

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88年元月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座 (XVII)
- ▲每期專欄—降血脂藥物之使用
- ▲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、Desmopressin是否可用於治療血友病？

答：美國FDA核准Desmopressin用於治療A型血友病，屬於孤兒藥，並已有文獻發表過，但只限於中度嚴重的A型血友病，必須血中第八因子大於正常者的5%才有效。它可短暫性的增加血中第八因子，且是Dose-related，若血中第八因子 $<5\%$ ，則無效。一般以針劑，行靜脈注射，劑量為0.3-0.4mcg/kg in 50ml N/S over 15-30分鐘。本院沒有針劑，亦可使用噴鼻劑型，劑量為2-4mcg/kg（包裝為0.01% 2.5ml/bot，0.1mg/ml）可用於輕度開刀的預防出血。（曾淑鈺總藥師）

B、Mexiletin用於疼痛科的止痛機轉為何？

答：Mexiletin的化學結構與lidocaine十分類似，作用亦頗類似，可抑制細胞內的鈉電流，降低心肌動作電位的起始速率(phase 0)，藥理機轉將它歸類為局部麻醉劑及Class IB的抗心律不整藥。但它與lidocaine不同之處在於lidocaine口服無效，而Mexiletin口服有效。臨床上可用於降低疼痛，如因多發性硬化症引起的觸覺疼痛、慢性周邊神經痛，或糖尿病性神經病變；劑量為每天300-900mg，分三次服用。因研究報告有限，本品多用於對傳統疼痛治療無效時的另一選擇用藥。（曾淑鈺總藥師）

前言：

在1930年代，人們就已發現血脂與粥狀動脈硬化、冠狀動脈硬化及心肌梗塞等疾病有相關性(1)，爾後數十年更是有眾多試驗證實了血脂與心臟血管疾病或死亡率之間的關係(2,3)。因此，近年來，許多國家皆針對高血脂症制定不同的治療準則，而這些治療準則中除了藥物治療外，亦包括了非藥物治療，如飲食控制、運動、煙酒控制、血壓及血糖的控制。根據NCEP的分類及治療準則，理想的總膽固醇(cholesterol)，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)及三酸甘油酯(triglyceride)分別為小於200mg/dl，130mg/dl及200mg/dl；治療準則則因有無心血管疾病或其他危險因子而有不同的治療(包括藥物及非藥物治療)。中央健保局於87年7月1日起適用之給付規範(如表一)，亦是根據以上之建議使用經過修飾而訂定的。

降血脂藥物

降血脂藥物根據其作用機轉可分為以下幾類：

一、Bile acid sequestrants

此類藥物能與膽酸結合以減少其腸肝循環中的再吸收作用，促使肝細胞利用膽固醇合成膽酸之速率加快，而減少膽固醇含量。此類藥物較適用於中密度LDL過高、年輕人及停經前婦女，而其主要之副作用為腸胃不適。由於此藥為陰離子交換樹脂，易吸附其他藥物而減少藥物之吸收，因此須於服藥4小時或1小時後再服用此類藥物。

此類藥，如cholestyramine(Questran)

二、Nicotinic acid

此類藥物可抑制肝臟分泌脂蛋白，因此可降低總膽固醇、LDL及三酸甘油酯，並可提高高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。

此類藥物較常有皮膚及 prostaglandins 媒介之症狀，如潮紅、眩暈及心悸等問題，此外易有肝毒性、尿酸升高及產生血糖耐受性之問題，因此胃潰瘍、糖尿病、孕婦及痛風之病患不宜使用。

三、HMG-CoA Reductase Inhibitors

此類藥物乃抑制肝臟合成膽固醇的速率決定步驟中所須之催化酵素，因而減少膽固醇之生合成，使得血中膽固醇及LDL濃度降低。此類藥物較少有副作用，偶爾會發生肝功能指數增加，肌肉病變甚至橫紋肌溶解等問題，此時皆須停藥處理。此外，若與其他類降血脂藥物併用，如Fibrate類或Nicotinic acid類，發生肌肉病變的比例亦會提高。

四、Fibrate

此類藥物主要抑制肝臟合成極低密度脂蛋白三酸甘油酯，因此主要用來降低三酸甘油酯，其降低膽固醇之效果並不若Nicotinic acid類或HMG-CoA Reductase Inhibitor類藥物，因此在NCEP中(4)，並不列為降血脂之首選藥物。此類藥物也少有副作用發生，曾報告有肌肉病變，腎功能損害及腸胃道不適等副作用。

五、Probucol

此類藥物能增加膽固醇於膽道之排除因而增加HDL-C及LDL-C之清除，但對於三酸甘油酯並沒有太大影響，主要之副作用亦為腸胃道之不適，但也曾報告產生QT延長及Torsades De Points。

各類藥物對於血脂之影響(如表二)，在選擇藥物時應根據病人之狀況來加以

區別，如病人主要以膽固醇或LDL過高，可選擇HMG-CoA Reductase Inhibitors或Nicotinic acid類；若病人主要為三酸甘油脂過高，則應選擇Fibrate類藥物。

本院所有之降血脂藥物及其使用劑量列於表三，其中Lovastatin為脂溶性藥品，與食物併用時能增加吸收，因此建議於晚餐時服用；而Pravastatin為水溶性，不建議與食物併服，因此建議睡前給與。

1. Muller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina Pectoris Acta Med Scand Suppl. 89:75-84,1938
2. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS et al. Serum cholesterol, blood pressure

and mortality: implications from a cohort of 361662 men. Lancet 2:933-9, 1986

3. Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med. 322:1700-7, 1990
4. NCEP (National cholesterol Education Program-Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) (Adult Treatment Panel II) Circulation 89:1329-144 5, 1994

(表一) 降血脂藥物給付規範:

血脂異常之起步治療準則		血脂濃度	≥ 2 個 Risk factor (如附註二)	TC/HDL > 5 or HDL-C < 35mg/dl	治療目標	處方規定
無心 血管 疾病 如 附註 者	有應 下先 列給 情予 形三 之至 一六 時個	TC ≥ 200 mg/dl	✓	X	< 200 mg/dl	如非藥物治療未達治療目標，得使用降血脂藥物(請附三個月前及本次血脂檢查數據)，用藥後應每三個月檢查一次(請註明檢查日期)，如已達治療目標，請考慮減量，如連續兩次檢驗都已達治療目標，應即停止使用。
		≥ 240 mg/dl	X	X	< 240 mg/dl	
		LDL ≥ 130 mg/dl	✓	X	< 130 mg/dl	
		≥ 160 mg/dl	X	X	< 160 mg/dl	
有患 心者 血 管 疾 病	同物 時治 予療 以 非 藥	TC ≥ 200 mg/dl	X	X	< 160 mg/dl	接受藥物治療後應定期檢查血脂濃度，如經藥物治療二年，已達治療目標，建議醫師可考慮暫時停藥。
		LDL ≥ 130 mg/dl	X	X	≤ 100 mg/dl	
		TG ≥ 200 mg/dl (需同時合併有 TC/HDL > 5 or HDL-C < 35mg/dl)	X	✓	< 150 mg/dl	

血中三酸甘油酯高於 1000 mg/dl，具有罹患急性胰臟炎危險者，得使用降血脂藥物。

附註一：心血管疾病：

(一)冠狀動脈粥狀硬化患者

1. 有心導管檢查證實(附檢查報告、醫院名稱及日期)。
2. 曾患心肌梗塞有心電圖(附心電圖)或住院證實(附檢查醫院名稱及日期)。
3. 心絞痛病患，有缺氧性心電圖變化或運動試驗陽性反應者(附檢查報告)。

(二)腦血管病變患者

1. 腦梗塞。
2. 腦內出血(不含其他顱內出血)。
3. 陣發性腦缺血患者 (TIA)其頸動脈超音波證實有粥樣變化併有70%以上阻塞者。

(三)周邊血管粥狀硬化有缺血性症狀且經血管都卜勒超音波或血管攝影證實者。

附註二：危險因子：

1. 高血壓 2. 糖尿病 3. 男性 ≥ 45 歲
4. 有早發性冠心病家族史
5. 女性 ≥ 55歲或停經沒用雌激素療法者
6. 吸菸(因吸菸而符合起步治療準則之個案，如要求藥物治療血脂異常，應以自費治療)

(✓) 需符合此項條件
(X) 不需符合此項條件

表二 降血脂藥物之療效

	cholesterol	TG	LDL-C	HDL-C	藥物
Bile acid Sequestrants	↓ 15~30%	↑ 5~30%	↓ 15~30%	↑ 3~8%	Cholestyramine
Nicotinic acid	↓ 15~30%	↓ 20~60%	↓ 15~25%	↑ 10~30%	Nicotinic acid Acipimox ^a
HMG-COA Reductase Inhibitors	↓ 20~33%	↓ 10~30% ^b	↓ 25~45%	↑ 15~20%	Lovastatin Pravastatin Simvastatin
Fibrate	↓ 10~20%	↓ 30~50%	↓ 20~25%	↑ 10~25%	Gemfibrozil Bezafibrate ^c
Probucol	↓ 5~15%	↓ 0~5%	↓ 8~15%	↓ 10~25%	Probucol

a : Acipimox會產生血糖耐受性，致使血糖升高。

b : 僅Simvastatin可降低達30%。

c : Bezafibrate會降低血糖值，因此適用於糖尿病患者。

表三 本院降血脂藥物之建議使用劑量與價格比較

	藥物	建議使用劑量	健保價 單價(元)	Ccr (ml/min)		
				>50	10~50	<10
Bile acid Sequestrants	Cholestyramine 4g/pkg	1pkg tid~qid	20	N	N	N
Nicotinic acid	Nicotinic acid 50mg/tab	20#~40# tid	0.18	N	N	N
	Acipimox 250mg/tab	1#bid~tid	12.6	qd (40~80)	qod (20~40)	A <20
HMG-COA Reductase Inhibitors	Lovastatin 20mg/tab	1# qpm	42	N	N	N
	Pravastatin 5mg/tab	1~2# hs	25.25	N	N	50%
Fibrate	Gemfibrozil 300mg/tab	1#bid~tid ac	7.3	N	1# bid	1# qd
	Bezafibrate 200mg/tab	1#bid~tid	9.78	N	1# bid	1# qd

N：不須調整劑量

A：避免使用

抗微生物劑講座 (XVII)

感染科主任 劉永慶醫師

Cephalosporins

到目前為止，市面上已有超過 50 種 cephalosporins 被開發出，特別是最近 10 年。由於其為「廣效」抗生素及醫師對 penicillins 過敏之恐懼，使其成幾何級數地使用於臨床，但不要忘記 penicillins 與 cephalosporins 有交叉過敏反應之報告。其分類按其開發時間之先後及其抗菌範圍分為第一、二、三及四代。第一代最早被開發出，其對常見之細菌，像 *Staphylococcus sp.*、*Streptococcus sp.*、*E. coli* 及 *Klebsiella sp.* 有效。第二代與第一代類似，但對 indole-positive *Proteus* 及 *Haemophilus sp.* 亦有效。第三代對常見之革蘭氏陰性細菌及院內菌種更有效，但相對地對革蘭氏陽性細菌比第一、二代差。第四代基本上與第三代類似，特別是 *Pseudomonas aeruginosa*，對革蘭氏陽性細菌比第三代有效。所有之 cephalosporins 無論那一代皆對 *Enterococcus sp.* 皆無效。

第一代 cephalosporins

由於其為「廣效」抗生素，所以其適應症包括社區性肺炎、泌尿道感染症及傷口感染症。可作為對 penicillin G 過敏之替代抗生素。另外最重要是用於外科手術之預防性抗生素治療及台灣地區特有之 *K. pneumoniae* 肝膿瘍。其抗菌範圍與 ampicillin 很類似，但對 *Klebsiella sp.* 比 ampicillin 更有效，但對 *Haemophilus influenzae* 比 ampicillin 差，無法穿透至腦脊髓液中。

體外敏感性範圍

極敏感

Pneumococci	Staphylococci
Streptococci	(methicillin-sensitive)
Gonococci	Meningococci

中度敏感

<i>E. coli</i>	Anaerobes
<i>Klebsiella</i>	(<i>B. fragilis</i> 除外)
<i>P. mirabilis</i>	

輕度敏感

<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
----------------------	-----------------------

無敏感

<i>Pseudomonas</i>	<i>Enterobacter</i>
Enterococci	<i>Citrobacter</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Providencia</i>
<i>Morganella</i>	<i>Acinetobacter</i>
Staphylococci (methicillin-resistant)	<i>B. fragilis</i>
<i>Serratia</i>	<i>Mycoplasma</i>
<i>Listeria</i>	<i>Chlamydia</i>

製劑

Cephaloridine, cephalothin, cephapirin 及 cefazolin 只有注射劑型；cephalexin 及 cephadrine 同時有注射與口服劑型；cefatrizine 只有口服劑型。

Cephaloridine

劑量：

成人：0.5-1g q6-12h (IV, IM)

兒童：50mg/Kg/day in 2 divided doses (IV, IM)

說明：

- (1) 發生腎毒性之可能性很高。
- (2) 基本上可由其他注射劑型

cephalosporins 取代，即臨床上已被淘汰。

Cephalothin/Cephapirin

劑量：

成人：0.5-2g q4-6h (IV,IM)

兒童：80-150mg/Kg/day in 4-6

divided doses(IV,IM)

說明：

(1)肌肉注射時會很痛，儘可能避免。

(2)另一缺點是需注射之次數多。

Cefazolin

劑量：

成人：0.5-1g q6-8h (IV,IM)

兒童：25-150mg/Kg/day in 2-4

divided doses(IV,IM)

說明：

(1)肌肉注射之接受度比 cephalothin 或 cephalirin 好。

(2)由於半衰期長，血清濃度高，可用於外科手術之預防性抗生素治療。

Cephalexin/Cephadrine

劑量：

成人：0.5-2g q6h (IV,IM)

0.25-1g q6h (PO)

兒童：25-100mg/Kg/day in 4

divided doses(IV,IM)

25-50mg/Kg/day in 4

divided doses(PO)

說明：

(1)肌肉注射時會很痛。

(2)基本上口服劑型使用於小兒科病患很受歡迎，因其接受度比 aminopenicillins 佳

Cefadroxil

劑量：

成人：1g q12-24h (PO)

兒童：30mg/Kg/day in 2

divided doses(PO)

說明：

基本上與 cephalexin 同，但服用次數每天兩次，甚至可以每天一次。

Cefatrizine

劑量：

成人：0.5-1g q6h (PO)

兒童：30-50mg/Kg/day in 4

divided doses(PO)

說明：

臨床上現已被其他口服劑型 cephalosporins 所取代。

不良反應

(1)過敏性反應，包括皮疹、蕁麻疹、嗜伊紅性白血球增多症、發燒，但少見 anaphylaxis 與 penicillin G 有 5-10% 之交叉過敏反應。

(2)暫時性肝功能異常。

(3) Coombs' test 陽性反應，但少見溶血性貧血。

(4)靜脈注射時可發生靜脈炎。

(5)口服時可有腸胃道副作用，包括噁心、嘔吐及腹瀉。

(6)於腎功能異常病患，會發生昏迷及抽搐。

藥物交叉反應

(1) Uricosuric agents, probenecid, sulfipyrazone 可阻止 cephalosporins 由腎小管分泌，而造成血清濃度高。

(2) Furosemide 與 cephaloridine 合併使用會加強腎毒性，而其他 cephalosporins 少見。

(3) Benedict's solution (clinitest), cephalosporins 會造成尿液之葡萄糖偽陽性反應。

後記：本院常備藥為 cefazolin 注射劑型與 cephalexin 口服劑型。

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：必需脂肪酸缺乏症

**英文標題：Essential Fatty Acid Deficiency: An "Old" Disorder
That Should Not Be Forgotten**

原文出處：Hospital Pharmacy vol 33. No.11, 1998 P.1435-1440

摘要內容：

雖然必需脂肪酸缺乏症 (Essential fatty acid deficiency EFAD) 是靜脈營養發展初期的併發症，但如果臨床醫師不注意 EFAD 的病因，臨床表徵，預防及治療，則即使在現今已發展至「三合一全靜脈營養」的時代，仍有可能發生 EFAD。

一般為預防 EFAD 發生，會提供占總能量 1~4% 的必需脂肪酸，亦即每週給予靜脈脂肪乳劑 100g。對需長期 (>2~3 週) 使用全靜脈營養而罹患高三酸甘油脂症 (Hypertriglyceridemia) 或體內無法正常清除脂肪乳劑者，則會因長期禁用脂肪製劑而存在產生 EFAD 的危險性。

EFAD 臨床症狀為：乾燥而鱗狀、脫屑皮膚、生長延遲、傷口癒合差及易受到感染等。體內生化值變化為 triene (eicosatrienoic acid) 與 tetraene (linoleic acid 及 arachidonic acid) 的比值大於 0.2~0.4。EFAD 多於使用幾週不含脂肪製劑的全靜脈營養後發生，且較易發生於嬰幼兒。

本文亦針對一些臨床研究有下列幾點結論：

1. 給予循環式不含脂肪的全靜脈營養，可藉由 lipolysis 來預防 EFAD，但人體內 EFA 濃度與脂肪組織的多寡有關，長期使用此種靜脈營養仍能導致 linoleic acid 濃度降低。
2. 局部塗擦紅花子油 (含 77% linoleic acid) 或大豆油 (含 54% linoleic acid 及 8% linolenic acid) 可預防大多數病患產生 EFAD。但對已發生之 EFAD 無效，且此類病患要定期追蹤肝臟功能。
3. 給予肥胖患者低卡路里，不含脂肪的靜脈營養，因可移動患者的脂肪組織 (含 8 - 10% linoleic acid)，故大多數患者體內脂肪酸濃度仍然足夠。

4.長期使用紅花子油，因不含 linolenic acid 亦會引起神經方面病變（麻木、腳痛、麻痺及視覺模糊），故應均衡使用紅花子油與大豆油配方的脂肪乳劑。（曾碧萊總藥師）

中文標題：靜脈脂肪乳劑用於重症且伴隨敗血症及/或肝衰竭的病患

英文標題：Use of Intravenous Lipids in Critically ill Patients With Sepsis Without and With Hepatic Failure

原文出處：Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 22:217-213,1998.

摘要內容：

脂肪乳劑是靜脈營養中重要的組成之一，具有下列優點：提供高能量、必須脂肪酸、降低全靜脈營養的肝臟副作用、減少二氧化碳的產生；同時脂肪亦是細胞膜的成分之一，並為體內多種物質（如：前列腺素）的前趨物，因此脂肪乳劑應為重要的營養來源。

本文顯示靜脈投予脂肪乳劑於使用呼吸器的重症病患，不論其合併有敗血症及/或慢性肝衰竭，病患體內對於脂肪顆粒的清除，三酸甘油脂的水解及游離脂肪酸的氧化作用均未受損。因此對處於急性分解代謝期的病患而言，除非合併有高血脂症、休克、彌漫性血管內凝血或嚴重酸中毒，脂肪乳劑應為理想的能量來源。（曾碧萊總藥師）

中文標題：糖尿病患術後早期血糖控制可預測院內感染率

英文標題：Early Postoperative Glucose Control Predicts Nosocomial Infection Rate in Diabetic Patients

原文出處：Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 22:77-81,1998.

摘要內容：

不論正常人或糖尿病患，當身體受到創傷或感染時，均會引起體內荷爾蒙及代謝上的反應，造成血糖平衡系統變差。另研究顯示對於血糖控制差的糖尿病患，若積極給予胰島素治療以控制血糖(<220mg/dl)，則病患體內不正常的顆粒性白血球吸附、趨化、吞噬及殺菌作用可得到改善。此意味著適當的血糖控制對於免疫功能的維持很重要，尤其是對於因手術受創的病患。

本篇研究顯示，糖尿病患接受心臟血管或腹部手術後較易罹患術後感染症，另術後第一天血糖 > 220mg/dl 的病患，會增加其院內感染的機率（尤其是嚴重的感染，如：菌血症、肺炎、傷口感染），因此手術期間血糖控制平穩可降低院內感染機會，並改善病患的癒後。（曾碧萊總藥師）