

本期要目：

- ▶ 抗微生物製劑講座 (29)
- ▶ 新藥介紹—Donepezil & Rivastigmine
- ▶ 新藥介紹—Azelaic acid cream
- ▶ 醫藥文獻摘要選粹

問答錄問答錄問 藥物諮詢信箱 問答錄問答錄

A. Ifosphamide 是否一定要併用 Mesna ? 併用的原因為何 ?

答：Ifosphamide 的不良反應很多，與劑量有關且是最嚴重毒性反應是出血性膀胱炎。發生率約為 40~50%，臨床症狀有膀胱炎、嚴重排尿困難、微細的或明顯的血尿症、排尿頻次增加、排尿急迫感等。使用 Mesna 可明顯降低血尿症的發生率，劑量是 Ifosphamide 的 20%，可同時給予，然後在給完 Ifosphamide 4 小時及 8 小時再給兩次。或分別在給完 Ifosphamide 第 0、3、6、9 小時之後，各給 40%，最多可用到 160% 的劑量。給藥時以連續滴注為佳。

Cyclophosphamide 及 Ifosphamide 在體內肝臟代謝產生活性的、具有抗腫瘤活性的 mustard，再進一步代謝為 Acrolein (C=C-CHO)，抗腫瘤活性很小，但對尿路粘膜內皮刺激性很大。Mesna 是一含有 -SH 基的粘液溶解劑 (HS-C-C-SO₃)，可使 Acrolein 不活化，以預防它對尿路粘膜的傷害，而不影響其他代謝物如 mustard 的活性。此外，可同時給予大量的水份，並給予利尿劑。

美國 FDA 核准用於 Cyclophosphamide 及 Ifosphamide 引起的出血性膀胱炎。健保亦給付於癌症或骨髓移植使用 Cyclophosphamide 及 Ifosphamide 引起的出血性膀胱炎。

(曾淑鈺總藥師)

新藥介紹

Donepezil 5mg Tablet 及 Rivastigmine 1.5mg & 4.5mg Capsule

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

報導顯示: 阿爾滋海默氏症的病因乃由於前腦皮質及基底處膽鹼性缺乏(cholinergic deficit), 而導致認知上的缺失。Donepezil 為一 piperidine 衍生物, 可非競爭性(non-competitive)及可逆性(reversible)的抑制中樞水解 acetylcholine 的 acetylcholinesterase, 因此可增加神經突觸的 acetylcholine 濃度; 研究顯示: Donepezil 比起同類作用的 tacrine 或 physostigmine, 較能選擇性的作用於中樞的 acetylcholinesterase, 而作用於周邊的 acetylcholinesterase 較少。而 Rivastigmine 亦為一可逆性(reversible) 的 carbamate acetylcholinesterase 抑制劑, 主作用於 acetylcholinesterase G1, 其抑制 G1 的強度為抑制 G4 的 4 倍(阿茲海默氏症患者其腦中的 G1 enzyme 被發現含量極高); Rivastigmine 抑制 acetylcholinesterase 的強度弱於 physostigmine, 但較專一於腦部(海馬及皮質)而非心臟及骨骼肌。

FDA 核准兩種藥物用於輕至中度阿茲海默氏症(失智症), 另臨床上對於記憶功能不好者亦可能有效, 但此藥不會改變疾病的進展。

Donepezil 與 Rivastigmine 之比較:

藥品	Donepezil	Rivastigmine
商品名	Aricept	Exelon
藥物動力學		
生體可用率	100%	40%
食物之影響	無影響	食物會延緩吸收, ↓最高血中濃度30%, ↑AUC 30%
達最高血中濃度時間	3-4 hr	1 hr
Onset	3 week	12 week
蛋白結合率	96%	40%
代謝	由肝臟 cytochrome P450 2D6 及 3A4 代謝, 其中 6-O-desmethyl donepezil 為活性代謝物	主由肝臟代謝為 decarbamylated 代謝物 (不受 cytochrome P450 影響)
排泄 尿液 糞便	57% 9-15%	迅速由腎臟排除 (> 90%) < 1%
半衰期	70 hr	-
副作用:	耐受性佳主要的副作用包括: 噁心、頭痛、腹瀉、肌肉痙攣、失眠、倦怠及厭食。	噁心、嘔吐、腹瀉、暈眩、頭痛、倦怠、激動、食慾喪失、消化不良、衰弱無力及出汗。
懷孕危險分級	C	B
藥物交互作用	與少數藥物有極輕微的交互作用	無
腎功能不全者	未建議調整劑量	不需調整劑量
肝功能不全者	未建議調整劑量	不需調整劑量

每日劑量	5 - 10mg	起始劑量為 1.5mg bidcc， 如耐受性良好，治療至少2週後， 可將劑量增加至3mg bidcc；然後漸次增加至4.5mg bidcc 及 6mg bidcc
------	----------	--

【包裝】

Donepezil HCl 5mg 膜衣錠，商品名: Aricept；Rivastigmine hydrogen tartrate 1.5mg 及 4.5mg 膠囊，商品名: Exelon。兩者的健保給付規定如下：

1. 經神經科或精神科醫師依 NINDS-ADRDA 或 DSM-III 或 ICD 標準診斷為阿茲海默氏症病患，並檢附「MMSE 或 CDR 智能測驗結果」證明為輕度至中度之智能低下（MMSE 10-26 分或 CDR 1 級及 2 級）。
2. 限神經科或精神科醫師使用，使用後每六個月需重新評估，追蹤 MMSE 或 CDR 智能測驗，如 MMSE 較起步治療時減少 2 分以上或 CDR 退步 1 級，則應停用。
3. 如有腦中風病史，臨床診斷為「血管性失智症」，或有嚴重心臟傳導阻斷（heart block）之病患，不建議使用。
4. 需事前申請報准後使用。

新藥介紹

Azelaic acid Cream 20% 30gm/Tube

曾碧萊總藥師

【藥理作用】

Azelaic acid 為一天然的直鏈飽和雙羧酸，可抑制細胞蛋白質的合成，因此具 1. 對抗與青春痘相關的微生物作用 2. 對毛囊性上皮細胞有抗角質化作用；故可用於治療青春痘。另體外的研究顯示：azelaic acid 可競爭性抑制 tyrosinase，因此對於過度活化及惡性的黑色素細胞功能有作用；但亦有研究顯示：azelaic acid 會干擾粒腺體的呼吸及/或細胞的 DNA 的合成，因此具抗增殖及細胞毒殺作用；故可用於色素沉著過度的皮膚疾病。此藥用於色素沉著過度的皮膚疾病乃針對過度活化及不正常的表皮黑色素細胞，本身並無去色素沉著作用，對於正常的皮膚、雀斑、老年性棕斑或色素性母斑亦無作用。Azelaic acid 體外的抗菌範圍：好氧菌 - Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, 及 Candida albicans；厭氧菌 - Propionibacterium acnes。

【藥物動力學】

Azelaic acid 用於青春痘的作用時間(onset) 為 4 週，最佳反應時間為 1-4 個月(青春痘) 及 14-24 週(黑皮病)。塗抹單一劑量的 azelaic acid，約有 3-5% 會穿透入表皮角質層，10% 會穿透入表皮及真皮；只有 4% 會吸收入全身。部分的藥物代謝經 pimelic acid 及 glutaric acid 生化轉換為 malonyl CoA 與 acetyl CoA；此藥經局部塗抹多以原型由腎臟排出，排除半衰期為 12 小時。

【適應症與使用劑量】

FDA 核准用於青春痘，臨床上可用於惡性小痣，惡性黑色素瘤及黑皮病。使用劑量為：每日兩次，將 20% 的乳霜劑薄薄的塗抹於患部。

【副作用】

局部的皮膚反應如：搔癢、刺痛、燒灼感及鱗片剝落。

此藥於 FDA 懷孕危險分級為：B。

【包裝】

Azelaic acid cream 20% 30gm/Tube，商品名：Skinoren。

抗微生物劑講座(二十九)

感染科主任 劉永慶

基本上治療結核病之第二線用藥，藥效比第一線用藥差，毒性比第一線用藥大，用法比第一線用藥不方便，價格比第一線用藥高。所以只用在對第一線用藥有抗藥性的結核病或治療無效之結核病患者。

Para-aminosalicylic acid (PAS)

過去是合併治療結核病之第一線用藥，但現在已被 ethambutol 所取代，但在小孩仍可用於第一線用藥。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis

製劑

PAS 只有口服劑型。

劑量

成人：3g q6-8h (PO)

兒童：200-300mg/Kg/day in 3-4 divided doses(PO)

不良反應

- (1)最常見為腸胃不適，包括噁心、嘔吐及腹瀉，高達 15%，但在兒童不常見。
- (2)過敏反應如 lupus-like syndrome, mono-nucleosis-like syndrome, 血液學病變及甲狀腺功能低下症，但不常見。
- (3)PAS 可加強 oral anticoagulants 之作用，但可降低 digoxin 之作用，因抑制吸收。
- (4)Diphenylhydramine 可降低 PAS 之吸收。

說明

- (1)服用 PAS 時，必須與酸性食物或飲料同時服用。
 - (2)PAS 有鈉鹽、鉀鹽及鈣鹽，其中鈣鹽較少發生腸胃道不適。
 - (3)與 INAH 合併使用時，可提高 INAH 之血清濃度，使抗藥性減緩發生。
- 後記：本院常備藥無 PAS 口服劑型。

Ethionamide/ Prothionamide

Ethionamide 為第二線用藥，由於其副作用，所以只可用於具有抗藥性之結核病，其亦可用於治療麻瘋病。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis

M. kansasii

M. leprae

製劑

Ethionamide 只有口服劑型。

劑量

成人：15mg/Kg/day (PO)，
通常 250-500mg q12h

兒童：15-20mg/kg/day in 2 divided doses(PO)，最高劑量 1g /day。

不良反應

- (1)腸胃道不適，包括噁心、嘔吐及腹瀉，味覺有鐵銹味。
- (2)神經毒性包括頭痛、暈眩、末梢神經病變，

給予 INAH 或 cycloserine 時，可加重神經毒性，給予 nicotinamide 或 pyridoxine 時可改善。

(3)肝毒性，給予 rifampicin 會加重肝毒性。

說明

(1) 在 epilepsy 或 psychosis 病患使用時，需小心。

(2) 不可同時飲酒。

(3) 需定期監測肝功能檢查。

後記：本院常備藥無 Ethionamide/
Prothionamide 口服劑型。

Cycloserine

Cycloserine 為第二線用藥，所以必須保留用於再發之結核病治療或非典型分枝桿菌感染之治療。

體外敏感性範圍

極敏感

M. tuberculosis Atypical mycobacteria

中度敏感

Nocardia spp. Rickettsiae

S. aureus

輕度敏感

其他 enterobacteria

製劑

Cycloserine 只有口服劑型。

劑量

成人：250-500 mg q12h (PO)

兒童：10mg/kg/day in 2 divided doses(PO)

不良反應

(1)神經毒性，包括 psychosis、convulsion 及末梢神經病變，且與劑量有關。

(2)很少發生腸胃道不適及過敏性反應。

(3)同時給予 INH 或 ethionamide 時，可

增加神經毒性之發生。

(4)Cycloserine 可昇高 phenytoin 之血清濃度。

說明

(1)不可用於 epilepsy、psychoses 病患。

(2)腎功能異常病患，Ccr <50 ml/min 時，Cycloserine 減量至 250-500 mg qd，同時要監測血中濃度不要超過 30mg/L。

後記：本院常備藥無 Cycloserine 口服劑型。

Thioacetazone

Thioacetazone 為第二線用藥，臨床上已被 ethionamide 所取代。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis

M. africanum

M. leprae

製劑

Thioacetazone 只有口服劑型。

劑量

成人：2.5mg/Kg qd (PO)

最高劑量 150mg/day

兒童：2-3mg/Kg/day qd (PO)

不良反應

(1)偶見耳毒性。

(2)過敏性反應，有時發生嚴重之 toxic epidermic necrolysis 及 Stevens-Johnson syndrome，特別是在愛滋病人身上。

(3)亦可見白血球減少、血小板減少及溶血性貧血。

(4)肝毒性，通常發生於同時服用 INH 之病患。

說明

劑量亦可以 450 mg/day，每週二次來

治療結核病。

後記：本院常備藥無 thioacetazone 口服劑型。

Rifabutin

Rifabutin，過去稱為 ansamycin，是 rifampin 之衍生物，其體外敏感性範圍與 rifampin 相當，雖然有報告對 rifampin 有抗藥性的菌株，但對 rifabutin 有感受性，更常見的是交叉性抗藥性。其除了對結核病有效外，更常見用於愛滋病病患身上，預防散佈性之 M.avium complex(MAC)感染，其亦可用於治療 MAC 及其他非典型分枝桿菌之感染症。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis	M. avium complex
M. kansasii	M. marium
M. haemophilum	M. leprae

製劑

Rifabutin 只有口服劑型。

劑量

成人：300 mg qd 或 150mg bid (PO)

兒童：無資料

不良反應

- (1)較少副作用，且與 rifampin 類似。
- (2)有報告造成白血球減少、血小板減少、肝功能異常、腸胃道不適、肌肉痛、關節痛及過敏性反應。
- (3)虹彩炎(uveitis)，特別是每天劑量超過 600mg，或與 clarithromycin、fluconazole 合併使用時。
- (4)與 rifampin 一樣，亦會使尿液、皮膚及其他分泌物呈現橘紅色。
- (5)Rifabutin 會降低 zidovudine 之血清濃度，而 fluconazole 及 clarithromycin 會增加 rifabutin 之血清濃度。
- (6)與 rifampin 一樣，可增加下列藥物之代

謝，而使之血清濃度降低，包括 anticoagulants、cyclosporine、sulfonylureas、corticosteroids、digitalis、oral contraceptives、verapamil、methadone、quinidine、dapsone etc。

說明

- (1)基本上 rifabutin 對其他細菌之感受性，與 rifampin 一樣。
- (2)與 rifampin 相比，可優先考慮用於愛滋病患結核病之治療。

後記：本院常備藥無 rifabutin 口服劑型。

Viomycin

Viomycin 為 cyclic peptide，第二線用藥，與另一 capreomycin 有交叉抗藥性。

體外敏感性範圍

M. tuberculosis

製劑

Viomycin 只有注射劑型。

劑量

成人：1g q 12h 每週兩次(IM)

兒童：30-50 mg/Kg/day in 2-3 divided doses 每週兩次(IM)

不良反應

- (1)耳毒性包括聽力及平衡感，且與劑量有關。
- (2)偶有蕁麻疹及嗜酸性白血球增多。

說明

(1)Viomycin 療效比 streptomycin 差，所以只用於其他藥物無效之結核病。

後記：本院常備藥無 Viomycin 注射劑型。

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: Clozapine 與 Sertraline 併用引起的心臟猝死

英文標題: Sudden Cardiac Death with Clozapine and Sertraline combination

原文出處: James D Hoehns, The Annals of Pharmacotherapy. Vol 35, No 7/8. pp.862-866

摘要內容:

一位 26 歲白種人，患有慢性精神分裂症、強迫症、及嚴重的憂鬱症。之前並沒有心臟疾病。長期使用的處方藥有 Clozapine 100mg BID (距死亡時已服用 4 年)，Risperidone 3 mg BID, Sertraline 200mg QD, Atenolol 50mg BID (for akathisia), Lorazepam 0.5mg QID; 死亡最可能的原因是急性心律不整。Clozapine 的化學結構類似具有 type 1A 抗心律不整功能的三環抗憂鬱藥，它可能亦具有 proarrhythmic 的作用，而造成心律不整。該病患顯示心電圖不正常，心肌病變，及致命的心肌炎。Sertraline 有較輕的心毒性，因曾有報導會引起明顯的 QT 波延長。但併用 clozapine 是否造成更嚴重的心臟毒性，則需進一步的臨床試驗證明。(曾淑鈺總藥師)

中文標題: Venlafaxine 用於治療神經性疼痛

英文標題: Treatment of neuropathic pain with venlafaxine

原文出處: Ann Pharmacother 2001; 35: 557-9

摘要內容:

神經性疼痛導因於周邊或中樞神經機能障礙或損傷，可分類為：糖尿病性神經病變、三叉神經痛及 疹後神經痛。神經性疼痛屬於非感受傷害型疼痛，對傳統的鴉片類止痛劑及 NSAIDs 的效果不如感受傷害型疼痛；除用於三叉神經痛外，三環抗憂鬱劑(TCAs)可視為神經性疼痛的第一線藥物，此類藥物可阻斷中樞神經元對 serotonin 及 norepinephrine 的再攝入，進而降低傳入神經痛的傳遞。TCAs 用於止痛的劑量約為其抗憂鬱劑量的 1/3-1/2，起始止痛時間平均需藥 3 週，可達到至少 50%的疼痛解除效果，唯副作用發生率較高。如另外，抗癲癇藥物亦可有效用於神經性疼痛，效果與 TCAs 相當。

本篇敘述一位因左胸背痛診斷為不明原因的神經性疼痛，使用 amitriptyline 後發生嚴重抗膽鹼副作用(口乾、便秘)，改用 desipramine 後又增加了白天暈眩、作惡夢的副作用，雖於改用 imipramine 後副作用緩解，但便秘一直未改善，需併用多種瀉劑。最後改用 venlafaxine 後，便秘終於改善，並可維持與 TCAs 相當的止痛效果。

欲降低 TCAs 的副作用時，起始劑量建議由 10-25mg 開始，然後隨病患耐受性每 3-7 天慢慢增

加劑量，大多數患者的治療劑量為: 75-100mg/天，少部分需要至 150mg/天。Venlafaxine 是一個化學結構異於 TCAs 及 SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) 的抗憂鬱劑，可強效抑制 serotonin 及 norepinephrine 的再攝入，如同本病患，許多文獻顯示: 此藥可有效用於神經性疼痛，且副作用遠比 TCAs 少，較常見的副作用為噁心，老年人則可能引起血壓增加。
(曾碧萊總藥師)

中文標題: Cyclophosphamide 引起的肺纖維化

英文標題: Pulmonary Fibrosis Induced by Cyclophosphamide

原文出處: Angel Segura, etc. The Annals of Pharmacotherapy. Vol 35 , No 7/8
pp.894~897

摘要內容:

一位 52 歲女性，1997 年因發現患有左側乳癌，9 月開刀後，高度懷疑轉移，於是開始作化學治療，5-FU 600mg/m²，Epirubicin 75mg/m²，Cyclophosphamide 600 mg/m²，每三週一次，預計共作 6 次。但在作完第四次後，發現肺功能變差，肺高壓合併肺纖維化。Cyclophosphamide 引起的肺纖維化的機率約 <1%，當高劑量使用下或劑量累積夠大時，或合併其他有肺臟毒性的藥品時，或合併放射性治療時，都會加重引起的肺纖維化的機率。治療方法是停藥，並給予 corticosteroids，約有 50% 的病人可以回復正常。
(曾淑鈺總藥師)

中文標題: Octreotide 用於急性靜脈曲張出血

英文標題: Octreotide for acute variceal bleeding

原文出處: Ann Pharmacother 2001;35: 618-26

摘要內容:

食道靜脈曲張是慢性肝疾病患者最常出血的部位，雖然 50% 出血患者少有後遺症，但對於進展性肝硬化(如: 腹水控制不佳、腦病變及營養缺乏)患者而言，至少有 50% 會於 5 天內再次出血，2 天內的死亡率亦超過 30%。治療上除內視鏡及手術療法外，藥物亦可有效控制出血；常用於急性期的藥物有: vasopressin (± nitroglycerin), glypressin 及 somatostatin。由於 vasopressin 有嚴重的副作用(心肌及肢體缺血、心衰竭、肺水腫)，加上美國無 glypressin 及 somatostatin，因此本篇收集 Medline 自 1997 年至 2000 年 10 月有關食道及胃靜脈曲張出血的研究報告及相關資料，評估 somatostatin 的衍生物 octreotide 的效果及副作用。

結果: 綜合分析顯示: 用於靜脈曲張出血，somatostatin/octreotide 的效果優於其他的藥物；其中一研究亦顯示 octreotide 效果至少相當於 vasopressin，但副作用較少；此外，octreotide 亦比 glypressin 更能有效降低輸血的需求量，因此 octreotide 可作為首選的藥物。

不論作為主要的治療藥物或輔助內視鏡療法，octreotide 倘於診斷後立即使用(即住院 24 小時內)效果最佳；由於低劑量皮下注射效果不彰，此藥應予以持續靜脈滴注(25-50 ug/hr)，治療的時間則為 2-5 天。

(曾碧萊總藥師)