

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 90 年 5 月

本期要目：

- ▲新藥介紹—Botulinum toxin type A
- ▲醫藥文獻摘要選粹
- ▲抗微生物劑講座(XXVIII)

問答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄

問：洗腎患者應如何使用不含鋁的磷結合劑，其效果如何？

答：高磷血症常會發生於尿毒症患者，甚至導致次發性副甲狀腺機能亢進造成腎性骨發育不全，因此當 $Ccr < 30ml/min$ 時，應預防性使用磷結合劑。慢性腎衰竭者常使用含鋁的磷結合劑來控制血磷值，雖然有效，但長期使用可能引起鋁的蓄積及毒性(軟骨病及腦病變)，故可改用其他不含鋁的磷結合劑；包括： $calcium carbonate$, $calcium acetate$, $calcium citrate$ ，而其中 $calcium citrate$ 因會增加胃腸道鋁的吸收，故不建議使用。至於 $calcium carbonate$ 與 $calcium acetate$ 何者結合磷的效果較佳仍有爭議，因為有的文獻顯示：效果相當，有的則顯示： $calcium carbonate$ 的結合力只有 $calcium acetate$ 的一半。

對於嚴重的高磷血症(7-15mg%)，應先短暫使用鋁製劑，當血磷值降至 5-7mg% 時，改用 $calcium carbonate$ ，起始劑量為每餐 1-2gm 與食物併服(飯前使用會降低鈣的吸收)，漸漸增加劑量以降低血磷值至正常範圍；如果使用 $calcium acetate$ ，則可使用相當於半量的 $calcium carbonate$ 元素鈣。但對於持續不降的高磷血症，仍應給予含鋁的磷結合劑。投予鈣製劑時，應定期監測血鈣值以避免高鈣血症的發生。 參考資料：

1. Cannata JB, Briggs JD, Junior BJ et al: Aluminum hydroxide intake-real risk of aluminum toxicity. Br Med J 1983; 286:1937.
2. Delmez JA & Slatopolsky E: Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1992; 29:303-317.
3. Hamida FB, Esper IE, Compagnon M et al: Long-term (6 months) cross-over comparison of calcium acetate with calcium carbonate as phosphate binder. Nephron 1993; 63:258-262.

(曾碧萊總藥師)

抗微生物劑講座 (XXVIII)

感染科主任 劉永慶醫師

治療結核病之藥物有第一線用藥，包括 isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide 及 streptomycin；第二線用藥包括 para-aminosalicylic acid, cycloserine, ethionamide, viomycin, capreomycin, amikacin, thioacetazone, rifabutin, clofazimine 及 quinolones。而治療非典型結核病之藥物包括 erythromycin, clarithromycin, doxycycline, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX), cefoxitin, ciprofloxacin 及 amoxicillin/clavulanate。近來由於多重抗藥性結核病 (multi-drug resistant tuberculosis；MDR-TB) 有增加之趨勢，因此所有懷疑結核病之病患，必須取得相關之檢體作培養，所分離之結核菌皆需作敏感性試驗。在台灣地區由於抗藥性結核菌分離率高，所有新診斷之結核病開始即建議使用四種藥物合併治療。

Isoniazid (INH)

Isoniazid 是最強之第一線殺菌藥物，其亦是唯一用來作預防性治療之藥物。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis M. bovis
M. kansasii

製劑

Isoniazid 有口服劑型，包括膠囊及液劑；及注射劑型。

劑量

成人：5-10mg/Kg qd 或 15mg/Kg

每週二次 (PO & IM)

通常 300mg/day，最高劑量

600mg/day。

兒童：10-20mg/Kg qd 或 20-40mg/Kg

每週二次 (PO & IM)

最高劑量 300mg/day。

不良反應

- (1) 腸胃道不適，包括噁心、嘔吐及腹瀉，但不常見。
- (2) 神經毒性包括劑量過量時，可發生精神病、痙攣及昏迷，另外有週邊性神經病變，但劑量在 5mg/Kg/day 時很少發生，但可發生於高劑量、營養不良及易罹患神經炎之病患，例酗酒者、糖尿病及尿毒病病患。每 100mg 之 isoniazid 同時給予 10mg 之 pyridoxine 可預防此毒性。
- (3) 肝毒性，包括肝炎及黃疸，其發生率與年齡有關，35 歲以下很少發生，大於 50 歲可高達 2.3%，無症狀之肝功能異常可能更高，酗酒者可加重。
- (4) 其他包括過敏性反應，皮疹、發燒，及白血球減少、血小板減少及貧血。
- (5) INH 可增加 carbamazepine 及 phenytoin 之血清濃度。
- (6) 與含鋁之抗酸劑，同時服用時，可影響

其吸收。

說明：

- (1) 必須與其他抗結核病藥物同時服用，才可減少抗藥性之發生。
- (2) 可穿透至腦脊髓液，其濃度幾乎與血清相當。
- (3) 定期監測肝功能、血液變化及神經症狀。
- (4) 在最初之 4-6 個月中會發生輕度之肝功能異常，不需停藥，但持續之肝功能異常或超過正常之 5 倍時，必須即時停藥。

後記：本院常備藥有 isoniazid 口服劑型。

Ethambutol(EMB)

Ethambutol 是另外一個第一線抑菌藥物，對 isoniazid 有抗藥性之細菌，通常對 EMB 有敏感性。另外，其對某些非典型之分枝桿菌有敏感性。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis M. kansasii
M. avium-intracellulare

製劑

Ethambutol 只有口服劑型。

劑量

成人：初始劑量 25mg/Kg qd，二個月後
15mg/Kg qd，或 50mg/Kg/day
每週二次(PO)。

兒童：15mg/Kg qd (PO)

不良反應

- (1) 視力毒性，與劑量有關之可逆性眼球後神經病變 (reversible retrobulbar neuropathy)，特別影響到紅-綠視力，很

少發生於 15mg/Kg/day。

- (2) 偶見過敏性反應及尿酸過多症。

說明：

- (1) Ethambutol 為抑菌藥物，必須與其他抗結核病藥物同時服用。
- (2) Miliary TB 或結核性腦膜炎，劑量需增加。
- (3) 腎臟衰竭病患，劑量需減少。
- (4) 兒童由於無法監測其視力毒性，因此用藥時要慎重。

後記：本院常備藥有口服劑型及複方 EMB I/P。

Rifampin(RIF)

Rifampin 是一很重要之抗結核菌之抑菌藥物，亦可與其他 anti-staphylococcal 藥物合併使用可加成抑制 S. aureus。另外，rifampin 亦可作為 meningococcal 感染症之預防藥物。Rifapentine 為 rifampin 之長效衍生物，其治療結核病之臨床療效仍有待更多之臨床經驗來證實，其唯一比 rifampin 有利處是起始劑量可每週二次，然後每週一次。

體外敏感性範圍

極敏感

| | |
|---------------------|------------|
| M. tuberculosis | M. bovis |
| Gram-positive cocci | Legionella |
| Chlamydia | M. leprae |
| Meningococci | Gonococci |
| H. influenzae | |

中度敏感

| | |
|-------------|------------|
| M. kansasii | M. marinum |
|-------------|------------|

輕度敏感

| | |
|-------------------------|--------------|
| M. avium-intracellulare | M. fortuitum |
|-------------------------|--------------|

製劑

Rifampin有口服劑型及注射劑型。

劑量

成人：10mg/Kg qd (PO & IV)

通常600mg/day

兒童：10-20mg/Kg qd(PO & IV)

最高劑量600mg/day

不良反應

- (1)過敏性反應，包括皮膚炎及"flu-like"症候群，偶而可見血小板減少，溶血性貧血及急性腎衰竭。間歇性治療更易發生"flu-like"症候群。
- (2)肝毒性，主要是膽汁滯留性，老年人更易發生，特別是與INH合併使用時。
- (3)身體分泌物包括唾液、汗液、淚液及尿液皆會有紅橘色。
- (4) Rifampin可增加下列藥物之代謝而使其血清濃度降低，包括oral anticoagulants, oral contraceptives, corticosteroids, sulfonyleureas, methadone, thyroxine 及 digi-toxin。

說明：

- (1)服用時必須在空腹飯前1小時或飯後2小時。
- (2)其為一很重要之第一線殺菌藥物，必須與其他抗結核病藥物合併使用。
- (3)定期監測肝功能及血液變化。
- (4) Rifampin 是 H.influenzae type b 及 meningococcal 感染症的預防首選藥物。

後記：本院常備藥有rifampin口服劑型。

Pyrazinamide(PZA)

Pyrazinamide 是一抗結核菌之殺菌藥

物，亦可用於治療非典型結核病。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis

製劑

Pyrazinamide有口服劑型。

劑量

成人：25mg/Kg qd (PO)

兒童：30mg/Kg qd或50-70mg/Kg/day每
週二次(PO)

不良反應

- (1)肝毒性，劑量 ≥ 30 mg/Kg/day時，但使用建議劑量時不易發生。
- (2)腸胃道不適，包括噁心、嘔吐。
- (3)尿酸過多症，可為無症狀，但亦可造成痛風發作。
- (4)光敏感反應。

說明：

- (1)可穿透至腦脊髓液，其濃度與血清相當。
- (2)是第一線殺菌藥物，特別在酸性時，其活性增加，與其他抗結核病藥物合併使用。
- (3)定期監測肝功能及尿酸。

後記：本院常備藥有PZA口服劑型。

Botulinum toxin type A Injection 100u/vial

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

Botulinum toxin type A 是由厭氧菌 Clostridium botulinum (死菌) 所產生的神經外毒素，可分成 toxin A 至 G，Toxin A 為一雙鏈的蛋白，分子量約 900,000，其主要活性作用部位為輕鏈(light chain)，重鏈(heavy chain)是不具活性的。Toxin A 主要作用於人類突觸前的神經肌肉接合處膜，阻止 acetylcholine 的釋出並產生類似神經切除的作用。此 toxin 注入肌肉後，依劑量的高低會產生不同程度的骨骼肌無力或麻醉，此種現象會持續至新的神經原纖維重新長出(肌肉活性於約 3 個月期間逐漸恢復)，因此 Botulinum toxin type A 被視為“長效型肌肉鬆弛劑”。

【適應症】

FDA 核准用於 12 歲以上的斜視及伴隨肌緊張不足的眼瞼痙攣病患。臨床可用於因肌緊張度異常所引起之臉部痙攣、外側直肌麻痺、老年痙攣性臉內翻及除皺紋等疾病。

【使用劑量】

1. 弛緩不能: 依臨床經驗決定劑量 (研究使用劑量為 80 units 分 4 次投予)。
2. 眼瞼痙攣: 初劑量為 1.25 to 2.5 units (不需肌電圖作導引)，注射於上下眼瞼內側及外側之前臉板眼輪匝肌，最佳的臨床反應可於 1-2 週產生並維持約 3 個月。可重覆給藥，若第一次效果不佳，再次給藥時，可增加兩倍的劑量。但三個月內的總劑量不可超過 100 units。
3. 半面痙攣: 可經由肌肉或皮下投予，劑量與用於眼瞼痙攣相同，注入眼輪匝肌，另將 2.5 to 5 units 分次注入受影響的顏面肌。
4. 腦性麻痺: 半身麻痺注射 4u/kg 於受影響的肢體，雙側麻痺注射 6u/kg。

5. 斜視: 劑量取決於斜視的分類及受影響的肌肉；水平斜視 < 20 屈光度 - 1.25 to 2.5 units 注射於任一垂直肌；若屈光度介於 20-50 - 2.5 to 5 units；對於持續有一個月第六對神經麻痺患者 - 1.25 to 2.5 units 注射於中直肌。
6. 斜頸: 25 - 100 units，依據受影響的肌肉群給予肌肉注射 (如: 胸鎖乳突肌、斜方肌及頸夾肌等)
7. 除皺紋: 用於動態性皺紋 (皺眉紋、抬頭紋、魚尾紋或笑紋)，建議初劑量為 2.5-4u/ 部位，但劑量仍應依臨床而定。一般於 24-72 小時內有改善，每次注射約可持續 3-6 個月。

【作用時間】

用於眼瞼痙攣: 注射 botulinum A toxin 1-5 天後，可明顯降低痙攣的嚴重程度。而临床上斜視的改善於注射後 1-2 週可觀察到。

| 疾病 | Onset | Peak | Single dose duration | Multiple dose duration |
|---------|----------|-----------|----------------------|------------------------|
| 眼瞼痙攣 | 1 - 5d | 5d - 4 wk | 12.5 wk | 5-28 wk |
| 頸部肌張力不全 | 7d | 14d | 11- 12 month | - |
| 半面痙攣 | 2 - 4d | 5 - 7d | 15 - 17 wk | - |
| 斜視 | 1 - 2 wk | 1 - 2 wk | ≥ 2 month | - |
| 痙攣性斜頸 | - | - | 9 wk | - |

【副作用】

最常見的副作用: 於眼瞼痙攣患者為眼瞼下垂及乾眼症，尚有流淚及刺激性的報導；於斜視患者為眼瞼下垂及複視，眼球後出血亦曾被報導；於斜頸患者為吞嚥困難，注射部位腫痛及虛弱等。於腦性麻痺患者為注射部位疼痛或無力，有時會有跌倒及腳痛現象。此藥長期使用的安全性尚未建立。

【包裝及貯存】

Botulinum Toxin Type A Injection 100

units/vial，商品名: Botox。未開封前應貯存於冷凍庫 ($\leq 5^{\circ}\text{C}$)，調配稀釋後如置於 $2-8^{\circ}\text{C}$ 下可保存 4 小時。健保局對 botulinum toxin type A 使用規範: 本藥品限以下適應症使用，且使用時需經事前專案審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料及治療計畫，每一個案每一年須重新評估一次。

一、使用於眼瞼痙攣或半面痙攣：

1). 限十二歲以上，經區域以上（含）教學醫院之眼科、神經內科或小兒神經科專科醫師診斷為眼瞼痙攣或半面痙攣之病患使用。

2). 需符合 Spasm Intensity Scale 三級（含）以上，另有病歷記載已持續以其他方式治療六個月以上無效者。

3). 每次注射最高劑量：眼瞼痙攣為每側 20 單位，半面痙攣為每側 30 單位。每年最多注射三次為原則。

4). 事前審查申請時需檢附照片以利審查。

二、使用於局部肌張力不全症（focal dystonia）（如斜頸、書寫性痙攣、口顎部肌張力不全等）：

限十二歲以上，經區域以上（含）教學醫院之神經內科、小兒神經科或復健科專科醫師診斷為局部張力不全症之病患使用。

* 需有病歷記載已持續以其他方式治療六個月以上無效，且斜頸症者需符合 Tsui's rating scale for cervical dystonia 分數十一分（含）以上者。

* 每次注射最高劑量：斜頸症為 150 單位，書寫性痙攣及口顎部肌張力不全為 70 單位，且每年最多注射三次為原則。

* 事前審查申請時需檢附照片以利審查。

* 全身性肌張力不全症不在給付範圍。

三、使用於腦性麻痺病患

1. 限滿二歲以上，經區域以上（含）教學醫院復健科、神經內科或小兒神經科專科醫師

診斷為痙攣型腦性麻痺之病患使用

2. 其肢體之痙攣影響主動功能（如行走或手部動作），該肢體之痙攣程度以

Modified Ashworth Scale 評估為二或三級，且經藥物、復健或輔具治療至少六個月以上無效者。

3. 無固定不可逆之關節攣縮。

4. 每次注射最高劑量每公斤體重 10 單位（總劑量不超過 300 單位），下肢每塊肌肉每公斤體重使用 3-6 單位，上肢每塊肌肉每公斤體重使用 1-2 單位，且每年最多注射三次。

5. 治療年齡（以申請日期起計）：下肢為 2-7 歲，上肢為 2-12 歲。

6. 事前審查申請時需檢附錄影帶或其他動態影像記錄以利審查

7. 經外科手術治療之同肌肉部位不得再行注射。

備註一：Spasm Intensity Scale：

0 正常眨眼次數。

1 眨眼次數因對外界刺激（如光、風等）而增加。

2 輕微但明顯之眼瞼震顫（無痙攣），且未引起生活不便。

3 中度，且極明顯之眼瞼痙攣，且引起生活不便。

4 嚴重影響生活（無法閱讀、駕駛等）。

備註二 Modified Ashworth Scale：

0 無肌張力增加。

1 肌肉張力輕微增加，表現在關節活動範圍之末端。

1+ 肌張力輕微增加，表現在關節活動一半範圍之內。

2 肌肉張力明顯增加，表現在整個關節活動範圍內。

3 肌張力更明顯增加，關節活動出現困難。

4 肌張力極高，無關節活動可言。

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，每期摘要據有臨床啟發性之文章，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: 皮下注射 Enoxaparin 用於末期腎衰竭病人的藥物動力學

英文標題: The Pharmacokinetics of Subcutaneous Enoxaparin in End-Stage Renal Disease

原文出處: Donald F. Brophy etc; Pharmacotherapy 2001; 21 (2): 169-174

摘要內容:

Enoxaparin 用於治療深部靜脈栓塞及心肌梗塞的劑量為 1mg/kg q12h 或 1.5mg/kg q24h。它在體內最主要的排除是經由腎小球過濾。本文研究設計為取 8 位沒有栓塞過的洗腎病人，皮下注射 Enoxaparin 1mg/kg，24 小時之內測多次血中 antifactor Xa 的濃度。投藥後，總體內清除率為 14.6 ml/min，與健康者相比，antifactor Xa 半衰期延長 2 倍，其他的藥動學數值，則與健康者相似。

結論是對腎功能不良的病人，Enoxaparin 沒有調整劑量的必要，但仍要注意出血的危險性。需維持 antifactor Xa 的治療濃度在 0.5-1.2 IU/ml。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: 因使用 azathioprine 導致 warfarin 抗藥性的病例報告及文獻評估

英文標題: A case Report of Warfarin Resistance Due to Azathioprine and Review of the Literature

原文出處: Pharmacotherapy 2001; 21 (3): 355-357

摘要內容:

本篇敘述一位罹患深部靜脈栓塞、骨質疏鬆及類固醇依賴型潰瘍性結腸炎的婦女，於生產後開始使用 warfarin 35mg/週，持續使用 6 週，INR 值均維持在有效治療範圍(≈ 2)，後因血管檢查顯示無殘餘深部靜脈栓塞而停用 warfarin。停用的 10 天後開始 azathioprine 75mg/天治療，但於 9 天之後併發深部靜脈栓塞，於是先使用 enoxaparin 0.8mg/kg SC q12g x 5 天治療，並重新用上 warfarin 35mg/週，且每 1-2 週追蹤 INR 值以調整 warfarin 劑量。重新用藥後的 2 個月，病患需使用 warfarin 90mg/週以維持 INR: 2.2 : 7 個月後當 azathioprine 劑量增加至 100mg/天時，warfarin 劑量需增加至 120mg/週。檢視病患其他的用藥、飲食及病情變化，並無影響 warfarin 的因素，因此唯一被懷疑的藥物只有 azathioprine。

本文作者評估文獻發現只有少許的病例報告顯示 warfarin 與 azathioprine 有藥物交互作用，併用後 warfarin 的劑量需增加 3-4 倍。文獻中推論的作用機轉為: azathioprine 會降低 warfarin 的生體可用率，增進其代謝或增加 prothrombin 及凝血因子 II 的活性，導致 warfarin 的抗凝效果降低。因此作者建議: 當兩種藥物併用時，臨床醫師應密切監測病患的 INR 值以調整 warfarin 的劑量。(曾碧萊總藥師)

中文標題: 評估及調查靜脈投予維生素 K1 用於治療重症患者的凝血病變

英文標題: Evaluation and Survey of Intravenous Vitamin K1 for Treatment of

Coagulopathy in Critically Ill Patients

原文出處: Pharmacotherapy 2001; 21 (2): 175-182

摘要內容:

Vit K 為酵素 carboxylase 的輔酶，可活化肝臟的 Vit K 依賴性凝血因子 II, VII, IX, X 及蛋白 C, S, Z，以維持身體正常的出血-凝血系統。會導致 vit k 缺乏的因素為：飲食攝取不足、吸收不良、肝功能障礙、抗生素使用改變了胃腸道菌叢、手術及抗凝劑 warfarin 的使用，重症患者可能同時伴隨多種因素，而增加了凝血病變的危險性。凝血病變的嚴重程度取決於所測量的凝集試驗：INR 及/或 aPTT，若 INR > 1.5 或 aPTT 超過正常值的兩倍，代表著臨床有意義的凝血病變。重症患者常使用靜注 Vit K 以矯正其凝血病變，由於此種給藥方式會引起極少見但嚴重的極度過敏反應，因此 ACCP 建議用於危及生命的出血及嚴重 warfarin 過量 (INR > 20)。

本篇調查加拿大重症患者使用 Vit K1 的效果及副作用，結果顯示：導致 ICU 凝血病變的維一變數為 APACHE II 分數；靜脈投予兩劑 Vit K1 10mg/天，分數 < 23 者(輕-中度凝血病變)可明顯降低 INR 值，但分數 ≥ 23 者(重度凝血病變)則無明顯的降低。

並未觀察到靜脈投予 Vit K1 的副作用，推論以往的副作用導因於：注射速率過快 (≥ 1mg/min) 或產品含有 polyoxyethylated castor oil 衍生物，故建議 Vit K1 應用 50-125ml D5W 或 NS 稀釋，給藥速率為 < 1mg/min。

(曾碧萊總藥師)

中文標題: Olanzapine 引起的高血糖非酮酸性昏迷

英文標題: Olanzapine-Induced Hyperglycemic Nonketonic Coma

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2001; 35: 300-302

摘要內容:

本篇敘述一位罹患雙極性疾病患者，體重 85.5kg，超過理想體重 7%。於 1999 6/30 開始使用 olanzapine 5mg/天，並逐漸增加劑量至早晨 5mg、睡前 20mg (1999 12/2)。2000 1/17 病患出現幻覺、劇渴及多尿症狀，於醫院的尿糖呈現 4+，酮體 (-)，血糖高達 1596 mg/dl，隨後進入高血糖高滲透壓非酮酸性昏迷 (HHNK)，血液滲透壓為 405 mOsm/L。1/18 停用 olanzapine，病患經過靜脈輸液及胰島素的治療，迅速恢復，於 2/3 出院時已不需任何降血糖藥物；且出院後第 5 天血糖值為 105 mg/dl。經查病患已往的血糖值均正常且無糖尿病家族史，併用的藥物亦無報導此副作用，因此懷疑為 olanzapine 所引起的 HHNK。

文獻曾報導過 olanzapine 引起 HHNK 的病例，其引起高血糖症狀多發生於用藥後的兩年內，與本病患相符。推論 olanzapine 引起高血糖的機轉應與 clozapine 相同：抗精神病劑會破壞胰臟小島細胞 藥物影響交感神經系統對血糖的調節及胰島素的分泌 藥物引起體重增加導致血糖耐受不良。雖然仍需更多的研究來證實此藥藥物副作用的機轉，及確認何種病患較具危險性，但作者建議：使用此藥時，臨床醫師應了解可能產生的副作用，以降低可能的後遺症(盲眼或截肢)。

(曾碧萊總藥師)