membered ring 包括天然之抗生素 erythromycin, oleandomycin 與半合成之 roxithromycin, dirithromycin, flurithromycin, clarithromycin, troleandomycin。15-membered ring 只有一新抗生素 azithromycin。16-membered ring 包括天然之抗生素 josamycin, spiramycin, midecamycin 與半合成之 leucomycin。此些新半合成之衍生物之產生，其目的是改變其化學性質，對酸安定，但不失去其抗菌活性。同樣地目的，許多 erythromycin 之 ester 亦被發展出。

Macrolides 為一廣效之抗生素，且為抑菌作用 (bacteriostatic effect)，對大部份之革蘭氏陽性細菌、厭氧菌及部份革蘭氏陰性細菌包括 *Neisseria spp*, *Bordetella spp* 與 *Hemophilus spp* 有效，但對 *Enterobacteriaceae* 無效，另外對 *treponema*, *mycoplasma*, *ureaplasma*, *legionella* 及部份 *rickettsia*, *chlamydia* 亦有效。

體外敏感性範圍

極敏感

Streptococci	Legionella
Pneumococci	Chlamydia
Gonococci	B. pertussis
Meningococci	Actinomyces
M. catarrhalis	Borrelia
C. diphtheriae	Campylobacter
M. pneumoniae	H. ducreyi
Ureaplasma	Treponemes

中度敏感

Staphylococci (methicillin sensitive)	H. influenzae
Listeria	Anaerobic cocci
	Clostridium

輕度敏感

B. fragilis	Fusobacteria
Enterococci	

無敏感

Enterobacteriaceae	Brucella
Pseudomonas	M. hominis
Staphylococci (methicillin resistant)	Nocardia

Erythromycin

其主要的適應症為退伍軍協症、非典型肺炎、百日咳與 *Campylobacter* 腸炎、軟性下疳 (chancroid)；另外於肺炎球菌與鏈球菌肺炎、鏈球菌咽喉炎、白喉、丹毒、淋病與梅毒，可當作 penicillin 過敏之替代治療。

劑型：

口服劑型之 ester 包括 base, estolate, ethylsuccinate, propionyl lauryl sulfate,

stearate：注射劑型之 ester 包括 lactobionate, gluceptate。

劑量：

成人：0.5-1g q6h(IV)

250-500mg q6h(PO)

兒童：20-50mg/Kg/day in 4
divided doses(IV)

20-50mg/Kg/day in 2-4
divided doses

說明：

- (1) Erythromycin base 吸收太差，所以常用來當作大腸開刀前之口服預防性抗生素。
- (2) Erythromycin ethylsuccinate 之吸收良好，通常其服用劑量比其他 ester 低 20%。
- (3) 不要用於治療嚴重之葡萄球菌感染症，因很容易發生抗藥性而無效。
- (4) 肌肉注射很痛，最好不要使用。
- (5) 靜脈注射常造成靜脈炎，最好是連續灌注給予。
- (6) 穿透至 CSF 之濃度不足以治療腦膜炎。

Clarithromycin

其適應症與 erythromycin 相同，但對慢性氣管炎之急性發作有效。另外可與其他藥物合併治療散發性 *M. avium complex* 感染症，及可與制酸劑合併治療 *Helicobacter pylori* 引起之十二指腸潰瘍(第二線用藥)。

劑量：

成人：250-500mg q12h(PO)

兒童：15mg/Kg/day in 2
divided doses(PO)

說明：

- (1) 於體外對 *M. leprae* 及非典型分枝桿菌，*M. avium complex*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. fortuitum* 極敏感，因此與其他藥物合併使用成功地治療非典型分枝桿

菌感染症、癩瘋病。

- (2) 其 14-hydroxy 代謝物於體外對 *H. influenzae* 其抗菌活性比 clarithromycin 本身及 erythromycin 皆強。
- (3) 對 erythromycin 有抗藥性之細菌，對 clarithromycin 亦有抗藥性。

Azithromycin

其適應症基本上與 clarithromycin 相同，但其特點是治療過程比 clarithromycin 與 erythromycin 皆短，甚至於短至 1-3 天。

劑量：

成人：500mg qd for 3 days(PO)

1g single dose for chlamydial
urethritis(PO)

兒童：10mg/Kg/day for 3 days(PO)

說明：

- (1) 於體外，對 Staphylococci, Streptococci，其抗菌活性比 erythromycin 差，但對 *H. influenzae*，比 erythromycin 強。
- (2) 其藥物動力學很特別，其血清濃度很低，但於組織之濃度很高且持久，比血清高 100 倍以上。
- (3) 其於組織內之平均半衰期為 2-4 天，因此服用次數每天一次即可。
- (4) 於 AIDS 病患，可用來治療 *M. avium* 感染症，cerebral toxoplasmosis 及 cryptosporidiosis。

Troleandomycin

成人：0.5-1g q12h(PO)

兒童：30-40mg/Kg/day in 2
divided doses(PO)

Roxithromycin

成人：150mg q12h(PO)

兒童：5-8mg/Kg/day in 2

divided doses(PO)

Dirithromycin

成人：250-500mg qd(PO)

Flurithromycin

成人：250-500mg qd(PO)

Josamycin

成人：800-1200mg/day in 3-4
divided doses(PO)

兒童：30mg/Kg/day in 3-4
divided doses(PO)

Spiramycin

成人：1g q8-12h(PO)

兒童：50mg/Kg/day in 2-3
divided doses(PO)

Midecamycin

成人：800-1200mg in 3-4
divided doses(PO)

兒童：30mg/Kg/day in 3-4
divided doses(PO)

Leucomycin

成人：250-500mg q6h(PO)
200mg q12h(IV)

兒童：25-50mg/Kg/day in 3-4
divided doses(PO)

不良反應

- (1)常見之不良反應是腸胃道不適，包括腹絞痛、噁心、嘔吐、腹瀉，其中以erythromycin最厲害，而clarithromycin與azithromycin較輕微。
- (2)靜脈注射時會引起痛疼及靜脈炎。
- (3)暫時性之聽覺喪失，但少見。

(4)暫時性之transaminases升高。

(5)膽汁滯留性肝炎(cholestatic hepatitis)，特別是ester為estolate之erythromycin；因此肝功能衰竭病患及懷孕時禁止使用erythromycin estolate。

(6)過敏性反應，包括皮疹、發燒、嗜酸性白血球升高，但不常見。

藥物交叉反應

(1)Macrolides可抑制肝臟cytochrome P-450活性，因此可增加carbamazepine, cyclosporine及theophylline之毒性，可增加phenytoin, hexobarbital, disopyramide, lovastatin, bromocriptine, alfentanil, warfarin, methylprednisolone, digoxin, midazolam及triazolam之血清濃度，但azithromycin與dirithromycin除外。

(2)與terfenadine或astemizole合併使用時，可引起心臟毒性。

(3)合併rifampin與rifabutin時，可使macrolides之血清濃度下降。

(4)Clarithromycin可降低zidovudine之濃度。

(5)Azithromycin合併制酸劑時，可使azithromycin血清濃度下降30%。

(6)靜脈注射劑型erythromycin，由於物理性質或化學性質，與vitamin B或C, cephalothin, chloramphenicol, tetracycline及葡萄糖溶液不相容。

後記：本院常備藥為口服劑型 Erythromycin estolate Cap. 250 mg, Erythromycin estolate syrup, 及靜脈劑型 Erythromycin lactobionate 500mg/vial。口服劑型 Azithromycin Cap. 250mg Azithromycin Syrup 及口服劑型 Clarithromycin Cap. 250mg。

新藥介紹一

Nimodipine 30mg/Tab ; 0.02%,10mg/50ml/bot ; 0.2mg/ml

曾淑鈺總藥師

【化學結構及藥理作用】

化學結構與 Nifedipine 類似，levorotatory 才有效，屬於 dihydropyridine 的 Calcium-channel blocker；對腦部動脈血管的擴張作用比其他小血管還要強，主因於它有一很高的脂溶性。1988 年，美國 FDA 核准使用。

【適應症】

核准用法有預防及治療蜘蛛膜下出血後，腦血管痙攣所引起的缺血性神經缺損，但有其他未標示用法，將在下面討論中提及。

【劑量及使用方法】

靜脈滴注：當蜘蛛膜下出血(SAH)後，應儘早開始，體重小於70kg或血壓不穩定的病人，開始的劑量為每小時 0.5mg(2.5ml)，約 7-10mcg/kg/小時；輸注2小時後，若血壓沒有嚴重降低，可增到每小時 2mg(10ml)。

輸液不可直接加入大瓶輸液瓶或 piggyback 中，應利用所附帶的 PE 輸液管，因有效成分會被 PVC 所吸附。以 Y-型管自旁邊注入正滴注的其他輸液中，如 D5W, N/S, Ringer's solution。

※輸注時不可由周邊血管注入（易引起靜脈炎），要用中央導管注入體內。使用時，輸液要防止日光直射，若是日光燈下，可穩定10小時。

口服：發生SAH的96小時內，以60mg q 4h for 21天。肝功能衰竭者，需減半劑量為30mg q4h for 21天。若病人無法吞服，膠囊劑型可以18號針頭將膠囊戳破，抽出內容物，再由鼻胃管注入，並以 30ml Normal

Saline 沖洗灌入。但本院目前所用的 Bayer 生產的是黃色錠劑，需研磨成粉末，再由鼻胃管注入。

【藥物動力學】

口服吸收完全，但大部分經由肝臟首度效應而被代謝掉。故絕對生體可用率很低，只有約13%。口服後，到達血中最高濃度時間為≤1小時，protein binding > 95%，代謝物未知，有32%由糞便排除，50%在四天內以代謝物由 urine 排除，unchanged form in urine 有1~10%（兩種報告不同），排除半衰期：1~2小時。

【副作用】

1~10%：血壓下降。

<1%：水腫、EKG不正常、心悸、bradycardia。

CNS：頭痛、臉潮紅。

GI：腹瀉、噁心、肝炎。

其他：肌肉痙攣、暖熱感。

輸液中含有20%ethanol與17%的PEG 400。

【未標示用法】

※老人痴呆症：30~60mg QID：可改善認知能力及記憶、注意力缺失等。

※偏頭痛：30mg QID：用於預防偏頭痛。

【藥物交互作用】

並用 Cimetidine, omeprazole，可增加 nimodipine 的生體可用率與 propranolol，亦會輕微增加對 A-V 傳導的抑制作用，與 Valproic acid 並用會增加 nimodipine 血中濃度。

【商品名】 Nimotop

【藥理作用】

Acarbose 是源自微生物的一個多醣類，可競爭性的抑制腸內 α -glucosidase (glucoamylase, sucrase, maltase, isomaltase)，進而干擾食物中的雙醣(蔗糖)與複合醣類(澱粉)的水解，延緩葡萄糖及其他單醣的吸收，故可明顯的降低飯後血糖值，同時降低糖化血紅素(HbA1c)值(平均可下降0.5-1%)。

由於其對 lactase 不具抑制作用，所以不會影響乳糖的吸收，Acarbose 同時能降低飯後血清中 insulin, triglyceride 值，並改善 LDL/HDL 比值，其對脂質的影響機轉不明，可能與干擾食物中脂質吸收有關。

【藥物動力學】

Acarbose 本身自腸道吸收的量極少，約0.7-2%，不經全身代謝，而是經腸內細菌或酵素的分解，約有2%經腎排出，51%由糞便排出，半衰期為2小時。

【適應症及劑量】

Acarbose 可單獨使用或併用 sulfonylureas 類藥品/胰島素於第二型(非胰島素依賴型)糖尿病患者。起始劑量為 25 mg tid，理想服藥時間為開始吃飯時立即服用，劑量依飯後血糖值與耐受情形可增至 50mg tid，如病患體重超過 60kg，劑量可增至 100mg tid。

【禁忌與副作用】

本藥禁用於酮酸中毒、肝硬化、發炎性腸道疾病，結腸潰瘍，腸道部份阻塞等患者。

本藥主要的副作用為引起腸胃不適(腹痛、脹氣、腹瀉)，此乃因腸內菌將未吸收的醣類發酵所致，但這些症狀會隨時間減輕。可將起始劑量降低或避免攝取大

量澱粉或含蔗糖的食物，以減輕治療初期的不良反應。

此藥對懷孕婦女屬 B 級藥物，但確實的安全性及有效性為未建立，因此非必要不建議用於懷孕及授乳婦女。

【注意事項】

Acarbose 與胰島素或 Sulfonylureas 併用時，會使發生低血糖的危險性提高。

Acarbose 不會增加胰島素的利用或效果，因此對由靜脈投予葡萄糖溶液引起之高血糖無影響。

【包裝】

本院劑型 50mg/tablet，商品名為 Glucobay，依健保局規定個案專案報准後，再專案申請。

【健保局規定】

1. 本品限下列患者使用：
 - ① 使用口服藥物者，經併用磺醯尿素類(Sulfonylurea)及雙胍類(Biguanide)均達各該種藥物之最高劑量，其空腹血糖值大於等於 200mg/dl 者，得以使用。
 - ② 使用胰島素者，宜限每日使用中長效胰島素量大於 100u 者仍不能使空腹血糖值小於 200mg/dl 者。
 - ③ 初次使用 Glucobay 者，需記載其血糖、HbA/c 值及使用日期、併用之藥物，以供審核。
 - ④ 每次處方 Glucobay 需註明日期，記載初次及最近血糖及 HbA/c 值。
 - ⑤ 經三個月使用 Glucobay，仍未能使 HbA/c 值降低百分之一以上者，不得繼續使用。
 - ⑥ 每日處方 Glucobay 最高使用量為 300 mg。
2. 本品須個案專案報准後使用，每次申請以三個月為限。

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：Baclofen在嚴重腎功能不全病患的毒性

英文標題：Baclofen toxicity in patients with severely impaired renal function.

原文出處：The annals of pharmacotherapy 1997;31(11)1315

摘要內容：

Baclofen是 γ -aminobutyric acid(GABA)的促效劑(agonist)，用於治療肌肉痙攣及控制各種神經狀態的疼痛。使用過量可引起神志改變，發作(seizure)，呼吸抑制、低血壓、肌張力不足及心律不整。Baclofen主由腎臟排除(70-80%於72小時內可排於尿中)，因此在腎功能不全者易造成蓄積。本文研究發現大部份嚴重腎功能不全病患，即使在使用極低劑量 Baclofen(5 mg/天)後，會迅速產生毒性，而以腹痛(可能導因於GABA引起之擬副交感神經作用)，神志改變最常見。

Baclofen 具中度親脂性，有30%與蛋白結合，分子量為213Da分佈體積為0.83L/kg或2.4L/kg(中毒者)，因此血液透析可協助排除Baclofen。本文研究發現：接受血液透析患者可有效改善臨床症狀，且恢復時間比只給予支持性治療患者短。

結論：對於嚴重腎功能不全患者，不論給予多少劑量的Baclofen均不適合，應選用替代藥品，而對於使用Baclofen中毒的腎不全患者，血液透析可有效的減輕臨床症狀及縮短恢復的時間。(曾碧萊總藥師)

中文標題：口服有效的第三代頭孢子菌素—Ceftibuten

英文標題：Ceftibuten：An Overview

原文出處：Pharmacotherapy 1997;17(4):707~720

摘要內容：

Ceftibuten是一口服有效的第三代頭孢子菌素，針對大部分的G(-)及某些選擇性G(+)的細菌，有良好的殺菌力。對 β -lactamase的穩定性與Cefixime類似。由Enterobacteriaceae產生的廣效性 β -lactamase(可水解Ceftazidime, Cefotaxime及其他頭孢子素)，Ceftibuten亦可不受它水解。但對厭氧菌無效，在1995年底，由美國FDA核准用於細菌性支氣管炎，喉嚨炎及急性中耳炎。對一般呼吸道感染之菌種亦具有post antibiotic effect。

藥物動力學為：口服吸收良好，約75-90%，食物會影響吸收，建議飯前2小時或飯後1小時服用，排除半衰期約2.5小時(與Cefixime, Cefpodoxime類似)，大部分由腎臟排除，一般劑量為400mg q24h。當Clcr：30-49ml/min時需調低劑量為200mg q24h；Clcr < 29時調為100mg q24h，常見副作用有腹瀉(1-10%)。(曾淑鈺總藥師)

中文標題：出血性膀胱炎的預防及治療

英文標題：Prevention and Treatment of Hemorrhagic Cystitis

原文出處：Pharma cotherapy Volume 17 No4 July/Aug 1997,PP696~706

摘要內容：

出血性膀胱炎的病因與某些疾病或藥物的使用或病毒感染或某些毒素有關。藥物引起的有anabolic steroids, busulfan, cyclophosphamide, ifosphamide, Immune agents, thiotepa, methenamine等。疾病引起的有腫瘤、澱粉樣變性疾、風濕性關節炎。其中cyclophosphamide引起出血者，若未使用Mesna預防，可高達40~60%，若給予Mesna預防，發生率將降到5%。

治療有Intravesical therapy, systemic agent, Nonpharmacologic intervention。膀胱灌注法所使用的藥水有1% alum solution(可增加到2%~4%)，1~10% Formalin, Prostaglandin E1,E2, F2 0.5~1% AgNO3 solution, 100% phenol 30ml + 30ml glycerine；全身性治療有IV Estrogen 1 mg/kg for 2天。再接著口服Estrogen 5mg/day for數個月。或IV Continue Vasopressin 0.4 u/min，或IV Aminocaproic acid 5g q6h for 2 weeks,再改用口服300mg/kg/day。亦可用amino caproic acid灌注膀胱。(曾淑鈺總藥師)