

本期要目：

- ▲新藥介紹—Riluzole Tablet 50mg
- ▲新藥介紹—Capecitabine 500mg/tablet
- ▲抗微生物劑講座(XXIV)
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄問

A. Risperidone對泌乳激素的影響?

答：有些藥物如 reserpine, methyl dopa, Haldol, chlorpromazine 等藥物會造成高泌乳血症(hyperprolactinemia)，抗精神病劑(neuroleptics)引起泌乳激素(prolactin)升高的原因是因藥物阻斷垂體漏斗徑路的多巴胺接受器(Dopamine-2 receptor)所致，當泌乳激素升高時在某些病患身上造成乳漏(galactorrhea)、無月經(amenorrhea)、性慾降低(decrease libido)、男性女乳症(gynecomastia)、勃起一射精功能障礙(erec-tile-ejaculatory dysfunction)等症狀。據研究指出 risperidone 比其他傳統或非典型抗精神病劑容易引起泌乳激素升高的副作用，使用 4-6mg/day 的 risperidone 引起 prolactin 升高的機率大於使用 10mg/day Haldol，而和 20mg/day Haldol 發生率相當。Risperidone 引起 prolactin 升高的機率和使用劑量成正比關係，若使用劑量愈高則愈易引起 prolactin 升高，此項結論符合 risperidone 在高劑量時對多巴胺接受器有較高親和力的理論，但必須注意的是在正常情況下 serotonin 會升高 prolactin 值，而 risperidone 具 serotonin 阻斷作

用，理論上應會降低 prolactin 分泌，是故有人認為 risperidone 對 Dopamine 接受器的親和力可能由 5HT_{2A} 來調控，但須更多研究來證實此一假說。在臨床上常有女性病患因長期服用抗精神病劑而導致無月經、乳漏等副作用，進而造成服藥順從性變差，因此臨床上若此副作用的情況嚴重時，建議改選用 clozapine 或 olanzapine，因已有報告指出 clozapine 不會升高 prolactin 值，而 olanzapine 比傳統抗精神病劑或 risperidone 有較低升高 prolactin 的副作用。Reference：

1. Caracci G. prolactin levels in premenopausal women treated with risperidone compared with those of women treated with typical neuroleptics J. clin. psychopharmacol 19(2):194-196, 1999.
 2. Kim Y.K., Kim L. and Lee M.S. Risperidone and associated amenorrhea: A report of 5 cases J. clin. psychiatry 60: 315-317, 1999.
 3. Zimbroff D.L. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia Am. J. psychiatry 152(7):1102-1103, 1995.
- (李欣南藥師)

抗微生物劑講座 (XXIV)

感染科主任 劉永慶醫師

第三代Quinolones

包括 norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, lomefloxacin, temafloxacin, amifloxacin, fosufloxacin, rufloxacin, qatifloxacin, sparfloxacin, fleroxacin 等等，除了對革蘭氏陰性細菌有效外，也對革蘭氏陽性細菌有效；除了 norfloxacin 外，亦可用於全身性感染症；同時半衰期延長，部份 quinolones 一天只服用一次即可治療感染症。

Norfloxacin/Enoxacin

只可用於治療泌尿道感染症，淋病及細菌性腸炎。

體外敏感性範圍

極敏感

Enterobacteriaceae Shigella
Campylobacter Gonococci
Salmonella

中度敏感

Staphylococci P.aeruginosa
(methicillin-sensitive)

輕度敏感

Staphylococci E. faecalis
(methicillin-resistant) Streptococci

無敏感

Anaerobes Chlamydia
E. faecium Ureaplasma
Mycoplasma

製劑

Norfloxacin 及 enoxacin 只有口服劑型。

劑量

Norfloxacin

成人：400mg q12h(PO)

Enoxacin

成人：200-400mg q12h(PO)

Ofloxacin/Ciprofloxacin

可用於全身性感染症，包括泌尿道、腸胃道（包括傷寒）、淋病、呼吸道（肺炎球菌肺炎除外）及骨髓與關節（包括 Pseudomonas）等感染症。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Gonococci
Klebsiella	Meningococci
Proteus	Legionella
Morganella	Yersinia
Providencia	Salmonella
H. influenzae	Shigella
M. catarrhalis	Campylobacter

中度敏感

Staphylococci	Chlamydia
(methicillin-sensitive)	Acinetobacter
P. aeruginosa	Mycobacteria
Serratia	Rickettsia
Mycoplasma	

輕度敏感

Streptococci	Staphylococci
Pneumococci	(methicillin-resistant)
E. faecalis	X. maltophilia
Anaerobes	

無敏感

P. cepacia	E. faecium
Nocardia	

製劑

Ofloxacin及Ciprofloxacin皆有口服與靜注劑型。

劑量

Ofloxacin

成人：200-400mg q12h(IV及PO)

Ciprofloxacin

成人：250-750mg q12h(PO)

200-400mg q12h(IV)

Lomefloxacin/Pefloxacin/Fleroxacin

可用於全身性感染症，由於其半衰期延長，可一天只服用一次。

體外敏感性範圍

極敏感

E. coli	Gonococci
Klebsiella	Meningococci
Proteus	Legionella
Morganella	Yersinia
Providencia	Salmonella
Enterobacter	Shigella
H. influenzae	Campylobacter
M. catarrhalis	Pasteurella

中度敏感

Staphylococci (methicillin-sensitive)	Chlamydia
P. aeruginosa	Acinetobacter
Serratia	Mycobacteria
Mycoplasma	Rickettsia

輕度敏感

Streptococci	Staphylococci (methicillin-resistant)
Pneumococci	Anaerobes
E. faecalis	

無敏感

X. maltophilia	Nocardia
P. cepacia	E. faecium

製劑

Lomefloxacin只有口服劑型，Pefloxacin及Fleroxacin皆有口服與靜注劑型。

劑量

Lomefloxacin

成人：400mg qd(PO)

Pefloxacin

成人：400mg q12-24h(IV及PO)

Fleroxacin

成人：400mg qd(IV及PO)

說明：

- (1)Norfloxacin只可用於治療泌尿道感染症，包括Serratia及Pseudomonas。
- (2)Ciprofloxacin是quinolones中對P.aeruginosa最有效之一種。
- (3)Lomefloxacin及Fleroxacin由於其半衰期長，可用於一天一次來治療泌尿道感染症。
- (4)Quinolones不可用於第一線治療肺炎，因其對Pneumococci效果不佳。
- (5)食物及制酸劑等胃藥皆會影響quinolones之吸收。
- (6)同時服用 theophylline 時， enoxacin, ciprofloxacin, pefloxacin及fleroxacin皆會造成血清中之 theophylline 濃度升高，而norfloxacin及ofloxacin不會。

不良反應：

- (1)腸胃道不適，發生率 1-5%，包括噁心、嘔吐、腹痛。
- (2)中樞神經副作用，發生率 1-2%，包括覆視、頭痛、失眠、神經質、幻覺及抽搐等。
- (3)過敏反應，包括皮疹及光敏感。
- (4)不可用於懷孕婦女，哺乳婦女及成長之小孩。
- (5)老年人使用時要小心。
- (6)腎功能不全病患(Ccr<30ml/min)，劑量要減半。

後記：本院常備藥有enoxacin及lomefloxacin口服劑型，ciprofloxacin口服及靜注劑型。

新藥介紹一

Riluzole Tablet 50mg

會碧萊總藥師

【藥理作用】

Riluzole 為一 glutamate 的拮抗劑，於中樞神經系統可抑制神經節前釋出 glutamic acid，同時干擾神經節後興奮性氨基酸 (glutamic acid) 的作用，因此具有神經保護作用。故可用於因 glutamate 堆積導致神經過度興奮而死亡的疾病，如：肌萎縮脊髓側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis)。同時 Riluzole 亦具有抗痙攣作用，可保護因使用 glutamate, glutamic acid decarboxylase 抑制劑及鉀離子通道阻斷劑所引起之痙攣。

【藥物動力學】

Riluzole 口服後可吸收率約為 90% (但絕對生體可用率為 60%)，達最高血中濃度時間為：1-1.5hr，高脂肪食物會影響吸收 (降低吸收 20%，降低最高血中濃度 45%)。與蛋白質結合率為 97.5%，主經由肝臟 P450 1A2 代謝 (hydroxylation, glucuronidation) 成不具活性的代謝物，有 85-95% 於 24 小時內經腎臟排於尿中，其中只有 0.4-0.5% 以原型排出，其餘為代謝物，另有 <10% 由糞便排出。排除半衰期為 12-14hr。

【適應症及劑量】

目前 FDA 核准用於肌萎縮脊髓側索硬化症病患，使用劑量為 50mg q12h，於飯前 1 小時或飯後 2 小時服用。由於此藥經肝腎排除，於肝、腎功能不全者，應調降劑量。(早期研究顯示：200mg/天不比 100mg/天更有效，反而增加副作用)。

另研究顯示用於肌萎縮脊髓側索硬化症病患，Riluzole 可中度增加存活率，延長需氣切的時間，且對診斷初期 (12-16 個月) 的病患效果較佳，但亦有學者持反

對意見，建議仍需其他研究來證實其效果。

【副作用】

中樞神經方面 [惡化無力或衰弱 (14-26%)、暈眩 (5-12%)、頭痛 (7-8%)、憂鬱 (4-6%)、失眠 (2-3%)、不眠 (1-4%)]；心臟方面 [高血壓 (3-7%)、心跳過速 (1-3%)]；胃腸方面 [噁心] (12-20%)、嘔吐 (4%)、腹痛 (5-8%)、腹瀉 (5-9%)、食慾不振 (3-8%)；肝臟方面 [增加 ALT, AST (17%)]；骨骼肌肉方面 [惡化僵直 (3-8%)]

此藥於懷孕的分級為 C；一般不建議用於哺乳婦女；於小孩的安全性及有效性尚未確立。

【藥物交互作用】

由於本藥主經由肝臟 P450 1A2 代謝，因此併用 CYP1A2 抑制劑 (如：caffeine、theophylline、amitriptyline、quinolones) 時，會減少 riluzole 的排除；併用 CYP1A2 誘導劑 (如：抽煙、碳烤食物、rifampin、omeprazole) 會增加 riluzole 的排除。

【包裝】

本院劑型：50mg/tablet，商品名 Rilutek，限神經內科專案使用。健保局規定如下：

1. 經兩位神經科專科醫師診斷為運動神經元疾病 (ALS/MND)，併呼吸困難或吞嚥困難及咀嚼無力或構音障礙等延髓侵犯症狀，但尚未氣管切開及使用人工呼吸器之病患，事前報准後使用。
2. 遺傳性運動神經元萎縮症 (如 spinal muscular atrophy 等)，幼年性遠端肢體萎縮症 (如 segmental or focal motor neuron disease 等)，感染性神經元疾病 (如 polio 等) 不適用。

新藥介紹一

Capecitabine 500mg/tablet

曾碧萊總藥師

【藥理作用及適應症】

Capecitabine為doxifluridine及5-FU的前趨物(prodrug)，主要經由肝臟內三個步驟的活化，轉變成5-fluorouracil。5-FU再經過代謝為5-fluoro-2-deoxyuridine monophosphate (FdUMP)及FUTP，此兩種代謝物會干擾DNA、RNA及蛋白質的合成，發揮其抗癌效果。FDA核准用於：使用paclitaxel及anthracycline治療仍無效或無法繼續使用前述藥物之轉移性乳癌；臨床上可能對結腸直腸癌有效。

【藥物動力學】

Capecitabine口服後吸收良好，達最高血中濃度時間需90分鐘，食物會降低吸收速率及程度，蛋白結合率小於60%，於肝臟先經carboxylesterase代謝成5'-DFCR (5'-deoxy-5fluorocytidine)，再經cytidine deaminase代謝成5'-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine=doxifluridine)，此代謝物於腫瘤處再經由thymidine nucleoside phosphorylase代謝為活性代謝物5-FU而產生

作用。此藥95.5%由腎臟排出，排除半衰期約38-45分鐘。

【副作用及藥物交互作用】

副作用包括：血液方面（白血球低下症、血小板低下症及凝血功能改變）；胃腸方面（噁心、嘔吐、腹瀉、口炎）；皮膚方面（手足症、皮膚炎）；肝臟（高膽紅素血症）及水腫等。此藥於懷孕危險性的分級為D級。

藥物交互作用：併用leucovorin會增加5-FU的濃度，增加5-FU的作用及毒物

併用口服抗凝血劑會增加後者效果，導致出血危險。

【劑量】

Capecitabine用於轉移性乳癌之建議劑量為：2500mg/m²/天(分兩次飯後服用)×2wk，休息1wk。目前沒有足夠的資料顯示腎功能障礙者需要調整劑量，輕至中度的肝功能障礙不需調整劑量，但若發生藥物副作用時應調整劑量，建議如下：

毒性 (National Cancer Institute Criteria)	此次療程的劑量	下次療程的起始劑量
Grade 1	維持劑量	維持劑量
Grade 2		
1 st appearance	停藥至回復為 grade 0-1	100% 起始劑量
2 nd appearance	停藥至回復為 grade 0-1	75% 起始劑量
3 rd appearance	停藥至回復為 grade 0-1	50% 起始劑量
4 th appearance	永遠停止治療	
Grade 3		
1 st appearance	停藥至回復為 grade 0-1	75% 起始劑量
2 nd appearance	停藥至回復為 grade 0-1	50% 起始劑量
3 rd appearance	永遠停止治療	

Grade 4

1st appearance

永遠停止治療或醫師認為此治療最好繼續，則停藥至回復為 grade 0-1

50% 起始劑量

【包裝】

Capecitabine tab 500mg；商品名：

Xeloda。健保局的給付規定如下：

1. 局部晚期乳癌對 taxanes 及 anthracyclines 化學治療無效或因毒性累積而無法繼續使用這兩種藥物。

2. 轉移性乳癌對 taxanes 及 anthracyclines 接醫藥文獻新知摘要選粹：

clines 化學治療無效或因毒性累積而無法繼續使用這兩種藥物。

3. 須檢具病歷資料事前申請，經本局同意後方得使用。（填寫全民健康保險使用抗癌藥品申請表）

4. 每使用三個月需作療效評估，且需再經專業審查後始能繼續使用。

中文標題：使用鈣鹽於預防及處理因verapamil引起之低血壓

英文標題：The use of calcium salts in the prevention and management of verapamil-induced hypotension

原文出處：Ann Pharmacother 2000;34:622-9

摘要內容：

Verapamil 為鈣離子阻斷劑，由於可抑制房室節的傳導，因此常被應用於心房顫動／撲動時控制心室速率及陣發性心室上心搏過速時將之轉變為竇性節率；但verapamil同時具有降低心肌收縮力及周邊血管擴張作用，因此可能會導致低血壓，尤其易發生於合併使用β阻斷劑者、老年人、嚴重左心室功能障礙者及原本血壓不高者。臨床研究顯示：verapamil平均會降低收縮壓約5-40mmHg，而此種現象同時會發生於其他的鈣離子阻斷劑（如：diltiazem）。

本篇收集Medline自1966至1999年6月的相關文獻，評估鈣鹽的投予是否可預防及回轉因verapamil引起之低血壓。結果顯示：鈣鹽的投予可有效的預防或降低verapamil引起之作用，且不會影響verapamil抗心率不整的效果。由於verapamil引起之低血壓通常並無症狀，因此不必規律性的使用鈣鹽，但對於因血壓的降低會進一步造成血液灌流不足或危害心血管狀態的患者，應考慮預防性使用鈣鹽。至於投予的鈣鹽種類及劑量，依ACLS教科書建議：首選藥物為10%CaCl₂ 2-4mg/kg（因為可增加較高的游離鈣濃度），其次為calcium gluconate。由於報告顯示CaCl₂較易引起刺激性、靜脈炎及軟組織壞死，因此本篇建議：可用calcium gluconate 1g(ionized calcium 90mg)作為預防及處理因verapamil引起之低血壓；但需留意快速的靜脈投予calcium gluconate會引起潮紅，故注射速率應至少超過3分鐘。（曾碧萊總藥師）

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：影響Lamotrigine引起皮膚疹發生率的因素

英文標題：Factors Influencing the Incidence of Lamotrigine-Related Skin Rash

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 1999;33:1037-42

摘要內容：

Lamotrigine自1991年上市後，已顯示能有效的以附加藥物型式用於慢性癲癇，或單獨使用於新診斷為癲癇的病患。此藥的主要副作用為皮膚疹，報導的發生率為5-10%，多半發生於治療的前八週內，臨床報告顯示Stevens-Johnson syndrome的發生率1/1000。Lamotrigine引起皮膚疹的相關危險因子目前認為有：併用sodium valproate、起始劑量過高或劑量增加太快。

本篇研究收集1993年12月至1996年9月，1050位使用Lamotrigine且有完善資料的病患，探討Lamotrigine引起嚴重及非嚴重皮膚疹的發生率、相關的危險因子及降低起始劑量對皮膚疹發生率的影響。

結論：Lamotrigine引起嚴重及非嚴重皮膚疹的發生率分別為：1.1%、7%，女性的發生率高於男性。相關的危險因子仍為併用sodium valproate及起始劑量過高，相對的併用肝臟酵素誘導劑反而降低發生率。降低起始劑量並不會降低整體皮膚疹的發生率，但可明顯的降低嚴重皮膚疹的發生，臨床醫師應遵循1994年所建議的起始劑量（如下表）。

Lamotrigine 起始劑量		
Monotherapy	Concurrent sodium valproate with or without enzyme inducers	Concurrent enzyme inducers ^a
25 mg/d	12.5 mg/d	50 mg/d

^a enzyme inducers=carbamazepine,phenytion,phenobarbital,primidone (曾碧萊總藥師)

中文標題：顯影劑引起之腎臟毒性－病理生理學及預防

英文標題：Contrast Medium-Induced Nephrotoxicity-Pathophysiology and Prevention

原文出處：Pharmacotherapy 2000;20(5):540-548

摘要內容：

雖然含碘的顯影劑被廣泛應用於診斷，但其副作用（搔癢、蕁麻疹、低血壓及腎衰竭）亦常被報導。顯影劑引起之腎臟毒性(CMN)屬於醫院所導致的急性腎衰竭，臨床上可從短暫的Scr升高至永久的腎衰竭，Scr的升高多發生於用藥後的1-5天內，並可能伴隨蛋白尿及寡尿，大部分的CMN會回復而不需治療。CMN的定義為腎功能降低（根據Scr升高0.5mg/dl或CLcr於48小時內減少25%），發生率約為0.1-20%；其造成的機轉並不清楚，但推論為直接的腎小管毒性及造成腎臟缺血所致。本身有腎功能不全、脫水及心臟衰竭者，較易發生CMN。

如同mannitol，顯影劑於腎臟不會被再吸收，而造成滲透性利尿作用，導致鈉及水份的再吸收降低，因此理論上，低張性顯影劑應比高張性顯影劑較不會引起明顯血液動力學的改變及腎毒性；但經過綜合分析許多臨床研究結果，很難評估差異性，因此低張性顯影劑並未證實比高張性顯影劑較不會引起腎毒性，不過某些臨床醫師仍認為低張性顯影劑較優，尤其對原有腎功能不全者。

預防CMN的產生可降低致病率及醫療花費，許多的方法（如：給予mannitol、水份、低劑量dopamine、鈣離子阻斷劑、theophylline、atrial natriuretic peptide等）被用來預防CMN的產生，但水份的給予被證實為最有效而安全的方式。一般於給予顯影劑前（12小時）後靜脈注射生理食鹽水1ml/kg/h，無法耐受大量液體者，可選用dopamine（給予顯影劑前1小時及之後4-6小時，給予2-3ug/kg/min）；病患並應監測Scr或Clcr及CMN的臨床症狀（蛋白尿、寡尿、氮血症）（曾碧萊總藥師）

中文標題：Riluzole治療引起的可逆性白血球過少症

英文標題：Reversible granulocytopenia in association with Riluzole therapy

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy Vol34, No3, pp322-324

摘要內容：

本文報告一名63歲女性病患，因脊髓側索硬化症肌萎縮(ALS)，起初投與Riluzole每天100mg(50mg BID)，6週後增加到每天200mg，10天後隨即有嘔心、厭食、發燒等症狀，並檢測出granulocytopenia。於是停藥並給予filgrastim每天300mcg，3天後才恢復正常。

結論是Riluzole若在建議劑量之下，50mg BID，一般均耐受良好，少有副作用。但若增加劑量到100mg BID，將增加副作用的發生。（曾淑鈺總藥師）