



宏恩藥訊

94年10月號

Country Hospital Drug Bulletin

發行人：孟憲傑 出版：台北宏恩綜合醫院藥劑科 網址：www.country.org.tw
總編輯：黃宗炎 地址：台北市仁愛路四段 61 號 電話：(02)2771-3161
主編：陳國龍 e 址：country_pharm@mail2000.com.tw
副主編：林慕香、游壽連、官永祥 編輯：黃以瑜、楊欣怡、邱子洹、王靖蕙

藥品介紹

Ciprofloxacin 小兒使用之安全性

楊欣怡藥師

Fluoroquinolone 類抗生素具有很廣的抗菌範圍，臨床上有效用於預防及治療成年人的各式感染，包括呼吸道、尿路、骨骼、關節、皮膚、軟組織、眼、耳等部位之感染。但由於動物實驗上顯示 fluoroquinolone 類藥對於成長中的關節有嚴重的副作用，因此他們被禁用於骨骼及關節未發育完全的病患身上，然而依病情需要，藥師在斟酌其利與弊的原則後，有時也會使用 fluoroquinolone 類藥物來拯救小病人的生命，長久下來醫師們發現大部份的 fluoroquinolone 並未如動物實驗所顯示會造成嚴重骨骼的傷害，這些發現使得更多人投入小兒使用 fluoroquinolone 之研究，也使得此類藥物是否應禁用於未發育完全的病患上再度受到嚴重的討論。依目前現有的臨床經驗及數據來看，Ciprofloxacin 在療效及耐受程度方面，被認為是較適合用於未發育完全之病人的 fluoroquinolone。

在 1995 年 Pradhan 等學者題出臨床報告中，對於 58 位 8 個月至 13 歲大，疑似 multi-drug resistant salmonella typhi 感染之兒童以 ciprofloxacin 治療，平均每天給予口服劑量 21mg/kg(範圍

在 15-25mg/kg/day)，使用 9-16 天後解除病症，期間兩名病患有輕微黃疸、轉胺酵素(transaminase)之數值升高，四名病患在使用之第 2~5 天有腹脹情形外，並未發現有嚴重副作用。醫師為了追蹤 ciprofloxacin 對關節及骨骼之副作用，特地每六個月以核磁共振少描系統檢視其骨關節，同時記錄病患之生長高度及骨骼長度，在平均將近兩年的追蹤期間，並未發現有任何異常情形。在這之前，1991 年 Chysky 等人提出臨床報告中指出在 643 位 3 天~17 歲大的兒童中，有 8 位兒童(1.3%)在使用 ciprofloxacin 時出現關節疼痛的現象，但此症狀在停藥後即得到緩解，並未留下任何後遺症。許多類似的臨床報告也未出現嚴重的關節骨骼副作用，因此 ciprofloxacin 在成長中之動物所受關節骨骼傷害而提出的禁用，現今值得再度商榷。

當然我們亦不可忽視 ciprofloxacin 對兒童所造成的副作用，例如新生兒使用 ciprofloxacin 後，可能會長出藍綠色的牙齒。由於目前幼兒使用 fluoroquinolone 的經驗仍屬有限，所以通常在無其他有效且安全的抗生素下才考慮使用，如：pseudomonas

aerugionsa 引起的肺部支氣管重度感染或尿路感染、salomonella spp.引起的傷寒、Neisseria meningitidis 引起的腦膜炎等，而使用時應把握的原則是小心評

估其利益及危險性，審慎斟酌其用量，並密切追蹤其副作用，如此 fluoroquinolone(特別是 ciprofloxacin)在小兒臨床上，還是有其使用價值的。

用藥指導

Antihistamine 之心臟毒性

陳國龍藥師

第二代 antihistamine 如 astemizole (商品名 Hismanal)、loratadine (商品名 Clarityn)、terfenadine 和 cetirizine 的脂溶性較第一代 antihistamine (chlorpheniramine、brompheniramine... 等) 低，不易進入中樞神經系統，所以較不易發生鎮靜、嗜睡副作用。此外其 antiserotonin、anticholinergic、 α -blocking 之效果也較少。但卻有嚴重的心臟副作用，其中以 astemizole 及 terfenadine 機率較高。

Terfenadine 引起心臟不良反應之發生率方面，曾有一報告顯示一百萬使用人月次中發生 88 次個案；但另一報導則較高，為 1.3%。其發生的副作用，如延長 QT interval、torsades de pointes、ventricular tachycardia、ventricular fibrillation，心跳停止，甚至死亡等。

Astemizole 引起的心律不整，包括 torsades de pointes、first degree AV block、sinus bradycardia with type II second-degree AV block、monomorphic ventricular tachycardia with giant UT waves、left and right bundle-branch blocks、isolated prolonged QTc intervals。

Terfenadine 和 astemizole 主要經由肝臟 cytochrome P450 酵素代謝。引起心律不整的原因是由於 terfenadine 及 astemizole 蓄積體內而阻斷心室細胞鉀離子的流出。而導致藥物蓄積因素有病患肝功能不良、藥物過量、或藥物交互作用等。例如併用抑制 cytochrome P450 酵素的藥物便會增加未代謝

antihistamine 血中濃度。第二代 antihistamine 中，已證實會有藥物交互作用的有 astemizole 及 terfenadine。但理論上，其他經由肝臟代謝之 antihistamine 也有可能發生此交互作用。可導致第二代 antihistamine 發生藥物交互作用的藥物有 fluconazole、itraconazole、erythromycin、clarithromycin、cimetidine、metronidazole、miconazole 及 theophylline。製造 astemizole 之藥廠已於 1992 年建議禁止 astemizole 併用 ketoconazole、itraconazole 及 erythromycin 藥物。不過，一研究顯示 terfenadine 併用 fluconazole 並不會發生臨床上顯著的不正常心臟傳導方面再極化現象。

病人本身有心臟疾病(如 QT interval 延長)或代謝問題(如低血鉀，低血鎂)之病史，亦會影響心臟傳導。

第一代 antihistamine 亦有心律不整之副作用，不過其發生原因與第二代不同，乃是由於 anticholinergic 作用而引起。當藥物過量時，可能發生 QT interval 延長，心臟傳導阻斷、心律不整等情形。根據藥物流行病學報告，第一代 antihistamine 產生心律不整之發生率高於 terfenadine。

其他第二代 antihistamine 方面，由於 loratadine 之化學結構與 astemizole 和 terfenadine 不同，所以不會影響鉀離子流出。動物實驗報告顯示，給予 150 倍之建議劑量，未曾發生過心臟方面的副作用。臨床使用上，目前也尚未證實此副作用。Cetirizine 之排泄器官

主要是腎臟，所以因藥物交互作用而引起的心臟毒性機率較少，目前也未有這方面不良反應之報告。

缺乏正確診斷和主動通報藥物不良反應，使得第二代 antihistamine 引起之心臟毒性實際發生危險機率不易估

計。目前已報告之不良反應案例顯示，第二代 antihistamine 引起之心律不整機率很低，而多發生於藥物蓄積或病人本身已有心臟或代謝問題等之情況下。

藥品交互作用

Triazolam (Halcion) 與 Ketoconazole

官永祥藥師

Ketoconazole 類抗黴菌藥，對於人類 Cytochrom-P450-3A4 很強的抑制效果，若將 Ketoconazole 與其它由 Cytochrome 系代謝之藥品併用，(如 Terfenadine, Midazolam 和 Cyclosporine) 將會導致併用藥品之清除率下降，進而提升其血中濃度。

Triazolobenzodiazepine，亦即 Triazolam，與 Midazolam 一樣，皆是由 Cytochrome-P450-3A4 系代謝。體外試驗證實 Ketoconazole 對 Triazolam 之代謝有顯著的抑制作用。一項針對健康受試者所做的隨機、雙盲，三維交叉形式的藥物動力學與藥效學之研究結果顯示：Triazolam 與 Ketoconazole

在每一受試者身上皆有明顯的交互作用，併用 Ketoconazole 之後，Triazolam 半衰期延長且清除率明顯下降，約為對照組的九分之一(285mL/min vs. 25mL/min)；由藥效學觀點來看，併用兩藥後，受試者在進行心理學中屬於認知功能的數字符號帶換測驗(digit symbol substitution Test)上的表現會變差，且對於腦波中的 beta 波有增強效果。

由實驗結果觀之，併用 Ketoconazole 與 Triazolam，的卻會顯著的影響 Triazolam 的清除率，因此在臨床應用上對此一交互作用宜有所認知。

藥品異動通知

九十四年第二次藥事委員會新進藥品

項次	藥名	成份	用法用量	適應症
1	Klarith F.C. tab.	Clarithromycin 500mg	1 tab. Bid~Tid	上下呼吸道感受性細菌所引起之感染
2	Indivana tab.	Estradiol 1mg + Medroxyprogesterone 2.5mg	1 tab. Qd	停經婦女雌激素不足所引起之諸症狀

3	Ediol F.C. tab.	Estradiol 1mg	1# Qd	雌激素不足所引起之諸症狀和預防更年期婦女骨質流失
4	Aggrenox Modified Release cap.	Dipyridamole 200mg & Acetylsalicylic Acid 25mg	1 cap. Bid	用於曾因血栓引起腦部短暫缺血或完全缺血中風病人，減少中風之再復發。
5	Combivent udv.	Salbutamol 2.5mg + Ipratropium 0.5mg	1 amp Tid~Qid	COPD之可逆性 bronchospasm，需兩種以上bronchodilators 治療者
6	Thoin S.R.M.C	Theophylline anhydrous 250mg	1~2 cap. q12h	氣喘及支氣管痙攣
7	Kethlinda-Teca Calcium tab.	Calcium amino acid chelate 666.7mg	健保不給付	鈣質缺乏症之補充
8	Zocor tab.	Simvastatin 40mg	1~2# After Dinner	高血脂症
9	Cipram tab.	Citalopram Hydrobrom 20mg	1~3# Daily	憂鬱症之治療及預防復發恐慌症
10	Betaloc Zok tab.	Metoprolol Succinate 25mg	25~100mg/day	高血壓心絞痛、慢性心衰竭、心肌梗塞、心律不整
11	Olmetec F.C. tab.	Olmesartan Medoxomil 20mg	1#Qd	高血壓
12	Coaprovel tab.	Irbesartan 150mg + Hydrochlorothiazide 12.5mg	1#Qd	本態性高血壓治療
13	Crestor F.C. tab.	Rosuvastatin 10mg	1~2# Qd	高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症