

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 三月

本期要目：

- ▶▶ 新藥介紹—Salmeterol/fluticasone accuhaler
- ▶▶ 抗微生物劑講座 (三十)
- ▶▶ 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

問：抗癲癇藥物為何會引起體重增加？

答：體重增加可說是抗癲癇藥物常見而不欲有的副作用，valproic acid 及 carbamazepine 早已被報導會引起此副作用，最近新一代的抗癲癇藥物(如: vigabatrin、gabapentin)亦有此報導。體重的增加不僅影響外觀的美容，也會干擾身體的健康，如：增加罹患糖尿病或心臟疾病的可能性。另一個抗癲癇藥物 topiramate 除曾被報導過少數病例會增加體重外，相反的，有高達 90%的病患使用後反而使體重減輕，可能與劑量相關連，而推論的機轉是利尿作用。

抗癲癇藥物真正引起體重增加的機轉仍待釐清，但推論如：Valproic acid 會引起血糖降低，進而作用於下視丘刺激進食；或藉由增進 γ -aminobutyric acid (GABA)的神經傳導會增加對碳水化合物的食慾及降低身體基礎能量消耗。Carbamazepine 可能有類似 ADH 的作用，會引起水分滯留併低鈉血症；另亦有病例顯示 carbamazepine 導致食慾及體重增加但無水腫現象，推論因此藥結構類似三環抗憂鬱劑，可能影響 norepinephrine 及/或 serotonin 主導的神經傳遞，造成脂肪的堆積。至於 vigabatrin 及 gabapentin 則可能也是增進 GABA 對下視丘邊緣的抑制作用導致體重增加。

病患在初使用這類藥物時，應事先告知有可能會引起體重增加，建議患者可作飲食及運動的控制，並儘量不要同時併用這些藥物。

(曾碧萊總藥師)

問：本院現有的口服抗高血糖藥物中，如 metformin、第二代 sulfonylurea、rosiglitazone 等用於肝、腎功能不良時，應如何選擇用藥？

答：由下表藥物動力學：

藥物	Rosiglitazone 4mg,8mg	Repaglinide 1mg	Glimepiride 2mg	Glibenclamide (glyburide)5mg	Glipizide 5mg	Gliclazide 80mg	Metformin 500mg
商品名	<i>Avandia</i>	<i>Novonorm</i>	<i>Amaryl</i>	<i>Diabitin</i>	<i>Minidiab</i>	<i>Diamicon</i>	<i>Glucophage</i>
代謝	本身活性，完全由肝臟代謝為無活性	本身活性，完全由肝臟代謝為無活性	本身活性，完全由肝臟代謝為弱活性(原藥的 30%)	本身活性，完全由肝臟代謝為弱活性(原藥的 50-75%)	本身活性，完全由肝臟代謝為無活性	本身活性，完全由肝臟代謝為無活性	本身活性，不經由肝臟代謝
排泄	64%以代謝物型式由腎臟排出，23%由糞便排出	8%以代謝物型式由腎臟排出，90%由糞便排出	60%以代謝物型式由腎臟排出，40%由糞便排出	50%由腎臟排出，50%分泌於膽汁	63-89%由腎臟排出(3-9%為原型)，11%由糞便排出	60-80%由腎臟排出(<1-20%為原型)，20%由糞便排出	90%經由腎臟排除
肝功能不良	小心使用，肝衰竭時不可用	小心使用，肝衰竭時不可用	小心使用，肝衰竭時不可用	小心使用，肝衰竭時不可用	小心使用，肝衰竭時不可用	小心使用，肝衰竭時不可用	會增加酸中毒機率
腎功能不良	不需調劑量	不需調劑量	Ccr<22ml/min 劑量：1mg qd	Ccr<50ml/min 不建議用	不需調劑量，Ccr<10ml/min 不建議用	不需調劑量，Ccr<10ml/min 不建議用	會增加酸中毒機率
藥理機轉	胰島素敏感劑	刺激胰臟分泌胰島素					增進胰島素敏感性，降低肝臟葡萄糖的生成

註：Rosiglitazone、Repaglinide、Glipizide、Gliclazide 四者本身為活性藥，幾乎完全經由肝臟代謝為無活性的代謝物，再以不同比例經由肝或腎排除。因此，肝功能不良時，應減量或小心使用，嚴重肝衰竭時則不建議使用。腎功能不良時，可不需調整劑量，但 Glipizide、Gliclazide 因分別有 3-9%及 1-20%以原型活性藥由腎臟排出。因此，嚴重腎功能不良時，如 Ccr < 10ml/min 時，仍不建議使用。

Glimepiride、Glibenclamide 二者本身亦為活性藥，幾乎完全經由肝臟代謝為弱活性的代謝物，再以各一半比例經由肝或腎排除。肝功能不良時，應減量或小心使用。腎功能不良時，如 Ccr < 50ml/min 時，Glibenclamide 仍不建議使用。Glimepiride 在 Ccr<22ml/min 可降低劑量為 1mg qd。

Metformin 則與上述抗高血糖用藥不同，本身為活性藥，但不經由肝臟代謝，而以 90%經由腎臟排除，肝功能不良時，雖不影響代謝，仍小心使用，因為會增加酸中毒機率。腎功能不良時，即使 Serum creatinine > 1.5mg/dL，就不建議使用，否則將增加乳酸中毒機率。

(曾淑鈺總藥師)

新藥介紹

Salmeterol / Fluticasone Accuhaler

【藥理作用】

Salmeterol xinafoate 如同 salbutamol, 均屬於 saligenin 類衍生物, 具有一脂溶性的長側鏈, 可與接受體外側結合。比 salbutamol 更具有選擇性之長效 $\beta 2$ -腎上腺接受器致效劑 ($\beta 2$ -agonist), 因此能放鬆支氣管平滑肌, 預防各種刺激引起之支氣管收縮, 增進黏液纖毛傳動 (增加黏液的清除), 降低呼吸道的反應性及抑制通透性水腫。

Fluticasone propionate 是一強效的局部抗發炎劑, 局部作用可有效地抑制肥大細胞的細胞膜被分解, 因而抑制發炎介質如 leukotriene、histamine、prostaglandin 的釋出; 減少肥大細胞及嗜伊紅白血球的數目。緩解支氣管發炎現象, 改善肺功能。經口吸入, 用以治療氣喘, 但不用於急性發作。化學結構為一 trifluorinated glucocorticoid, 結構的改變降低了 mineralocorticoid 的活性, 增加了脂溶性及 glucocorticoid 的 potency; 它是 fluocinolone acetonide 的 9 倍強, 是 beclomethasone dipropionate 的 2 倍強。用於預防性治療小孩及成人氣喘, 乾粉吸入劑型的設計, 較易學習, 對年長者使用方便。且不含推進劑, 有利環保。

二者合併適合正使用 $\beta 2$ -agonist 及 glucocorticoid 之有效維持劑量的病患。

【與本院現有的 Fluticasone Accuhaler及Salmeterol Accuhaler 比較如下】

	Fluticasone Accuhaler 50&250mcg/dose	Salmeterol Accuhaler 50mcg/dose	Salmeterol 50mcg+ Fluticasone 100 & 250mcg/dose Accuhaler
商品名	Flixotide	Serevent	Seretide
外觀	橘色胖胖魚	綠色胖胖魚	紫色胖胖魚
劑型 及 價錢	獨特的乾粉吸入劑; 每個裝置含60個單一劑量密封包裝的錫箔囊, 設計有計數視窗, 以數字表示剩餘量。 操作簡易, 開推吸關四步驟 健保給付價: 50mcg: 243 元/Box 4.05元/50mcg/puff 250mcg: 811元/Box 13.5元/250mcg/puff	獨特的乾粉吸入劑; 每個裝置含60個單一劑量密封包裝的錫箔囊, 設計有計數視窗, 以數字表示剩餘量。 操作簡易, 開推吸關四步驟 健保給付價: 50mcg: 1090 元/Box 18.16元/50mcg/puff	獨特的乾粉吸入劑; 每個裝置含60個單一劑量密封包裝的錫箔囊, 設計有計數視窗, 以數字表示剩餘量。 操作簡易, 開推吸關四步驟 健保給付價: 50/100mcg: 1105 元/Box 50/250mcg: 1454 元/Box

劑量	12歲以上成人： 每日2次，每次250mcg 最大劑量：每日2次，每次1000mcg 4歲以上12歲以下兒童： 每日2次，每次50mcg 最大劑量：每日2次，每次100mcg	12歲以上成人： 每日2次，每次50mcg 最大劑量：每日2次，每次100mcg 4歲以上12歲以下兒童： 每日2次，每次50mcg	12歲以上成人： 每日2次，每次 1 puff(50/250) 最大劑量：每日2次，每次2 puff(100/500) 4歲以上12歲以下兒童： 每日2次，每次1 puff(50/100)
藥物動力學	含 lactose 70-90 μ m，主成分約 5 μ m，能達到最佳的肺沉積率。 有微甜感覺，才確定吸入。經口吸入的量，可能有80%-90%吞入胃內，仍有10%的量到達肺部，再進入全身。到達胃腸的量吸收很差，生體可用率<1% 少量吸收的量，幾乎100%很快在肝臟代謝為無活性。 Salmeterol 在肺中產生局部作用，血中濃度非常低； 吸入性Fluticasone 的絕對生體可用率約為吸入劑量的10-30%，全身性吸收主要在肺部發生，由胃腸吸入的生體可用率：低於1%。		
副作用	聲音嘶啞、口腔念珠菌感染，用藥後漱口可改善、頭痛、喉炎、鼻充血、發音障礙	心跳加速(salmeterol較輕微)、心悸、心律不整、骨骼肌震顫及血壓下降等反應	合併二者的副作用
健保給付規定	1.維持劑量視個人而定，一般建議每天250-500mcg 2.病況不穩時可加倍劑量，3-5天後回復為250mcg的維持量 3.最大處方量每個月兩瓶，須註明上次取藥日期	1. 一般使用頻率每日兩次。 2. 每個月最大劑量為60puff 3. 不建議長期規則使用。 4. 長效劑型不建議急性發作時使用。	
本院目前使用情形	50/dose 限小兒科 250mcg/dose 不限科	限全院專科醫師及胸腔內科及呼吸治療科總醫師以上	限全院專科醫師及胸腔內科及呼吸治療科總醫師以上
病患教育需知	長效 β 2-腎上腺接受器致效劑不可用於急性發作，不可自行增加劑量，治療效果約在1週以上方可見。時常自我監測血壓、心跳等。		

抗微生物劑講座(三十)

感染科主任 劉永慶

抗麻瘋病藥物

包括 dapsone、acedapsone、clofazimine、ethionamide、prothionamide、rifabutin、rifampin、thioacetazone，另外用於治療 erythema nodosum leprosum 之 thalidomide。原則上治療麻瘋病必須兩種以上之藥物合併，再加上需治療一年以上。本章節中只談 dapsone、acedapsone、clofazimine 及 thalidomide，而其他藥物已於抗結核病藥物中討論過。

Dapsone

屬 sulfone 類，最重要之第一線用藥，必須與 rifampin 或 clofazimine 合併藥物治療，現已有抗藥性出現，但隨地區不同而不同。另外可與 trimethoprim 合併治療愛滋病患之 Pneumocystis 肺炎。

體外敏感性範圍

M. leprae P. carinii
Plasmodium spp.

製劑

Dapsone 有口服劑型及注射劑型。

劑量

成人：100mg qd (PO) 或
300-400mg biw (IM)
兒童：1mg/Kg/day (PO)

不良反應

(1) 最常見為腸胃不適，包括噁心、嘔吐、食

慾不振。

- (2) 溶血反應及 methemoglobinemia，可發生於每日劑量超過 300mg 時，但在 G6PD 缺乏病患身上，少劑量亦可發生。
- (3) 開始用藥時可發生 "sulfone-syndrome"，即 mononucleosis-like 症候群，臨床表現有黃疸、發燒、皮疹及淋巴結腫大，但繼續增加劑量後可減緩其症狀。
- (4) Dapsone 可減少 didanosine 之吸收。
- (5) Rifampin 可降低 dapsone 之血清濃度，但 trimethoprim 可增加 dapsone 之血清濃度。
- (6) 嚴重肝功能障礙病患需減量。

說明

- (1) 現已有對 dapsone 發生抗藥性之麻瘋病，但隨地區不同而不同。
 - (2) 不可用於懷孕婦女。
 - (3) 在酸性環境中吸收最好，因此避免與食物或鹼性物質同時服用。
 - (4) 肌肉注射處很痛，且會發生無菌性膿瘍。
- 後記：本院常備藥無 dapsone 注射劑型及口服劑型。

Acedapsone

為 dapsone 之衍生物，經由代謝轉變為 dapsone 才有效。因此其藥理及臨床使用與 dapsone 類似。

體外敏感性範圍

M. leprae

製劑

Acedapsone 只有注射劑型。

劑量

成人：每兩個月 300mg (IM)

兒童： < 5 歲，每兩個月 150mg (IM)

≥ 5 歲，每兩個月 200mg (IM)

不良反應

與 dapsone 類似。

後記：本院常備藥無 dapsone 注射劑型。

Clofazimine

最重要是用於 sulfone-resistant 麻瘋病患，屬於第二線用藥。

體外敏感性範圍

M. leprae

M. avium-intracellulare

製劑

Clofazimine 只有口服劑型。

劑量

成人：100-300 mg qd (PO)

但合併藥物治療時，每月 300mg 單一劑量(PO)，或 50-100mg qd (PO)。

兒童：1mg/kg/day (PO)

不良反應

- (1) 腸胃道不適。
- (2) 皮膚色素沉澱(pink-brownish black)，高達 75-100%，同時頭髮、汗液及唾液亦會。
- (3) 另外其有 anticholinergic effect，而造成口乾、眼睛乾燥及出汗減少。
- (4) 嚴重肝功能障礙病患需減量。

說明：

(1) 每日 100mg 以上劑量治療時，只可用於短期治療，但長期治療時，最好是每月 300 mg 單一劑量。

(2) 不可用於懷孕婦女。

(3) 可合併其他藥物用於治療愛滋病患之 M. avium intracellulare 感染症。

後記：本院常備藥無 clofazimine 口服劑型。

Thalidomide

非抗微生物製劑，但可用於治療 erythema nodosum leprosum，過去因用於孕婦止吐造成嚴重之胎兒缺陷，而被禁用很久。近年來，美國 FDA 核准用於 erythema nodosum leprosum，且因有其他用途如免疫調節劑，被再度使用。

製劑

Thalidomide 只有口服劑型。

劑量

成人：100-300mg qd (PO)

不良反應

- (1) 嚴重之胎兒缺陷，包括 phocomelia。
- (2) Drowsiness 或 somnolence。
- (3) 末梢神經病變。

說明

- (1) 懷孕婦女嚴格禁用。
- (2) Erythema nodosum leprosum 亦可以類固醇治療。

後記：本院常備藥無 thalidomide 口服劑型。

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: Gentamicin 以單日一次劑量或傳統方式給藥，併用 penicillin 以對抗糞腸球菌的體外藥效學分析

英文標題: In Vitro Pharmacodynamic Analysis of Single Daily Dosing versus Conventional Dosing of Gentamicin Administered with Penicillin Against *Enterococcus faecalis*

原文出處: *Pharmacotherapy* 2001; 21 (12): 1479-1485

摘要內容:

腸球菌屬已是造成美國院內及血行性感染排行第四的菌種，由於抗藥性的增加，單用一種抗生素往往導致治療失敗。由於抑制細菌細胞壁的藥物(如: penicillin, ampicillin 或 vancomycin)併用 aminoglycoside 具有協同的殺菌作用，因此目前治療腸球菌感染仍以此種併用方式治療 4-6 周，但需考慮的是如何調整給藥的方式以降低腎毒性及耳毒性的危險性，尤其對老年人及已有腎不全的患者。

目前美國已盛行 aminoglycosides 以單日一次劑量投予(single daily dosing - SDD)，相較於傳統給藥方式 (q8h)，主要認為有下列幾點好處: 1. 毒性較低 2. 效果相當 3. 花費較少。

由於已往 SDD 的研究幾乎多為革蘭氏陰性菌感染，因此本研究以 24 小時體外藥效學型式，分析 gentamicin 以 SDD 或傳統給藥方式，併用持續注射的 penicillin，其對抗糞腸球菌的療效有無差異。結果顯示: 依據殺菌的時間表，penicillin 併用不同濃度的 gentamicin，其殺菌的程度及速度並無統計學差異。

結論: 以此體外研究顯示: 治療腸球菌感染，gentamicin 以 SDD 投予的效果並不會優於傳統的給藥方式，但仍需更多的研究來證實。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: 葡萄柚汁對毛地黃藥物動力學的影響

英文標題: Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans

原文出處: *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 311-6

摘要內容:

葡萄柚汁會與許多的藥物(如: 抗組織胺、免疫抑制劑、dihydropyridines, benzodiazepines 及 protease inhibitors 等產生藥物交互作用，其會造成這些藥物口服清

除率降低的機轉，主要導因於葡萄柚汁可抑制腸道的 CYP3A4。不過目前有另外一個藥物傳遞物質: P-glycoprotein (P-gp)，與 CYP3A4 具有相似的特性，已被認為可影響許多藥物的藥動學，尤其是經由 CYP3A4 代謝的藥物；也因此有學者認為：葡萄柚汁與藥物的交互作用可能是同時抑制此兩種蛋白質所導致的。

本篇研究目的在探討：葡萄柚汁是否會影響 digoxin (P-gp substrate) 的生體可用率，及不同 P-gp 的基因形態是否會影響藥物動力學的交互作用。結果顯示：服用葡萄柚汁後的 45 分鐘至 4 小時間會輕微增加 digoxin 血中濃度，但對整體的 AUC (48 小時) 影響無統計學差異，因此與水相較，葡萄柚汁並不會明顯影響 digoxin 的最高血中濃度 (Cmax) 或 AUC；另外，P-gp 的基因形態並不會影響 digoxin 的藥物動力學。

結論：依據此 digoxin 研究，葡萄柚汁對腸道 P-gp 的抑制似乎在藥物交互作用中並不重要；至於 P-gp 的基因形態對藥物動力學的影響，因研究人數不多，可能需要更多的臨床研究來證實。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: Tacrolimus 用於皮膚的疾病

英文標題: Tacrolimus in Dermatologic Disorders

原文出處: Ann Pharmacother 2001;35: 582-8

摘要內容:

Tacrolimus(FK506)為一巨環型免疫抑制劑，主用於預防器官移植後的排斥作用。

Tacrolimus 對免疫系統有多種作用：抑制 CD4+ T 幫助型淋巴球的活化、抑制 IL-2 的合成及分泌、抑制其他 T 細胞主導的細胞素如：IL-3, IL-4, IL-8, TNF- α , interferon- γ 及 GMC-SF 的轉錄及釋出、同時亦可抑制其他類型的細胞作用 (如：B 細胞、巨細胞、角質細胞、表皮生發層深部的星形細胞等)，因此可用於治療免疫相關的皮膚疾病。本篇收集 Medline 自 1990 年至 2000 年 3 月有關 tacrolimus 用於人類皮膚疾病的研究報告，評估 tacrolimus 的效果及副作用。

結果：資料顯示短期 (3 週至 3 個月) 使用局部 tacrolimus 可安全及有效的治療發炎性皮膚疾病 – 異位性皮膚炎、乾癬、頑固型疣狀膿皮病、膜性扁平苔蘚、線狀魚鱗癬等。由於口服及注射的 tacrolimus 易引起嚴重的副作用 (感染、高血壓、高血糖、高鉀血症、腎毒性、神經毒性及增加惡性腫瘤可能性)，故留作傳統治療無效時的後線藥物。因其分子量較小，經由局部投予後的皮下穿透力優於 cyclosporine，且可降低全身性的副作用；同時 tacrolimus 藥膏無抗增殖作用，不會干擾傷口的癒合，造成皮膚的萎縮，優於局部投予 corticosteroids。不過，長期使用的安全性及效果、最適當的劑量及使用期限、此藥併用其他藥物及作為預防性使用的角色仍待更多的研究來證實。

(曾碧萊總藥師)