

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 十一月

本期要目：

- ▶ 新藥介紹—Esomeprazole tab 40mg
- ▶ 抗微生物製劑講座(三十三)
- ▶ 醫藥文獻摘要選粹

藥物諮詢信箱

A. 長期使用 sulfasalazine，會造成何種維生素的缺乏？

答：Sulfasalazine 常用於腸胃科及直腸外科的潰瘍性結腸炎或發炎性腸炎，藥效約 3-4 週才顯現出；亦用於免疫風濕科之風濕性關節炎，藥效則需 9 週才顯現出，均需長期使用。雖然，它必須在腸中經細菌分解為 sulfapyridine 及活性的 mesalamine，但當它在腸中，很明顯抑制 polyglutamyl folate 的水解，並降低 polyglutamyl folate 及 monoglutamyl folate 的吸收，使 folate 的吸收下降。因此，高劑量且長期使用後，可能造成 megaloblastic anemia，應併用或補充 folic acid。（曾淑鈺總藥師）

B. 抗結核菌藥品中，那些在腎功能不良時，需調整劑量？

答：抗結核菌藥品中，Rifampicin 及 Isoniazid 只有在腎功能非常不好時， $Cl_{cr} < 10 \text{ ml/min}$ 才考慮減低 50% 的劑量。Rifampicin 在肝功能正常下，每天不超過 600mg，Isoniazid 每天不超過 300mg。Ethambutol 及 Pyrazinamide 則必須依腎功能調整劑量。Ethambutol 在 $Cl_{cr} : 10-50 \text{ ml/min}$ 時，每 24-36 小時給予一個正常劑量， $< 10 \text{ ml/min}$ 時，每 48 小時給予一個正常劑量。Pyrazinamide 在腎功能不好時，給予 40mg/kg 每週 3 次或 60mg/kg 每週 2 次，有文獻報告 $Cl_{cr} < 50 \text{ ml/min}$ 就應避免使用。（曾淑鈺總藥師）

C：那些藥物可作為治療惡性肋膜積水(malignant pleural effusion)的沾粘劑？

答：肺癌和轉移性乳癌是造成惡性肋膜積水的主因，適度的抽吸肋膜腔液雖然很快抒解胸痛或呼吸困難等症狀，但積水也很快再生，此時可在抽吸之後將沾粘劑注入腔內，使臟層和壁層肋膜黏連，以減緩積水產生。

滑石漿(talc slurry), bleomycin, tetracycline 類, mitomycin, quinacrine, mechlorethamine, 某些抗腫瘤用藥(如: thiotepa, 5-Fu, doxorubicin, cisplatin, VP-16) 以及 interferon β 皆可用來作為肋膜固定(pleurodesis)用沾粘劑。而前三者由於效果較佳,副作用較少所以最常用,其中滑石和 Bleomycin 已被美國 FDA 核准用於此適應症。

在所有的沾粘劑中以滑石的作用最強,價格也最便宜,劑量範圍 2~10 克/次,平均 95%患者可維持一個月的反應期,但由於其可能產生呼吸衰竭、肺炎、肋膜炎等併發症,同時在投與時需透過胸腔鏡且採取局部麻醉等較侵犯性的方式,所以祇保留至最後一線使用。

Tetracycline 類藥物中以 minocycline 和 doxycycline 效果較好,平均反應率 70~85%,使用劑量分別為 300mg/次和 500mg/次。

Bleomycin 單次使用能使 85%的患者維持一個月的反應期,一般使用劑量為 1mg/kg/次,老年人每次最大劑量不要超過 40mg/m²,bleomycin 副作用發生率和程度與 tetracycline 類相似,但價格昂貴許多,不過有研究比較使用 doxycycline 和 bleomycin 的花費,由於 doxycycline 需較多次投與才能達到和 bleomycin 單次投與的效果,使得住院天數延長,因此整體醫療花費 doxycycline 反而較大。

若以藥品效果副作用患者舒適度住院時間長短局部麻醉劑和止痛劑的需要量等觀點來作為評估的指標,bleomycin 應是較佳的選擇。

(賴怡如藥師)

接文獻摘要：

中文標題：與 Olanzapine 相關的糖尿病或高血糖症

英文標題：Olanzapine-Associated Diabetes Mellitus

原文出處：Pharmacotherapy 2002; 22(7):841-852

摘要內容：

已有文獻報導過 Olanzapine 會引起高血糖、體重增加等。本文以回顧性、自發性的不良反應通報，收集 1994 年 1 月至 2001 年 5 月間通報至美國 FDA，因 Olanzapine 而引起高血糖病例共有 237 例。其中 188 例是新引起的，44 例是原先有糖尿病而更惡化的，5 例無法分類。平均年齡約 40.7±12.9 歲，男性：女性比為 1.8。73% 在開始治療 6 個月內發生。80 例有代謝性酸中毒及 ketosis，41 例血糖大於 1000mg/ml，15 例死亡。當 Olanzapine 停用或減量，有 78% 病人血糖改善，有 10 例再給藥後其中的 8 例再發生高血糖。這些病例中，有些併用其他藥品如類固醇、利尿劑或其他精神用藥。Atypical antipsychotic agents 如 clozapine 亦會造成高血糖，而 risperidone 則較不會引起高血糖，機轉仍不十分明確。

(曾淑鈺總藥師)

Esomeprazole tab 40mg (Nexium)

曾淑鈺總藥師

一、藥理作用

Esomeprazole 化學結構為 omeprazole 的 S-isomer，藥理作用屬 proton pump 抑制劑，由小腸吸收後經血流到達胃壁細胞，在酸性的壁細胞內轉變為活性物質，與 H^+/K^+ ATPase 不可逆性的結合，因而抑制胃酸的分泌。它優於消旋的 omeprazole，在於藥物動力學上，較少經過肝臟首度效應的代謝，及較低的血漿清除率，因此有較高的口服生體可用率。

二、與本院現有的口服 Lansoprazole、Pantoprazole 及 Rabeprazole 比較如下：

藥物	Rabeprazole	Esomeprazole	Lansoprazole	Pantoprazole
劑型	腸膜衣錠， 20mg/tab	腸膜衣錠， 40mg/tab	腸衣膠囊， 30mg/cap	腸膜衣錠， 40mg/tab
使用須知	整粒吞服，不可嚼碎		膠囊可剝開，但不可 研磨或嚼碎	整粒吞服，不可嚼碎
商品名	Pariet	Nexium	Takepron®	Pantoloc®
生體可用率	52%	89%	80%	77%
食物的影響	食物會延緩吸收， 但不影響吸收量	食物會延緩吸收， 應飯前 1 小時服用	飯後 30 分鐘吃藥會 降低 AUC 50%， 應飯前服用	不受食物及制酸劑 影響(仿單仍以飯前 為佳)
Time to peak level	2-5 小時	1.6 小時	2 小時	2.8 小時
Onset(抑制酸 分泌)	1 小時	1 小時	-	-
抑制分泌胃酸 的作用時間	至少 24 小時 可每天一次使用	至少 24 小時 可每天一次使用	至少 24 小時 可每天一次使用	至少 24 小時 可每天 1-2 次使用
蛋白結合率	95-98%	97%	97-99%	98%
代謝與排泄	循環中的藥物完全 在肝臟經 cytochrome p450 代謝；主由腎臟 (90%)以代謝物由 尿液排出；10%由 糞便排出	循環中的藥物完全 在肝臟經 cytochrome p450 代謝；主由腎臟 (80%)以代謝物由 尿液排出；約 20% 由糞便排出	循環中的藥物完全 在肝臟經 cytochrome p450 代 謝；只有 14-25%由 腎臟以代謝物排 出；約 67%由糞便排 出	具有雙重代謝系統 phase I：脂溶性， cytochrome p450 phase II：水溶性，經 sulfotransferases ；主由腎臟(80%)以 代謝物排出；20%由 糞便排出
排除 半衰期	1-2 小時 輕至中度肝疾病 時：增加 2-3 倍	1-3 小時 慢性肝疾病時：3hr	60-80 分鐘 嚴重肝疾病時：7hr	60 分鐘 嚴重肝疾病時：7-9 hr

藥物交互作用	會增加 digoxin 血中濃度及降低 azoles 的胃腸吸收	與肝酵素 CYP3A4 抑制劑併用時，如 clarithromycin，會使 esomeprazole 之 AUC 增加 1 倍，但無需調整劑量。	會輕微增加 theophylline 的清除，無臨床意義	由於多了 phase II 的代謝，故沒有藥物交互作用
副作用	耐受性佳，最常見：頭痛有引起噁心、腹瀉、暈眩及皮疹的報告	頭痛、腹瀉(最常見)、肝酵素增加	頭痛、腹瀉、大腸炎 (colitis)、肝酵素增加	頭痛、腹瀉、腹脹
懷孕分級	B	B	B	B
FDA 核准之適應症及劑量、療程	十二指腸潰瘍: 20 qd x 4 週 胃食道炎逆流: 20 qd x 4-8 週 病理性分泌過盛: 60mg qd 逆行性食道炎: 20mg qd 臨床可用於胃潰瘍、H.pylori。	十二指腸潰瘍: 20-40mg qd x 2-4 週 胃潰瘍、逆行性食道炎、潰瘍性食道炎: 20-40mg qd x 4-8 週 病理性分泌過盛: 60-90mg qd H.pylori: 20-40mg(合併療法) qd x 14 天	十二指腸潰瘍: 30mg, qd x 4 週 胃潰瘍、逆行性食道炎: 30mg qd x 8 週 病理性分泌過盛: 60-90mg qd H.pylori: 30-60mg(合併療法) qd x 7-14 天	十二指腸潰瘍: 40mg qd x 2-4 週 胃潰瘍、逆行性食道炎: 40mg qd x 4-8 週 GERD: 40mg qd x 16 週 H.pylori 合併療法: 40mg bid x 7-14 天
劑量調整	腎功能不全者不需調整，於代償性肝硬化者不需調整	腎功能不全者不需調整，嚴重肝功能不良需調低劑量(建議)	腎功能不全者不需調整，肝功能不良者必需減半劑量為 15mg qd	腎功能不全者不需調整，肝功能不良建議調低劑量，年老病者不超過每天 40mg
健保給付價	41.7 元/Tab	53 元/Tab	51 元/Cap	49.6 元/Tab

本院目前使用規定：限腸胃科、一般外科總醫師以上專案申請使用，並填使用申請表。

健保局給付規定：

1. 使用於治療活動性(Active)或癒合中(Healing)之消化性潰瘍。
2. 癒痕期(Scar stage)之消化性潰瘍復發預防，其劑量依照醫理減量使用。
3. 氫離子幫浦阻斷劑之使用除 Zollinger-Ellison 症候群及重度逆流性食道炎外，使用期限以四週為原則，不得超過八週，申報費用時需檢附兩個月內有效之胃鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告。
4. 消化性潰瘍病例得進行初次幽門螺旋桿菌消除治療，使用時須檢附二個月內胃鏡檢查或上消化道 X 光攝影報告並註明初次治療。幽門螺旋桿菌消除治療療程以二週為原則，特殊病例需延長治療或再次治療，須檢附相關檢驗報告說明理由。

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：對於兒科病患急性嚴重性氣喘發作的治療

英文標題：Management of Acute, Severe Asthma in Children

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36(7/8):1249-1260

摘要內容：

本文收集 1966-2001 年 Medline 有關急性嚴重性氣喘發作治療之文獻回顧。氣喘是呼吸道一個慢性、發炎性的疾病，但可能會有急性惡化發生，此時治療藥物有 albuterol、ipratropium、systemic corticosteroids。有些病人對這些藥物無效時，可考慮其他老藥如 magnesium sulfate、theophylline，前者使用在兒科病人的文獻並不多，後者因副作用較多，與 albuterol 相比何者較有利並不明確。新一代的治療包括給予氮氧氣或靜脈投與 leukotriene antagonist 如 montelukast，可能是將來的趨勢之一。結論是 albuterol、ipratropium、systemic corticosteroids 仍是對於兒科病患急性嚴重性氣喘發作的最有效治療，但並非對於所有病人均有效，考量安全性及有效性的其他治療亦是另一選擇。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題：新的膽固醇指標，新的治療挑戰

英文標題：New Cholesterol Guidelines, New Treatment Challenges

原文出處：Pharmacotherapy 2002; 22(7):853-863

摘要內容：

冠狀心臟疾病在美國算是最大的殺手。流行病學顯示低密度脂蛋白膽固醇直接相關於冠狀心臟疾病，臨床亦證實降低膽固醇可減少冠狀心臟疾病的危險性。

根據 1985 年國際膽固醇教育計劃(NCEP)在 1988 年釋出的膽固醇治療指標，即著重於 LDL 是最重要的血管硬化因子，降低 LDL 成爲治療的指標。根據 NCEP-ATP III(成人治療審查)所建議的：維持 LDL < 100mg/dl 對曾有 CHD 發作的病人或有相等危險性者如非冠狀血管硬化、糖尿病、10 年內有 >20% 的發作機率等是理想值。決定治療的指標如下表：

危險因子	LDL 值	開始改變生活型態的治療	考慮藥物治療
曾有 CHD 發作的病人或有相等危險性者如非冠狀血管硬化、糖尿病、10 年內有 >20% 的發作機率	< 100mg/dl	≥ 100mg/dl	≥ 100mg/dl

≥2 個 CHD 危險因子

(男>45 歲、女>55 歲、家族遺傳史、

高血壓、抽煙、HDL<40 mg/dl)

10 年內有 10-20%的發作機率	< 130mg/dl	≥ 130mg/dl	≥ 130mg/dl
10 年內有<10%的發作機率	< 130mg/dl	≥ 130mg/dl	≥ 160mg/dl
< 2 個 CHD 危險因子	< 160mg/dl	≥ 160mg/dl	≥ 190mg/dl

Statins 是降低 LDL 最有效的藥物。

(曾淑鈺總藥師)

中文標題: Gentamicin 及 furosemide 引起的耳毒性

英文標題: Ototoxicity induced by Gentamicin and Furosemide

原文出處: The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36: 446-51

摘要內容:

Aminoglycosides 引起耳毒性的發生率約 0.2-6.2%，但若使用較敏感的偵測方式評估，則發生率可高達 43-62%。本篇敘述一位罹患社區型肺炎及尿道感染患者，於接受 gentamicin 500mg qd 治療 5 天及於第 3 天給予 furosemide 20mg IV st 後，發生兩側中-中重度聽力喪失現象，但於出院後 13 個月後的聽力檢查已回復正常。

Aminoglycosides 引起耳毒性的機轉包括：與 polyphosphoinositides 結合，而此物質是細胞內作為第二傳訊作用的 diacylglycerol 及 inositol triphosphate 之主要基質；另 polyphosphoinositides 亦是 arachidonic acid 的主要來源，而後者牽涉到細胞膜的結構與通透性。此外，aminoglycosides 可能於內耳聽毛細胞及第八腦神經突觸處產生自由基或似 glutamate 的刺激興奮作用，導致細胞功能的破壞。

Aminoglycosides 會引起耳蝸及前庭的傷害，聽力方面症狀包括：耳鳴及各種程度的聽力損傷；前庭方面症狀包括：噁心、嘔吐、暈眩、眼震、振動幻視及運動失調。通常耳毒性的症狀會於治療的 3-5 天內發生，但亦可能於停藥後的幾天至幾週發生，耳鳴通常會先產生，至於聽力可能部分或完全喪失(單側或雙側)，大約有 50%患者是可回復的。至於文獻報導會增加 aminoglycosides 引起耳毒性的危險因子有：155S 染色體突變者、年齡大、菌血症、發燒、體液不足、肝、腎功能障礙、吵雜環境、先前聽力障礙及併用其中具耳毒性藥物；另 aminoglycosides 投予的總劑量及時間藥比血中濃度影響更大。

Furosemide 本身即具有耳毒性，通常發生於劑量超過 240mg (血中濃度 > 50mg/ml)，造成的聽力喪失通常是暫時的，持續約 0.5-24 小時；較易發生於嚴重腎功能障礙接受大劑量注射，且注射速率超過 4mg/min 時。

本病患於投予 gentamicin 後給予 furosemide 會增加耳毒性發生的危險性，aminoglycoside 會與內耳的細胞膜作用，增加其通透性，再投予 furosemide 後會增加其穿透入內耳的濃度，導致更嚴重的損傷，因此臨床醫師應了解耳毒性藥物間的協同作用。

(曾碧萊總藥師)

抗微生物劑講座(三十三)

感染科主任 劉永慶

Griseofulvin 抗黴菌藥物

Griseofulvin 只對皮膚黴菌感染症有效，且必須口服，局部外用無效。

(3) 光過敏反應。

(4) 肝毒性。

(5) 可加重 acute intermittent porphyria 之急性發作及全身性紅斑狼瘡症之再復發。

體外敏感性範圍

中度敏感

Microsporum spp. Trichophyton spp.

Epidermophyton spp.

無敏感

Candida spp.

藥物交叉反應

(1) Griseofulvin 可減低 warfarin 及口服避孕藥之作用。

(2) Phenobarbital 可降低 griseofulvin 之血清濃度。

說明

(1) 表淺性皮膚黴菌感染症需 4-6 週之治療，若為頑固性感染，同時使用局部性抗黴菌藥物治療，會更有效。

(2) 與含油脂高之大餐同時服用，效果會更好。

後記：本院常備藥只有 microcrystalline 口服劑型。

製劑

Griseofulvin 有 microcrystalline, ultramicrocrystalline 口服膠囊劑型及口服懸浮液劑型。Ultramicrocrystalline 125 mg 的藥效相當於 microcrystalline 250 mg。

劑量

成人：500-1000 mg/day in 1-2 divided doses (PO)

兒童：10-15mg/kg/day in 1-2 divided doses (PO)

(以 microcrystalline 劑型計算)

Terbinafine

Terbinafine 只可用於治療表淺性皮膚黴菌感染症。

體外敏感性範圍

中度敏感

Dermatophytes

M. furfur

Dimorphic fungi

Mycetoma

輕度敏感

C. parapsilosis

C. neoformans

不良反應

(1) 腸胃道不適，包括噁心、嘔吐、腹痛，飯後服用可減輕症狀。

(2) 神經毒性，其中頭痛最常見，但是暫時性的，其他如昏迷及末梢神經炎較少見。

Aspergillus spp.

無敏感

Candida albicans	C. tropicalis
Fusarium spp.	Zygomycetes

製劑

Terbinafine 只有口服劑型。

劑量

成人：125 mg BID (PO)

兒童：無資料

不良反應

- (1) 肝毒性，有報告引起肝臟衰竭而死亡或需肝臟移植。
- (2) 腸胃道不適，包括噁心、食慾不振及腹痛。
- (3) 過敏反應，包括皮疹與皮癢，不常見。
- (4) Terbinafine 可降低 rifampin 之血中濃度。

說明

- (1) 於慢性或活動性肝炎病患，不可使用 terbinafine。
- (2) 治療前必須檢查肝功能，治療中若有任何症狀懷疑是肝炎時，必須立即停藥。
- (3) 雖然於體外對 Cryptococcus、Aspergillus、Candida 有感受性，但對實驗動物之上述全身性感染症無效。

後記：本院常備藥有 terbinafine 口服劑型。

Caspofungin

屬 echinocandins，最早發現於 1970 年，是由黴菌 Glarea lozoyensis 發酵之代謝物，能抑制 (1,3)-β-D-glucan synthase，而破壞黴菌之細胞壁，此類抗黴菌藥物是明日之星，目前只有 caspofungin 使用於臨床。

體外敏感性範圍

中度敏感

Candida spp	Aspergillus spp.
H.capsulatum	C. immitis
B. dermatidis	

輕度敏感

C. neoformans	T. beigeli
---------------	------------

無敏感

Rhizopus	Fusarium spp.
Sporothrix schenkii	

製劑

Caspofungin 只有注射劑型。

劑量

成人：70 mg in day 1 and then followed by 50mg QD (IV)

兒童：無資料

說明

- (1) Caspofungin 須以一小時的輸注時間緩慢靜注，且只能加在生理食鹽水內。
- (2) 目前美國 FDA 只通過用於其他藥物無效或不能忍受其他藥物副作用之侵入性 aspergillosis。
- (3) 其他的全身性黴菌感染症，包括 candidiasis，尚在作臨床試驗
- (4) 目前在台灣之臨床經驗尚不足，仍須謹慎使用。
- (5) 未稀釋之凍晶粉末必需冷藏儲存。

後記：本院常備藥無 caspofungin 注射劑型。