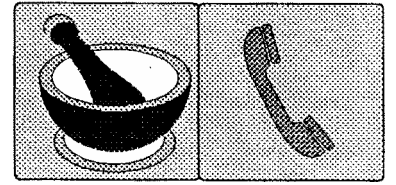


台中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源

(04)23592539

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

第一期



Glivec[®] (imatinib mesylate)

常傳印 藥師

Glivec[®]其中文名稱“基利克”，主成份為 imatinib mesylate，是由瑞士諾華藥廠研發出的一種蛋白質-酪氨酸激酶抑制劑。Imatinib 能選擇性的抑制細胞增生，並誘導帶有 Bcr-Ab1 的細胞株 費城染色體呈陽性反應的慢性骨髓性白血病，及急性淋巴芽細胞性白血病患者體內的新鮮白血球細胞，產生細胞凋亡的作用。目前在臨床上，Imatinib 被用來治療正值急性轉化期、加速期或經 α -干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病及治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤患者。

Imatinib 口服吸收之生體可用率約 98%，口服後約 2~4 小時達到最高血中濃度，若同時與高脂肪食物併用，其口服吸收率較空腹時減少（血中最高濃度降低 11%，到達最高血中濃度時間延長 1.5 小時），Imatinib 的血漿蛋白質結合率高，約 95%；大部份是與白蛋白及 α -acid-醣蛋白結合。在體內，主要經由肝臟酵素細胞 CYP3A4 代謝（75%），其代謝產物 N-demethylated piperazine 衍生物之效力與 imatinib 相當；其餘 25% 的劑量則以原型排出，半衰期為 18 小時。

在藥物交互作用方面，可能會改變 imatinib 血漿濃度的藥物分成三類：

- 一、可能會增加 imatinib 血漿濃度的藥物：具有抑制細胞色素 P450 同族酵素 CYP3A4 活性的藥物如 ketoconazole、itraconazole、erythromycin 及 clarithromycin，會減少代謝作用而增加 imatinib 的血中濃度。
- 二、可能會降低 imatinib 血漿濃度的藥物：具有促進 CYP3A4 活性的藥物會增加代謝作用，而減少 imatinib 的血中濃度，這類藥物有 phenytoin、dexamethasone、carbamazepine、ritampicin 及 phenobarbital。
- 三、血中濃度會被 imatinib 改變的藥物：Imatinib 會增加經由 CYP3A4 代謝的藥物血中濃度，如 benzodiazepines、dihydropyridine 類鈣離子阻斷劑及某些 HMG-CoA reductase 抑制劑；除此之外，Imatinib 與治療濃度範圍狹窄的 cyclosporin 併用時，應非常謹慎；亦應警告患者避免或限制使用含有 paracetamol 的成藥或處方用藥，Imatinib 合併使用 warfarin 會引起心電圖 PT 延長的現象。
本藥的副作用以腸胃道異常及表皮水腫

最為常見，發生率在 10% 以上的有：噁心、嘔吐、腹瀉、嗜中性白血球減少、血小板減少、貧血、頭痛、眼眶周圍水腫、皮膚炎、濕疹、肌肉抽筋痙攣、疲倦及體重增加等。發生率介於 1-10% 的有：腹痛、腹脹、便秘、厭食、全部血球減少症、暈眩、失眠、感覺異常、結膜炎等。Imatinib 的孕婦用藥安全級數是 D 級，動物試驗顯示其有致畸胎性，所以懷孕期間不應使用 imatinib。為了減少胃腸道的副作用，本藥應該配合一杯水於餐中服用。

在用藥方面，對於慢性期的慢性骨髓性白血病患者，建議每天使用 400 mg；急性期或加速期的患者，建議每天使用 600 mg，必要時可增至最大劑量 800 mg（每天 2 次，每

表一

慢性期	慢性骨髓性白血病和胃腸基質瘤 起始劑量 400 mg	絕對嗜中性白血球數目 ANC < 10^9 / L 和/或 血小板 < 50×10^9 / L	1. 停止 imatinib 治療，直到 ANC 1.5×10^9 / L 及血小板 75×10^9 / L。 2. 以 400 mg Imatinib 重新開始治療。 3. 如 ANC 又小於 10^9 / L 和/或 血小板 < 50×10^9 / L，則重覆 1. 的建議，之後以 300 mg 為起始劑量。
加速期	急性期慢性骨髓性白血病 起始劑量 600mg	至少治療一個月後發生 ANC < 0.5×10^9 / L 和 / 或 血小板 < 10×10^9 / L	1. 檢察此血球減少的情形是否與白血病有關(利用骨髓抽吸法或組織切片來確定)。 2. 如果與白血病無關，則減少 imatinib 劑量至 400 mg。 3. 如果血球減少症仍持續 2 週，則再減少 imatinib 劑量至 300 mg。 4. 如果血球減少症持續達 4 週，且其發生與白血病無關，則停止使用 imatinib，直至 ANC 1×10^9 / L 及血小板 20×10^9 / L 時，再以 300 mg 開始治療。

因 imatinib 主要經由肝臟代謝，預期肝功能不良會導致 imatinib 血中濃度增加，因此應小心用於肝功能不良的病人；此外 imatinib 及其代謝物少量經由腎臟排泄，故腎功能不良並不會降低 imatinib 廓清率。18 歲以下患者使用 imatinib 的安全性與療效尚未被確立，而超過 65 歲的老人病患使用 imatinib 毋須調整劑量。

目前依照健保局之規定，Imatinib 限用於治療正值急性轉化期 (blast crisis) 加速期的慢性骨髓性白血病患者使用，使用前須先

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

次 400 mg)。對無法手術切除或已經轉移的胃腸基質瘤患者，Imatinib 建議劑量是每天 400 mg，必要時可增至 600 mg。如果 imatinib 引起嚴重的非血液學副作用，必須終止 imatinib 的治療，直到副作用的問題解決之後，再視副作用剛開始嚴重性，予以合適劑量治療。若膽紅素升高至正常值上限 3 倍以上或是肝酵素值升高至正常值上限 5 倍以上時，應即停用 imatinib，直到膽紅素降低至正常值上限 1.5 倍以下或是肝酵素值低於正常值上限 2.5 倍以下，再重新以較低的劑量開始治療。當有嚴重的嗜中性白血球減少症或血小板減少症發生時，可依據（表一）來調整 imatinib 劑量或停止治療。

檢送病歷資料、用藥記錄及治療計畫，並經事前審查核准後使用。

Imatinib 是一種酪氨酸激酶抑制劑，可以有效地抑制調控費城染色體之前腫瘤基因 ab1-bcr 融合基因，使酪氨酸激酶與 ab1-bcr 作用的磷酸酶無法活化，造成 ab1-bcr 與其介質無法被產生磷酸化作用，因此抑制了癌細胞增生訊息的傳遞。Imatinib 的發現等於宣告開啟了以分子生物學抑制癌基因訊號傳遞之最新治癌方法，為新的醫學領域揭開序幕，可說是癌症治療新時代的來臨。

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2002/08/15]).



Amantadine

李美利 藥師

Amantadine (商品名 Amantadine®) 為一合成的三環胺抗病毒製劑，因其具有很強的類兒茶酚胺作用 catecholaminergic，包括在中樞神經系統之度巴明作用 dopaminergic 及扮演神經性傳導物質之角色所以有用於輔助治療帕金森氏症 Parkinsonian syndrome 及藥物引起之錐體外路徑作用 extrapyramidal reaction。amantadine 亦用於預防與治療 A 型流行性感冒，作用機轉在干擾 A 型流行性感冒病毒 M2 蛋白質(為具有離子通道功能的重要細胞膜蛋白質)因此抑制病毒複製，達到預防及治療 A 型流行性感冒之目的。但因 B 型流行性感冒病毒不具有 M2 蛋白質，所以 amantadine 對於 B 型流行性感冒幾乎不具任何預防及治療療效；而且不涉及抗原抗體作用，因此不會干擾流行性感冒疫苗接種的效果。

Amantadine 可自腸胃道完全吸收，口服劑量 100mg 於 3.3 小時內可達平均最高血中濃度 0.22ug/ml，血漿蛋白質結合率 67%，靜脈輸注後分佈體積為 3-8L/kg，amantadine 在體內進行 N-acetylation 代謝，排除半衰期 9 到 37 小時，且大部分以原型從腎臟排出體外，酸化尿液可以增加此藥的排泄；很少量的藥物會被血液透析洗出。

Amantadine 使用在 A 型流行性感冒預防上不可取代每年例行之疫苗接種，只能作為當醫院或社區暴發小型流行時輔助性預防。於治療 A 型流行性感冒發作症狀之 24 到 48 小時內服用，此藥可以減輕發燒、頭痛、呼吸症狀的嚴重度，超過 48 小時效果未定論。amantadine 亦可以使用在治療所有型式的帕金森氏症、一氧化碳中毒症狀及由抗精神藥物引起之錐體外路徑作用。amantadine 與 levodopa 併用療效會強於 amantadine 單獨使用，且合併療法可以應用於對大劑量

levodopa 無法忍受之病患。

Amantadine 於預防及治療 A 型流行性感冒使用劑量，65 歲以下成人及年輕人為每日單次口服 200mg；或 100 mg 每日兩次服用（分兩次服用可以減輕中樞神經副作用）。年長者使用劑量必需減少為每日單次口服 100mg。年齡 9-12 歲孩童劑量 100 mg 每日兩次服用；年齡 1 到 9 歲孩童劑量 5mg/kg 分一或二次服用（每日最大劑量 150 mg）。預防性療程為最少 2 週或直到流行期後 1 週；治療性療程為 3-5 天或症狀消失後 24-48 小時以防病毒抗藥性。amantadine 用在治療帕金森氏症等疾病時，開始劑量為每日單次口服 100mg，1-2 週後可以增加到 100 mg 每日兩次服用，某些錐體外路徑作用病患可以增加至 300-400mg。本藥用於腎功能不全病患必需調降劑量，如（表一）所示。

本藥副作用主要在中樞神經系統及腸胃道，包括昏眩、失眠、神經質、焦慮無法專心（5-10%），嘔吐（5-10%），食欲不振、便秘、腹瀉（1-5%）發生率與劑量相關。病患本身如有智能失調則易發生自殺傾向之危險性，必須小心監測。因具有致畸胎性，懷孕及哺乳婦女不建議服用。本藥必須小心與中樞神經興奮劑之交互作用；與 quinine、co-trimoxazole 併用會影響 amantadine 腎清除率，腎功能不全病患必須列入考量。

表一 Amantadine 在腎功能不全病患劑量

肌酸酐清除率 (Ccr, ml/min)	服藥頻次	劑量 (mg)
30-50	每日一次	100
15-39	隔日一次	100
< 15 或血液透析	每週一次	200

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2002/08/15]).



超級比一比

鈣離子阻斷劑用於偏頭痛的治療與比較

張若芳 藥師

一. 當病人有以下主訴時，可採取偏頭痛的預防治療：

1. 每個月有兩次以上的偏頭痛發生，而且每次發作時間持續三天以上，並且當症狀發作時會影響到病人的生活品質。
2. 當解除症狀的藥物失效或為禁忌使用時。
3. 所使用的預防性藥物與安慰劑作比較的時候，可降低偏頭痛的發生頻率時。

二. 主要的藥物分類：

1. Calcium channel blockers
2. Beta blockers
3. Antidepressant
4. Serotonin antagonist
5. Anticonvulsants

三. 鈣離子阻斷劑

- 1 在臨床上用來預防偏頭痛的發生，並非首選藥物，目前臨床比較常用的預防藥物為 Beta blockers。
2. 鈣離子的使用時機與對象：有偏頭痛的病人並有高血壓，並且為 Beta blockers 禁忌使用的病患（例如：氣喘病、慢性阻塞性支氣管炎、糖尿病、心律不整、末梢血管病變的患者）
3. 鈣離子阻斷劑用於偏頭痛的作用機轉：

可以減少鈣離子進入平滑肌，藉以改變細胞內鈣的分佈，從而降低血管壁的收縮使得血管舒張，如此可抑制小腦動脈的血管痙攣。

4. 鈣離子阻斷劑用於偏頭痛預防的比較：（見下表）其中以 Verapamil 及 Flunarizine 在臨床上使用上效果較好，Nimodipine 及 nifedipine 的效果不佳且副作用大，diltiazem 雖然用於預防偏頭痛有效，但較少臨床實驗支持。

5. 鈣離子阻斷劑的副作用分為：

- a. 行為模式改變：鎮靜及肌肉痛（例如：flunarizine、nimodipine）
- b. 血管及腸胃方面的副作用：verapamil、nifedipin、diltiazem

四. 結論：

鈣離子阻斷劑用於預防偏頭痛的選擇，必須取決於藥物的可用性、費用、以及它的副作用。整體來說鈣離子阻斷劑並不建議用來當作預防偏頭痛的首選藥物，當病人本身有特殊狀況時，才考慮使用。鈣離子阻斷劑中以 Vevapamil 在臨床上較被推薦使用，但建議使用的劑量太高，為其缺點。此外應教育病患，預防偏頭痛的治療，它的效果並非立即可見，可能需要三個星期以上到兩個月才有結果，並且預防治療並不表示偏頭痛不會再發生，只是可以將偏頭痛的嚴重度及持續時間降低。

藥名	劑量	副作用	禁忌症
Flunarizine	5~10mg/day	可能發生： 低血壓、便秘、噁心、 熱潮紅、體重增加	心室缺損 血壓過低 孕婦 竇房節傳導阻礙者
Verapamil	240~320mg/day		
Nimodipine	60~120mg/day		
Nifedipine	30~60mg/day		
Diltiazem	90~360mg/day		

參考資料：

MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2002/08/15]).