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

臺 安 藥 訊

VOL.6, NO.03 91 年 06 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)奎諾酮類抗菌劑臨床使用之回顧
肆、專題 (二)生殖器疱疹的藥物治療
伍、新進藥品介紹 Lipanthyl® 200M Capsule
陸、藥物諮詢 Q & A

壹、藥品異動

新增藥品

項次	商品名	代碼	學名/成分	藥廠/ 藥商	藥理分類 /適應症	備註
1	Sulfin Tab.	OSULF	Sulfinpyrazone 100mg	台灣東洋藥品股份有限公司	Uricosuric agent/Intermittent or chronic gouty arthritis	本院類似藥為 Deuron Tab. 50mg
2	Lipanthyl 200M Cap.	OLIP2	Fenofibrate 200mg (micronised)	法國利博福尼藥廠/台田藥品股份有限公司	Antilipemic agent/Hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia	需符合血脂用藥之健保規定
3	Bensau Cap.	OBENS	Benzonatate 100mg	漁人製藥股份有限公司	Antitussives/Cough	本院類似藥為 Asverin、Becantex
4	Symbicort Turbuhaler	ESYM	Budesonide 160mcg/dose Formoterol 4.5mcg/dose	台灣阿斯特捷利康股份有限公司	Steroid & long-acting β 2-agonist/Asthma	為複方製劑，需符合健保規定
5	Premelle cycle 5 Tab	OPRE5	Maroon tab：Premarin 0.625mg Blue tab：premarin 0.625mg + provera 5mg	美商惠氏藥廠	Female sex hormone/Estrogen deficiency, atrophic vaginitis & urethritis	本院類似藥為 Premelle 2.5 Climen Divina
6	Zalain Cream	EZAL	Sertaconazole 2%	健康化學製藥股份有限公司	Antifungals/Local fungal infection	即日起可開方使用
7	Ferrum Hausmann Chewable Tab	OFERC	Iron-Hydroxide-Polymaltose Complex 100mg	維福國際大藥廠	Iron Preparation/Fe deficiency	為口嚼錠，限自費使用
8	Pulmicort Nasal Aqua	EPULN	Budesonide 50 μ g/dose	台灣阿斯特捷利康股份有限公司	Steroid/Perennial or vasomotor rhinitis	需符合健保規定
9	Vioxx Tab	OVIO	Rofecoxib 25mg	美商默沙東藥廠股份有限公司	COX-2 Inhibitors/Relief of OA & acute pain	需符合健保規定及其核准之適應症。

項次	商品名	代碼	學名/成分	藥廠/ 藥商	藥理分類 /適應症	備註
10	Celebrex Cap	OCEL2	Celecoxib 200mg	法瑪西亞普強股份有限公司	COX-2 Inhibitors/Relief of OA & RA	需符合健保規定及其核准之適應症。
11	Mednin Tab	OMED4	Methylprednisolone 4mg	華興化學製藥廠股份有限公司	Steroid/RA, bronchial asthma, allergic rhinitis etc.	本院類似藥為 Prednisolone
12	Emadine oph soln	EEMA	Emedastine 0.05%	瑞士商愛爾康大藥廠股份有限公司	H_1 antagonist /Allergic conjunctivitis	即日起可開方使用
13	Zyprexa Tab	OZYP	Olanzapine 5mg	台灣禮來股份有限公司	Serotonin antagonists dopamine /Schizophrenia etc.	需符合健保規定
14	Dolcol F.C. Tab	ODOLC	Pipemidic acid 250mg	台灣大日本製藥股份有限公司	Quinolone antibiotic / bacterial infection	為第一線的 Quinolone 類抗生素
15	Tarivid IV inj.	ITARI	Ofloxacin HCl 200mg	德國法蘭克福赫司特公司	Quinolone antibiotic / bacterial infection	需符合健保規定

新增**臨採**藥品

項次	商品名	代碼	學名/成分	藥廠/ 藥商	藥理分類 /適應症	備註
1	Lipo-Dox Inj.	ILIPD	Doxorubicin HCl (liposomal) . 20 mg / 10 ml / vial	台灣東洋藥品股份有限公司	Anthracyclines / (1) AIDS-related Kaposi's Sarcoma. (2) Recurrent or metastatic ovarian cancer.	需符合健保規定,即日起可開方使用
2	Navelbine Inj.	INAV	Vinorelbine ditartrate 50 mg / 5 ml / vial	友華生技醫藥股份有限公司	Vinca Alkaloids / Non-small cell lung cancer, metastatic breast cancer.	需符合健保規定,即日起可開方使用
3	Reductil Cap	ORED	Sibutramine 10mg	美商亞培股份有限公司台灣分公司	SNRI/Obesity	限自費使用
4	Thado Cap	OTHA	Thalidomide 50mg	台灣東洋藥品股份有限公司	Immunosuppressant/Erythema nodosum leprosum	病患必先簽署同意書，始得開方
5	Pneumovax 23	IPNE	Pneumococcal vaccine polyvalent	美商默沙東藥廠股份有限公司	Vaccine/Immunization against pneumococcal disease	限自費使用
6	Tazorac Gel	ETAZ	Tazarotene	香港商愛力根有限公司	Vitamin A derivative/Psoriasis & acne	需符合健保規定

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.	Varicella vaccine	Varivax (自費)	Varilrix (自費)	IVAR	荷商史克美占遠東股份有限公司/注射用水改為 AMP 劑型
2.	Granisetron	Kytril 3mg	Kytril 3mg	IKYT	羅氏大藥廠股份有限公司/藍色印字 AMP 包裝

更換劑量者

	學名	商品名	原劑量	新劑量	新醫令代碼
1.	Clotrimazole	Clomazole VT	100mg	500mg	ECLO5

*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. 抗癌瘤藥物 Antineoplastics：

(1) **Vinorelbine（如 Navelbine inj ®）**：< 自九十一年一月一日起施行 >

新修定規定(91/1/1) 限晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患

原抗癌瘤藥物 9. 10. 規定：(88/3/1) 限晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌病患，事前報准後使用。(底線部分條文刪除)

(2) **Doxorubicin Hydrochloride Liposome injection（如 Lipo-Dox inj ®）**：

< 自九十一年三月一日起施行 >

限用於 *1.*用於治療第一線含 PLATINUM 及 PACLITAXEL 化學治療失敗或再復發之進行性或轉移性卵巢癌病人。

*2.*用於治療ＣＤ4 數量低下（＜２００ＣＤ4 Lymphocyte/MM^3）和粘膜、皮膚或內臟有病變的ＡＩＤＳ related Kaposi's Sarcoma 的病人。

*3.*需經事前審查核准後使用。

(3) **Bicalutamide (如 Casodex tab ®)**：< 自八十九年十月一日起施行 >

限用於與 LHRH 類似劑療法或手術去勢療法併用於進展性攝護腺癌。

(4)**Tegafur 成分製劑**：< 自八十九年十月一日起施行 >

限轉移性胃癌、轉移性大腸癌、轉移性結腸癌、轉移性乳癌之病患使用。

2. Alendronate（如 Fosamax®）：< 自九十一年七月一日起施行 >

a 需同時合下列各項規定者：(1)停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患

(2)血清　肌酸酐(serum creatinine)小於或等於 1.6mg/dl 的患者。

b.本藥品不得併用 bisphosphonates、calcitonin、raloxifene 及活性維他命 D3 等藥物。

3. 口服降血糖劑：Acarbose (如 Glucobay®) 使用規範：<自九十一年七月一日起施行>

限用於非胰島素依賴型糖尿病之治療。

4. **Alfacalcidol(如 Onealfa)與 Calcitriol(如 Rocaltrol)：**< 自九十一年七月一日起施行 >

限下列病例使用：

a.Vit.D 依賴型佝僂症或低磷血佝僂症之病例。 (附醫學中心之診斷証明)

b.副甲狀腺機能低下症病例。 (應檢附病歷影本)

c.慢性腎不全引起之低血鈣症病例，並限腎臟功能失調(即 BUN 值 80 mg/dL 以上或 creatinine 值 4.0 mg/dL 以上或 PTH-i 大於正常值三倍以上)，血中鈣濃度在 10.5mg/dL 以上之病例不可使用。

d.停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患，本藥品不得併用 bisphosphonates、calcitonin、raloxifene 及 alendronate 等藥物。

參、專題 (一)

喹諾酮（Quinolone）類抗菌劑臨床使用之回顧

呂玉鳳 藥師

壹、前言

藉由最近發展的 fluoroquinolones，如：gatifloxacin 和 moxifloxacin 等其殺菌範圍，已不再只是傳統的革蘭氏陰性菌 G(-)，已經含括某些特殊的革蘭氏陽性菌 G(+)。喹諾酮(quinolone)類抗菌劑在臨床上可應用於泌尿生殖道感染、上呼吸道感染、下呼吸道感染、腸胃感染、婦女病、性病以及皮膚和軟組織的感染。

大多數的喹諾酮類抗菌劑具有很好的口服生體可用性(bioavailability)，亦即比較口服投予和靜脈注射，二種投藥方法所得的藥品血中濃度是相當的。

喹諾酮類抗菌劑的副作用，大多數爲噁心感、頭痛、頭昏眼花、茫茫然感，少見但嚴重的副作用有延長 QT 間隔(QT-interval)的時間、光毒性(phototoxicity)、肝酵素異常、關節病、軟骨及肌腱異常，所以新的 fluoroquinolones 很少當作一線治療藥。

第一個喹諾酮(quinolone)系列產品 nalidixic acid (Negram)在 1962 年被提出，從此之後藉著化學結構式上的改變，已衍生出第二代、三代、四代甚至第五代的 fluoroquinolones，它們增加了可控制的革蘭氏陽性菌的範圍；另外 fluoroquinolones 也被應用在生物戰爭上。

貳、作用機轉(Mechanism of Action)

喹諾酮(quinolone)類抗菌劑藉著抑制 DNA gyrase 和第四型 topoisomerase 的活性，造成微生物之 DNA 的裂解，能快速抑制微生物 DNA 的複製而產生殺菌作用；其對革蘭氏陰性菌活性取決於 DNA- gyrase 的抑制作用，而對革蘭氏陽性菌的活性，則和 DNA 第四型 topoisomerase 酵素之抑制作用相關。

Topoisomerase 是一群酵素，用來控制 DNA 的形成(topology)，是協助 DNA 的複製、修復與轉錄的必要酵素。

參、藥品動力學(Pharmacokinetics)

與胺醣類抗生素(aminoglycosides)類似，喹諾酮類抗菌劑的殺菌能力與藥物濃度有關(concentration-dependent)，當血清中藥品濃度增加到接近最小抑制濃度(MIC)的 30 倍時，殺菌的活性變的更明確，更高的濃度反而抑制了 RNA 和蛋白質的合成，因此降低殺菌的活性。

當喹諾酮類抗菌劑與他類抗生素併用(例如：beta-lactams 或 aminoglycocides)時，不會有協同作用，大多數併用的效果可能是平平(indifferent)或稍好(additive)而已，例如：併用 ciprofloxacin(Ciprooxin)和 rifampin(Rifadin)，其對抗金黃葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的效果，比單一抗菌劑有較好的對抗效果。

喹諾酮類抗菌劑口服吸收好，中等到優異(30-99%)的生體可用性，口服後血清中可達到與靜脈注射時相等的血中濃度，故可及早的從靜脈注射轉移至口服，因而具有降低治療成本的潛力。

大多數喹諾酮類抗菌劑的吸收不受食物影響，但會和鋁、鎂、鈣、鐵、鋅等陽離子產生螯合(chelation)，因而降低藥品的吸收率和生體可用性(bioavailability)，造成藥物血中濃度降低，並降低對目標組織的滲透性。

喹諾酮類抗菌劑的排除半衰期從 1.5～16 小時不等，所以此類藥品使用頻率應爲每 12～24 小時/次，喹諾酮類抗菌劑的排除路徑有二：藉由腎臟和非腎臟路徑排出體外。劑量需隨著病人的腎臟和肝臟受損的狀況而調整。大多數的喹諾酮類抗菌劑由腎臟排出；但是 sparfloxacin、moxifloxacin 和 trovafloxacin 是藉由肝臟排出的。

喹諾酮類抗菌劑可分佈遍及全身，其對組織的滲透力，比在血清、糞便、膽汁、前列腺或肺部都要高且快。在巨噬細胞、嗜中性白血球細胞內之濃度爲最高。喹諾酮類抗菌劑以腎臟爲主要的清除器官，在尿液和腎臟中，也能滲透得很好，但是能滲透進到前列腺液、唾液、骨、腦脊髓液的藥物濃度，並未超過血液中的藥物濃度；因爲喹諾酮類抗菌劑在腦脊髓液中的濃度很低，所以這類藥物無法當作腦膜炎(meningitis)第一線治療藥物。

肆、抗微生物的能力

根據喹諾酮類抗菌劑的抗微生物能力，可區分爲四代：表一

第一代藥品：目前臨床上已較少用，其對 G(-)具中等的抑菌性，全身性作用很小。

第二代藥品：抑 G(-)效果增加，對非典型病原菌有抑菌效果，但對 G(+)的抑菌效果仍差。尤其對於好氧(aerobic)的 G(-)抑菌效果好。例如：ciprofloxacin 是喹諾酮類抗菌劑中對抗綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)最有效的藥品。

第三代藥品：繼續擴充對 G(-)的抑菌效果及非典型性細胞內活性，增加對 G(+)的抑菌效果。

第四代藥品：維持 G(-)抑菌作用，再增加 G(+)抑菌能力，對厭氧菌(anaerobic)也有抑制作用。

因爲喹諾酮類抗菌劑的過敏反應和抗藥性，而限制了第三代喹諾酮類抗菌劑在治療葡萄球菌(*staphylococcal*)、鏈球菌(*streptococcal*)、腸內菌(*enterococcal*)感染的使用。目前 fluoroquinolones 中的 levofloxacin、sparfloxacin、gatifloxacin、moxifloxacin 和 trovafloxacin 對於肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)於活體外有效---包括具 penicillin 抗藥性之菌種。

levofloxacin、sparfloxacin 對於鏈球菌(*streptococcal*)作用效果低於 gatifloxacin、moxifloxacin 和 trovafloxacin。殺菌效果 gatifloxacin 爲 levofloxacin 的 2-4 倍，而 moxifloxacin 爲 levofloxacin 的 4-8 倍。在活體外比較 ciprofloxacin 與第三、四代的 fluoroquinolones，兩者對於金黃葡萄球菌(S. aureus)與一些腸內菌的作用，是第三、四代的 fluoroquinolones 比較好。雖然 gatifloxacin 與 moxifloxacin 在活體外，對於厭氧菌有抑制效果，但只有 trovafloxacin 被核准用在治療厭氧菌感染。而 clinafloxacin 是目前研究中的 fluoroquinolone，具最強的抗厭氧菌能力。

ciprofloxacin、ofloxacin 與新近發展的第三、四代 fluoroquinolones，都具有卓越的細胞內濃度。levofloxacin、moxifloxacin、trovafloxacin、gemifloxacin(研究中的 fluoroquinolone)等藥品，對於對抗退伍軍人症菌屬(*leginoella*)、衣原體菌屬(*chlamydia*)、分枝桿菌屬(*mycoplasma*)、*ureaplasma* 等菌種有很好的效果。呼吸道的病原體，例如：chlamydia 肺炎菌、mycoplasma 肺炎菌、leginoella 肺炎菌，對於 fluoroquinolones 有敏感性(有效)，此類藥品應當作爲抗結核菌的第二線用藥，並被保留作爲治療具抗藥性之結核病。

表一：各代奎諾酮類抗菌劑間之比較

quinolones 代別	生物活性	使用法及特性	適應症
第一代			
Nalidixic acid (Negram)**	Enterobacteriaceae	口服； 組織及血中濃度低； G(-)有效範圍窄。	單純尿道感染， 不使用於全身性感染。
Cinoxacin(Cinobac)			
第二代			
第一類(或稱第二代)	Enterobacteriaceae	口服； 組織及血中濃度低； 比第一代對 G(-)有效範圍較寬，但仍有限。	單純尿道感染， 不使用於全身性感染。
Lomefloxacin(Lomebact)			
Norfloxacin(Baccidal)**			
Enoxacin(Flumark)**			
第二類(或稱第三代)			
Ofloxacin(Tarivid)*	Enterobacteriaceae Atypical pathogens P.aeruginosa (only Ciprofloxacin)	口服和靜脈注射； 比第一類有較高的血中、組織及細胞間隙的濃度； 抗菌範圍含括非典型性病原菌。	複雜尿道感染及導尿管相關的感染、嚴重腹瀉、攝護腺炎、院內感染、性病。 不用在 CAP，因爲本類藥品對肺炎球菌敏感性差
Ciprofloxacin (Ciproxin)*			
第三代(或稱第四代)			
Levofloxacin(Cravit)*	Enterobacteriaceae Atypical pathogens Streptococci	口服和靜脈注射； 鏈球菌有效； 從肝臟代謝(sparfloxacin & moxifloxacin)。	適應症同第二代藥品， CAP 住院可用或懷疑非典型性病原菌感染 未住院 CAP 病患小心使用，以免產生抗藥性
Sparfloxacin(Zagam)			
Gatifloxacin(Tequin)			
Moxifloxacin(Avelox)			
第四代(或稱第五代)			
Trovafloxacin (Trovan)	Enterobacteriaceae P.aeruginosa(除外), Atypical pathogens S.aureus,Streptococci, anaerobes	口服和靜脈注射； 比第三代對 G(+)有效範圍較寬； 抗菌範圍含括厭氧菌。	腹部內感染

*表本院備有之品項； **表已於歷次藥事委員會中刪除。

伍、喹諾酮類抗菌劑的抗藥性

細菌產生抗藥性乃是細菌爲了自衛，針對各種藥物之作用產生對抗的機轉。抗藥性可能是細菌本身與生俱來的，也可能是使用抗生素造成基因突變產生的，或從其他菌種轉移而來的。若喹諾酮類抗菌劑過份濫用在臨床治療上，很快就會發生抗藥性，此乃是造成此類藥品被限制使用的最大因素。

對於在體內那些已具 methicillin 抗藥性之金黃葡萄球菌(MRSA)、已具 methicillin 抗藥性之白色葡萄球菌和已具 vancomycin 抗藥性之腸內菌，的敏感度其變異性很大。根據新的 fluoroquinolones 的 MIC 數據得知，新的 fluoroquinolones 在活體外有較佳的 G(+)抑菌表現，但是要用此類藥品來治療有致命性的 G(+)菌感染時，仍須謹慎小心。

由於現今臨床藥物治療與農業的持續過渡使用此類抗菌劑(農業上用來治療楊桃、芒果、瓜類等作物的細菌病害)，未來一定會造成 G(+)與 G(-)的抗藥性，因而降低此類抗菌劑的效力。即使過渡使用單一藥品，最後也會造成細菌對整大類藥品都產生抗藥性。

陸、喹諾酮類抗菌劑**在治療學上的使用**

1.泌尿生殖系統(genitourinary)感染

a.單純泌尿道感染(urinary infection)可用喹諾酮類抗菌劑作爲最初治療藥，因爲此類藥品對 G(-)爲廣效性，在泌尿道具有很高的藥品濃度而可達到療效。對於大腸桿菌引起的單純性的泌尿道感染，使用大多數的喹諾酮類抗菌劑與 trimethoprim-sulfamethoxazole(Bactrim)，在 3-10 天的療程有相同的療效。

b.對於包括結石、尿路阻塞性或尿道發炎等的複雜性的泌尿道感染(通常與醫院有關連)，病原菌種常是對抗生素有抗藥性的 G(-)、G(+)與酵母菌。因爲 lomefloxacin、enoxacin、ciprofloxacin、ofloxacin、levofloxacin 與 gatifloxacin 有很高的腎臟清除率，在腎臟的藥物濃度高，可用來治療泌尿道感染。

複雜的泌尿道感染的治療上，ciprofloxacin 已被證明在 7～10 天的療程裏，比 Bactrim 和 aminoglycosides 更爲有效，而且少數病人在任何一種抗生素使用後 6 星期，尿液仍維持著無菌狀態。細菌抗藥性和 Candida 的覆加感染(superinfection)，經常限制了複雜之泌尿道感染的治療，經評估失敗率不低於 2%，偶而也會碰到如綠膿桿菌(P.aeruginosa)等病原菌引起的感染，以致失敗率高達 20%。

c.單純的腎盂腎炎(pyelonephritis)，以口服 norfloxacin 或 ofloxacin 的 7~10 天的療程，在細菌學的治癒率和 Bactrim 相似。對於非懷孕婦女的急性且單純的腎盂腎炎，以 levofloxacin 250mg/天，服 7～10 天療程和 ciprofloxacin 1000mg/天，服 10 天的療程有相同的療效。但以 levofloxacin 治療後的復發較常見。以 gatifloxacin 每天 400mg，會比 ciprofloxacin 1000mg/天，更適於複雜的泌尿道感染和腎盂腎炎，其治癒率分別是 93%和 91%。

quinolones 此類中，特別是 levofloxacin 和 ciprofloxacin，在治療複雜的泌尿道感染和腎盂腎炎很有效。

至今細菌的抗藥性、感染的復發及週期性的感染，仍是關鍵性的議題，複雜的泌尿生殖道的感染，仍持續是這類抗菌劑最頭痛的問題。

2.攝護腺炎(prostatitis)

因爲喹諾酮類抗菌劑對攝護腺的滲透性很好，因此可治療攝護腺炎，當服用 norfloxacin、ciprofloxacin、ofloxacin 和 levofloxacin 4～6 週後，有 67～91%的根治率。若療程太短(例如僅 2 週的療程)或遇上對上述藥劑較不敏感的細菌(特別是綠膿桿菌和腸內菌)，則會有治療失敗的情形產生。

levofloxacin 是一個治療攝護腺炎的第一線用藥，而 ciprofloxacin 由於對綠膿桿菌和腸內菌具有療效，因此應保留作爲罹患已具抗性之 G(-)細菌如：*pseudomonal* 和 e*nterococcal* 所引起的攝護腺炎之病人。

3.呼吸道疾病(respiratory diseases)

a.急性的細菌性鼻竇炎(acute bacterial sinusitis)，可能是一種初期病毒性疾病的併發症，被分離到的主要細菌有：*S. aureus* 、*S. pneumoniae* 、*Haemophilus influanzae* 和 *Moraxella catarrhalis* 。美國食品藥物管理局(FDA)已核准 gatifloxacin 、moxifloxacin、sparfloxacin、levofloxacin 的仿單上，加註可治療急性的細菌性鼻竇炎。臨床試驗以 fluoroquinolones 和 amoxicillin-clavulanate (Augmentin)、Cefuroxime(Zinacef)和 clarithromycin (Karicid)比較，證明了喹諾酮類抗菌劑的效果不錯。因爲細菌對喹諾酮類抗菌劑具有產生抗藥性的潛力，因此 quinolones 不宜當作治療急性的細菌性鼻竇炎第一線藥。

b.急性支氣管炎(acute bronchitis)可能伴隨著病毒性疾病而發生，除非是病人原先已患有(underlying)肺部的疾病，否則抗微生物的療法不一定有效。以 fluoroquinolones 來治療因 *H. influenzae* 與 *M. catarrhalis*，此二個主要的病原菌所引發的急性細菌性支氣管炎是有效的。但是用 ciprofloxacin 治療因 *S. pneumoniae* 與 *P.aeruginosa* 所引發之支氣管炎無效，乃是因爲此兩類細菌已對 ciprofloxacin 產生抗藥性。

c.社區性肺炎(**c**ommunity-**a**cquired **p**neumonia)位居美國死亡原因的第六位，雖然利用最好的治療，此病的死亡率仍約佔居住院病患的 14%。*S. pneumoniae*、*H. influanzae* 和 *M. pneumoniae* 已被證實，是引起社區性肺炎最主要之病原菌，較少是因爲病毒、*S. aureus*、*C. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*Klebsiella pneumoniae*、*L. pneumophila* 等病原菌所引起；而會造成病患死亡的病原菌通常是：*S. pneumoniae*、 *S. aureus*、*L. pneumophila*。

對於門診或住院的 CAP，要選用何種層級的抗生素，是經 IDSA(Infectious Diseases Society of America)分級，由 CDC(Centers for Disease Control and Prevention)制訂規範。使用預防性抗生素，並無特定級數的規定。門診 CAP 病患可使用的抗生素，如下：macrilides、doxycycline(Vibramycin)、fluoroquinolones。住院 CAP 病人可使用之抗生素：fluoroquinolones 或廣效性 penicillins[piperacillin（Pipracil）、piperacillin-tazobactam（Zosyn）、ampicillin-sulbactam（Unasyn）]，carbapenems[meropenem（Merrem）、imipenem-cilastatin（Primaxin）]，cephalosporins，macrolides，aminoglycosides，clindamycin(Cleocin)，metronidazole(Flagyl)。

IDSA 建議染患社區性肺炎的住院患者，其抗生素應併用巨環類抗生素(macrolides)與 cephalosporins [cefotaxime(Claforan)、ceftriaxone(Rocephin)]，或併用巨環類抗生素與 beta-lactam/beta-lactamase 抑制劑，或 fluoroquinolones(levofloxacin、gatifloxacin、moxifloxacin)。而住 ICU 的 CAP 的病患，應使用 macrolides 或 fluoroquinolones 加上與廣效性的 cephalosporins [cefotaxime(Claforan)、ceftriaxone

(Rocephin)]或 beta-lactam/beta lactamase 抑制劑。

由於喹諾酮類抗菌劑的藥物交互作用和副作用，在老年病患使用喹諾酮類抗菌劑和巨環類抗生素時，必須十分謹慎；此外 fluoroquinolones，也不可當第一線藥劑使用作爲經驗療法，除非是有生命威脅性(life-threatening)或預期病患可能感染非典型肺炎(例如感染 *L. pneumophila*)。

對於非典型肺炎的治療，巨環類抗生素和 fluoroquinolones 兩者效果可能相當，但巨環類抗生素的成本卻較低。喹諾酮類抗菌劑在對抗非典型病原菌所造成的社區性肺炎有很好效果，然而目前 ofloxacin 已無療效，ciprofloxacin 對抗 *Chlamidia* 菌屬效果已差。

與其他 fluoroquinolones 比較，gatifloxacin 與 moxifloxacin 在體外有較好的對抗肺炎球菌(*pneumoncocci*)的能力。雖然如此，這些藥品仍應被保留，用來治療非典型性病原菌或有生命威脅性的肺炎。

d.在 fluoroquinolones 中，ciprofloxacin 和 trovafloxacin 常用於醫院內的感染肺炎(**n**osocomial **p**neumonia)。已發現使用呼吸器患者，用 ciprofloxacin 的功效與 imipenem-cilastatin 是可以比得上，尤其是以腸病毒菌爲病原菌之院內感染肺炎；但是 ciprofloxacin 對於金黃葡萄球菌或綠膿桿菌所引起的院內感染肺炎，效果不好且臨床失敗率也高。gatifloxacin 與 moxifloxacin 用於治療院內感染肺炎的功效，正在做臨床評估中。至今，喹諾酮類抗菌劑最好是併用其他抗菌劑，來治療院內感染肺炎。單獨使用 fluoroquinolones 治療院內感染肺炎，不但會療效差，還會惡化醫院內細菌抗藥性的問題。

4.性行爲傳染之疾病(sexually transmitted diseases)

a.治療單純性的淋病奈氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)所引起的尿道炎(urethritis)和子宮頸

炎(cervicitis)，根據 CDC 在 1998 年的指導方針指出的藥品是 ceftriaxone(Rocephin)；至於對盤尼西林過敏的病人，可用 ofloxacin 或 ciprofloxacin 當作替代治療藥品。最近臨床報告指出，gatifloxacin 與 ofloxacin 對 *N. gonorrhoeae* 具有一樣的治療效果。

b.在 *C. trachomatise* 感染的 STD 治療上，ofloxacin 或 sparfloxacin 七天療程的效果已證實和 doxycycline 一樣的有效。

c.治療由嗜血桿菌(Haemophilus ducreyi)所引起的軟性下疳(chancroid)時，ciprofloxacin 和 Bactrim 有相同效果。

d.治療由多種微生物混合感染引起的骨盆發炎(pelvic inflammatory disease)，可選擇 ofloxacin 加 metronidazole、ofloxacin 加 cefoxitin（Mefoxin）和 ciprofloxacin 加 clindamycin；單獨以 fluoroquinolone 的療法是不夠的。

5.胃腸炎(gastroenteritis)

a.不建議將喹諾酮類抗菌劑當作旅遊腹瀉(一種急性感染性腹瀉或細菌性腹瀉)的預防，norfloxacin 或 ciprofloxacin 治療志賀桿菌(*Shigella sp*.)、產毒性大腸桿菌(*Enterotoxigenic E. coli*)或空腸彎曲菌(*Campylobacter jejuni*)等感染的旅遊者腹瀉(traveler's diarrhea)，其療效和 trimethoprim-sulfamethoxazole(Bactrim)相當。

b. ciprofloxacin 和 ofloxacin 爲治療腸內傷寒性發燒的藥品。

c. norfloxacin 在治療霍亂(Vibrio cholerae) 的感染上比 trimethoprim-sulfamethoxazole 和 doxycycline 兩者還好。

6.皮膚和軟組織的感染

fluoroquinolones 在皮膚和軟組織的疾病治療的資料不多，大部分的 fluoroquinolones 對 G(+)菌效果有限，因此不可當作皮膚和軟組織的疾病治療的第一線藥。糖尿病患的腳部若因多種微生物(polymicrobial)感染時，可以喹諾酮類抗菌劑混用其它抗生素使用。當分離到金黃葡萄球菌(*S. aureus*)時必須小心使用上述方法。

柒.藥物不良事件(adverse events)

雖然病人對於喹諾酮類抗菌劑有不錯的忍受性，其相對的安全性也不錯，但仍有一些常見的不良反應(表二)。其中以胃腸和中樞神經系統的影響是最常見的副作用，約佔副作用中的 2～20％。

QT 間隔時間的延長，可能促使致命的心室心律不整。例如： grepafloxacin 因爲會延長 QT 間隔時間，1999 年在美國因此遭受全面回收下市(withdrawn from market)；因爲 sparfloxacin 和 moxifloxacin 會延長 QT 間隔時間，所以不能被使用在具易產生心律不整體質的病人，或併用有抗心律不整及其它會延長 QT 間隔時間之藥物的病人。

因爲喹諾酮類抗菌劑對於發育未完全的動物，會造成關節損傷(arthropathy)和軟骨毒性(chondrotoxicity)，因此不建議用在小孩、未滿 18 歲的青少年、孕婦或哺乳婦。

表二：quinolones 的藥物不良反應

胃腸道症狀：	噁心、嘔吐、腹瀉、腹部疼痛。
中樞神經系統症狀：	頭痛、頭昏眼花、思睡、茫茫然感、失眠、疲倦、心神不寧、憂鬱、嗜睡、抽慉、眩暈、不安、抖動、..等。
皮膚症狀：	皮膚疹、搔癢、光敏感性或光毒性(phototoxicity)。
其他症狀：	QT 間隔(QT-interval)延長、肝毒性、味覺異常(或苦味)、肌腱異常(tendon rupture)

捌.藥物交互作用(drug interactions)

已知所有的喹諾酮類抗菌劑都有藥物交互作用，併用(2～4 小時內)含多價的陽離子(如：鈣、鋁、鎂、鐵、鋅)產品、sucralfat、制酸劑、營養補充劑、複合維他命和金屬補充劑，血中喹諾酮類抗菌劑的濃度可能減少 25～90％。

表三：喹諾酮類抗菌劑的交互反應

所有的 quinolones*	
1.在 quinolones 使用的 2 小時內併用多價陽離子，會降低 quinolones 的吸收。§	
2.可能增加 warfarin（Coumadin）的抗凝血效果。※	
3.可能增加咖啡因的血中濃度。§	
4.可能增加 cyclosporine (Sandimune)的血中濃度。§	
5.可能增加 theophylline 的血中濃度。§	
6.併用抗心律不整藥或 cisapride (Propulsid)，可能延長 QT 波的時間。＊	
7.併用非類固醇類抗發炎藥(NSAIDs)，可能增加 CNS 的刺激和抽搐的風險。	
8.併用抗糖尿病藥劑(口服降血糖藥或胰島素)，可能導致血糖異常。@	
Gatifloxacin	增加血中 digoxin (Lanoxin)的量。**#**
Trovafloxacin(Trovan)	1.併用檸檬酸鈉和檸檬酸口服液(Bictra)，會減少吸收。 2.假如同時靜脈注射嗎啡，會減低口服 trovafloxacin 的作用

*不同的 quinolones 種類有不同交互作用。

§含多價陽離子（如：鈣、鋁、鎂、鐵、鋅）的產品，包括制酸劑、營養補充劑、複合維他命和金屬補充劑；較新的 fluoroquinolones 如：gatifloxacin(Tequin)、moxifloxacin(Avelox) 和 trovafloxacin (Trovan)與含鈣產品可能沒有明顯的交互作用。避免同時使用 fluoroquinolones 和 sucrafate(Carafate)。

※部分 quinolones 會加強 warfarin 的效果，因此假如併用 quinolones 和 warfarin 或 warfarin 的衍生物時，應監測病人的凝血時間(prothrombin time)。

§追蹤毒性。

＊雖然 cisapride 在美國已經停止行銷(stop marketing)，藥品執照仍存在，還能從製造商處取得本產品。

@建議追蹤血糖量。

臨床重要性仍不清楚。

玖.在生物戰(biologic warfare)中 fluoroquinolones **的應用**

阿富汗神學士政權將炭疽病(anthrax)當作生物武器，利用信件把 ***Bacillus anthracis*** 的孢子傳送到美國。fluoroquinolones 在後期暴露預防治療(postexposure prophylaxis)和化學治療上，對特殊而能被用來做微生物戰的病原菌，扮演了一個重要的角色(表四)。

fluoroquinolones 可被用來預防或治療炭疽病、霍亂、鼠疫、布魯氏桿菌和兔熱病，ciprofloxacin 被選爲炭疽病後期暴露的預防藥，炭疽病對盤尼西林的抗藥性在天然環境下甚少發生，前蘇聯已發展出對盤尼西林和四環黴素具抗藥性的 *B. anthracis* 品系。

表四：對生物性病原菌具潛力的 quinolones

病原菌	後期暴露預防法	治療法
Bacillus anthracis (炭疽病)	首選藥：ciprofloxacin* 替代藥：doxycycline	首選藥：ciprofloxacin、doxycycline 替代藥：penicillin G(若病原菌對盤尼西林仍很敏感)
Vibrio cholerae (霍亂)	無	首選藥：oral rehydration、tetracycline、doxycycline、ciprofloxacin 、norfloxacin
Yersinia oestis (鼠疫)	首選藥：doxycycline、ciprofloxacin 替代藥：tetracycline	首選藥：streptomycin、gentamicin、ciprofloxacin 替代藥：doxycycline
Brucella melitensis (布魯氏桿菌病)	首選藥：doxycycline + rifampin	首選藥：doxycycline + rifampin 替代藥：ofloxacin + rifampin
Francisella tularensis (兔熱病)	首選藥：doxycycline 替代藥：tetracycline、ciprofloxacin	首選藥：streptomycin 替代藥：gentamicin、ciprofloxacin

*：在大量受害人的情形下 levofloxacin(Cravit)和 ofloxacin(Tarivid) 也可被使用。

拾、結語

綜觀數據得知，雖然新的 fluoroquinolones 在活體外有較佳的 G(+)抑菌表現，但由於喹諾酮類抗菌劑的藥物交互作用和副作用，若以此類藥品治療有致命性的 G(+)菌感染時，仍須謹慎小心。

相信有遠見的臨床醫師，基於治療疾病之需要，對於抗菌劑(或抗生素)的使用一定會有所斟酌，因爲大家都知道若持續過渡濫用抗菌劑(或抗生素），可預見不久的未來一定會造成 G(+)與 G(-)的抗藥性，因而降低抗菌劑(或抗生素）的效力，造成臨床上無藥可用的治療窘境。（本篇主要摘自 American Family Physician 2002 Feb；65(3)：455-65；特別銘謝胃腸中心蔡青岩主任的指導）

肆、專題 (二)

生殖器疱疹的藥物治療

張芳蘭 藥師

一、前言

目前全球的疾病和死亡率，有很高的比例都和病毒有關；而病毒是由一個核酸的核心基因體（genome）所構成，包覆於一個由蛋白質或脂蛋白膜所組成的殼內。病毒爲局限於活細胞內之寄生物，本身缺乏細胞壁及細胞膜，故無法自行執行代謝途徑，而迄今只有少數抗微生物製劑可用以治療病毒感染。病毒的繁殖乃是利用宿主的代謝途徑，因此大多數藥物無法達到足夠之選擇性來防止病毒的複製擴散而不傷害到宿主。

一般生殖器疱疹又稱陰部疱疹，是由單純疱疹病毒(Herpes simplex virus；HSV)經性行爲傳播之疾病，並且，人類是單純性疱疹病毒唯一的自然宿主，人群感染率高達 80%~90%，且有 10%爲無症狀。本病的傳染性極強，凡與患有陰莖疱疹的男性發生過性接觸的女性，約有 60%~80%可受到感染。本病的危害性嚴重且復發率高，若感染者爲免疫缺陷或免疫功能不全之病患，症狀非常容易惡化，會出現疱疹性濕疹，復發性角膜潰瘍，甚至全身性疱疹而致命。於感染 1~3 週後，人體內會產生中和抗體及補體結合抗體，迫使病毒由周邊神經系統移至三叉神經節或疱神經節，進入靜止狀態而長期潛伏。當各種誘發因素如焦慮、精神創傷、感染、妊娠等，破壞身體生理平衡時，神經細胞中會產

生病毒增殖所需的特異性轉錄疱，激活病毒；再者，當體液性抗體無法有效抑制病毒，造成免疫力減弱亦對復發有重大影響。目前尚無特效的治癒方法，並可能引起女性不孕、流產或新生兒死亡。

二、HSV 的分類

1. 單純性疱疹病毒可分爲 I 型和 II 型二種

   I 型疱疹病毒主要是通過呼吸道、皮膚和黏膜密切接觸傳播，感染腰部以上的皮膚黏膜和器官。如引起口唇黏膜、眼結膜、咽喉部的炎症及疱疹，口和口周圍發生的疱疹，99%是由 I 型病毒引起的。

   II 型疱疹病毒主要存在於女性子宮頸、陰道、外陰皮膚及男性的陰莖、尿道等處，是引起生殖器發炎和疱疹的罪魁禍首。根據有關統計資料顯示，生殖器疱疹的病原體 90%爲 II 型，僅 10%爲 I 型。經性器官接觸潛伏期約 2~20 天(平均 6 天) 。

2. 疱疹病毒可分爲原發和復發二種

＊ 原發指首次感染病毒，一般從接觸到發病約 2~10 天，也就是潛伏期。患病部位先有燒灼感，很快由紅斑發展成 3~10 個成群的紅色丘疹，而丘疹很快變成小水泡，3~5 天後變成膿疱，破潰後形成大片的糜爛和潰瘍。自覺疼痛，最後結痂癒合，整個病程可持續 20 天左右。在男性好發於龜頭、尿道口、陰莖、陰囊、大腿和臂部等處。女性則好發於陰唇、陰蒂、肛門周圍或陰道。約 90% 的病人其體內的病毒可同時侵犯子宮頸，出現陰道分泌物增多或下腹疼痛，併發子宮頸炎和子宮炎。此外，還可能有其他症狀同時出現，如發熱、全身不適、頭痛、腦膜炎和疱部神經系統功能不全。

＊ 復發性生殖器疱疹在原發後 1~4 個月內發生。第一次 II 型疱疹病毒感染後一年內將近 60% 患者可能有復發現象，第一年可復發 4~6 次，以後次數減少。復發患者全身症狀較原發輕，每次發作的病程也較短，皮膚損傷約 10 天消退。有學者發現 I 型疱疹病毒感染後只有 14% 復發，遠低於 II 型疱疹病毒感染的復發率。然而復發一般都在原處，但水疱數目，持續時間和自覺症狀均比原發者輕，很少有全身症狀。

三、藥物治療：

1. Acyclovir：

   Acyclovir(Zovirax®)爲非環狀鳥糞嘌呤核苷酸類似物，其被單純性疱疹病毒 thymidine kinase 轉變成 acyclovir monophosphate，接下來細胞內之酵素再加上一個或二個磷酸根使之轉變形成 diphosphate 及 triphosphate，而 acyclovir triphosphate 即爲活性型。Acyclovir triphosphate 會干擾單純疱疹病毒的 DNA polymerase，因而阻斷病毒的複製，同時增長的 DNA 鏈可能也被病毒的 DNA polymerase 介入，因此終止了進一步的增長。而 Acyclovir 是專門對付疱疹病毒的抑制劑，其生體外活性，能對抗單純疱疹病毒（HSV）第 I 型和第 II 型，帶狀疱疹病毒（V2V），巨細胞病毒（CMV），Epstein-Barr 病毒（EBV）和人類疱疹 6 （HHV-6）。Acyclovir triphosphate 和 2’-deoxyguanosine triphosphate 競爭病毒 DNA polymerase 以抑制 DNA 之合成。Acyclovir triphosphate 抑制 HSVI DNA 較人類細胞 DNA polymerase II 強 30~50 倍，此結果使 acyclovir triphosphate 在未感染之細胞和它對病毒 DNA polymerase 較具專一性，可減低細胞毒性的副作用。其副作用的產生取決於給藥方式，例如局部塗抹會有局部刺激反應，口服後可能引起頭痛、腹瀉、噁心與嘔吐。靜脈注射，則可能發生短暫性腎功能受損。自 Zovirax® 發展至今 20 年，acyclovoir 已被廣泛運用在抗病毒的藥物，從醫學文獻已證實，對於患有生殖器疱疹的病患有很高的治療效果和耐受性，在第一代的抗病毒藥物中 acyclovir 具有完整的安全性紀錄和較好的療效。然而其口服吸收不良的問題(生體可用率約爲 20%)和順依性問題(每日須服用 5 次)，乃成爲其他新藥發展上重要的考量。

2. Valacyclovir：

Valacyclovir(Valtrex®)爲經 L-valyl 酯化的 acyclovir 前驅藥，爲口服劑型。Valacyclovir 在體內經胃腸道和肝臟中之 Valacyclovir hydrolase 將 Valacyclovir 轉換成 acyclovir 及 valine，其絕對生體可用率約 54%，相當於 acyclovir 的 3~4 倍，且不受食物影響。當單次投與 500~1000mg Valacyclovir 的劑量後，acyclovir 的血中濃度約在給藥後中位時間 1.5 小時達最高值，而平均最高濃度爲 3.3~5.7mg/ml，Valacyclovir 和血漿蛋白結合度非常低(15%)，在單次給藥或重複給藥的情形下，其血中排除的半衰期大約是 3 小時左右。在尿中只有發現 1%以下給藥劑量的 valaciclovir。在臨床試驗顯示，最常見的副作用是輕微的頭痛和噁心，在這些研究指出，免疫力嚴重受損的患者長期服用高劑量的 valaciclovir(一天 8 克)曾發生腎功能不全、小血管病變、溶血性貧血及血小板過低等症狀。但在具有相同病況，而未接受 valaciclovir 治療的患者也曾發生這些狀況。Valaciclovir 的成人建議劑量用在治療帶狀疱疹，一天三次，每次 1000 mg 持續七天；復發性感染應持續治療五天。初次感染可能較爲嚴重，療程必須持續長達 10 天，最好是在單純疱疹復發的前兆或出現復發徵兆時立即服用。對於腎功能嚴重受損的患者須調整劑量。孕婦目前仍然不建議使用.

3. Famciclovir 和 Penciclovir

Penciclovir 是一種核苷酸的類似物，結構式和 ganciclovir 相似，其中以 methylene 取代 ether oxygan 的連接橋樑。它能有效抑制疱疹病毒的 DNA 合成，其作用機轉與代謝途徑和 acyclovir 相似，口服吸收很差，因此只有局部使用的劑型。可用於治療黏膜疱疹，其注射劑型則仍在研究中，。

Famciclovir 爲 peniciclovir 在 diacetyl-6-deoxy 衍生物，結構相似，口服吸收較好，口服生體可用率爲 77%，由胃腸道、血液和肝中 deacetylation，再由肝臟氧化 purine 中之第六碳位置而快速代謝成 penciclovir。它能對抗人類疱疹病毒，包括 varicella zoster 和第 I 型第 II 型的 Herpes simplex。此乃由於 penciclovir 在體內能迅速且有效轉化成 triphosphate, penciclovir triphosphate 的半衰期非常長，高達 7~20 小時，且 peniclovir triphosphate 能選擇性地在被感染的細胞內抑制病毒的 DNA 複製，而不至於影響正常細胞，而 Famiciclovir 能有效的對抗生殖性疱疹和帶狀疱疹的感染。

四、孕婦及新生兒疱疹(Neonatal herpes)

近年來人們也注意到孕婦與第 II 型疱疹病毒感染的嚴重性。對妊娠婦女或無症狀患者，最擔心的是傳染給新生兒。因新生兒感染疱疹病毒最主要的原因是經由通過母親產道時感染的。在妊娠早期，患有生殖器疱疹的孕婦其胎兒會受到影響，以至於發生流產或死胎。患有新生兒疱疹的嬰兒，出生後早期症狀可能僅有吃奶較差、精神亢奮，隨後可出現帶狀分布的疱疹、癲癇發作、肝脾腫大、病毒血症、腦炎、呼吸困難、出血及中樞神經系統病變等。由於新生兒疱疹感染不易診斷及治療，以 IV acyclovir 爲治療之選擇，但其發病率和死亡率仍高，預後不好；除非爲只侷限於皮膚、眼和口腔之感染。因新生兒治療後第一年其皮膚、眼、口腔三處的皮膚易復發，會增加神經方面的受損，故建議治療初期以靜脈注射 acyclovir 後，再改以口服劑型預防復發，但須注意會有白血球暫時性減少之副作用。

五、對於 acyclovir-resistant 具抗藥性的單純疱疹病毒之用藥治療

1. Foscarnet：

Foscarnet 是 trisodium phosphonoformate 形式的有機膦化合物，可在病毒 DNA polymerase 的 pyrophosphate 結合位置上形成錯合物，防止 pyrophosphate 從 triphosphate 的核酸斷裂，因此終止 primer-template 進一步延長。Foscarnet 已被認可用於因 aciclovir-resistant HSV 感染的免疫妥協的病人，然而因 Foscarnet 生體可用率較差，所

以必須靜脈注射投與。本藥物會直接傷害腎小管，而引起腎功能不全，並會與金屬離子螯合造成電解質不平衡，噁心嘔吐等症狀。所以，在腎功能不全的病人，依其腎功能調整劑量，並在治療的前二週，每週至少監測血中的電解質二次。

2. Cidofovir(HPMPC, GS-504)

Cidofovir 是非環狀核苷酸膦化物單磷酸去氧胸腺嘧啶的衍生物，可用於治療大部分的病毒感染。它會受到細胞酵素磷酸化反應，產生活性代謝物。從臨床動物實驗報告證實，Cidofovir 對 Acyclovir 爲敏感性或抗藥性之病毒感染皆有療效，且 cidofovir 也成功的治療對 acyclovir 和 foscarnet-resistant 的骨髓移植病人，但美國 FDA 並未通過此藥，因爲其在臨床效用的統計檢定上尚無法提供有效的治療作用。

3. Trifluridine：

三氟胸腺嘧啶核苷 trifluorothymidine 是 pyrimidine necleoside 類似物，它可藉由併入病毒的 DNA 而抑制其合成。它不需要 Thymidine kinase(TK)做爲其活化因子，且可對抗對 acyclovir 具抗藥性的單純性疱疹病毒之 thimidine kinase 缺乏突變種。它僅能局部使用，用以治療單純疱疹角膜炎。Trifluridine 的副作用不普遍，輕微而短暫的眼睛燒灼感發生於大約 5%的病人，而臉部水腫發生於大約 3%的病人。

3. Interferon-α，β（INF）：

干擾素爲自然產生的醣蛋白，由淋巴球、巨噬細胞、纖維母細胞以及其他的細胞所產生。一般認爲它們藉由抑制病毒蛋白合成及整合，或藉著刺激免疫系統而作爲抗病毒劑。INF 與特定的細胞受體結合，導致細胞 RNA 的快速改變，因而抑制病毒的穿透、去包被、mRNA 的甲基化、蛋白質的轉譯或病毒粒子的釋放。干擾素在體外實驗的結果顯示其作用主要是抑制病毒 RNA 的轉錄與轉譯以及增進細胞免疫功能，而非抑制病毒的複製。目前干擾素用於治療生殖器疱疹病毒以肌肉注射(IM)或皮下注射(SC)給予，可減少病毒的殘存時間，降低因疱疹引起之疼痛的時期及發癢的情形。

六、新藥的研發

1. Lobucavir 是去氧鳥糞嘌呤核苷酸的類似物，它因受到病毒的 TK 的磷酸化反應形成 monophosphate 型式，再由細胞 kinase 作用進入 cell 形成 triphosphate 型式，而產生治療作用。而臨床報告中也顯示，病人有良好的耐受性且不受食物影響其吸收。
2. Crofelemer(SP-303)是天然植物的黃酮類萃取物，從 *Croton lechleris* 植物中發現，爲一個 proanthrocyanidin oligomer，可對抗 HSV-1 和 HSV-2，而目前臨床試驗的報告指出，Crofelemer 治療生殖器疱疹病毒並無效用，但相關研究正在進行中。
3. Edoxudine(EDU)是 deoxythymidine 類似物，在體內及體外的研究中，也證實有抗疱疹病毒活性，德國已核准上市，在加拿大則用於婦女生殖器疱疹治療。
4. Resiquimod (VML-600,R-848,S-28463) 屬於合成型的免疫反應修飾劑，本身是 imidazoquinoline 的組成物，可透過免疫調節作用而誘導單核球、巨核球發揮功能。VML-600 可降低許多生殖器疱疹的復發。目前已進入 PhaseIII 的臨床試驗。也有學者發展去氧核醣核酸及 Glycoprotein 醣蛋白次單元的基因重組疫苗，用來治療疱疹病毒，目前正在研發中。
5. Acyclovir 目前朝控釋劑型發展，藉劑型的改良而達到更好的療效。

結論

有關生殖器疱疹的治療藥物，目前大多使用 Acyclovir、Valacyclovir 和 Famciclovir，其中只有 acyclovir 可以靜脈注射投與，研究實驗中，HSV-2 感染以 acyclovir 治療，平均九天可使潰瘍部分痊癒，疼痛期也較縮短。大部分初次感染疱疹病毒和經常復發的病人，可以口服投與治療。Acyclovir 爲懷孕婦女初期感染生殖器疱疹之首選用藥乃因其使用上較其他藥物廣泛，也較安全，在價格上也較其他兩者便宜。其治療劑量用法列於下表：

生殖器疱疹	治療藥物	劑量
初次發作	Acyclovir	400 mg 每日服用 3 次，連續 7~10 天
		或 200 mg 每日服用 5 次，連續 7~10 天
	Famciclovir	250 mg 每日服用 3 次，連續 7~10 天
	Valacyclovir	1 g 每日服用 2 次，連續 7~10 天
		400 mg 每日服用 3 次，連續 7~10 天
復發性疱疹	Acyclovir	400 mg 每日服用 3 次，連續 5 天
		或 200 mg 每日服用 5 次，連續 5 天
		或 800 mg 每日服用 2 次，連續 5 天
	Famciclovir	125 mg 每日服用 2 次，連續 5 天
	Valacyclovir	500 mg 每日服用 2 次，連續 5 天
預防復發	Acyclovir	400 mg 每日服用 2 次
	Famciclovir	250 mg 每日服用 2 次
	Valacyclovir	500 mg 每日服用 1 次（每年發作 10 次以下者）
		1000 mg 每日服用 1 次（每年發作 10 次以上者）

（本篇主要摘自 Drug 2000 Dec；60(6)：1329-1352）

伍、新進藥品介紹

Lipanthyl® 200M Capsule 利脂寧微粒化膠囊

一、包裝及成分含量：

硬膠囊，每粒含有微粒化的(micronised) 主成份 fenofibrate 200 mg。膠囊殼的成份：gelatin、titanium dioxide、iron oxide、erythrosin。

二、藥理作用：

Fenofibrate 的活性代謝物 fenofibric acid 可降低總膽固醇、LDL、VLDL、apolipoprotein B、三酸甘油脂，同時增加 HDL、apolipoproteins A-I 與 A-II。可能的機轉是活化 peroxisome proliferator activated receptor α (PPARα)，增強 lipoprotein lipase 活性，增加脂肪分解作用，使飽含三酸甘油脂的顆粒加速由血液中排除。

三、藥物動力學：

每一顆 Lipanthyl® 67 mg 微粒化膠囊其生體可用率相當於 1 顆 100 mg fenofibrate 的非微粒化膠囊。Fenofibrate 的口服吸收良好，與食物併服可提高 35 %的吸收。服用後約 6 至 8 小時可達到尖峰血中濃度，健康受試者在服用 5 天後可達到穩定血中濃度，血漿蛋白結合率約 99 %。Fenofibrate 口服後很快被 esterase 水解為活性代謝物 fenofibric acid，然後與 glucuronic acid 結合，由尿液排除，少部分的 fenofibric acid 進行還原反應後才與 glucuronic acid 結合，最後亦由尿液排除。約 65 %的劑量可於尿液中偵測到，糞便中只有 25 %，其排除半衰期約 20 小時。

四、適應症：

高脂質血症(成人內生性高膽固醇血症 type IIa，高三酸甘油脂血症 type IV 或 type IIb 與 type III 混合型)，需配合持續飲食控制。

五、不良反應：

肝功能試驗異常(AST 或 ALT 升高)與皮疹(6%)是導致停藥較常見的原因。橫紋肌溶解是較嚴重但很罕見的副作用，當與 HMG-CoA 還原酵素抑制劑併用時可能增加危險性。其他於使用 fenofibrate 時發生率 ＞1 %且高於安慰劑的不良反應包括：性欲降低 (2%)、暈眩 (2%)、腹痛 (4%)、背痛 (3%)、頭痛 (5%)、無力 (5%)、噁心 (4%)、便秘 (3%)、脹氣 (3%)、噯氣 (1%)、鼻炎 (4%)、眼睛刺激感 (2%)等。

六、注意事項：

1.Fenofibrate 的懷孕用藥分級是 C 級，動物實驗中，使用 7 ~ 10 倍的最大人類建議劑量時，顯示具有致畸性與胚胎毒性，但目前沒有適當而控制良好的人體試驗可

參考，因此只有在用藥對胎兒的潛在益處大於危險性時，孕婦才可使用 Lipanthyl®。

2.因為動物試驗中觀察到的潛在贅瘤發生性，Lipanthyl®不應用於授乳婦女，如有必要服用，應停止授乳。

3.老年人因為腎臟功能可能降低，開始治療時最好使用較低的劑量 67 mg / day (Lipanthyl® 200M 三分之一顆)，再根據個別病患之反應調整劑量。

4.使用期間應定期檢測肝功能，當 ALT 值上升到正常值的三倍以上時， Lipanthyl® 應停用。

5.開始治療前，應採取必要的飲食控制措施，停用可能使血脂升高的藥物，治療期間應定期檢驗血脂變化，當服用 3~6 個月後仍然無法顯現令人滿意的變化，應考慮停藥並改採其他治療方式。

6.開始治療時，輕微的血紅素、血比容或白血球數值降低可能發生，血小板過低與顆粒性白血球缺乏症非常罕見，但仍然建議在剛使用的前 12 個月內，定期監測血球記數。

7.治療期間如發生瀰漫性肌痛、疼痛性肌肉敏感、CPK 值顯著上升等症狀，尤其病患本身有腎功能不全時，應考慮是否發生橫紋肌溶解等肌肉損傷，立即停止服藥。Lipanthyl®應避免與 HMG-CoA 還原酵素抑制劑併用，否則將增加此一副作用發生的危險。

8.因為 fenofibrate 可能取代口服抗凝血劑 (coumarins)與血漿蛋白結合，兩者併用時，抗凝血劑的作用可能增加，增加出血的危險。使用 Lipanthyl®時，口服抗凝血劑的劑量應降低，並監測 prothrombin time 與 INR 值。

9.Cyclosporine 本身具有腎臟毒性，可能降低腎臟清除率，當與 Lipanthyl®併用，會影響其排除，增加各項副作用的可能性。

10.當 Lipanthyl®與膽酸吸附性樹脂併用時 (如：cholestyramine)，Lipanthyl®應提前 1 小時或延後 4~6 小時服用，以免影響其吸收。

七、禁忌：

1.對 fenofibrate 或本產品之任何成份過敏者。

2.肝功能不良或嚴重腎功能不全的病患，包含原發性膽汁性硬變，無法解適之持續性肝指數異常。

3.已知有膽囊疾病的病患。

4.兒童。

八、劑量與用法：

最大建議劑量為每天 1 顆 200 mg 微粒化膠囊，與主餐併服。當血液膽固醇含量降低至正常時，建議將劑量減低至每日 2 粒 67 mg 微粒化膠囊。

陸、藥物諮詢 Q & A

Q：請問 Chloral hydrate 之適應症與劑量為何？

A：Chloral hydrate 之劑量

(1) 小兒劑量(口服、直腸給藥)：

(i) 鎮靜、解除焦慮作用：5-15 mg/kg/dose, q8h；最大劑量為 500mg/dose

(ii) 安眠作用：20-40 mg/kg/dose, 最大劑量可達 50mg/kg/day 或 1g/dose 或 2g/day

(iii) EEG 前給藥：檢查前 30 至 60 分鐘給予 20-25 mg/kg/dose，每 30 分鐘可再次給藥，最大累積劑量為 100 mg/kg 或 2 g

(2) 成人劑量(口服、直腸給藥)：

(i) 鎮靜、解除焦慮作用：250mg, tid

(ii) 安眠作用：500-1000mg, hs，最大劑量為 2g/day

本期結束