

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90年3月

本期要目：

- ▲新藥介紹—Enoxaparin Inj, Domperidol Tab
- ▲醫藥文獻新知摘要選粹
- ▲每期專欄—罹患精神疾病之孕婦應如何安全使用精神藥物

A、口服 Acyclovir 用於預防再發性單純疱疹引起的角膜炎的療效如何？

答：眼部單純性疱疹病毒(HSV)感染是引起失明和角膜病變常見的原因。根據統計，全球約有五百萬人受波及，而此症的再發率高，平均兩年、五年內的再發率分別為22.9%、40%，因此，預防性治療應有其必要性。

一項由 Herpetic Eye Disease Study Group 完成的大型臨床實驗顯示，予以口服 acyclovir 400mg bid 治療一年後，能有效降低45%的再發率，且對於上皮性(epithelial)和間質性(stromal)角膜炎皆具有良好的預防效果。但因上皮性角膜炎預後較佳，也不易引起角膜癭痕或失明等併發症，基於經濟考量，建議預防性治療僅需用於有多次再發病史的間質性角膜炎患者。

接受此試驗的患者對於 acyclovir 的耐受性佳，副作用的發生輕微而不影響療程。另有文獻指出，對於無法使用 acyclovir 者，famciclovir 是不錯的選擇。(賴怡如藥師)

B、Allopurinol 用於腎功能不良的病人應如何調整劑量？若病患 Scr: 6.5，體重55kg，age 17歲，應給予多少劑量？

答：Allopurinol 在體內，約有70%在肝臟代謝為活性的 oxypurinol，它抑制 Xanthine oxidase 的活性比 allopurinol 稍弱。約10%代謝為 allopurinol riboside(活性不知)。共有80%的劑量在口服24小時內以代謝物由urine排出，而有8-12%以 unchanged form 排出，因此腎功能不良者需調低劑量。當 $Cl_{cr} > 50 \text{ ml/min}$ ，可每8小時100mg， Cl_{cr} 在 $10-20 \text{ ml/min}$ ，改為每12小時100mg， $Cl_{cr} < 10 \text{ ml/min}$ ，每天不超過100mg，該病患依公式算出 Cl_{cr} 為14.4，可給予每天200mg。(曾淑鈺總藥師)

藥理作用：

本品是一作用在周邊的 dopamine antagonist，阻斷 D_1 及 D_2 receptor。與 Metoclopramide 類似，是一強效的胃腸蠕動刺激劑，能增進下食道括約肌的緊張性，防止食物逆流；使幽門括約肌鬆弛，加速胃排空時間。但它只作用在周邊的胃腸道及腦幹的 chemoreceptor trigger zone (CTZ)；不經過血腦障礙 (BBB)，也不經過胎盤，故對 CNS 內 dopaminergic receptor 不發生作用而沒有錐體外路之副作用。

對於刺激 CTZ 而引起嘔吐的藥物如 Apomorphine、Morphine 本品可拮抗之。對於刺激中樞而引起嘔吐如硫酸銅，本品則無效。

本品機轉與 Cisapride 不同，Cisapride 雖是胃腸蠕動刺激劑，但不具有阻斷 dopamine 作用，亦沒有止吐作用及 prolactin stimulation effect。

與本院現有類似藥 Metoclopramide 比較如下：

	* Domperidol 10mg	Metoclopramide 5mg ; SR 30mg
健保給付價	2.62 元/Tab 美國 FDA 並未核准使用	5 mg : 1.27 元/Tab SR 30mg : 9.7 元
化學及藥理作用	屬 benzimidazole；止吐作用來自於周邊的 dopamine antagonist，如上述。	化學結構類似 procainamide；但卻沒有心血管及局部麻醉作用。 1. 在周邊具有 cholinomimetic effect 促進胃分泌 ACH，增加胃蠕動，可以 anticholinergic 來拮抗。 2. 經過 BBB，作用在中樞及 CTZ，是一 dopamine antagonist，它的止吐作用來自中樞及周邊雙重作用。
藥物動力學	口服吸收生體可用率 13-17%， peak level: 10-30 分鐘 protein binding: 91-93% 代謝：大部分經由肝臟首度效應 (經由 hydroxylation 及 oxidative N-dealkylation) 及腸壁細胞代謝為無活性。 飯後 90 分鐘比空腹可使生體可用率由 13% 提高到 23%。	口服吸收良好， 生體可用率為 80±15% peak level: 1-2hr 代謝：在肝臟經首度效應代謝為無活性。 約 85% 的劑量在 12 小時內由 urine 排出。
副作用	Domperidol 與 Metoclopramide 均可拮抗 dopamine 及 apomorphine 導致的 prolactin 分泌抑制。長期服用都會有 Galactorrhea 之副作用 (prolactin stimulation)。 Domperidol 沒有錐體外路及其他中樞性之副作用。	中樞性副作用多：如靜坐不能、頭暈、虛弱感；錐體外路症狀：焦慮、燥動。
劑量	For nausea, vomiting : 20-30mg TID-QID For 餐後消化不良 : 10mg TIDAC	For nausea, vomiting : 1-2mg/kg , before chemotherapy For 胃不全麻痺 : 5mg TIDAC
療效比較	For 消化不良：同劑量下，Domperidol 比 Metoclopramide 效果相當或更好。 For nausea, vomiting : Domperidol 10-20mg TID 與 Metoclopramide SR 30mg QD 效果相當	

【藥理作用】

Enoxaparin sodium 為一低分子量的肝素 (Low molecular weight heparin, LMWH)，源自豬的腸黏膜(unfractionated benzylated heparin)經由鹼性去聚合作用而分離出的。其作用機轉與 heparin 相似，可與循環中的抗凝劑 Antithrombin III (heparin cofactor)結合，增強 Antithrombin III 的抗凝作用，抑制 prothrombinase，使 prothrombin 無法轉變為 thrombin，進而抑制 fibrinogen 轉變為 fibrin，防止血栓的形成。此結合物主要可抑制活性凝血因子 IIa (thrombin) 及 Xa，但由於 LMWH 的分子量小，無法完全抑制活性凝血因子 IIa，因此 LMWH 較不會影響 aPTT。另 LMWH 對於 heparin cofactor II、platelet factor 4 及血管內皮的親合力亦比 heparin 弱，故較不會影響血小板凝集造成出血。

【低分子量肝素】

Unfractionated heparin 經由 Chromatographic technique (分子分離法、硬脂分離法、離子交換法等) 所分離出的 LMWHs 極微量，因此商業上多採用化學或酵素去聚合作用以分離出較多量的 LMWHs。LMWHs 含有 4-25 個不同的分子分部，至今仍不清楚經由不同生產方式製造而具有相當分子量的 LMWHs 是否具有相同的作用；且由於目前無標準的測定 anti-factor Xa 作用的方法，因此無法比較不同的 LMWHs 間的 potency。

【Enoxaparin 與 Heparin 之比較】

學名	Enoxaparin sodium	Unfractionated heparin
商品名	Clexane	Heparin
分子量	4500 daltons (4000-5000)	12000-15000 daltons
製成方法	Alkaline depolymerisation	-
Anti-Xa : Anti-IIa activity	2-4 (3.85) : 1	1 : 1
是否需要監測 aPTT	不需要	需要
抑制血小板功能	++	++++
增加血管通透性	會	不會
藥物動力學		
生體可用率 (SC)	92%	24%
起始作用時間	time to peak antiXa activity: 3-5 hr	Anticoagulation: 20-30min (SC) immediately (IV)
作用時間	-	1.5 hr
代謝與排泄	經由腎臟(經腎絲球過濾、非飽和性)排除	經由肝臟及網狀內皮系統代謝，由腎臟及血清中排除
與劑量相關性的排除	-	會
半衰期	3-6 hr (4.5 hr) - SC 2-4 hr - IV	1.5 hr

前言

1. 所有藥物都可能經過胎盤進入胎兒體內，至今精神科用藥對胎兒有何影響仍所知有限。

2. 至今無一種藥物被 FDA 核准用於懷孕期，但停藥對罹患精神疾病之孕婦有很高的症狀復發率而不利孕期健康。

3. 精神科用藥對胎兒潛在危險有三種類型：

- (1) 器官組織畸形：懷孕初期 12 週內之藥物暴露。
- (2) 新生兒毒性(週產期症候群)：近生產期服用藥物所致。
- (3) 產後期精神行為後遺症：精神行為異常，無法評估產程中何時服用藥物所致。

※ 抗精神病劑對孕期之影響

1. 低效價藥物對胎兒影響最大，其中，三碳類芳香族支鏈藥物(如 CPZ)比含二碳類芳香族支鏈之藥物(如 piperazine 及 piperidine)影響大(懷孕初期三個月)
2. haloperidol 及 atypical antipsychotic drugs(如 Clozapine、Risperidone)對胎兒影響較小
3. antipsychotic drugs 引起新生兒躁動不安、顫抖、肌肉高張症、餵食困難等，常在出生後 10 個月發生，但多為短暫性。
4. anti-EPS drugs：biperiden and trihexyphenidyl-- safe

※ 抗憂鬱劑對孕期之影響

1. TCA(三環抗憂鬱藥)
 - (1) 懷孕初期三個月服藥不會增加先天畸形之危險性。
 - (2) 少數胎兒在出生後之週產期出現躁動不安、抽搐、腸阻塞及尿滯流等症狀

2. SSRI(Fluoxetine、Sertraline)-安全性高
3. MAOIs-tranylcypromine、phenelzine 有較高致畸形率

4. Other antidepressant drugs：尚未定論

※ ECT(Electroconvulsive therapy)對孕期之影響：

完整醫療團在慎重決定及評估下施行 ECT，對胎兒及孕婦是有效而安全。

※ 情緒穩定劑對孕期之影響

1. Lithium

(1) 1960 年代：懷孕初期三個月服用 lithium 有 5 倍先天性心臟血管畸形率(Ebstein's 畸形，高達 400 倍)

(2) 後續大規模流行病學調查發現，其嚴重度不像原始報告嚴重，因此修正為：初期三個月服用 lithium，Ebstein's 氏心臟畸型發生率為一般人口 10-20 倍。

(3) 週產期毒性：精神不足活力不夠的嬰兒(floppy baby)→發紺、強直性肌肉張力，但長期並不影響生長發育及神經行為。

2. Carbamazepine and valproic acid

(1) carbamazepine 懷孕初三個月造成脊柱裂，機率為 0.5-1%，valproic acid 機率為 1-5%。

(2) 畸形率與藥物劑量和多種藥物合用成正比

(3) 也可能造成唇顏裂(orofacial clefts)和鼻樑凹陷、短鼻、延長性上唇，但隨年齡成長而消失。

※ BZD(Benzodiazepines)類鎮靜安眠藥

- (1) 胎兒唇顎裂發生(alprazolam and clonazepam)
- (2) 是否與服用時間長短或使用劑量有關未完全被證實

◎疾病治療原則

- ※ 須依疾病嚴重性和影響程度而定
- ※ 若須治療也以最低有效劑量並在最短時間內給與，以免造成影響
- ※ 孕婦全身血流量、肝臟代謝率及蛋白質結合率增加，使得懷孕期間用藥須比平常大劑量，造成困擾。

一、精神分裂症治療原則

1. 急性發作：第一產程給藥，並視症狀穩定而停藥。
2. 慢性發病：整個產程規則服用維持劑量，以免復發而須使用更大劑量

二、憂鬱症治療原則

1. 輕-中度：嘗試認知治療、支持性治療或照光治療(懷孕初期)
2. 具精神症狀憂鬱症：規則服藥，可使用短效 SSRIs (sertraline、paroxetine)、TCA。
3. 強烈自殺企圖：ECT

三、躁症治療原則

Lithium

1. 計劃懷孕前逐漸減少 lithium 劑量，若症狀穩定可嘗試在懷孕初期停藥，以減少 CVS 畸形。
2. 若無法完全停用 lithium，建議懷孕第 16-18 週照超音波。
3. 靠近產期時，建議減少 lithium 劑量 25-30%，以免週產期胎兒毒性(甲狀腺腫、嗜睡、腎性尿崩症)發生。

Carbamazepine and valproic acid

1. carbamazepine and valproic acid 使用最低有效劑量，並在第 16-19 週照超音波是否有脊柱裂
2. 使用 valproic acid 孕婦，須在懷孕初第四週起每日補充 4mg folic acid 至懷孕第三個月底止，因 valproic acid 會抑制 folic acid 形成。

四、焦慮性疾患 -panic and OCD

採用認知行為治療，間斷或持續使用 TCAs,SSRIs 及 BZD.

※ 懷孕分期與畸形

自受精卵形成，經分化、發育到胎兒分娩的過程分為三部份：

1. 著床前期(preimplantation period)

卵子受精後一週內的時間，此時母體的循環系統尚未與胚囊產生關聯，因此母體內藥物無法傳給胚囊，故又稱保護期。

2. 胚胎期(embryo period)

受精卵著床於子宮壁受精後 58-60 天稱之，又稱器官形成期。此期為影響胎兒是否產生畸形的關鍵時期。

致畸胎原(teratogen)：藥物、化學物、離子性輻射、母體本身疾病

3. 胎兒期：

自胚胎期結束到分娩前稱之。細胞數量的增加及細胞架構的改變完成於此期，若暴露於致畸胎原會造成細胞壞死、血液循環的阻礙或干擾，例：coumadin 造成眼、腦出血。

精神科用藥在胚胎期及胎兒期都可能造成毒性。醫師應小心用藥。

參考資料：

1. 江漢光：懷孕期間精神疾病藥物治療之原則與困難，國防醫學，第 29 卷第一期，35-41 頁，1999
2. Matyas Trixler and Tamas Tenyi : Antipsychotic use in pregnancy, Drug Safety 16(6): 403-410,1997.
3. Wisner K.L., Gelenberg A.J, Leonard H,Zarin D, and Frank E,Pharmacologic treatment of depression during pregnancy,JAMA 282: 1264-1269,1999
4. McGrath C etc, Treatment of anxiety during pregnancy: effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. Drug Safety 20(2): 171-186,1999.

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： Insulin Aspart：一個新型的作用快速的胰島素類似物

英文標題： Insulin Aspart：A New Rapid-Acting Insulin Analog

原文出處： Stephen M Setter etc; The Annals of pharmacotherapy 2000 Dec
Vol 34, pp1423-1431。

摘要內容：

Insulin aspart是由酵母菌改造DNA重組而得，與RI不同點在於B chain第28位置有一-aspartic acid取代proline，帶有負電，因此它比Regular insulin由皮下吸收更快。Insulin aspart於1999年9月歐洲核准使用，2000年6月美國FDA核准用於第一型及第二型糖尿病。它的起始時間很快，約10-20分鐘，適合用於餐後的血糖控制。飯前立即注射aspart與飯後30分鐘注射Regular Insulin有相似的效果。（曾淑鈺總藥師）

中文標題： Enoxaparin 使用後造成的肝臟胺基轉移酵素增加，病例報告及評估未分段及低分子量肝素所引起的肝毒性

英文標題： Elevation of Hepatic Transaminases after Enoxaparin Use: Case Report and Review of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin-Induced Hepatotoxicity.

原文出處： Pharmacotherapy 2001;21(1):108-113

摘要內容：

Enoxaparin為一低分子量肝素(LMWH-low molecular weight heparin)，廣泛用於預防及治療血栓性疾病(如:深部靜脈栓塞及肺栓塞)。與傳統未分段的肝素(UFH-unfractionated heparin)相比，LMWH分子量低、均一性佳，因此作用機轉異於前者，與凝血因子Xa:IIa的親和力分別為—LMWH(2.7:1)，UFH(1:1)。綜合分析許多臨床研究結果顯示：使用LMWH的死亡率及出血機率較低，但發生血小板低下症的機率相當。

本篇敘述一位使用enoxaparin治療深部靜脈栓塞的婦女，於使用的7天後發現肝臟胺基轉

移酵素(ALT,AST)增加，並停藥後18天回復正常。

本篇綜合分析多篇文獻評估顯示：①LMWH及UFH均可能引起肝臟胺基轉移酵素增加，但對 γ -GT與總膽紅素值的影響與placebo無明顯差異。②若肝毒性定義為胺基轉移酵素增加超過正常值的三倍，則發生率分別為：LMWH(2.3-36%)，UFH(14-89%)；但若定義為胺基轉移酵素增加超過正常值的三倍，則發生率分別為LMWH(5-9%)，UFH(5%)，至於UFH來源自豬或牛並無差別。③通常用藥後發生肝臟酵素增加的時間迅速，多於5-8天內產生，停藥後14天內指數會改善或回復正常，病患多呈現無症狀狀態。④由於資料不足，唯一可確認與增加肝臟酵素有關的危機因子為：男性，其他因子如：疾病的嚴重度、肝素的劑量及使用期間，則需更多研究來證實。⑤至於肝素引起肝毒性的機轉仍然未知，但推論為：因肝素造成肝細胞膜的改變，增加了肝臟酵素的釋出。

由於LMWH及UFH發生肝臟酵素增加的比率相當，因此認為此為肝素的典型反應，故從一種產品更換為另一種產品時，並不會降低此危機性。(曾碧萊總藥師)

中文標題：Enoxaparin 及出血性併發症：評估罹患或未罹患腎功能不全的病患

英文標題：Enoxaparin and Bleeding Complications: A Review in Patients with and without Renal Insufficiency

原文出處：Pharmacotherapy 2000;20(7):771-775

摘要內容：

Enoxaparin 為一低分子量肝素，優於傳統肝素之處為：①低劑量時的生體可用率較佳；②主要作用於凝血因子Xa，故不會明顯延長凝血時間及aPTT，因此降低了監測實驗數據的需要，只需針對特定對象監測antifactor Xa值。但其亦有無法取代傳統肝素的缺點：①對於肥胖患者，此藥尚無依據如何調整劑量，②一次投予的最高劑量尚無定論，③對於接受手術或侵入性措施而未監測antifactor Xa值的患者，會增加出血的危險性，④此藥主經由腎臟排除，曾有研究顯示：腎功能不全(Ccr<25ml/min)患者的清除率低於正常者的一半；但對此類病患的劑量調整尚無依據可循。

本篇收集自1998年3月1日至1998年12月31日，共106位接受二劑以上enoxaparin的病患，以回顧性方式評估顯示：在腎功能不全(Scr>2mg/dl)患者與正常者，其整體出血性併發症的發生率分別為：51%，22%；而主要性出血(如：證實有腦血管、腸胃道或後腹腔出血，需輸注沉澱的紅血球二單位以上，血紅素速降2g/dl並合併臨床症狀—低血壓)的發生率分別為：30%，2%；另腎功能不全患者分別有13%及32%需輸注新鮮血漿或沉澱的紅血球，而腎功能正常者則均不需要血液製劑。因此推論enoxaparin用於腎功能不全患者，較易引起出血性併發症。不過，由於受限於此研究的人數及某些資料的缺乏，故仍需前瞻性研究來探討此類患者出血的危險性及劑量調整的依據。(曾碧萊總藥師)

中文標題：甲狀腺機能不足與憂鬱症：治療上的挑戰

英文標題：Hypothyroidism and Depression:A Therapeutic Challenge

原文出處：Ann Pharmacother 2000;34(10):1142-5

摘要內容：

憂鬱是甲狀腺機能顯著不足患者的常見症狀，約有40%的不足患者，尤其是婦女，會表現出明顯的憂鬱症徵，且併有精神運動的遲緩及輕微認知受損；此外，即使在臨床症狀不明顯的甲狀腺機能不足患者，憂鬱仍可能是一個臨床表徵。反之，有8-17%憂鬱患者體內的TSH會升高，亦有9-20%患者體內會出現抗甲狀腺抗體；一個綜合性的分析顯示：在頑固型憂鬱症患者中，大約有50%病患會顯現出臨床症狀不明顯的甲狀腺機能不足。

本篇敘述一位長期罹患甲狀腺機能不足及憂鬱症的患者，雖經逐漸調高劑量的T₄(300mcg/天)治療，可能因為服藥依順性差或對T₄有抗藥性，病患仍然呈現憂鬱及明顯的甲狀腺機能不足症狀。基於T₃是腦內的活性甲狀腺素，腦內的Type II 5-deiodinase可控制T₄轉變成T₃，而在單極性憂鬱症患者，推論此酵素會受到抑制，無法將T₄轉變成T₃。故針對此病患，醫師額外加入低劑量T₃(25mcg/天)治療，結果病患的臨床症狀可獲得明顯且持續的改善。

結論：憂鬱症患者應常規檢驗是否罹患甲狀腺機能不足。另外，當甲狀腺機能不足患者，其憂鬱症狀在補充T₄後仍無法得到改善時，可嘗試加入T₃來治療。(曾碧萊總藥師)

上承第3頁

學名	Enoxaparin sodium	Unfractionated heparin
適應症	FDA核准用於： 預防手術後的深部靜脈栓塞、治療深部靜脈栓塞、非Q波急性心肌梗塞、不穩定型心絞痛	FDA核准用於： 血栓栓塞症的治療與預防
副作用	出血(++)、血小板減少症(機率極低)、皮膚過敏反應、嘔心、混亂	出血(++++)、血小板減少症、血管痙攣、組織壞死、增加肝臟AST, ALT、過敏反應、高鉀血症、骨質疏鬆
使用劑量		
預防術後的深部靜脈栓塞	20-60 mg/d SC (治療7-10天)	5000U q8-12h SC
治療深部靜脈栓塞	1mg/kg q12h SC (治療不超過10天)	5000U IV then infusion 20000 - 40000U
不穩定型心絞痛	1mg/kg q12h SC (治療2-8天)	-

【包裝】

Enoxaparin 商品名爲 Clexane，Inj. 20mg/0.2ml/syringe。