

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年九月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (VIII)
- ▲新藥介紹—Vigabatrin與Lamotrigine
- ▲藥物副作用專欄—藥物造成的白血球異常

答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A：胃不全麻痺 (Gastroparesis) 的臨床治療及病例報告。

答：胃不全麻痺的治療中最常給予胃腸道蠕動促進劑，如Metoclopramide，主要作用為直接刺激胃壁副交感神經receptor，間接增加Acetylcholine的釋放，以促進胃及小腸的收縮蠕動。另一可選擇的用藥為Cisapride，可促進Ach的釋放及Serotonin-4 receptor的agonistic effect，優點為它沒有anti-dopaminergic作用及錐體外路的副作用。若上述兩個藥的效果不好，可考慮給予Erythromycin，主要機轉為與胃分泌的motilin(胃動素)有類似的作用，並直接刺激motilin receptor，而引發從胃、十二指腸至迴腸的migrating motor complex，少部分經由副交感神經作用。所需劑量為口服250mg，三餐飯前及睡前。或靜脈注射125mg~250mg q6h，此時所需劑量較抗微生物為少。所有macrolide抗生素中，需有14個元素的lactone ring，第三位碳上有neutral sugar，第五位碳上接dimethylaminosugar才

有效。15-membered的azithromycin則無此作用。

病例報告：林××，1412120，診斷為IDDM及ESRD，及gastroenteropathy，先給予Cisapride 2# tidac並用Metoclopramide，10天後，改用Erythromycin IV 125mg q6h，4天後增加劑量為250mg q6h，3天後又增加為500mg q6h，4天後病患抱怨有耳鳴及聽覺喪失。因病患腎功能不良，將延長半衰期，導致overdose及毒性產生。於是停藥，又改為Cisapride並用Metoclopramide。另一值得注意的事是Erythromycin本身是肝酵素抑制劑，故不建議與Cisapride並用，否則將造成Cisapride血中濃度過高，引起Cisapride之心臟毒性，心跳過快，心律不整，甚至有torsade point之發生。此病例中，Cisapride與Metoclopramide並用實為不合理，但因病患的胃排空時間為323分(正常應≤22分)，胃不全麻痺十分嚴重。(曾淑鈺總藥師)

抗微生物劑講座 (VII)

感染科主任 劉永慶醫師

Beta-Lactamase 抑制劑

細菌對 beta-lactam 類抗生素的抗藥性機轉主要有三種：(一)產生 beta-lactamase 來破壞此類抗生素；(二)改變 penicillin 結合蛋白質 (PBP)，使此類抗生素無法作用；及(三)細胞膜通透性的改變，使此類抗生素無法通過細菌之細胞膜。而其中以產生 beta-lactamase 是最常見的原因，而發展 beta-lactamase 抑制劑即為克服抗藥性細菌之方法之一。目前市面上已有之 beta-lactamase 抑制劑包括 clavulanic acid, sulbactam 及 tazobactam 三種，其對各類 beta-lactamase 之抑制作用，以 Richmond-Sykes 分類之第 I 類 beta-lactamase 較差，而對第 II 類至第 V 類，無論是由染色體 (chromosome) 媒介，或是由質體 (plasmid) 媒介之 beta-lactamase 都有很好的抑制活性，若與一 penicillin 結合，除保有原來之抗菌範圍，且可將其抗菌範圍更擴大。

Clavulanic acid + Amoxicillin (Augmentin)

可用於治療泌尿道發炎、中耳炎、鼻竇炎及支氣管炎，特別是由於產生 beta-lactamase 之細菌所引起。

體外敏感性範圍

極敏感

Staphylococci (methicillin sensitive)	E. faecalis Anaerobes (包括 B. fragilis)
M. catarrhalis	E. coli
H. influenzae	Klebsiella
Streptococci	P. mirabilis
• Penumococci	Listeria
Gonococci	
Meningococci	

中度敏感

Salmonella	Shigella
------------	----------

輕度敏感

其他 Enterobacteriaceae

無敏感

Pseudomonas	Staphylococci
E. faecium	(methicillin resistant)
Mycoplasma	X. maltophilia
Chlamydia	

製劑

目前市面上有注射劑型 (100mg/500mg 及 200mg/1gm)，口服劑型 (125mg/250mg 及 125mg/500mg) 及懸浮液 (每 5ml 含 31.25mg/125mg)。

劑量：(以 amoxicillin 為準)

成人：1gm q8h (IV)
250mg-500mg q8h (PO)

兒童：20-40mg/Kg/day in 3
divided doses (IV, PO)

說明：

- (1) Clavulanic acid 其本身只有很弱之抗菌活性，受 beta-lactamase 的分解以保全 amoxicillin。
- (2) 加上 amoxicillin 可抑制 S. aureus, Klebsiella 及 B. fragilis (amoxicillin 本身無抑制作用)。
- (3) 但對 Enterobacter, Serratia 及 Pseudomonas 仍無法抑制。
- (4) 其最主要之適應症為嗜氧性及厭氧性細菌之混合感染症。
- (5) 最主要之不良反應為過敏性反應及腸胃不適。
- (6) 兩顆 250mg 之 augmentin 並不能取代 1 顆 500mg，因為高劑量之 clavulanic acid 只會增加其毒性，但無增加有效性。

Clavulanic acid + Ticarcillin (Timentin)

可用於治療敗血症、下呼吸道感染、泌尿道發炎及軟組織感染等，特別是由於產生 beta-lactamase 之細菌所引起；另外亦可用治療腹內及婦科嗜氧性與厭氧性細菌之混合感染症。

體外敏感性範圍

極敏感

Staphylococci (methicillin sensitive)	E. coli
M. catarrhalis	Klebsiella
H. influenzae	P. mirabilis
Streptococci	Salmonella
Pneumococci	Shigella
Gonococci	P. aeruginosa
Meningococci	Anaerobes (包括B. fragilis)

中度敏感

Serratia	Enterobacter
Providencia	X. maltophilia
P. vulgaris	Morganella

輕度敏感

E. faecalis	Acinetobacter
-------------	---------------

無敏感

E. faecium	Mycoplasma
Staphylococci (methicillin resistant)	Chlamydia

製劑

目前市面上只有注射劑型 (50mg/750mg, 100mg/1.5gm及200mg/3.0gm)。

劑量：(以 ticarcillin 為準)

成人：3.0gm q 4-6h(IV)

兒童：200-300mg/Kg/day in 3 divided doses(IV)

說明：

- (1)其可抑制 ticarcillin 無法抑制之 S. aureus, H. influenzae, B. fragilis 及 Klebsiella。
- (2)另外仍可抑制其他菌株，像 Enterobacter, Serratia 及 Pseudomonas。
- (3)其最主要之適應症為嗜氧性與厭氧性細菌之混合感染症及與 aminoglycosides 合併當作顆粒性白血球減少宿主發燒之經驗性治療。
- (4)其不良反應有過敏性反應、腸胃道不適、可逆性中性白血球減少，但低血鉀症、血小板功能異常及間質性腎炎較少發生。
- (5)每公克之 timentin 含 4.7-5.0mEq 鈉離子。

Sulbactam + Ampicillin(Unasyn)

可用於治療皮膚與軟組織感染、腹內及婦科嗜氧性與厭氧性細菌之混合感染症，特別是由於產生 beta-lactamase 之細菌所引起；另外亦可用於腹部手術之預防性治療。Sulbactam 口服吸收很差，只可用於靜脈注射，但可與 ampicillin 經脂化合成 prodrug，稱為 Sutamicillin，口服吸收後，經體內之 esterase 再分解為 ampicillin 與 sulbactam，其血清濃度比分別之 ampicillin + sulbactam(unasyn)高很多。

體外敏感性範圍

極敏感

Staphylococci (methicillin sensitive)	E. faecalis
M. catarrhalis	Anaerobes (包括B.fragilis)
H. influenzae	E. coli
Streptococci	Klebsiella
Pneumococci	P. mirabilis
Gonococci	Listeria
Meningococci	

中度敏感

Salmonella Shigella

輕度敏感

其他Enterobacteriaceae

無敏感

P. aeruginosa Staphylococci
E. faecium (methicillin resistant)
Mycoplasma X. maltophilia
Chlamydia

製劑

目前市面上有注射劑型 (250mg/500mg 及 500mg/1.0gm) 與口服劑型 sutamicillin 375mg及750mg。

劑量：(以ampicillin為準)

成人：1.0-2.0gm q6h(IV,IM)

750mg q6-8h(PO)

兒童：100-200mg/Kg/day in 3-4
divided doses(IV, IM)

說明：

- (1)一般而言，其抑制 beta-lactamase 之能力比clavulanic acid差。
- (2)目前國內只有注射劑型。
- (3)其可抑制ampicillin無法抑制之S. aureus, B. fragilis及Klebsiella等菌株。
- (4)仍無法抑制 Enterobacter, Serratia 及 Pseudomonas等菌株。
- (5)主要之適應症為嗜氧性與厭氧性菌之混合感染症。
- (6)其不良反應主要有過敏性反應與腸胃道不適。

Tazobactam + Piperacillin(Tazocin)

可用於治療多菌性感染症 (polymicrobial infection)，像腹內及婦科感染，皮膚及軟組織感染等。

體外敏感性範圍

極敏感

Staphylococci E. coli
(methicillin sensitive) Klebsiella
M. catarrhalis Proteus
H. influenzae Morganella
Streptococci Salmonella
Pneumococci Shigella
E. faecalis Anaerobes
Gonococci (包括B. fragilis)
Meningococci Listeria
Pseudomonas

中度敏感

Serratia Acinetobacter
Providencia Citrobacter
Enterobacter Legionella

輕度敏感

P. cepacia

無敏感

E. faecium Mycoplasma
Staphylococci Chlamydia
(methicillin resistant) X. maltophilia

製劑

目前市面上只有注射劑型 (250mg/2gm,375mg/3gm及500mg/4gm)。

劑量：(以piperacillin為準)

成人：2-4gm q6h(IV, IM)

兒童：目前不建議使用，因臨床經驗不足。

說明：

- (1)其抑制 beta-lactamase 之能力與 clavulanic acid相等。
- (2)臨床經驗仍有限。
- (3)其最主要之適應症為嗜氧性與厭氧性細菌之混合感染症。
- (4)不良反應主要有過敏性反應、腸胃道不適、可逆性中性白血球減少、肝功能異常。

後記：本院常備藥有Augmentin口服劑型及Timentin注射劑型。

新藥介紹一

Vigabatrin 500 mg/Tab 與 Lamotrigine 100mg/Tab

曾碧萊總藥師

化學結構與藥理作用：

Vigabatrin 與 Lamotrigine 為新一代的抗癲癇藥物。Vigabatrin 化學結構為 4-amino-5-hexenoic acid，是一合成的 gamma-aminobutyric acid(GABA) 衍生物，可專一且不可逆的抑制 GABA-transaminase。使其抑制性的神經傳導物質 GABA 不被 GABA-

transaminase 的代謝，GABA 於腦組織內的濃度因而提升。Lamotrigine 化學結構為 phenyl triazine，作用機轉為抑制刺激性神經傳導物質 glutamate 的釋放，並可藉由阻斷感應電位之鈉通道來穩定神經胞膜。(臨床上兩者主要用於附加(add-on)於其他抗癲癇藥物以治療頑性難治的 partial seizure)。

兩種藥物的比較：

藥名	Vigabatrin 500mg	Lamotrigine 100mg
商品名	Sabril	Lamictal
FDA核准年代	尚未核准	1994
藥物動力學參數		
吸收受食物之影響	食物不影響吸收速率及吸收量	食物稍微延緩吸收，但不影響吸收量
生體可用率	≥50% {S(+)}左旋異構物	98%
Time to peak	2hr	1-5hr
Protein binding	不與蛋白結合	55%
代謝與排除	不被代謝，主由腎臟排除 口服24hr內65%以原型排出	由主肝臟代謝，然後由腎臟排除
排除半衰期	7hr	25-30hr
與其他抗癲癇藥物之交互作用		
Carbamazepine	沒有明顯交互作用	Lamotrigine半衰期縮短為15hr
Valproic acid	沒有明顯交互作用	Lamotrigine半衰期增加為60hr
Phenobarbital	稍微降低phenobarbital之濃度	Lamotrigine半衰期縮短為15hr
Primidone	稍微降低primidone之濃度	Lamotrigine半衰期縮短為15hr
Phenytoin	降低phenytoin濃度15-30% (併用3-4週後)	Lamotrigine半衰期縮短為15hr
副作用	暈眩、嗜睡、運動失調、頭痛、腸胃不適、體重增加、行為改變、亦有精神病的報導	暈眩、嗜睡、運動失調、頭痛、皮疹、複視、視覺模糊、食慾不振、腹痛等
懷孕安全性	尚未建立	Pregnancy category : C
臨床應用與劑量	1. 頑性難治之癲癇： 成人：2-4g/天 小孩：體重10-15kg：0.5-1g/天 15-30kg：1-1.5g/天 30-50kg：1.5-3g/天 >50kg：2-4g/天 2. 痙攣：2-3g/天(成人) 50-200mg/kg/天(小孩) 3. 延遲性運動困難：2-8g/天 (Ccr<60ml/min應調整劑量)	1. 頑性難治之 partial seizure： 300-500mg/天 2. 小兒癲癇： 2-15mg/kg/天

藥物造成的白血球異常

曾淑鈺總藥師

藥物引起的血液惡液質副作用中，白血球數目的異常（過多或過少），已有非常多的文獻發表。首先介紹leukocyte的組成；依白血球性質、功能可區分為三類：

1. granulocyte(顆粒球)佔周邊血液循環數目最多的血球 2. lymphocyte(淋巴球，佔白血球總數的25-40%) 3. monocyte(單核球，佔總數的2-6%)，其中granulocyte又依染料不同分為 neutrophile(嗜中性球)，eosinophile(嗜酸性球)，basophile(嗜鹼性球)，主要從骨髓的幹細胞分化而來。生命期約 8-14 天。neutrophile 又稱 microphage(小吞噬細胞)，活動性好，含高濃度蛋白分解酵素及具有吞噬功能；又分

①成熟細胞 (Segmented; polymorphonuclear(PMN, 多形核)，數目較多，正常佔 50~70%，多在細菌性感染時，數目增加。

②不成熟細胞 (juvenile, bands, stabs) 正常只佔 3-5%，在細菌急性感染時，數目上昇，又叫left-shift(在免疫學圖電泳法測定下，細胞的分化向左移)。

藥物造成的白血球異常，有下列常見項目：

• Leukocytosis(白血球總數過多)：正常值：4000~10000/ μ l blood，在零散的文獻報告中，即使是只有一篇藥物引起的報告，就可能收載在書上，發生的機率取決於藥物劑量，或使用期限或個人的特異體質而定。例如 carbamazepine(

雖然也會引起 leukopenia，且機率較大，約有10%)glucocorticoids(prednisolone, dexamethasone), ritodrine 及 lithium carbonate 等；有趣的是 lithium 可以 counteract carbamazepine 引起的 leukopenia；甚至有文獻報告 lithium 可應用在化學治療引起的 leukopenia 或 neutropenia，但臨床上並不常見。

• Eosinophilia(嗜酸性白血球過多症)，正常值佔所有白血球數 2 - 4%，外形比 neutrophile 大一點，可像阿米巴移動及具有吞噬抗體的功能，當過敏反應或寄生蟲感染時，數目會增加。導因有過敏、發炎、寄生蟲感染、膠原血管疾病（如風濕性關節炎）。藥物引起的有 aspirin, imipramine, methotrexate, penicillin, cephalosporin, 及胺基酸製劑中的 tryptophan，均有報告發表，但機率很小，與個人的特異體質有很大的關係。

一般而言，藥物造成白血球過多的機率比造成白血球過少的機率來得小，常見的血球過少疾病如下：

• Agranulocytosis：依字意而言，與 granulocytopenia 或 agranulocytopenia 同意，均是顆粒性白血球過少症，包括中性球與嗜酸性球，嗜鹼性球三者總和。而 leukopenia 表示白血球總數過少，除了顆粒性三種血球外尚包括 lymphocyte

,monocyte。

- Neutropenia(嗜中性白血球減少)：包括 Bands 及 Segmented, 導因有結核菌感染、傷寒熱、麻疹、病毒性肝炎、巨大細胞病毒，AIDS 等。藥物引起的除了癌症化學藥品造成骨髓抑制以外，有下列藥物曾有文獻報告者：Captopril, Chloramphenicol, Cimetidine, Indomethacin, Penicillin, Phenothiazine(Promethazine, CPZ), Phenytoin, Propylthiouracil, 三環抗憂鬱藥 (Imipramine, Thioridazine) Ticlopidine 等。

本院現有的藥物中，凡文獻有過報告，藥物引起的 agranulocytosis 將分別介紹如下，但癌症化學藥品不在此介紹中，因已知癌症藥品大部分具有與劑量有關的 bone-marrow suppression 作用。此外，造成 lupus like syndrome 的藥物，如 procainamide, hydralazine, isoniazide, rifampicin, propylthiouracil, tricycli-antidepressants, 亦會引起 agranulocytosis, 機率不大，但一旦發生，約有 50-80% 的病人有 positive antinuclear antibody, 30-50% 的病人有 SLE 症狀。

造成 Neutropenia 有兩個基本機轉：

1. 免疫性，可能是破壞循環中的白血球，由於產生 leukocyte 抗體或對骨髓前趨細胞免疫性抑制。
2. 對骨髓前趨細胞直接而毒性的抑制，有些仍不清楚機轉。臨床症狀有 chills, high fever, 身體不適、虛弱、頭痛、心悸，甚至輕微休克(當遭破壞的白血球的細胞內容物釋放出血液循環中所造成。一般 granulocyte 在停藥後的 6-8 天會慢慢回復正常。

其他藥物引起的有：

- Amphotericin B, 三環抗憂鬱藥 (Amitriptyline, doxepine, imipramine, clopropamine, fluoxetine) 除了 induce Lupus-like syndrome 外，可能因特異體質反應，或是直接的毒性反應，大部分在治療的第 2 到第 8 週發生反應。
- Captopril, Lisinopril：機率很少(約 0.02%)，但若腎功能不良或有膠原血管疾病，機率將增加，若同時具有上述疾病，機率則高達 7%，大都在治療的最初 2~3 週發生。
- Carbamazepine：治療的第一個月內，約有 10% 有短暫性的 leukopenia，停藥後 1 週內可恢復，但也有 2% 持續存在。
- Cephalosporins：高劑量長期使用者易發生。
- Cimetidine：具有 bone-marrow suppression 毒性，IV 投與或口服長期給藥，都有可能發生。
- Hydroxy chloroquine：每天 200-600mg，長期給藥，機率較大。
- Ganciclovir：約有 40% 的機率，大部分是可逆性的，但也有不可逆的 neutropenia 及造成死亡的病例。
- Penicillamine：少見，大都在治療的第一個月內發生。
- Penicillin：常見的是 methicillin 所造成的；除了 agranulocytosis, 另有 eosinophilia, transient neutropenia, leukopenia。
- Phenothiazine(promethazine, thioridazine) 長期使用，可能發生在年紀大(>85% 在 40 歲以上病人)，治療的最初兩個月內易

見。機率約0.08%。

- Phenytoin：與procainamide並用時，機率更大。
- Propylthiouracil：機率約0.55%，多見於女性及年齡大者及治療的前三個月內。
- Quinine：可能是免疫機轉而來。
- Sulfasalazine：Leukopenia有5.6%，agranulocytosis/neutropenia有0.4%，在風濕性關節炎的病人較易發生。
- Ticlopidine：機率約0.8%，onset在治療的最初三個月內，國內過去有因造成neutropenia而致死的病例，可能因疏忽檢查。一般停藥後三週內可恢復。
- Vancomycin：機率約2%，機轉不明。

藥物引起的白血球過少，通常不會像過敏反應那麼急迫，常常在藥物使用一段時間後（也許一週到一個月）發生，故亦經常被忽視而未加以處置。病患若是在住院期間，可以經由例行的血液檢查發現，若是在門診就診而長期服藥的病人，被疏忽的機會就更大。

藥物引起的白血球過少（不論是neutropenia或agranulocytosis）除了要儘快停藥，可以使用G-CSF來治療，但健保局並不給付此種適應症，故必須病患自購使用。以下介紹最近在ICU發現的病例報告：病患522087，70歲，男性，住院日：86年5月27日，因肺炎懷疑sepsis入院，病史有Hyperthyroidism，從86年4月給予propy-

lthiouracil2#TID使用期間：4/19~5/3，5/3~5/17改2#BID，到86年5月28日做CBC，發現WBC只有500，neutrophile過少，檢測不到，只有1/10%，5月29日給予G-CSF300mcg QD，5月30日即升到WBC:1500，5/31 WBC:2700, Band:37%, Seg:7%, monocyte:37%, Lymphocyte:18%。病患發生白血球低下的時間，約在使用PTU一個月後，符合文獻報告的前三個月內。病人除了白血球過少外，血小板亦只有60-70x1000，然propylthiouracil並未造成血小板低下之副作用。也許病患入院前已有白血球低下，是否因此造成肺炎感染而入院，可能性頗大。

藥物造成的agranulocytosis，若白血球持續降低，將造成感染容易，威脅生命，故一旦懷疑是藥物引起的（如前述），應立即停藥，可考慮給予G-CSF，嚴重病例，可給予靜脈注射用的免疫球蛋白400mg/kg/day for 4~5天，同時將白血球及血小板儘快提升。

本副作用專欄將陸續介紹在本院通報系統中所發現少見的或嚴重的副作用，希望各科醫師或護士在病房發現的任何副作用都能儘快通報藥局。醫師可從電腦螢幕中，由出院帶藥功能進入，即使尚在住院，亦可使用此功能，藥師收到通報後，將立即進行查證，必要時與醫師溝通，確認副作用及處理方法。