財 團 法 人 基 督 復 臨 安 息 日 會
TAIWAN ADVENTIST HOSPITAL

臺 安 藥 訊

VOL.6, NO.05 91 年 10 月 10 日 雙月刊

發行人：院長 蘇主惠 編輯：臺安醫院藥劑科臨床藥學組

本期摘要

壹、藥品異動
貳、健保用藥規定新增及修訂條文
參、專題(一) 食物與藥物的交互作用
肆、專題(二) **Linezolid**
伍、新進藥品介紹
Reductil ® 10 mg Capsule
Protopic® 0.03% Ointment
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

新增**臨採**藥品

	商品名	代碼	學名/成分	藥廠/藥商	藥理分類/適應症	備註
1	Robatrol Cap	OROB	Ribavirin 200 mg	Roche	Antiviral agent / 慢性 C 型肝炎	限自費
2	Peg-Intron Inj.	IPEG1	Peginterferon α-2b 100 mcg	Schering-Plough	Immunological / 慢性 C 型肝炎	限自費
3	Protopic Ointment	EPRO	Tacrolimus 0.03 %, 10g	藤澤	Immunosuppressant / 異位性皮膚炎	限自費
4	Ciloxan Oph Solution	ECIL	Ciprofloxacin HCl 0.3 %, 5 ml	瑞士商愛爾康大藥廠	Quinolone antibiotic / 角膜潰瘍或細菌性結膜炎	健保於符合規定下給付 (參照貳)
5	Hydrea Cap	OHYD	Hydroxyurea 500 mg	Bristol-Myers Squibb	Antineoplastics / 慢性骨髓性白血病、惡性腫瘤疾病	個案臨採
6	Sinemet CR 50/200	OSINC	Carbidopa 50 / levodopa 200	美商默沙東藥廠	Antiparkinson agents / 特發性、腦炎後或症狀性帕金森氏徵候群	可剝半，不可咬嚼或壓碎

新增藥品

	商品名	代碼	學名或成份	藥廠/藥商	藥理分類/適應症	備註
1	Shincort Inj.	ISHI	Triamcinolone Acetonide 40 mg / 1 ml	永信藥廠	Corticosteroid / 關節炎	取代 Lederspan Inj. 20 mg / 1 ml

DC 藥品：
Cividoid Gel [ECIV]、Lederspan (Aristospan) Inj. [ILED]、Bricanyl Turbuhaler [EBRIT]

更換劑量者

	學名	原商品名	新商品名	新代碼	新廠商/外型
1.	Pyrazinamide	Pyramide® 250 mg	Mide® 500 mg	OMID	溫士頓醫藥股份有限公司/白色圓形錠劑，一面中央刻痕，一面 W 字樣 (待 Pyramide®用罄後開始使用)

更改包裝量者

	學名	商品名	原包裝量	新代碼	新包裝量
1.	Budesonide 200ug/puff	Duasma® MDI	300puff/瓶 (15ml/bt)	EDUA2	200puff/瓶 (10ml/bt)

更換廠牌者					
	學名	舊商品名	新商品名	醫令代碼	新廠商/外型
1.	Ursodeoxycholic Acid 100 mg	Urso®	Genurso®	OGEN	健亞生物科技股份有限公司 / 白色圓型錠劑
2.	Fradiomycin	Sofra-tulle®	Framycin®	EFRA	生達製藥股份有限公司
3.	Vancomycin 500 mg	Vancocin®	Vanco®	IVANC	政德製藥股份有限公司 500 mg / vial
4.	Combined measles, mumps and rubella vaccine (自費)	Pluserix®	Priorix®	IMMR	SmithKline Beecham / 0.5 ml monodose ampoule with diluent
5.	Glibenclamide	Euglucon®	Gliben®	OGLI	生達化學製藥 / 長橢圓形，一面中央刻痕，兩邊各印有 STD 與 140。

*其他即時藥品異動資訊請參閱院內網路：**Public 在'Tahbdc'(Z:)**中的**"2002 藥局藥品異動公告"**。

貳、 健保用藥規定新增及修訂條文

(1) Ciprofloxacin 眼用製劑 (Ciloxan® Oph Solution)：(87/4/1)
限用於角膜潰瘍或嚴重角膜炎病例，其餘眼科疾患則列為第二線用藥(申報費用時須檢附細菌敏感試驗報告)。

(2) 降血脂藥物修訂條文 (Gemnpid®, Lipanthyl®, Lipitor®, Lipo-Merz® Retard, Questran®, Zocor®)： < 自九十一年九月一日起施行 >

全民健保降血脂藥物給付規定（畫線部分為 91/9/1 後適用）

血脂異常之起步治療準則		血脂濃度	處方規定
無心血管疾病患者	有下列情況之一時，應給予三至六個月非藥物治療	TG ≧200mg/dl (需同時合併有 TC/HDL-C > 5 或是 HDL-C < 40mg/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)，用藥後應每四至六個月檢查一次(請註明檢查日期)，如已達治療目標，請考慮減量，並持續治療之。
有心血管疾病或糖尿病患者	同時予以非藥物治療 (87/7/1)	TC ≧200mg/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。

(3) 神經系統藥物-精神治療劑(Psychotherapeutic drugs)抗精神病劑(Antipsychotics) 修訂條文 <自九十一年九月一日起施行>

1. Clozapine（如 Clozaril）
   1.限精神科專科醫師使用。
   2.前 18 週使用時，每週須作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用 18 週後，每月作一次白血球檢驗。
   3.申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。
2. Serotonin dopamine antagonists (簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、

olanzapine、risperidone、quetiapine 等)藥物之給付規定：

1、開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表（Clinical Global Impression，簡稱 CGI 之分數）。

2、經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。

3、日劑量超過下列治療劑量時，須於病歷記載理由：
clozapine 400 mg/day，risperidone 6 mg/day，olanzapine 20 mg/day，quetiapine 600 mg/day。

參、專題 (一)

食物與藥物的交互作用

吳芳仁 藥師

前言

食物與藥物間的交互作用，可能影響藥效減少或增加，而大部分和臨床相關之此種交互作用，是由於食物引起藥物生體可用率(bioavailability)的改變所造成，生體可用率就成為藥動學之重要指標，本文中嘗試同時提供有關藥動學和臨床上，關於食物與藥物交互作用之參考數據。

其中最重要的交互作用，是由於藥物生體可用率明顯降低，導致治療失敗的可能性昇高，例如藥物和食物或乳製品中的成份產生螯合作用，或是藥物和某些特定食物中的成分直接作用。

另外，進食時的生理反應，特別是胃酸分泌，亦可能造成特定藥物之生體可用率降低。

相反地，服藥與膳食同時進行，亦可能使藥物生體可用率增加。有些是因為食物本身引起藥物溶解度增加，或是食物促使胃酸、膽汁的分泌，結果可能使藥效增加，甚至發生嚴重中毒反應。

一、作用機轉

食物與藥物的交互作用可分為藥動學（是指食物影響藥物的吸收、分布、代謝、排泄）與藥效學兩方面，藥物或膳食本身的特性將決定其交互作用的結果。

1. Characteristics of the Drug
   一般而言，單憑藥物的物化性質，是無法預測食物和藥物的交互作用。
2. Characteristics of the Meal
   親脂性藥物的生體可用率，常會因高脂含量之一餐而增加，或是增加藥物的溶解（例如 Albendazole 和 Isotretinoin），或刺激膽酸分泌（例如 Griseofulvin 和 Halofantrine）；另外，含高纖維膳食，則會減低若干藥物的生體可用率（例如 Digoxin 和 Lovastatin）。
3. Pharmacokinetic Effect Parameters

生體可用率端視吸收和首渡代謝來決定，藥動學方面最重要的食物與藥物之交互作用，是藥物和食物間的化學反應（例如螯合），或是進食引起的生理反應（例如胃酸改變、刺激膽汁分泌、胃腸蠕動改變）導致藥物吸收的變化。

二、影響消化道與代謝的製劑

.1 進食間服用 Misoprostol 會降低吸收速率，但不影響生體可用率。

2 餐後投予 Ondansetron，則生體可用率上昇 14% 。

3.同時或餐後馬上服用 Troglitazone，則生體可用率增加 59% 。

三、影響血液與血液形成器官的製劑

富含 vit. K 的食物，包括甘藍菜、花椰菜、動物肝臟和一些食品添加物，會在藥理學上拮抗 Warfarin 的藥效，若僅一餐還不至於造成，持續一週每天進食富含 vit. K 的食物，則必須要調整 Warfarin 的劑量；另外，酪梨雖含低量的 vit.K，卻有拮抗 Warfarin 的作用，其確實機轉仍不明瞭。

Phenprocoumon 在藥效學方面和 Warfarin 相似，因此亦被假設與富含 vit. K 的食物有相同的交互作用。

四、影響心臟血管系統的製劑

①Cardiac Glycosides and Antiarrhythmics（強心配醣體與抗心律不整藥物）

正規的飲食不會影響 Digoxin 的生體可用率，但以纖維為主且大量進食（例如 hypercholesterolaemia 患者所採用的膳食性纖維），則會減低 16-32% Digoxin 的生體可用率，因此，可能要調整劑量，以免治療失敗。

Quinidine gluconate 緩釋劑型的生體可用率幾乎不受進食影響或僅微量增加（10-12%）；對於 Quinidine sulfate，食物亦不影響，但會減緩吸收速率。

由於 Quinidine 的副作用與藥物偏高的起始尖峰濃度相關，因此餐後服用 Quinidine sulfate 可以減輕副作用。

②Antihypertensives（抗高血壓藥物）

有關食物和 Hydralazine 生體可用率之間的關係，各方結果不一致，大體而言，“服藥時間和用餐時間維持恒定關係”是預防此藥產生不良作用的最好方法。

③Diuretics（利尿劑）

進食時服用 Furosemide，其生體可用率將減少 16-45%，但在臨床作用上無重要改變，Bumetanide 則不受食物影響。

若是正在服用保鉀型利尿劑，同時大量進食富含鉀離子的食物，像是香蕉和菠菜，則可能造成高血鉀；特別是對於正在服用 Spironolactone 的病患，又過度使用含鉀的食鹽替代品，則會產生嚴重高血鉀和心律不整。

④Calcium Channel Antagonists（鈣離子通道阻斷劑）

食物對 Nifedipine 吸收的影響視其組成而定。

Nifedipine 的副作用包括包括 hypotension、flushing、headache，常見於高的藥物尖峰濃度，若在用餐時投予其膠囊或錠劑，則可以減低藥物偏高的起始尖峰濃度，因此減少副作用發生。

食物會使 Nifedipine sustained release 的生體可用率增加 28-31%，但是對於 modified release（例如 Adalat Retard®）或 controlled release（例如 Adalat® OROS）劑型無明顯影響。

葡萄柚汁會抑制 Felodipine 的首渡代謝，而增加其生體可用率達 284%，臨床上對血壓和心跳的作用即加倍；葡萄柚汁對其他 dihydropyridine 類的鈣離子阻斷劑亦有上述相似作用，除了 Diltiazem 和 Verapamil 。

⑤ACE Inhibitors（血管收縮素轉化酶抑制劑）

對於 Captopril 的生體可用率而言，膳食使其降低 42-56%，同樣的作用在 Perindopril 會降低 35%；但是，Cilazapril、Enalapril 和 Lisinopril 之生體可用率則不受食物影響。

然而，所有的 ACE inhibitors 都常會發生高血鉀的副作用，若是同時攝食富含鉀離子的食品或其食鹽替代品，則可能惡化此副作用。

⑥Serum Lipid-Lowering Agents（降血脂的製劑）

Lovastatin 的生體可用率會因一般的進食而增加 50% ，導致藥效增加，但是主要以水果或纖維類作為降低脂質的膳食，卻可能明顯地減少 Lovastatin 吸收，且增加治療失敗之危險；用餐時服用 Pravastatin，其生體可用率減低 31% ，不過其降血脂作用並不因此而改變；對於 Atorvastatin 和 Fluvastatin，其生體可用率和降低血脂作用都不受食物影響。

飲用過多的葡萄柚汁，將分別使 Lovastatin、Atorvastatin 和 Simvastatin 的生體可用率增加 1400、200 和 1500% ，這是因為抑制了首渡代謝，此現象可能導致藥物之蓄積而產生副作用。

Pravastatin 和 Fluvastatin 因為非僅藉由 CYP3A4 代謝，不會與葡萄柚汁產生上述交互作用。

五、Dermatological Agents（皮膚科用藥）

若是飯中或飯後立即服用 Isotretinoin（食物會促使藥物溶解），其生體可用率將增加 72-86% 。

六、Anti-infectives for Systemic Use（全身性抗感染藥物）

①Tetracyclines

Tetracycline 之生體可用率，因隨餐服用而減少 46-57% ，在同時進食乳製品和鐵質補充劑時各減少 50-65% 與 81% ，另外，也會和陽離子產生螯合作用，甚至是併用茶或咖啡中少量的牛奶，亦足以造成其生體可用率 49% 的降低，因此，建議空腹服用。

Doxycycline 與一般的餐飲併用的影響很有限，但乳製品會降低其生體可用率 30% ，不過就算是同時喝牛奶，其藥物血中濃度大多還能維持在 MIC 之上，因此，可以隨餐服用，不受限制。

但是對於所有的 Tetracyclines 類抗生素皆有一種可能性，就是和可能存在於特定食品添加物中的多價陽離子形成螯合物（例如鐵、鈣、鎂、鋁）。

②Penicillins

Phenoxymethylpenicillin 之生體可用率會因進食、纖維食物或牛奶/乳製品而減低 25-37% ，但臨床作用不隨之產生較大的改變；Ampicillin 之生體可用率同樣會減少 22-50% （因為胃排空延遲），吸收速率則不受影響，但吸收劑量減少；Ampicillin 懸浮劑不受牛奶/乳製品影響；Amoxicillin 的生體可用率僅受到高纖食物影響減低 21% ，且在臨床上無顯著意義。

Pivampicillin 與食物沒有任何交互作用的報導。

③Cephalosporins

Cefuroxime axetil 的生體可用率會因進食或喝牛奶而分別增加 28-70% 與 25-97% ，然而，由於其充足的抗菌濃度常不受飲食影響，因此這項交互作用的臨床意義不大。

④Macrolides

Erythromycin base 在酸中十分不穩定，故製成各類耐酸的鹽類和酯類，據大多研究顯示 Erythromycin stearate 會由於隨餐或餐後馬上服用，而使生體可用率降低 18-79% ，因此，一般建議空腹服用；其腸溶錠劑型最好也不要和食物同時併用，以減少胃中停留時間。

然而在標準劑量下，食物造成 Erythromycin 治療失敗的影響很有限 ，所以在大多數情況下，病患較喜歡用餐時服藥，如此可以降低胃腸道的副作用，

Azithromycin 膠囊劑型之生體可用率會因進食而調降 50% ，但是對於錠劑和懸浮劑

型無影響，另外，Clarithromycin 和 Roxithromycin 則與食物無交互作用。

由於抑制首渡代謝，故當 Erythromycin 與葡萄柚汁併用時，生體可用率增加 49% ，但是 Clarithromycin 不受影響。

⑤Quinolones

Ciprofloxacin 的生體可用率不受食物之影響，但會因併用乳製品產生螯合作用而降低 30-36% ，此現象有可能造成治療失敗；同樣地，Norfloxacin 也會因與乳製品的螯合作用而減少 38-52% ；但是，Ofloxacin 不會因同時吃飯或乳製品而受到影響。

若干含有陽離子成分（如鐵、鎂、鋅）的管灌食品，有可能與 Quinolones 產生螯合作用。

⑥Antimycotics

Itraconazole 是一種僅在酸性 pH 下才溶解的弱鹼，其膠囊劑型的生體可用率，會由於同時進食(胃酸分泌作用)而增加 31-163% ，然而，其溶液劑型卻會因進食而減少 28-30% ，空腹服用則增加；這項陳述，對於無法攝取足量食物的嚴重厭食症病患可能有所幫助。

Ketoconazole 和食物的關係仍模糊不清，但目前證據無法支持隨餐服用會導致治療失敗。

患有 achlorhydria（胃酸缺乏症）之病患，其 Itraconazole 和 Ketoconazole 的吸收會嚴重減弱（常見於 AIDS gastropathy)，這種現象可以同時喝一些像是可樂的酸性飲料來改善（增加胃酸分泌)，如此可使生體可用率上昇 38-220% 。但是葡萄柚汁不可作此用途，甚至可能降低 Itraconazole 之生體可用率。

Griseofulvin 的水溶性低，若同時與富含脂肪成分的食物一起服用，其生體可用率將增加 37-120% (刺激膽酸分泌)，可得到較高的血中濃度，但是醣類和蛋白質食物則無此作用；對於兒童，同時喝牛奶甚至使生體可用率上昇 900% 。

空腹服用此藥，可能導致治療失敗。

⑦Antimycobacterials

進食會降低 Isoniazid 生體可用率 12-43% ，而導致治療失敗，同時，本劑也是一種 monoamine oxidase inhibitor (MAOI)，故須小心富含 tyramine 的食品； Rifampicin 生體可用率亦因食物影響而降低，但如此導致治療失敗的例子很少；Ethambutol 可不考慮用餐的影響。

進食可以增加 Clofazimine（anti-leprosy agent）生體可用率 62% ，以致減少達到治療濃度所需時間。

⑧Antivirals

Ganciclovir 和 Didanosine 的生體可用率，因同時用餐而分別增加 20-22% 與減少 41-55% （螯合作用)；但對 HIV 感染的兒童，Didanosine 不受食物影響。

餐中服用 Saquinavir (屬於 protease inhibitor)，會造成生體可用率增加 600-1800% ，若空腹時給予，則在 8 位受測者中有 4 位無法測得藥物濃度；當給予高劑量（如 600mg）的 Saquinavir，則配合油膩的一餐其生體可用率是清淡飲食的兩倍，另外，藉著抑制 CYP3A4 影響藥物的首渡代謝，葡萄柚汁可能增加本品之生體可用率達 53% ；相反地，進食使 Indinavir 的生體可用率降低 78% ，可能造成治療失敗。

七、Antineoplastic and Immunomodulating Agents（抗腫瘤劑與免疫調節藥物）

①Antineoplastic Agents

研究所顯示本類藥物與食物的關係各家不一，較確定的是，Methotrexate 之生體可

用率，在兒童方面，因隨餐服用會降低 19-28% ，但是在成人方面，則不受食物影響。

②Immunosuppressive Agents

進食對於 Cyclosporin microemulsion 劑型的生體可用率，幾乎不影響，對傳統劑型則無一致的答案；隨餐服用 Tacrolimus 則生體可用率會降低 33% ，因此為了避免其濃度上不良之變動，服藥與用餐時間應維持恆定關係；另外，同時喝葡萄柚汁，會使 Cyclosporin 生體可用率調高 47-60% ，而由於 Tacrolimus 也是藉 CYP3A4 代謝，若假設與 Cyclosporin 反應一致，則同時喝葡萄柚汁也可能導致 Tacrolimus 毒性副作用產生，因此不建議為了減少投予劑量而同時喝葡萄柚汁。

八、Agents Affecting the Musculo-Skeletal System（影響肌肉-骨骼系統用藥）

①Anti-inflammatory and Antirheumatic Agents

大多數的 NSAIDs 不會（或微弱地）因同時進食而影響其吸收或作用，因此服藥還可以減少局部胃腸道之副作用。

Penicillamine 之生體可用率會由於隨餐服用降低 51-59% ，若同時服鐵補充劑則因螯合作用會減少生體可用率 82% ，且影響到臨床作用及其用於治療 Wilson’s disease 的效果。

②Agents Affecting Mineralisation

Bisphosphonates 對於螯合膳食中的 2 價陽離子，具有特別高的親和力；餐前半小時服用 Clodronic acid，其生體可用率會降低 31% ，隨餐服藥則降低 90% ，就算是飯後 2 小時服藥也會產生 66% 的下降。

用餐時或在餐後 2 小時內服用 Alendronic acid，其生體可用率降低 85-90% ，甚至是同時喝咖啡或橘子汁也有 60% 的下降。

結論是，Clodronic acid 和 Alendronic acid 應在餐前（早餐較佳）至少 30 分鐘到 1 小時，空腹且以白開水服用。

隨餐服用 Etidronic acid 會造成 100% 吸收不良，若能在服藥前或後保持 4 小時之空腹，則能維持藥效。

九、Agents Affecting the Nervous System（影響中樞神經系統的藥物）

①Antiepileptic Drugs（癲癇治療藥物）

接受 Phenytoin 治療的病人，同時使用管灌餵食，有可能使治療失敗（因 Phenytoin 與食物中成分形成膠質或沉澱），亦可能在管灌餵食停止時，未將調高的劑量隨之減低，而發生突然中毒的現象。若經由空腸造口管路同時給予 Phenytoin 和管灌食品亦將造成 Phenytoin 接近 100% 的吸收不良。

Carbamazepine 是屬於有效治療指數狹窄的藥物，和前面所提到之 Hydralazine、Tacrolimus 一樣，對某些敏感的病患來說，甚至是屬於中度的食物、藥物間交互作用，亦將影響劑量調整的問題，因此維持服藥與用餐時間的恆定關係，才能避免此藥物濃度產生不良變動；然而，Carbamazepine 之較新的 slow release 和 controlled release 劑型不受食物影響；而由於抑制經過 CYP3A4 之首渡代謝，葡萄柚汁會使 Carbamazepine 的生體可用率增加 41% 。

②Anti-Parkinsonian Agents（巴金森氏症用藥）

Parkinson’s 患者常有嚴重便秘，然而，高纖食物卻會使 Levodopa 之 生體可用率增加 71% （藉由增進胃腸道蠕動）。

為了到達位於腦部的 dopamine receptors，Levodopa 必須穿過 blood brain barrier（血腦障壁），此過程藉由為所有“large neutral amino acids（LNAA）”所作的選擇性傳輸，若同時配以高蛋白食物，則可能彼此競爭 LNAA carrier，因而減少 Levodopa 被傳輸進入腦

部的劑量。

但是，長期使用此藥治療的病患，可能會發生”On-off”現象，由於前述高蛋白飲食之胺基酸會和 Levodopa 競爭吸收運輸系統，因此限制蛋白質飲食以及降低 Levodopa 劑量可能有幫助。

③Antipsychotics and Antidepressants（精神病用藥與抗憂鬱劑）

用餐時服 Zuclopenthixol 或 Ziprasidone，其生體可用率分別上昇 26% 與 43-97% ，但對此兩種藥物的臨床上的影響仍不清楚。

服用 MAOIs 若是同時食用含 tyramine（經由 MAO 代謝）的食物，則有可能發生高血壓危象，這類報導中，80% 是由於 cheese 所造成的反應，一篇報導與 MAOI 有關的高血壓危象 25 位病人中，4 名病患併發顱內出血。

④Antidementia Agents（癡呆症用藥）

因為產生不良的胃腸道作用，Tacrine 空腹服用常無法忍受，但是，同時用餐會減少 26% 生體可用率，甚至是飯後 2 小時服藥。

十、Antiparasitic Agents（除蟲劑）

①Antiprotozoal Agents（抗原蟲劑）

隨餐服用 Mefloquine，其生體可用率將增加 33-40%

進食明顯地增加 Halofantrine 之生體可用率達 190% （因為刺激膽酸分泌），以及尖峰濃度提昇超過 500% ，以致產生嚴重心臟毒性（心律不整甚至心跳停止），因此，絕對不能與食物併用。

同樣地，食物會造成 Atovaquone 錠劑之生體可用率上昇 200-290% ，各種懸浮劑型昇高 26-174% （含高脂肪的一餐對懸浮劑之增加吸收是空腹時 2.3 倍）。

②Anthelmintics（驅蟲劑）

隨餐服用 Albendazole 使生體可用率昇高 295-299% ，因此最好空腹服用，而 Mebendazole 之生體可用率則不受進食影響。

十一、Agents for the Respiratory System（呼吸系統用藥）

①Anti-Asthmatics（氣喘用藥）

高蛋白、低醣類飲食可能會增加 Theophylline 的肝清除率，以致增加其排泄。

對於每日投予一次且藥效維持 24 小時以上的所謂 Theophylline ultraslow 釋放劑型，例如第一代的 Theo-24®和 Uniphyl®，食物會增加 Theophylline 的生體可用率達 43-81% ，同時由於劑量突然大量釋出，會造成所謂‘dose-dumping’現象，甚至造成毒性；但是較新一代的此類製劑，例如每日服用一次的 Dilatrane®和 Uni-Dur®，以及限制溶解速率製劑的 Monospan®等，則較不用考慮食物的影響。

②Antihistamines（抗過敏劑）

Terfenadine 幾乎完全由 CYP3A4 代謝，同時喝葡萄柚汁可能產生心律不整作用（發生 QTc interval prolong，進而心室心律不整），Astemizole 同樣有此交互作用，因此，這兩種藥已從美國市場上撤銷。

結論

食物與藥物之交互作用，在臨床相關性和程度方面都有很多變數，其中最重要的這類交互作用，是由於生體可用率顯著下降，導致治療失敗（例如：Tetracycline、Indinavir、Bisphosphonates）。

本文針對若干具有顯著食物與藥物交互作用的藥物，提供服藥時之建議；總之，我們知道每位病患，各自有許多因素，會影響他們對食物與藥物交互作用的敏感性，像是飲食習慣、特殊疾病、多重用藥、順從性、體內酵素組成等。

醫師需要察覺到潛在的食物與藥物交互作用，以評估他們所治療病患之用藥反應；在醫院裏，除了醫師以外，因為所有醫護人員都有可能同時給予食物與藥物，所以他們亦須了解最新有關食物與藥物的交互作用。

本文主要摘譯自

Lars E. Schmidt, Kim Dalhoff. Food-Drug Interactions. *Drugs* 2002, Vol 62（10）: 1481-1502.

肆、專題 (二)

Linezolid：用於治療革蘭氏陽性之抗藥性菌種感染

陳廷彥 藥師

一、前言

Linezolid 是一種新型的合成性抗生素，歸 Oxazolidinones. 它可阻斷細菌的生長，經由抑制其蛋白質的合成初始過程，是目前這種獨特(unique)作用機轉唯一的藥物，它的吸收良好，生體可用率高。在病患情形穩定後，可改用口服的劑型。它已被通過用來治療一些 G(+)菌種的感染，也包括一些抗藥性的菌屬，如 Enterococcus, Staphylococcus 和 Pneumonococcus 菌株。

一般而言，它具有良好的耐受性，但有一個最嚴重的副作用就是 myelosupression. (骨髓抑制)，而與 adrenergic 或 serotonergic agent 併用時，應謹慎小心。1970 年代，出現具許多抗藥性的 G(-)菌及 methicillin–resistant S. aureus，但現在更嚴重的事是多抗性的 G(+)菌的產生。

二、細菌抗藥性的原因

雖然是許多因素造成的，但廣泛且非必要的使用抗生素是抗藥性發生最大的原因。在美國，每年使用 5 千萬磅(pounds)的抗生素中，有 30%是用於呼吸道感染，卻有超過 1/2 其實是病毒感染。不管醫院及社區，皆有抗生素過度使用的情形。其他的因素還包括：毒性的改變、社會的改變、族群的成長及遷移、免疫抑制患者的增加等。

G(+)菌屬的抗藥性問題，佔院內感染的 1/3。美國的 methicillin-resistant S. aureus 的傳染率從 2%升到 39.7%，S. aureus、Enterococcus 和 coagulase(-)的 staphylococcal species 是醫院菌血症最主要的原因。1980 -1989 年，和 coagulase(-)的 saphylococcal 感染的比較為 S. aureus 為 176%即 1.76 倍、Enterococcus 為 124% 即 1.24 倍。院內感染 79%是 staphylococcal species 和 25%是 S. aureus 是屬於 methicillin-resistant , Enterococcus species 也被認為是院內的主要病源。在 1993 年，13.9%的 Enterococcus species 對 vancomycin 有抗藥性。(1989 到 1993 提高二成)。

1990 到 1997 年 enterococcus species 對 vancomycin 抗性從小於 1% 提高到 18%，而 Enterococcus faecalis 為這些感染的主要 60%。目前有新的威脅出現 S.aureus 對 vancomycin 的感受性下降。社區感染許多抗藥性的菌種也出現。

具抗藥性的 Streptococcus pneumoniae 的感染率從 1980 的 51%上升六成或對 PCN 及第三代 cephalosporin 有高度抗藥性，故難以用第一線藥物來治療。一些控制抗藥性的方法列於表二，不過現在有一 Linezolid (Zyvox®)的出現，一種對抗藥性菌種新的選擇出現。

三、作用機轉

Linezolid 是一合成的新藥，屬於 oxazolidinones 類，它阻斷細菌的生成，藉由抑制細菌蛋白質合成的初始過程，它較先前的 protein synthesis inhibitor (如 chloramphenicol、clindamycin、aminoglycoside 和 macrolides)的步驟還早。它是作用在 elongation process，

作用的位置是目前唯一的，所以和其他的蛋白質合成抑制劑的交叉抗藥性目前並沒有被報導過。

Linezolid 對 enterococci 和 staphylococcus 是抑菌性的而對 streptococci 的大部分菌株是殺菌性的。

四、藥動學(Phamacokinetics)

Linezolid 口服能高度吸收，近 100%的生體可用率。Linezolid 經肝臟氧化代謝，而不經由 cytochrome p-450 途徑。排除則分為非腎、腎臟及糞便排除比例各為 65%、30%、5%。$T_{1/2}$ 近 5 小時，Linezolid 是每 12 小時服用一次。腎功能不良者，並不需要調整劑量，但因會被透析洗去，故要在透析後服用。

五、適應症

FDA 核准用於治療成人病患的某些 G(+)菌種感染 (Table 1)。其他特殊族群病患的臨床資料(如小孩、孕婦、授乳婦)是被限制的，Linezolid 在懷孕分級為 C 級藥。且在授乳婦使用上要非常小心注意。它對於 G(-)菌的效果很有限。對小孩和小於十八歲的年輕人的安全性尚未建立，所以目前並不建議使用在這些族群。

Table 1 FDA approved Indications for use of linezolid
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, including cases with concurrent bacteremia
Nosocomial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and resistant strains), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*.
Complicated skin and skin structure infections caused by S. aureus (methicillin-susceptible and resistant strains), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*.
Uncomplicated skin and skin structure infections caused by S. aureus (methicillin-susceptible strains only) or S. pyogenes.
Community-acquired pneumoniae caused by S. pneumoniae (penicillin susceptible strains only), including cases with concurrent bacteremia, or S. aureus (methicillin-susceptible and resistant strains)

六、使用劑量

Linezolid 劑量是 400-600mg q12h，使用 10-28 天。IV 或口服給予，依其適應症而定 (Table 2)，400mg 的劑量是建議在非複雜性皮膚或皮膚結構的感染，但建議不要使用在此種適應症。靜脈輸注的時間需超過 30-120 分鐘。

Table 4 Linezolid (Zyvox®) Dosing Recommendations

適應症	劑量/途徑	建議使用天數
Nosocomial pneumonia	600 mg IV 或 PO q12h	10 ~ 14
Complicated skin/skin structure infections	600 mg IV 或 PO q12h	10 ~ 14
Community-acquired pneumonia, including concurrent bacteremia	600 mg IV 或 PO q12h	10 ~ 14
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections, including concurrent bacteremia	600 mg IV 或 PO q12h	14 ~ 28
Uncomplicated skin/skin structure infections	400 mg PO q12h	10 ~ 14

曾有報導過不能與 Linezolid 合併使用者(incompatibilities)：amphotericin B (Fungizone®)、ceftriaxone (Rocephin®)、diazepam (Valium®)、chlorpromazine (Thorazine®)、erythromycin、phnytoin (Dilantin®)和 trimethoprim-sulfamethoxazole (Baktar®)。

七、不良反應

2%使用後的症狀：rash、headache、diarrhea、nausea vomitting、insomnia、constipation and fever。和使用 Ceftriaxone、clarithromycin、dicloxacillin、oxacillin 或 vancomycin 這些藥品的情形是差不多的。

Thrombocytopenia：Linezolid 2.4%其他比較組為 1.5%，可能是因為較高的劑量或是使用超過兩週。FDA 最近曾報導發生 myelosupression 的個案。(anemia、leukopenia、pancytopenia)

八、藥物交互作用

Linezolid 並不影響 cytochrome p-450。和 warfarin (Coumadin®)和 phenytoin 尚未報導有發生藥動學的交互作用。Linezolid 和 adrenergic serotonergic agents 的交互作用是可能的。和 Tyramine 併用時會有明顯的交互作用產生故需避免食用含有 tyramine 的食物。和其他一些常用的藥物：dopamine、epinephrine 及含 pseudoephedrine 的解充血劑，也可能有嚴重的反應。

Linezolid 和 pseudoephedrine 併用時，會使收縮壓平均上升 32mmHg，時間為在服用後的 2-3 小時間。但在之後的 3 小時後才能恢復正常或回到基礎值，心跳則沒有改變。還有併用 Dopamine、Epinephrine 時，建議小心其劑量。

和 serotonergic 藥物併用時：dextromethorphan (Robitussin® DM)並沒有 confusion、delirium、tremors、restless、hyperpyrexia or diaphoresis。和 Fluvoxetine、paroxetine、sertraline 等併用亦無這些作用發生。但和 citalopram (Celexa®)、fluvoxamine (Luvox®)、fluoxetine (Prozac®)、paroxetine (Paxil®)or sertraline (Zoloft®)併用仍須注意直到安全性被確立。

九、全民健康保險藥品給付規定

10.6.3 如 Zyvox® Injection 及 Tablets

1. 證實為 MRSA (methicillin-resistant Staphylococcus aureus)感染，且證明為 vancomycin 抗藥菌株或使用 vancomycin、teicoplanin 治療失敗者或對 vancomycin、teicoplanin 治療無法耐受者。
2. 證實為 VER (vancomycin-resistant enterococci)感染，且無其他藥物可供選擇者。
3. 骨髓炎(osteomyelitis)及心內膜炎(endocarditis)病患不建議使用。
4. 其他抗藥性革蘭氏陽性菌感染，因病情需要，經感染症專科醫師會診確認需要使用者(申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料)。

參考資料：

Ament PW. Jamshed N. Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *American Family Physician. 65(4):663-70, 2002 Feb 15.*

伍、新進藥品介紹

Reductil® 10mg Capsule 諾美婷®10 公絲膠囊

一、外觀及成分含量：

Reductil® 10 公絲為黃藍相間之硬膠囊，印有”Reductil”字樣和數字”10”。主含 10 公絲 Sibutramine hydrochloride monohydrate，賦形劑為 quinoline yellow (E104)、dimeticone,iron oxides and hydroxides (E172)、gelatin、collidal anhydrous silica、indigo carmine (E132)、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬酯酸鎂(magnesium stearate)、纖維素微晶(microcrystalline cellulose)、sodium lauryl sulphate、shellac soybean lecithin (E322)、titanium dioxide (E171)。

二、藥理作用：

Reductil®主要作用於下視丘飽食中樞的神經細胞間隙，抑制了 serotonin 血清素(5-HT_2，5-hydroxy-tryptamine)和 noradrenaline 正腎上腺素(NA)及多巴胺(dopamine)等神經傳導物質由突觸間隙再吸收回神經末梢。為 serotonin 和 noradrenaline 的再吸收抑制劑，既能產生飽足感，減少能量的攝入；又可誘導產熱作用，加速個體代謝率，因而增加能量的消耗，Reductil 可能因刺激個體棕色脂肪組織內的 β3 腎上腺素接受體，使得棕色脂肪組織對葡萄糖的利用明顯增加，因而加速熱能產生與氧氣消耗量，故服用後腰圍可有明顯縮小的現象。

三、藥物動力學：

Reductil®經口服吸收後約 77 %可快速於胃腸道吸收，經肝臟中 CYP450($3A_4$)代謝為活性代謝物 M1 及 M2，M1、M2 於 3 至 4 小時可達最高血中濃度，約四天內可達穩定血中濃度，半衰期約 14-16 小時，於尿液中可發現其不活性代謝產物 M5、M6，故 Reductil®為經肝臟代謝、腎臟排除。

四、適應症：

作為體重控制計畫之支持療法。

五、不良反應：

食慾降低(>10%)、便秘(>10%)、口乾(>10%)、失眠(>10%)、心搏過速、心悸、高血壓、血管擴張、噁心、出血、暈眩、感覺異常、頭痛、焦慮、流汗與味覺障礙等。

六、注意事項：

1. 病患目前正接受或最近 2 週曾服用 monoamine oxidase inhibitors (MAOI)或其他作用於中樞神經系統用於治療精神障礙的藥物(如：抗憂鬱藥物、抗精神藥物)、治療失眠的藥物(tryptophan)者不可使用。
2. 曾有或目前患有冠狀動脈疾病、鬱血性心衰竭、心搏過速、閉合性冠狀動脈疾病、心律異常或腦血管疾病(如：中風或短暫性缺血者不可使用)。
3. 甲狀腺機能亢進病患不可使用。
4. 正在使用不明混合減肥藥物或混合中藥減肥者不可使用。
5. 對目前血壓控制良好的高血壓患著(145/90 mmHg 或以下)，在使用 Reductil®最初兩個月,最少每 14 天需監測一次;若連續兩次的血壓測量高於 154/90 mmHg，則必須停止使用。
6. Reductil®懷孕分級屬 C 級，目前對胎兒的安全性尚未確立，因此懷孕期間不可使用。
7. 由於目前未知 Reductil®是否分泌乳汁中，因此不建議使用於授乳之婦女。
8. 目前資料不足以證明 Reductil®用於孩童、18 歲以下年輕人及 65 歲以上老年人之安全性，因此不建議上述年齡層之患者使用 。
9. Reductil®與增加 QT_C interval 的藥物併用時須小心，此類藥物包括：astemizole、terfenadine、QT_C-prolonging 之抗心律不整(amiodarone、quinidine、flecainide、mexiletine、propafenone、sotalol)、cisapride、primozide、sertindole 和三環抗憂鬱劑。

七、禁忌：

已知對本藥品的任何成分過敏者，嚴重肝、腎功能障礙，因器質性功能失調而肥胖者，親烙細胞瘤病患，狹角性青光眼病患與曾經或目前濫用藥物或酒精者。

八、 劑量與用法：

初始劑量 Reductil® 10mg 每天一次，若一個月內體重減輕少於 2 公斤，但耐受性良好者，可改以 Reductil® 15mg 每天一次來治療，食物並不影響藥物的吸收。若改用 15mg 後效果仍不理想，則須停止治療。

Protopic® 0.03 % Ointment 普特皮® 0.03 % 軟膏

一、外觀及成分含量：

Protopic 軟膏含有 tacrolimus，是一種鏈黴菌製造的大環內酯免疫抑制劑。Tacrolimus 的分子式為 $C_{44}H_{69}NO_{12}.H_2O$，分子量為 822.05。Protopic 軟膏每公克含有 0.03%的 tacrolimus (w/w)，加在石油、石蠟、碳酸丙烯、白軟石蠟及白蠟的基劑裡。

二、藥理作用：

Tacrolimus 用於異位性皮膚炎的作用機制仍未知。Tacrolimus 已被證實會先與一種細胞內蛋白質 FKBP-12 結合，進而抑制 T 型淋巴球的活化。接著形成一種 tacrolimus- FKBP-12、鈣、鈣調素和 calcineurin 的複合物並且抑制了 calcineurin 磷酸酶的活性，這種效應已被證實會防止活化的 T 型細胞核因子的去磷酸化作用與異位。Tacrolimus 會抑制預先形成的介體從皮膚肥胖細胞和嗜鹼性白血球釋出，也會向下調節 Langerhans 細胞上 FcεRI 的表現。

三、藥物動力學：

從藥動學研究，局部塗抹 Tacrolimus 單次或多次劑量之後，其最高血中濃度在 20 ng/ml 以下。根據血中濃度，沒有證據顯示局部間歇性用藥長達一年之久會導致 tacrolimus 在體內積蓄。局部用 tacrolimus 的絕對身體可用率仍未知。

四、適應症：

適用於因為潛在危險而不宜使用其它傳統療法、或對其它傳統治療反應不充分、或無法耐受其它傳統治療的中度至重度異位性皮膚炎患者，作為短期及間歇性長期治療。

五、不良反應：

在臨床研究中發生率大於或等於 1 %的不良事件包括：禿髮、ALT 或 AST 升高、類過敏性反應、厭食、關節疼痛、皮膚灼熱、搔癢、皮膚紅斑、白血球指數異常、頭痛、血管擴張及眩暈等。

六、注意事項：

1. 本品僅供局部皮膚使用。開始使用之前，應先清除治療部位的臨床感染。
2. 如果淋巴腺病沒有明確的病因，或同時有急性感染性單核白血球增多症，就應考慮停用，發生淋巴腺病的患者應受到監測，以確保淋巴腺病消退。
3. 促進紫外線的致癌性未必是依賴光毒性機制，即使沒有觀察到對人體的光毒性，患者最好盡量減少或避免暴露於天然或人造日光之下。
4. 使用後可能有皮膚灼熱、刺痛、疼痛或搔癢，這些症狀最常出現在使用後的頭幾天，90%的皮膚灼熱事件持續 2 分鐘到 3 小時，90%的搔癢事件持續 3 分鐘到 10 小時。
5. 不建議用於有 Netherton 徵候群的患者，因為 tacrolimus 的全身性吸收可能會增加。Tacrolimus 用於全身性紅皮症患者的安全性尚未確立。
6. 沐浴後，塗抹藥膏之前，必須確定皮膚完全乾。
7. 與已知的 CYP3A4 抑制劑同時用於具有廣泛及紅皮症的患者時須小心。此類藥物的一些實例為 erythromycin、itraconazole、fluconazole、鈣離子通道阻斷劑、cimetidine。
8. 懷孕用藥級數 C 級。由於用於孕婦的經驗非常有限，所以無法評估懷孕期間使用的安全性。雖然和全身性給藥比起來，局部塗抹 tacrolimus 的全身性吸收極微，但已知 tacrolimus 可以分泌到人類乳汁中。由於 tacrolimus 可能對哺乳的嬰兒造成嚴重的不良反應，應考量藥物對母親的重要性，來決定要停止授乳或是停藥。
9. 對於小於 2 歲兒童患者的安全性和療效尚未確立，故不建議用於此年齡層。

七、禁忌：

對 tacrolimus 或製劑中其它成分有過敏病史者。

八、劑量與用法：

在患部皮膚上塗抹薄薄一層，並且徹底輕輕揉搓，每天使用兩次，異位性皮膚炎症狀消失後，應繼續治療一週。Tacrolimus 塗抹在可能促進全身性暴露之閉合性情況之下的安全性尚未經評估。不可使用閉合性敷料。

陸、藥物咨詢 Q & A

Q：請問不同的疫苗可以同一天來醫院注射嗎？ 或是施打後至少要隔多久才能再使用另一種？

A：許多常用的疫苗可以同一時間施打，不會影響彼此的效果，也不會增加副作用，如：DPT (白喉、百日咳、破傷風)、OPV (口服小兒麻痺疫苗)、MMR (麻疹、德國麻疹、腮腺炎三合一疫苗)、Hib (嗜血桿菌疫苗) 與 HBV (B 型肝炎疫苗) 等小兒常規性疫苗依據衛生署公布的預防接種時間表皆可同時接種。

有些情況下，如：出國體檢、到疫區旅行、立即會暴露在數種傳染病的危險、病患無法如期返診施打時，醫師也會考慮一次給予 2 種以上的疫苗。

一般而言，多種去活性的(inactivated)疫苗同時施打對彼此並不影響，與活性(activated)疫苗也可以同一天使用，如：去活化 HAV (A 型肝炎疫苗) & HBV，去活性的流行性感冒疫苗 & 肺炎球菌莢膜疫苗皆可同時接種。但 Cholera (霍亂)、Typhoid (傷寒) 注射型與 Plaque (鼠疫) 等少數幾個去活性疫苗，因常常發生局部或全身的不良反應，為避免副作用程度加成，建議分開使用。而施打去活性疫苗與其他疫苗通常也沒有時間間隔的限制，除了 Cholera 與 Yellow Fever (黃熱病) 疫苗的接種時間最好間隔 3 個星期以上 (或同一天)，以免降低彼此的藥效。

活性疫苗較可能涉及交互作用，如：同時口服傷寒疫苗 (Ty21a 型)可能影響 OPV 誘發免疫的效果。但幾種活性疫苗已知可同時使用：Measles (麻疹) & Yellow Fever，Measles & Mumps (腮腺炎) & Rubella (德國麻疹) 之 MMR 三合一疫苗，MMR & OPV 等。在理論上，如果無法同一天接種，施打一種活性疫苗之後，應等待 30 天以上再施打另一種活性疫苗，因為免疫反應的產生可能受到干擾，如：Varicella (水痘) 與 Measles 可同時或間隔 1 個月以上使用，但 MMR 與 OPV 之間沒有此種禁忌。

而活性疫苗的接種會影響結核菌素(tuberculin)試驗的正確性，因此結核菌素試驗應該在活性疫苗注射當天進行，否則應延後 4 ~ 6 週。

不同製劑的疫苗如果同時注射，應注意使用前不可彼此混合，而且最好選擇不同的注射部位 (如：兩邊的手臂)，若是必須注射於同一部位，大腿上部的前外側等大面積的位置較為恰當，兩針的位置應相隔 2.5 公分以上，避免發生局部反應的區域重疊。

本期結束