

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89年元月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座(XXII)
- ▲新藥介紹—Famciclovir與Misoprostol
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A、那些抗生素會造成低凝血酶元？機轉為何？

答：某些 β -lactam 抗生素，如第三代頭孢子菌素(Cefamandole, Cefoperazone, Moxalactam 等)，會造成低凝血酶元症(hypoprothrombinemia)，延長出血時間，發生機率在1~68%。大部分發生在手術後虛弱的病人，癌症病患、腎衰竭、酗酒者、腹腔感染者或肝功能不良者及營養吸收不佳者，由於無法合成依賴維生素K的凝血因子，可能的機轉是此類抗生素易堆積。濃縮於膽汁，再分泌到腸乳糜腔內，達到一足夠的濃度可抑制正常菌種的生長，使在腸內由細菌合成的維生素K降低。處理方法為IV Vitamine K 10 mg即可。其他亦有臨床報告如：Cefotetan, Cefotiam，某些sulfa drug等。(曾淑鈺總藥師)

B、Acetazolamide用於控制Seizure的機轉為何？

答：機轉並未十分明確，可能有三個因素

- ①因抑制腎臟內 Carbonic anhydrase 活性，增加 HCO_3^- 的排除，及降低 H^+ 的排除，而有輕微的代謝性酸中毒。
- ②因抑制腦細胞內的 Carbonic anhydrase，使細胞內 HCO_3^- 堆積，降低細胞內 Na^+ 的流入，而有細胞穩定作用。
- ③因抑制 Carbonic anhydrase，而增加腦部 CO_2 的擴散，使神經細胞傳導阻礙。

臨床上，可單獨用於月經週期引起的抽痙發作，劑量為250mg QD~BID \times 5~7天，在月經開始的第一天服用。但長時期使用，很快產生耐受性，因活化新的 Carbonic anhydrase II。此種藥品漸失效的時間可能由數個月到2~3年。(曾淑鈺總藥師)

抗微生物劑講座 (XXII)

感染科主任 劉永慶醫師

第四代 cephalosporins

包括 cefepime 與 cefpirome，其抗菌範圍較廣，包括嗜氧性革蘭氏陽性及陰性細菌，但對厭氧菌差。其抑菌能力比第三代 cephalosporins 強，特別是對 ceftazidime 已產生抗藥性之細菌。其適應症仍有待確定，可用於治療對其他 cephalosporins 已有抗藥性細菌之感染症，或用於經驗性治療懷疑 *Pseudomonas aeruginosa* 之嚴重性感染症（最好合併 aminoglycoside 治療）。

體外敏感性範圍

極敏感

<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>Proteus</i>	<i>Pneumococci</i>
<i>Morganella</i>	<i>Streptococci</i>
<i>Serratia</i>	<i>M. catarrhalis</i>
<i>Providencia</i>	<i>Gonococci</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>Meningococci</i>
<i>Citrobacter</i>	

中度敏感

<i>Staphylococci</i> (methicillin-sensitive)	<i>Anaerobes</i> (<i>B. fragilis</i> 除外)
<i>Acinetobacter</i>	

輕度敏感

B. fragilis

無敏感

<i>Enterococci</i>	<i>Mycoplasma</i>
<i>Staphylococci</i> (Methicillin-resistant)	<i>Chlamydia</i>
<i>Legionella</i>	<i>Listeria</i>

Cefepime/cefpirome

劑型：祇有注射劑型。

劑量：成人：1-2g q8-12h(IM/IV)

兒童：無資料

不良反應：

- (1) 不常見，基本上與其他 cephalosporins 相同。
- (2) 過敏反應包括皮疹、蕁麻疹、嗜伊紅性白血球增多，發燒，但少見休克。
- (3) 靜脈注射時，偶而可見靜脈炎。
- (4) 暫時性肝功能異常。
- (5) 可產生陽性 Coombs' 試驗反應，但引起溶血性貧血，顆粒性白血球減少或血小板減少之病例不常見。
- (6) 因為會改變腸道正常細菌之分佈，所以偶而可見腹瀉之病例，但偽膜性大腸炎少見。
- (7) 因由腎臟排出，所以腎功能異常病患需減量。

說明：

- (1) Cefepime 與 cefpirome 無論在體外試驗之抗菌範圍或臨床使用性皆類似。
- (2) 基本上第四代 cephalosporins 對革蘭氏陰性細菌於體外之敏感性範圍與第三代 cephalosporins 相同，但特點是對第三代 cephalosporins 有抗藥性之細菌仍有效。對革蘭氏陽性細菌，比第三代 cephalosporins 更有效。
- (3) 由於其抗菌範圍很廣，所以其臨床適應性仍有待定位。但常用於白血球減少之發燒病患的單一藥物治療，或用於多重抗藥性細菌之院內感染。

後記：本院常備藥有 cefepime 之注射劑型。

Famciclovir Tab 125mg, 250mg

會碧萊總藥師

【藥理作用】

Famciclovir 為 penciclovir 的 prodrug，famciclovir 及 penciclovir 的化學結構與 acyclovir 相似，作用機轉亦相同，可迅速且具選擇性於受病毒感染的細胞內被病毒的 thymidine kinase 磷酸化成 penciclovir

monophosphate，然後被其他細胞的酵素繼續磷酸化成 penciclovir triphosphate(活性型式)，進而抑制 DNA polymerase，阻止病毒的複製。penciclovir 如同 acyclovir 一樣，可對抗單純性疱疹第一、第二型及水痘帶狀疱疹。

【Famciclovir 與 Acyclovir 之比較】

學名	Famciclovir	Acyclovir
商品名	Famvir	Zovirax
藥物動力學		
吸收	75-77%；食物會降低 Cmax，延緩 Tp, 但不影響生體可用率	10-30%；食物不影響吸收
達最高反應所需時間	5-7 天 (帶狀疱疹)	-
達最高血中濃度(Cmax) 所需時間(Tp)	0.5-0.9 hr	1.5-2.4 hr
蛋白結合率	< 20%	9-33%
代謝	口服後主於肝臟轉變成 penciclovir	代謝成 9-carboxymethoxymethyl-guanine (不具活性)
排泄	73%由尿液，27%由糞便排出	口服 acyclovir 有 14.4%以原型排於腎臟
半衰期	Ccr ≥ 40: 2-2.3 hr Ccr < 40: 6.2-13.4 hr	Ccr > 50: 2.2-3 hr Ccr < 50: 3.5-19.5 hr
副作用	頭痛、噁心、嘔吐、暈眩、腹瀉、疲倦、嗜睡	胃腸不適、頭痛、紅疹；少數有中樞神經問題(腦病變、震顫、幻覺、發作、昏迷)

【適應症及劑量】

帶狀皰疹	Ccr (ml/min)	劑量
(治療 7 天)	> 60	500mg q8h
	40-59	500mg q12h
	20-39	500mg q24h
	< 20	250mg q48h
	血液透析	血液透析後給予 250mg
復發性生殖器皰疹		
(治療 5 天)	≥ 40	125mg q12h
	20-30	125mg q24h
	< 20	125mg q48h
	血液透析	血液透析後給予 125mg

此藥於 < 18 歲的安全性及有效性尚未確立。

【臨床研究】

1. 研究顯示用於生殖器皰疹：Famciclovir 750mg q8h與Acyclovir 200mg每日五次，兩者的效果相當。
2. 研究顯示用於免疫機能正常患者的非複雜性帶狀皰疹：Famciclovir 250mg, 500mg, 750mg q8h與Acyclovir 800mg每日五次，共使用七天，這四種 regimen 對皰疹的完全結痂、水泡消失、新病灶的形成、急性疼痛的消失及病灶的癒合，兩者的效果相當。但如果治療在紅疹出現的48小時內治療，則對於所有皰疹疼痛的消失，Famciclovir的效果比Acyclovir迅速。兩者的副作用亦相當。

【包裝】

本院劑型：125mg 及 250mg/tablet，限感染科、小兒感染科及婦產科專科醫師使用。健保局給付規定為：

1. 皰疹性腦炎。
2. 帶狀皰疹或單純性皰疹侵犯三叉神經第一分枝VI皮節，可能危及眼角膜者。
3. 帶狀皰疹或單純性皰疹侵犯薦椎 S2 皮

節，將影響排泄功能者。

4. 免疫機能不全、癌症、器官移植等病患之感染帶狀皰疹或單純性皰疹者。
5. 新生兒、免疫機能不全患者的水痘感染。
6. 罹患水痘，合併高燒（口溫攝氏38度以上）及肺炎（需X光顯示），並住院者。
7. 帶狀皰疹或單純性皰疹所引起之角膜炎或角膜潰瘍者。
8. 急性視網膜壞死症 Acute Retina Necrosis。
9. 帶狀皰疹發疹三日內且感染部位在頭頸部、生殖器周圍之病人，可給予五日內之口服或外用藥品。

使用療程最長以十天為限，且口服、注射劑及外用藥膏擇一使用，不得合併使用。其他廠牌同成分藥品比照辦理。

骨髓移植術後病患得依下列規定預防性使用acyclovir。

- a. 限接受異體骨髓移植病患。
- b. 接受高劑量化療或全身放射治療(TBI)前一天至移植後第三十天為止。

【藥理作用】

Misoprostol 為一合成的 Prostaglandin E1 衍生物，其作用機轉為1.直接抑制壁細胞，具強效的抑制胃酸分泌作用；2.具有黏膜保護作用，推論的理由為：①預防胃黏膜障壁的破壞②刺激黏液的分泌③刺激碳酸氫根離子(鹼)的分泌④增進黏膜的血流；3.免疫作用：可降低 IgM-rheumatoid factor。

【藥物動力學】

Misoprostol口服吸收迅速，食物會降低其最高血中濃度，口服後達最高血中濃度時間為15-30分鐘（可於30分內產生抑制胃酸分泌作用，單一劑量用於消化道潰瘍可持續2-4小時）；蛋白結合率：81-89%，吸收後於體內去酯化(de-esterify)成 misoprostol acid（活性代謝物）；73-80%由腎臟排出（但於24hr內有64-73%由尿液排出），15%由糞便排出；排除半衰期很快，misoprostol acid為20-40分鐘。

【適應症及劑量】

FDA核准此藥用於預防NSAIDs所引起之胃潰瘍。臨床尚可用於流產、出血性胃炎、預防移植器官的排斥等疾病。

1.用於預防NSAIDs所引起之胃潰瘍：PO 200mcg qid（與飯同時服用或飯後立即服用），如果無法耐受此劑量，可降低至100mcg。建議①最後一劑應於睡前與食物併服②如病患同時併用 NSAIDs

時，則 misoprostol 應與 NSAIDs 同時服用，且服用期間的長短與 NSAIDs 相同。

2.用於治療胃潰瘍、十二指腸潰瘍：PO 800mcg/d 分 2-4 次服用（研究證明 200 mcg qid與400mcg bid效果相當），共使用四週（如未痊癒，再用四週）。

腎功能障礙者不需要調整劑量，但若病患對200mcg無法耐受時，應調降劑量。

【禁忌及副作用】

此藥於懷孕的危險分級為X，禁用於孕婦，若懷孕第一期使用此藥，有11-15%的流產率。此藥最常見的副作用為腹瀉(13-40%)與腹痛(7-20%)；另可能引起子宮出血。

【藥物交互作用】

制酸劑與 misoprostol 併用時，制酸劑會減少後者的生體可用率，降低其療效，但臨床上意義不大。另併用時，制酸劑會增加 misoprostol 的副作用：腹瀉。

【包裝】

本院劑型 200mcg/tablet，商品名為 Cytotec。健保局的給付規定為：

- 1.用於消化性潰瘍，須檢附四個月內有效之胃鏡檢查或消化道X光攝影報告。
- 2.下列病患若因長期服用NSAID而需使用 misoprostol，得免附胃鏡報告，惟需事前報准後使用。①紅斑性狼瘡②50歲以上罹患類風濕性關節炎或僵直性脊椎炎之病例。

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：Estrogen用於治療再發的鼻出血（病歷報告及文獻評論）

英文標題：Estrogen Therapy for Recurrent Epistaxis: Case Histories and Literature Review

原文出處：Hospital Pharmacy 1999,34:1057-1064

摘要內容：

本文報導四個鼻出血病歷，在使用premarin乳霜劑或鼻噴劑後，可有效的治療及預防鼻出血，且短期局部使用的耐受性良好。另評估經由 Medline 搜尋的文獻顯示： ethinylestradiol 能使動物鼻黏膜上皮細胞變成較厚的複層、角質化鱗狀上皮組織，可保護血管避免受到局部的傷害。電子顯微鏡亦證實對於遺傳性出血性毛細血管病患， estrogen 可重新建立不正常血管內皮的連續性。同時學者認為用於鼻出血， ethinylestradiol 的初劑量 (0.25-1mg. 天) 要高於一般口服避孕藥的劑量 (0.05-0.1mg/ 天)，因為低劑量可能引起血管擴張，無鱗狀變生現象，反而會增加出血，而維持劑量則可降至 0.25mg TIW~0.5mg qw。

結論：許多的病歷報告均支持 estrogen 用於治療及預防鼻出血，但給藥的劑量、途徑及時間尚未確立，由於缺乏嚴格的臨床試驗來證實，因此作者建議 estrogen 仍應保留至傳統療法無效，或反覆性的鼻出血時再使用，使用時亦應告知病患及家屬或其他醫療人員有關此藥物的治療。（曾碧萊總藥師）

中文標題：Warfarin與Acetaminophen的藥物交互作用

英文標題：Warfarin-Acetaminophen Drug Interaction Revisited

原文出處：K.L.Allen Shek etc.Pharmacotherapy.Vol 19 No.10 1999, pp1153~

1158

摘要內容：

1950年代已有文獻發表 Acetaminophen(以下簡稱為 APAP)確實會增加 Warfarin 的作用，造成出血的危險性。本文收集 Medline 及 IPA，自 1966 年～1999 年，33 年中七個研究報告做整理，其中一個以 15 名自願的健康者先給予 Warfarin 使 PT ratio 維持在 1.35～1.5 之間；再給予 APAP 每天 4gm，使用二週後，PT ratio 上升到 1.75，其中一人有血尿發生。作用機轉仍不十分清楚，可能是 APAP 抑制肝臟的代謝酵素 CYP 3A4，使 Warfarin 的代謝減少。或干擾依賴維生素 K 的凝血因子 II、III、IV、V。APAP 目前仍是使用 Warfarin 病人用於止痛解熱的一個安全藥品，比 NSAID 及 Aspirin 來得安全。且最有效且安全的劑量是每天不超過 1300mg，使用不超過 14 天。(曾淑鈺總藥師)

中文標題：急救藥物靜脈添加時的最高濃度建議

英文標題：Recommended maximum concentrations of common acute care parenteral admixtures

原文出處：Hospital Pharmacy 1999,34:937-942

摘要內容：

對於罹患肝衰竭、腎衰竭、心臟衰竭或其他需限制液體攝入量的病患而言，靜注藥物稀釋的最高濃度資料是非常重要的，不過並無嚴謹的研究來證實安全的最高濃度數據為何，故無一定的規則可循，某些機構則依據各自的經驗來訂定數據。本篇收集了 14 家代表的醫院藥局及本機構，列出常用的急救靜注藥物稀釋的最高濃度。

藥物	給藥途徑	標準濃度	文獻所記載的最高濃度(成人)	其他機構曾使用過的最高濃度(成人)*	穩定度資料/稀釋液(文獻所報導的測試濃度)	持續靜注的速率
Dobutamine	P or C	250mg/250ml D5W 500mg/250ml D5W	1.25g/250ml	1g/250ml 1.25g/250ml 2g/250ml 3.125g/250ml	D5W or NS: 室溫穩定 24hr (800mg/250ml)	U:2.5-15 mcg/kg/min NMT:40 mcg/kg/min
Dopamine	大血管 或肘前			400mg/250ml 800mg/250ml 1g/250ml 1.6g/250ml 3.2g/250ml	D5W or NS: 室溫穩定 48hr (800mg/250ml)	U:2-20 mcg/kg/min 50mcg/kg/min has been used safely
Epinephrine	C or P 再用 20ml 液體 沖過	4mg/250ml D5W	1mg/250ml	1mg/250ml 10mg/250ml 20mg/250ml 25mg/250ml 30mg/250ml 32mg/250ml 50mg/250ml 64mg/250ml 250mg/250ml	D5W:冷藏避光 穩定20d (4mg/250ml) NS:冷藏或室溫 穩定24hr (0.25mg/250ml)	U:1-10 mcg/min

Esmolol	P or C	2.5g/250ml D5W	2.5g/250ml	2.5g/250ml 5g/250ml 7.5g/250ml 10g/250ml	D5W: 室溫穩定48hr (7.5g/250ml) NS:冷藏穩定 7d、室溫穩定 48hr (2.5g/250ml)	U:50-200 mcg/kg/min NMT:300 mcg/kg/min
Isoproterenol	P or C	1mg/250ml D5W	1mg/250ml	1mg/250ml 4mg/250ml 5mg/250ml 10mg/250ml 25mg/250ml	D5W or NS: 冷藏穩定 24hr (0.5mg/250ml)	U:2-20 mcg/min
Lidocaine	P or C	1g/250ml D5W	2g/250ml	2g/250ml 4g/250ml	D5W or NS: 室溫穩定 14d (0.5g/250ml)	U:1-4 mg/min NMT:200-300 mg/hr
Nitroglycerin	P or C	25mg/250ml D5W	100mg/250ml	50mg/250ml 100mg/250ml 200mg/250ml 250mg/250ml	D5W or NS: 室溫穩定24hr 玻璃瓶裝 (200mg/250ml)	U:5mcg/min起始 ，然後依病患情 況調整劑量 NMT:100mcg/hr
Nitroprusside	P or C	50mg/250ml D5W	200mg/250ml	50mg/250ml 100mg/250ml 200mg/250ml	D5W or NS: 室溫避光穩定 24hr (50mg/250ml)	U:0.5-10 mcg/kg/min NMT:10 mcg/kg/min
Norepinephrine	大血管 或肘前	4mg/250ml D5W	4mg/250ml	15mg/250ml 16mg/250ml 32mg/250ml	D5W: 室溫避光24hr (16mg/250ml) NS: 不建議使用	U:2-4mcg/min
Procainamide	P or C	1g/250ml D5W	1g/250ml	2g/250ml 3g/250ml or Ns 4g/250ml	D5W: 室溫穩定24hr (2g/250ml) NS: 室溫穩定24hr (250mg/250ml)	U:2-6mg/min NMT:25-50 mg/min

P:peripheral(周邊)

C:central(中央靜脈導管)

U:usual rate(一般速率)

NMT:no more than(不要超過)

*：資料來自收集的醫院藥局，但並無文獻支持。