

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 3 月

本期要目：

- ▲抗微生物劑講座(XXIII)
- ▲新藥介紹—Venlafaxine與Irinotecan
- ▲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、Methylprednisolone用於治療急性脊索損傷的機轉為何？

答：急性脊索損傷起動一連串神經血管、生化、發炎等反應，導致進一步的組織傷害。高劑量的 Methylprednisolone，在受傷後八小時內儘快投與，可改進傷害造成的嚴重後果。超過八小時，則反而是有害的。有其他文獻發表 Methylprednisolone 可改進神經的復元，在受傷後三小時內儘快投與，靜脈持續滴注廿四小時。若在三～八小時之內投與，則持續給予四十八小時。

此種用法，美國FDA並未核准使用，且只對非穿透性的外傷。投與劑量為最初1小時，靜脈給予30mg/kg over 15分鐘，接著以小於5.4mg/kg/hr的滴速連續滴注23小時。最嚴重的副作用是敗血症及肺炎。另一個更安全有效的藥還有 thyrotropin-releasing hormone(TRH)，含21個胺基酸的類固醇。本院並沒有此藥。(曾淑鈺總藥師)

B、Venlafaxine 臨床上心血管系統的副作用發生機率如何？

答：口服Venlafaxine Tab在本院發生心血管副作用報告中，有高血壓三例，心悸(Palpitation)一例。經查文獻報導，整合多研究及Meta-analysis顯示高血壓的粗略發生率為4.8%。且與劑量有關，劑量愈大，發生率愈高。處理方法為減低劑量或停用，或改用其他抗憂鬱藥。而palpitation，只有一個研究報告中，66個病患中有3例發生心悸，但因果關係仍不十分確定。本案例乃病患自述口服Venlafaxine 37.5mg後不久，即感到心跳過速，停藥後改善，但未再度服藥，屬於極可能性的。(曾淑鈺總藥師)

抗微生物劑講座 (XXIII)

感染科主任 劉永慶醫師

Quinolones

第一個 quinolone, nalidixic acid, 是 1962 年生產 chloroquine 時之副產品, 後來陸陸續續開發出其他的 quinolones: 按其開發之年代、抗菌範圍、藥動學特性及臨床使用時之方便性可細分為第一代:

quinolones, nalidixic acid, cinoxacin 與 oxolinic acid; 第二代: pipemic acid, flumequine 與 acrosoxacin; 第三代: norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, lomefloxacin, temafloxacin, amifloxacin, tosufloxacin, rufloxacin, gatifloxacin, sparfloxacin 等等; 第四代: trovafloxacin, moxifloxacin, sitafloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin 等等, 特別是第三代、第四代 quinolones 仍有許多有待開發及等待上市之空間。所有之 quinolones 皆為化學合成, 在感染症領域之化學療法中, quinolones 之出現為一劃時代之突破。

第一代 quinolones

包括 nalidixic acid, cinoxacin 與 oxolinic acid, 由於其抗菌範圍只限於少數之 Enterobacteriaceae 及革蘭氏陰性細菌, 但 Pseudomonas aeruginosa 除外, 口服吸收後之血清濃度仍不足以抑制敏感之細菌, 再加上與血漿蛋白結合高及由尿液中排出, 因此在臨床上只限於治療單純性泌尿道感染症。

體外敏感性範圍

極敏感

| | |
|------------------------|------------------------|
| Aeromonas | Neisseria meningitidis |
| Haemophilus influenzae | Neisseria gonorrhoeae |

中度敏感

| | |
|---------------------|------------|
| Escherichia coli | Salmonella |
| Proteus spp. | Shigella |
| Morganella morganii | Yersinia |
| Campylobacter | Legionella |

輕度敏感

| | |
|--------------|-------------|
| Klebsiella | Providencia |
| Enterobacter | Brucella |
| Citrobacter | |

無敏感

| | |
|---------------|---------------|
| Staphylococci | Pseudomonas |
| Streptococci | Acinetobacter |
| Enterococci | Serratia |
| Mycoplasma | Anaerobes |
| Chlamydia | |

製劑

第一代 quinolones 只有口服劑型。

劑量

Nalidixic acid

成人: 500-1000mg q6h(PO)

兒童: 18mg/Kg q6h(PO)

Cinoxacin

成人: 250-500mg q12h(PO)

兒童: 10mg/Kg q12h(PO)

Oxolinic acid

成人: 750mg q12h(PO)

兒童: 無資料

說明：

- (1)少於三個月的小孩不建議使用。於兒童使用高劑量時，有報告發生良性顱內壓升高之病例。
- (2)雖然於體外敏感性試驗有效，但由於血清濃度不足，而不足以治癒感染症，例傷寒及敗血症等等。
- (3)Staphylococci對oxolinic acid有感受性。
- (4)不良反應包括腸胃道不適，但不常見，另外是神經系統反應包括頭痛、感覺異常、暈眩、視力障礙，嚴重可至抽搐，且與劑量高低有關。
- (5)腎功能異常病患禁止使用。
- (6)現由於新一代 quinolones 大量開發，第一代 quinolones 於臨床上已無多大用處，除了 nalidixic acid。

後記：本院常備藥為 nalidixic acid 口服劑型。

第二代 quinolone

包括 pipemic acid，flumequine 與 acrosoxacin，其抗菌範圍較第一代更廣且更有效，除了 Enterobacteriaceas 有效外，亦包括 Pseudomonas aeruginosa，另外由於其藥動學之特性，與第一代相同只可治療泌尿道感染症，包括複雜性泌尿道感染症。

極敏感

| | |
|------------------|------------------------|
| Escherichia coli | Haemophilus influenzae |
| Proteus spp. | Neisseria meningitidis |
| Aeromonas | Neisseria gonorrhoeae |

中度敏感

| | |
|---------------------|-------------|
| Morganella morganii | Citrobacter |
| Klebsiella | Legionella |
| Pseudomonas | Salmonella |

Citrobacter

Legionella

Campylobacter

輕度敏感

Providencia

Brucella

Serratia

Staphylococci

Acinetobacter

無敏感

Streptococci

Enterococci

Mycoplasma

Anaerobes

Chlamydia

體外敏感性範圍

製劑

第二代 quinolones 只有口服劑型。

劑量

Pipemic acid

成人：400-800mg q12h(PO)

兒童：無資料

Flumequine

成人：400mg q8h(PO)

兒童：無資料

Acrosoxacin

成人：300mg q8h(PO)

兒童：無資料

說明：

- (1)第二代 quinolones 不建議兒童使用。
- (2)基本上不良反應與第一代 quinolones 相同。
- (3) Acrosoxacin 300mg 單一劑量可用於治療淋病。
- (4)第二代 quinolones 於臨床上之價值愈來愈低，只有 pipemic acid 仍存在於市場上。

後記：本院常備藥無第二代 quinolones。

新藥介紹一

Venlafaxine Tab 37.5mg

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

Venlafaxine 為一 bicyclic 抗憂鬱藥物，化學結構與其他的抗憂鬱藥不相關，被列為“非典型”或“第二代”抗憂鬱藥物。Venlafaxine 可選擇性抑制神經元攝入 serotonin, norepinephrine 及 dopamine (作用異於 SSRIs-selective serotonin reuptake inhibitor)，但不會抑制 monoamine oxidase，亦不會似其他常用之抗憂鬱藥物顯示 anticholinergic、鎮靜或心血管方面的作用。對中樞的 muscarinic-cholinergic、dopaminergic、histaminic、opioid(mu)、benzodiazepine 或 α 1-adrenergic 受體無親和力。

Venlafaxine 對腦部功能有明顯作用，其對腦電波的影響類似其他抗憂鬱藥物，如：imipramine。Venlafaxine 具有三種神經傳導物質 (serotonin, norepinephrine 及 dopamine) 的活化作用，可明顯改善病患的注動力、集中力、記憶及細微的動作能力等。

【使用劑量及適應症】

Venlafaxine 用於憂鬱症及焦慮症的起始劑量建議為：75mg/天，分2-3次與食物併服。如果療效不佳，可慢慢增加使用劑量以增加療效，劑量可增至375mg/天。

於肝腎功能不全者，venlafaxine 的清

除率降低 30-35%，因此 Ccr: 10-70ml/min 的病患應調降每日劑量 25-50% (Ccr < 30ml/min ↓ 50%)，血液透析患者應使用 50% 劑量，並於洗腎後投予，中度肝功能不全者亦應調降每日劑量 50%。此藥使用一週以上者，如需停藥應漸次遞減劑量，以免產生戒斷症狀。

【藥物交互作用】

Venlafaxine 的蛋白結合率低，對肝臟 cytochrome p450 的影響亦不大，因此較無此類藥物交互作用。但若與 MAOIs 併用，會增加 serotonin 作用，造成 CNS 毒性或 serotonin syndrome，因此禁止併用，且於停用 MAOIs 兩週內不可使用 venlafaxine，或於停用 venlafaxine 一週內不可使用 MAOIs。

【副作用】

Venlafaxine 雖無 anticholinergic、鎮靜或姿態性低血壓的副作用，但仍可能引起：噁心、厭食、暈眩等現象，另外不常見的反應有：心悸、疲倦、頭痛、便秘、性功能障礙、增加血壓及心跳、血脂增加。

【包裝】

Venlafaxine Tab 37.5mg：商品名 Efexor，限精神科專科醫師使用。

新藥介紹一

Irinotecan 40mg/2ml/vial ; 100mg/5ml/vial

會碧萊總藥師

【藥理作用及適應症】

Irinotecan為camptothecin的半合成衍生物，可抑制核內重要的酶：topoisomerase I；當irinotecan及其活性代謝物(SN-38)與topoisomerase I-DNA complex結合，可誘導單股DNA產生缺陷，進而阻斷DNA複製與合成，產生細胞毒殺作用。FDA於1996年核准用於使用5-FU為基礎的化療藥物但疾病仍然復發或進展之轉移性結腸或直腸癌。臨床上此藥尚可用於：非小細胞肺癌、胃癌、卵巢癌、小細胞肺癌、血液惡性疾病及乳癌等。

【藥物動力學】

Irinotecan經由靜脈點滴投予，達最高血中濃度時間需30-90分鐘，蛋白結合率：30-68%，部分於肝臟、血液及腸壁

代謝成活性代謝物(SN-38)及一些非活性代謝物，17-25%由腎臟排出，25%由膽汁排出（此藥有腸肝再循環作用）；排除半衰期約5-14小時，活性代謝物：SN-38的排除半衰期為12小時。

於血液中，irinotecan及其活性代謝物：SN-38會以close lactone ring及open carboxylate ring型式併存，但唯有前者具有抑制topoisomerase I的作用。SN-38於體外的活性約為irinotecan的100-1000倍。

【劑量】

單獨用於solid tumor：每週125mg/m²，投予四週，休息二週（每六週一個療程）。每次療程可依據耐受性調整劑量，每次增減25-50mg/m²；最高劑量為150mg/m²。

腎功能障礙者不需要調整劑量，但發生毒性時應調整劑量，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 |
|--|---|--|
| 無毒性 | 維持劑量 | 增加25mg/m ² 直至最高劑量： 150mg/m ² |
| 嗜中性白血球減少症 Grade 1 (1500-1900/mm ³) Grade 2 (1000-1400/mm ³) Grade 3 (500-900/mm ³) Grade 4 (<500/mm ³) | 維持劑量 降低25mg/m ² 省略劑量，並降低25mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 省略劑量，並降低50mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 | 維持劑量 維持劑量 降低25mg/m ² 降低50mg/m ² |
| 嗜中性白血球減少症性發燒 (Grade 4 neutropenia及 ≥ Grade 2 發燒) | 省略劑量，並降低50mg/m ² 直至恢復 | 降低50mg/m ² |

| | | |
|---------------------|---|--------------------------------------|
| 腹瀉（每天排便次數大於治療前之次數） | | |
| Grade 1 (2-3次) | 維持劑量 | 維持劑量 |
| Grade 2 (4-6次) | 降低25mg/m ² | 維持劑量(只有Grade 2 毒性) |
| Grade 3 (7-9次) | 省略劑量，並降低25mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 | 降低25mg/m ² (只有Grade 3 毒性) |
| Grade 4 (10次或10次以上) | 省略劑量，並降低50mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 | 降低50mg/m ² |
| 其他非血液方面的毒性 | | |
| Grade 1 | 維持劑量 | 維持劑量 |
| Grade 2 | 降低25mg/m ² | 降低25mg/m ² |
| Grade 3 | 省略劑量，並降低25mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 | 降低50mg/m ² |
| Grade 4 | 省略劑量，並降低50mg/m ² 直至回復至≤Grade 2 | 降低50mg/m ² |

【副作用】

血液方面：嗜中性白血球減少症與劑量相關聯，曾接受過骨盆腔或腹部放射線治療的患者更易產生此現象；另外如血小板減少症、貧血較少發生且較輕微。

胃腸方面：由於 irinotecan 會產生 cholinergic syndrome，因此會造成腹瀉、腹部疼痛、噁心、嘔吐、食慾不振與分泌增加等副作用。其中腹瀉與劑量相關聯，可分為早期(<24小時)及延遲性(≥24小時)兩種，早期屬於 cholinergic syndrome，大多數可用 atropine SC 0.25-0.5mg 來緩解，晚期推論導因於 SN-38 造成上皮細胞改變，造成分泌性腹瀉，可能需使用高劑量 loperamide(2mg q2h) 治療。

其他方面：可能導致暈眩、疲倦、肝功能異常、禿頭、皮疹、出汗、潮紅、流淚及流口水等。此藥於懷孕危險性的分級為 D 級，且會分泌於乳汁中。

【藥物交互作用及注意事項】

Irinotecan 與 dexamethasone 併用會增

加高血糖及淋巴球減少症的危險性，故併用時應監測血糖及淋巴球數值。

Irinotecan 可稀釋於 D5W 或 NS 溶液中，靜脈點滴 90 分鐘（不得少於 30 分鐘或長於 90 分鐘）。由於此溶液不含防腐劑，稀釋後於室溫下包括輸注時間應於 12 小時內用完（有文獻顯示更短期限：6 小時），於冰箱冷貯（2-8°C）應於 24 小時內用完。文獻另註明：Irinotecan 的 D5W 稀釋液避光冷貯可保存 48 小時，且不建議 NS 稀釋液冷貯（可能導致沉澱）。

【包裝】

本院劑型 40mg/2ml/vial；100mg/5ml/vial；商品名為 Campto。健保局規定如下：

1. 限轉移性大腸直腸癌之第二線治療藥物，使用於曾接受 5-Fu 療程治療無效之轉移性大腸直腸癌之成人患者。
2. 須檢具病歷資料事前申請，經健保局同意後方得使用。

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：使用valproic acid於HIV感染的病患

英文標題：The Use of Valproic Acid in HIV-Positive Patients

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 1999;33:1113-6

摘要內容：

感染HIV的病患常會出現神經方面症狀，尤其是癲癇發作的產生，發生率可高達11%，且一旦產生發作後，其復發會增加至27-80%，因此病患常須長期使用抗癲癇藥物。另外，其他的神經症狀如：情緒改變及神經病變性的疼痛，往往在使用傳統治療無效時，亦需用到抗癲癇藥物。臨床醫師在選擇抗癲癇藥物時，需考慮到藥物的副作用（如：phenytoin引起之過敏反應，carbamazepine引起之可逆性白血球低下症）及藥物交互作用（如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital會增加蛋白酶抑制劑的代謝，可能導致治療失敗及抗藥性；valproic acid併用zidovudine，會增加後者的血中及腦脊髓液濃度，增進療效）。

綜合上述資料，似乎valproic acid最適合用於感染HIV病患的癲癇發作，但是許多小型的體外研究顯示：valproic acid會促使HIV病毒的複製（機轉尚未確定），但此種現象對抗藥性及整體疾病進展的影響並未深入研究，因為進行valproic acid體內的研究有困難，故醫師在使用valproic acid治療感染HIV病患時應非常謹慎。另外由於仍需更多的研究來證實phenytoin、carbamazepine、phenobarbital併用抗愛滋病毒藥物的安全性，因此醫師在選擇抗癲癇藥物時，應取決於醫學文獻報告及其臨床經驗。（曾碧萊總藥師）

中文標題：口服neomycin用於治療高膽固醇血症

英文標題：Treatment of hypercholesterolemia with oral neomycin

原文出處：Am. J. Health-Syst Pharm. 1999; 56:2227-9

摘要內容：

本篇敘述一位罹患冠狀動脈疾病、高血壓及type IIa高血脂的病患，使用降血脂藥物效果不張，且有副作用：niacin+pravastatin引起肌炎；bile acid sequestrants引起便秘、脹氣及腹

痛。改用atorvastatin 80mg/d後仍無法有效降低LDL cholesterol，於是加入neomycin 2g/d治療，可降低LDL-cholesterol約20%，但仍無法降至理想範圍，另外HDL-cholesterol亦降低14%，不過LDL/HDL比值亦降低，可能對心血管疾病者有幫助。病患最後因藥物引起無法控制的腹瀉而停止使用neomycin，於停藥後，病患的血脂肪數據回復至治療前數據。

Neomycin為一廣效的aminoglycoside，口服後不被吸收，曾被用於降低血中膽固醇值，推論的作用機轉為：於腸道造成粘膜形態的改變，干擾胰臟lipase及腸道disaccharidase的作用，影響腸道菌叢進而干擾膽固醇的代謝，造成所謂的“吸收不良症狀”－脂瀉。

已發表的文獻顯示neomycin可降低血中膽固醇值10-36%，膽固醇值於治療後1-5週達平衡，停藥後會再次增高。Neomycin起始的劑量為0.5-2g/d，並依病患反應調整劑量，與其他降血脂藥物併用有協同作用。在劑量 $\leq 2g/d$ 時病患耐受性良好，較常見的副作用為：腹瀉、腹痛，且多於10-14天會停止。如同前述病患，文獻顯示neomycin亦會降低HDL-cholesterol，但無統計學意義。因此本篇建議：高膽固醇血症在使用傳統治療失敗或無法耐受時，可考慮使用neomycin，尤其是高危險群的患者。（曾碧萊總藥師）

中文標題：HMG-CoA reductase抑制劑用於治療幼年期的血脂血症

英文標題：Treatment of Childhood Hypercholesterolemia with HMG-CoA Reductase Inhibitors

原文出處：The Annals of Pharmacotherapy 1999,33:1224-1227

摘要內容：

PDAY(Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)在三歲幼兒的主動脈壁發現有脂肪堆積，十年後，脂肪堆積的程度與血清中LDL-C、VLDL增加的程度以及HDL降低的程度有關；美國小兒科學會也指出，患有先天性血脂血症的孩子，如：Heterozygous familial hyperlipidemia(HeFH)有20%在40歲發生冠狀動脈疾病，若屬於Homozygous familial hyperlipidemia，則在20歲以前就可能死於心肌梗塞。

作者根據Medline蒐尋1966-1999年有關HMG-CoA reductase抑制劑用於幼年－青春期中血脂血症的文獻指出：以Lovastatin、Pravastatin或Simvastatin治療8-17歲，用傳統食物療法或合併Bile acid sequestrant、niacin仍無法控制的高血脂血症患者，平均可降低LDL 25%，HDL則未有顯著的改變，治療過程中，少數個案有暫時性CPK或Transaminase升高的現象。一項兩年的實驗也並未發現對男孩的生長及性腺發育有不良影響。

由於尚缺乏大型且長期的研究，目前Statin類祇建議用於10歲以上，LDL $> 190mg/dl$ 或LDL $> 160mg/dl$ 且有早發性CAD家族史的小孩，較保守的專家甚至認為只有HeFH的孩子才需治療，劑量範圍與成人相似。（賴怡如藥師）