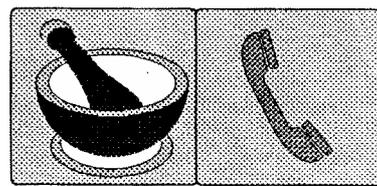


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源
編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文
地址：台中市中港路三段 160 號 藥劑部 毒藥物諮詢中心
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592539

第四期



新藥新知

Levofloxacin (Cravit®) 100mg/tab

宋承恩 藥師

自從第一個 quinolone 類抗生素 Nalidixic acid 於 1962 年上市之後，Fluoroquinolone 類之抗生素開始合成且在臨床上廣泛的被使用。尤其近兩年來，對於革蘭氏陽性菌有較好效果的 Fluoroquinolones，如：Levo-floxacin、Sparfloxacin、Grepafloxacin 及 Trovafloxacin，也陸續通過 FDA 之認可而在臨床上開始使用。

Levofloxacin 為 Ofloxacin 的左旋異構物，此結構上的差異，使 Levofloxacin 較 Ofloxacin 有更廣更強的殺菌力。Levofloxacin 對 G(+)、G(-) 及厭氧菌具有廣泛而強力的抗菌效果，包括 Penicillin-resistant pneumococci；對於其他非典型的菌種，如：砂眼披衣菌，亦顯示具有抗菌敏感性。Levofloxacin 在肺臟、膽汁、上頰竇黏膜(maxillary sinus mucous membranes)及攝護腺都有很好的分佈，但對中樞神經系統之分佈濃度不足以用來對抗中樞神經系統之感染(如：腦膜炎)。Levofloxacin 臨床使用適應症包括：一般社區性肺炎 (community-acquired pneumonia)、急性細菌性支氣管炎(acute bacterial exacerbations of chronic bronch-

itis)、急性細菌性竇炎(acute bacterial sinusitis)、急性腎盂腎炎(acute pyelonephritis)及複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection)等感染症的治療。使用劑量如(表一)所列。

作用機轉

Fluoroquinolones 主要作用機轉是藉由與 DNA gyrase 及 type IV topoisomerase 所形成 DNA 酵素複合體(DNA-enzyme complexes)的分裂，進而抑制細菌 DNA 的合成，最後造成細菌快速死亡。一般而言，對於抑制 DNA gyrase 的能力與抗 G(-)細菌的活性有關，而抑制 type IV topoisomerase 與抗 G(+)細菌的活性有關。不同的 Fluoroquinolones 對 DNA gyrase 及 type IV topoisomerase 之親和力不同，因此可解釋不同的 Fluoroquinolones 對 G(+)及 G(-)的細菌抗菌範圍之差異。

藥物動力學

Levofloxacin 經口服投與後可完全吸收，並於 1-2 小時可達最高血中濃度，Levofloxacin 在體內不會被代謝為 Ofloxacin 的右旋異構物(D-enantiomer)，且大部份是

表一 Levofloxacin (Cravit) 100 mg/tab 之給藥劑量

| 適應症 | 一般成人建議劑量 | 腎衰竭病患之建議劑量 |
|---|---------------------------------|--|
| 一般社區性肺炎(community-acquired pneumonia)、急性細菌性支氣管炎(acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis)、慢性攝護腺炎(chronic prostatitis)、單純性皮膚及其組織感染(uncomplicated skin and skin structure infection) | 500mg P.O. qd for 7-14 days | Clcr 20-49 ml/min: 250 mg qd Clcr 10 - 19 ml/min : 250mg q48h Hemodialysis : 250 mg q48h CAPD : 250 mg q48h |
| 急性細菌性竇炎(acute bacterial sinusitis) | 500mg P.O. qd for 10-14 days | |
| 複雜性皮膚及其組織感染(complicated skin and skin structure infection)、院內感染性肺炎(nosocomial pneumonia) | 500-750mg P.O. qd for 7-14 days | Clcr 20-49 ml/min: 750 mg q48h Clcr 10-19 ml/min: 500 mg q48h Hemodialysis: 500 mg q48h CAPD: 500 mg q48h |
| 複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infections)、急性腎盂腎炎(acute pyelonephritis) | 250 mg P.O. qd for 3-10 days | Clcr>20 ml/min: no dosage adjustment needed Clcr 10-19 ml/min: 250 mg q48h |

以原型自尿液中排出，其代謝半衰期約為6-8小時，所以一般給藥間隔為每24小時。

抗菌範圍

新一代的 Fluoroquinolones，皆具有廣效的抗菌範圍。舉凡 G(+)的 *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*; G(-)的 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*，並且對厭氧菌(anaerobic organism)、其他非典型菌(atypical organism)，亦顯示具有抗菌作用。

革蘭氏陽性菌

Levofloxacin 比 Ciprofloxacin 或 Ofloxacin 在抗 *E. faecalis*、*E. faecium* 有較高的

活性，但若為 Vancomycin-resistant Enterococci，則所有 Fluoroquinolones 亦為無效。就抗 *S. aureus* 而言，不論是 MSSA 或 MRSA，Levofloxacin 的 MIC₉₀ 皆較 Ciprofloxacin 或 Ofloxacin 低 2-4 倍。對 *S. pneumoniae* 殺菌效果來說，大致上 Levofloxacin、Ofloxacin、Ciprofloxacin、Sparfloxacin、Trovafoxacin。

革蘭氏陰性菌

所有的 Fluoroquinolones 對 G(-) 都有不錯的抗菌效果，低濃度的 Levofloxacin 即抑制大多數的 *Enterobacteriaceae*，而且其 MIC 大約只有 Ofloxacin 的一半。*N. gonorrhoeae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* 對 Fluoroquinolones 也同樣具有相當高的敏感性，包括會產生 beta-lactamase 之菌種。厭氧菌第二代 Fluoroquinolones (如 Ciprofloxacin)

對抗厭氧菌之活性很差。而 Levofloxacin 對 *Bacteroides fragilis* 及 *Clostridium perfringens* 之抗菌活性為 Ciprofloxacin 或 Ofloxacin 的 2~3 倍,但儘管如此,臨床上 Levofloxacin 抗厭氧菌之使用仍受限制。此外, Trovafloxacin 及未上市的 Clinafloxacin 在體外試驗皆顯示抗厭氧菌之活性大於 Levofloxacin。

表二 Levofloxacin 常見之副作用

| 副作用類型 | 副作用之症狀 |
|--------|---------------------------------|
| 胃腸道方面 | 噁心、嘔吐、腹痛、下痢、及食慾不振等。 |
| 神經系統方面 | 頭痛、頭昏、暈眩、憂慮、激燥、混亂及痙攣。 |
| 血液方面 | 顆粒性白血球缺乏、嗜中性白血球減少、血小板減少。 |
| 肝臟方面 | 肝酵素上昇(例如: ALT、AST)、膽紅素上昇、黃疸、肝炎。 |
| 腎臟方面 | BUN 及 Creatinine 上昇、急性腎衰竭。 |
| 皮膚方面 | 紅疹、搔癢、光過敏症、蕁麻疹。 |
| 肌肉骨骼方面 | 關節痛、肌肉痛、肌腱障礙、肌腱炎。 |
| 心臟血管方面 | 低血壓、心跳過速、QT 間距延長。 |
| 其他 | 過敏性肺炎、發燒、虛弱、注射部位發生疼痛、紅腫和靜脈炎。 |

結論

新一代的 Fluoroquinolones(如: Levofloxacin),除了原本具有的廣效性抗菌範圍之外,更增加了對抗革蘭氏陽性菌的抗菌能力,臨床使用的範圍也擴大至上、下呼吸道的感染、腸胃道、泌尿道,甚至皮膚深淺部位的感染,也都可利用新的 Fluoroquinolones 達到治療效果。

參考資料:

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

副作用

整體而言, Fluoroquinolones 相較於其他類之抗生素在使用上相當安全且大多數病患之耐受性良好。最常發生副作用為中樞神經系統及胃腸道系統,(表二)為 Levofloxacin 常發生的副作用。

相較於其他的 Fluoroquinolone 類藥物, Levofloxacin 同時具有口服和靜脈注射給藥的方式,並且具有每天只需給藥一次的特性及不錯的抗菌效果,加上耐受性佳及不良反應遠低於其他 Quinolone 類的抗生素,近來頗受矚目。

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2000/08/15]).



新藥新知

Symbicort vs. Seretide

現今氣喘診療指引 GINA 建議,短效吸入型乙二型交感神經興奮劑因藥物作用反應快,被視為急性氣喘發生時症狀緩解藥物,因為氣喘為呼吸道慢性發炎,乙二型交感神經興奮劑只是利用擴張支氣管來緩解症狀,

藥師 紀焯君
並不能對疾病的發炎部份有具體改善,因此慢性氣喘病的維持治療,第一線治療藥物為吸入劑型的類固醇與 sodium cromoglycate (Intal) 抗發炎藥物。至於長效吸入型乙二型交感神經興奮劑 salmeterol、Formoterol,

許多臨床發現以 salmeterol、Formoterol 併用低劑量吸入型類固醇比單獨兩倍劑量吸入型類固醇具明顯氣喘改善效果，對於氣喘的控制很有幫助。所以 salmeterol、Formoterol 併用低劑量吸入型類固醇不但能加成氣喘病維持治療的臨床效果，亦可因吸入型類固醇劑量的減少，避免類固醇副作用的產生。故為現今氣喘診療指引所建議的中、重度氣喘病維持治療的藥物。

乙型氣管擴張劑是治療氣喘病的首選藥物，不論是用於治療輕微型氣喘、急性氣喘惡化發作、或預防夜間氣喘（長效型）。其中短效型用於急性氣喘發作急救用，如 Salmeterol, Terbutaline；長效型用於治療半夜清晨間發作用，其中特別是吸入性長效型氣管擴張劑，目前被用來治療中度至嚴重持續性氣喘病之用，有 Salmeterol (Serevent) 與 Formoterol (Oxis) 是兩種。效果約持續 12 小時，因此一般而言皆以一天兩次使用。Salmeterol 不論口服或吸入使用皆為長效，Formoterol 口服時便為短效，只有吸入時才為長效。二者對 Beta-2 receptor 的選擇性都很好，目前皆以吸入劑型上市，常用於已需長期使用類固醇之氣喘病患或夜間發作型氣喘，也可用於長期治療運動性氣喘。不但可改善病人之臨床症狀、並可減少類固醇的使用量。目前藥廠已將長效型氣管擴張劑與吸入性類固醇合併於同一瓶罐中，對中度至嚴重持續性氣喘病患而言比較方便，一次可同時吸入兩種成分，分別是 Salmeterol 50mcg + Fluticasone 250mcg = Seretide；4.5mcg Formoterol + 160mcg Budesonide = Symbicort，因此可提供病人更方便且有效控制氣喘。

Symbicort Turbuhaler 是醫師唯一能讓病人依據他們病情的嚴重度，使用同一種吸入藥劑上下調整劑量的藥物，這是一項治療氣喘的革命性療法，Symbicort 在同一瓶吸入藥劑中，包含了 Budesonide—抗發炎皮質類固醇，以及 Formoterol--作用快速、長效性氣管擴張劑。這是氣喘治療史上的一大

進步這些成份所具有的獨特性質，得以讓病人依據氣喘的嚴重度變化，用同一瓶吸入劑上下調整劑量。Symbicort Turbuhaler 是最先、也是唯一能讓處方者依據病人的症狀，用同樣一種吸入藥劑而調整治療方式的氣喘藥物。

建議的起始劑量（也是 Symbicort Turbuhaler 的最大劑量）為一天兩次、每次吸兩次，當氣喘獲得良好控制時，減少到一天兩次、每次吸一次。假如症狀未能控制在最好的狀態時，再調回到較高的劑量。

Symbicort Turbuhaler (budesonide/formoterol) 的劑量為 160/4.5 µg/dose，每瓶含有 120 個 dose。適用於十二歲以上的小孩和成年人。

Seretide（美國稱為 Advair）是一個最近由 GlaxoSmithKline 公司，針對成年人或十二歲以上的小孩氣喘病常規治療所研發出來的吸入劑。Seretide Accuhaler 含長效型乙二型交感神經興奮劑 (salmeterol) 及吸入型類固醇 (fluticasone propionate)，外觀為紫色，是全球第一個合併劑型的氣喘藥物。由於結合了 fluticasone propionate 與 salmeterol 的互補作用，Seretide 同時具有抗發炎與持久的氣管擴張作用。臨床研究亦顯示，對於氣喘的治療 Seretide 比單獨只使用 salmeterol 或 fluticasone propionate 治療氣喘具有更顯著臨床療效與價值。

一份網羅 658 個 Asthma 病人的研究報告 (A alberts et al 2003) 中顯示使用 Symbicort 或 Seretide 兩組病人獲得的研究結果如下：壹. Symbicort 比 Seretide 可得到更好的 Asthma 改善 貳. Symbicort 在使用的 dose 比 Seretide 少的情況下其 exacerbation rate 更低於 40% 參. Symbicort 之 onset effect 較 Seretide 快。

依藥理經濟學的觀點來看，Symbicort 和 Seretide 都是經由單獨一個吸入劑來治療，合乎經濟效益的原則，更可以改善氣喘病人的生活品質。

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2000/08/15]).