

高雄
榮總

藥訊

藥劑部出版

中華民國 80 年 10 月 創刊

中華民國 93 年 1 月

本期要目：

- ★ 新藥介紹—Thiamylal inj 300mg/amp
Tacrolimus oint 0.03% 10gm/tube
- ★ 每期專欄---Gefitinib 用於治療進展性非小細胞肺癌
- ★ 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

問：Insulin syringe stability 如何？是否可將胰島素事先抽於空針中保存 3-4 天？
胰島素空針可否重覆使用？

答：

1. 胰島素製劑建議儲存於冰箱冷藏 (2-8°C)，如有需要可將藥品置於室溫，但須於 30 天內使用，超過 30 天則應丟棄。另有研究顯示事先將胰島素抽於空針中冷儲保存 2 週，不會影響其免疫或生化活性；若由護理人員依正確的無菌操作方式抽取胰島素於空針中，並以水平方式或針頭向上的垂直方式放置儲存於冰箱冷藏，甚至可維持無菌狀態 30 天。因此對於視力不好或行動不便的老年 DM 患者，家屬應可事先以無菌操作方式抽取胰島素於空針中冷藏保存。(RI + NPH 亦可事先抽取於空針中冷藏保存)
2. 為考量可能污染空針或原胰島素製劑而造成注射部位感染，多半不建議空針重覆使用；但多個研究發現重覆使用過的空針，絕大部分不會長菌，少數的長菌數亦極微量，均無引起注射部位感染的報告。因此建議空針用於同一病患時，可重覆使用，但使用後應蓋上蓋子；當針頭變鈍、彎曲、刻度不清楚或曾接觸過不應接觸的部位時應予以更換。

(曾碧萊總藥師)

Thiamylal sodium 300mg/amp

曾淑鈺總藥師

一、藥理作用

本品化學結構與 thiopental sodium 非常相似，均屬於超短效之含硫的 barbiturate。此超短效中樞神經抑制劑，有安眠及麻醉效果，但無止痛的作用。用於全身麻醉的短期誘導，二者作用與用法類似，但 thiamylal 可能比 thiopental 作用稍強，誘導更快且恢復也較快。而 methohexital 的恢復期又比 thiamylal 來得快。

二、與 thiopental sodium 比較如下：

	Thiamylal sodium 300mg	thiopental sodium 2.5gm; 500mg
化學結構	均是含硫的 barbiturates	
成份及外觀	含 Thiamylal sodium 300mg 及 Na HCO ₃ 21mg 當賦形劑。凍晶粉末安瓶，附注射用蒸餾水 12ml，需一次用完。	含 thiopental sodium 2.5gm 粉末於 100ml 玻璃瓶，稀釋後需在 24 小時內用完。
藥物動力學	I V 注射後，28-30 秒即有安眠作用，單次 I V 注射半衰期為 3-8 小時，主要在肝臟代謝為不活性，大部分由尿液排出。	I V 注射後，30-40 秒即有安眠作用，單次 I V 注射半衰期為 3-8 小時，油/水分配係數高達 580，血漿蛋白結合率 80%，主要在肝臟代謝為不活性，大部分由尿液排出。
副作用	有明顯的呼吸抑制、心肌抑制、嗜睡健忘等。注射太快可能使血壓快速下降，甚至休克。過量易有喉痙攣、呼吸困難、咳嗽等。	有明顯的呼吸抑制、心肌抑制、嗜睡健忘、痛覺過敏等。注射太快可能使血壓快速下降，甚至休克。過量易有喉痙攣、呼吸困難、咳嗽等。
一般劑量	泡成 2.5% 水溶液：IV 最初 2-4ml，依病患感受決定追加量直到不能應答。常用 2-3mg/kg 1 次最大使用量以 1gm 為限。	泡成 2.5% 水溶液(不可低於 2%)：IV 最初 1-3ml 做試驗劑量，初劑量為：3-5mg/kg (約 10-16ml)。
價錢	72.52 元/300mg/amp 健保不另給付，包括在麻醉技術材料費內。	248 元/2500mg/vial 49.6 元/500mg/vial 健保不另給付，包括在麻醉技術材料費內。

【藥理作用】

Tacrolimus (FK 506)從土壤中黴菌 *Streptomyces tsukubaensis* 分離出來的巨環型免疫抑制劑，可抑制 CD4+ T 幫助型淋巴球的活化、抑制 IL-2 的合成及分泌、抑制其他 T 細胞主導的細胞素如: IL-3, IL-4, IL-8, TNF- α , interferon- γ 及 GMC-SF 的轉錄及釋出，主用於預防器官移植後的排斥作用。此藥同時可抑制其他類型的細胞作用，如: 抑制 B 細胞的活化；調節嗜鹼性白血球、嗜伊紅白血球、巨細胞、角質細胞、表皮生發層深部的星形細胞等的細胞素表現功能及阻斷巨細胞的去顆粒作用，故亦可用於皮膚疾患。

【藥物動力學】

局部使用 tacrolimus 軟膏於異位性皮膚炎，可於 2-4 天內出現藥效，最佳療效可於 1-2 週內達成。研究顯示塗抹 0.03% tacrolimus 軟膏，正常皮膚經皮吸收速率為: 3.1ng/cm²/hr，而受損皮膚的吸收率約為正常皮膚的 7 倍 (局部使用與靜脈投予相比其生體可用率 < 0.5%)。經吸收的藥物 98-99% 經肝臟代謝，然後由膽汁排除。

【適應症及使用劑量】

FDA 核准此藥之適應症為異位性皮膚炎，用於成人中至重度異位性皮膚炎，可每日塗抹兩次一層薄薄的 0.03-0.1% tacrolimus 藥膏於患部；用於 2-15 歲的小孩異位性皮膚炎，則每日塗抹兩次一層薄薄的 0.03% 藥膏於患部；此藥塗抹後應徹底的輕輕揉搓，不要使用閉合性敷料，並應於皮膚炎症候消除後繼續治療 1 週。

【副作用】

局部皮膚的疼痛、灼熱感、刺激感及搔癢。使用 tacrolimus 軟膏可能會增加感染單純疱疹、帶狀疱疹及疱疹性濕疹的機會。

【包裝及健保規定】 Tacrolimus 0.03% 軟膏，10gm/tube，商品名 Protopic，本院限皮膚科使用。健保規定如下：

1、限下列病患使用：中、重度異位性皮膚炎，且患部面積 >30%。

2、使用規範：

(1) 成人患部面積 30%~50%，1tube/30g/wk；患部面積 >50% 2tube/30g/wk。

(2) 小孩患部面積 30%~50%，1tube/30g/2wk；患部面積 >50% 1tube/30g/wk

3、面積計算：成人依照 rule of nines(詳備註 1)，由部位乘予大約比例之總和，小孩依比例(備註 2，Barkin 公式)修訂。

4、使用一個月後，症狀若無改善，應改用其他藥物治療。

5、以三個月為一個療程，若需繼續治療，與第二療程應間隔九個月

備註 1：rule of nines 計算法：頭頸 9%，兩上肢 18%，軀幹 18%，背 18%，兩下肢 36%，陰部 1%。

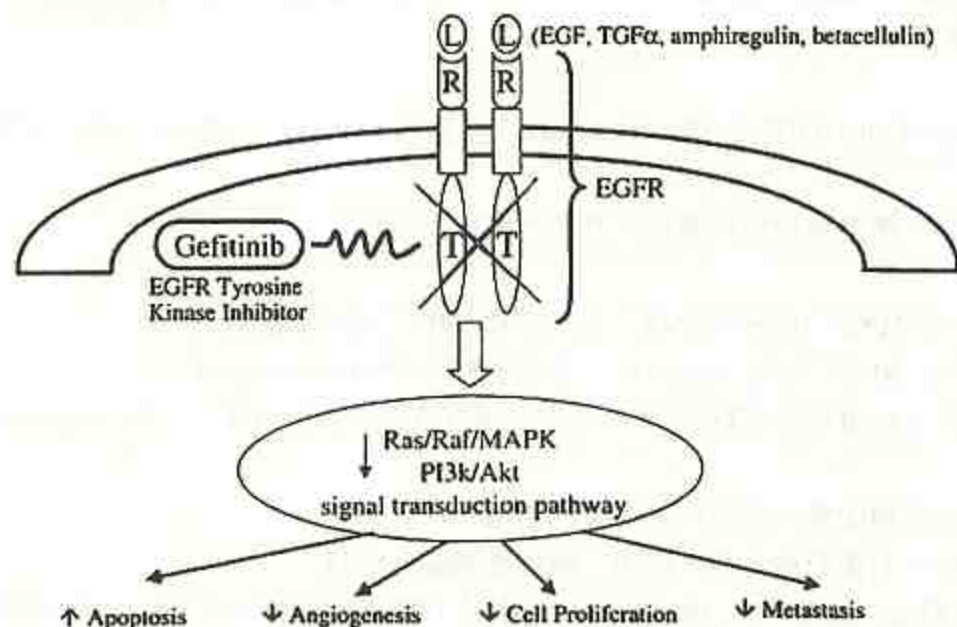
備註 2：小孩面積計算依 Barkin 公式(詳見健保局藥品給付規定之圖示)

【前言】

通常肺癌於診斷時已進展至無法以手術切除，因此在美國肺癌是死亡原因之首，雖然近來治療肺癌有許多的進展，但對於局部進展性及轉移性的病例，其癒後仍然不佳。

在美國肺癌中 75% 為非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer - NSCLC)，化療於此進展性疾病的治療扮演重要角色。治療無法以手術切除或已轉移的 NSCLC 的第一線藥物為以鉑製劑(platinum)為主的合併化療藥物，其反應率約 17-28%，平均存活時間約 7.4-8.5 個月；當患者使用第一線藥物失敗後，可能會由第二線藥物(docetaxel)得到好處，其反應率約 7.1%，平均存活時間約 7 個月。因此新一代藥物的角色應詳加探討，其中 gefitinib 已被美國 FDA 核准用於經 platinum-based 及 docetaxel 治療失敗的局部進展性/轉移性非小細胞肺癌的第三線治療。本篇收集 1966 年至 2003 年五月 Medline, Cancerlit 及相關文獻摘要，評估 gefitinib 的藥物資料及臨床療效。

表皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor - EGFR)訊息的傳遞是正常細胞生長及分化的關鍵，但亦於癌症細胞的增殖扮演重要的角色。EGFR 是一個細胞膜的醣蛋白(glycoprotein)：包括細胞外液的親脂性配合基大分子特殊結構部分(ligand-binding domain)及細胞內液的酪胺酸激酶(tyrosine kinase)結構部分，當各種活化的配合基[如：表皮生長因子(EGF)、變型生長因子 α (TGF- α : transforming growth factor α)、amphiregulin 及 betacellulin]與 ligand-binding domain 結合後，會活化酪胺酸激酶進行磷酸化(phosphorylation)，進而啟動細胞內訊息傳遞，導致細胞的增殖、存活、血管的新生及轉移。EGFR 的傳遞路徑可藉由不同的機轉(如：受體的過度表現，基因的加強效應、受體的突變及自體分泌因子)而導致腫瘤的產生。



大部分上皮性腫瘤 (如: 頭頸部癌、肺癌、結腸癌、乳癌、攝護腺癌及卵巢癌)均會表現或過度表現 EGFR; 而最高的 EGFR 過度表現(80%)發生於非小細胞肺癌及鱗狀細胞癌, 另腺癌及大細胞肺癌則有 50%EGFR 過度表現。目前有許多針對不同步驟的治療方式在研究中, 而 gefitinib 是仍在 phase III 研究中用於治療進展性 NSCLC 的藥物。

藥理學及藥動學

Gefitinib 為一低分子量(447-kDa) quinazoline 衍生物, 可與 adenosine triphosphate (ATP)競爭與表皮生長因子受體(EGFR)酪胺酸激酶(tyrosine kinase)結合, 抑制 tyrosine kinase 的磷酸化及活化, 進而阻斷 EGFR 訊息的傳遞、細胞分裂週期終止、抑制血管新生及轉移; 同時可增進其他化療藥物及放射線療法的抗腫瘤作用。

Gefitinib 口服後吸收緩慢, 約 3-7 小時可達最高血中濃度, 平均的身體可用率為 60%, 食物會降低吸收量(C_{max} , AUC), 但可能並無臨床意義; 與蛋白結合率為: 90%, 反覆給藥可於 7-10 天達穩定血中濃度。此藥主經由肝臟 CYP-450 (3A4)代謝, <4%經由腎臟排除, 86%由糞便排除, 排除半衰期為 12-49 小時。

藥物交互作用:

1. 肝臟 cytochrome P-450 (CYP3A4)的抑制劑 itraconazole 200mg/d 會增加 C_{max} 32%, 51% (gefitinib 500mg, 250mg); AUC 58%, 80%(gefitinib 500mg, 250mg)。
2. 肝臟 cytochrome P-450 (CYP3A4)的誘導劑 rifampin 600mg/d 降低 gefitinib C_{max} 65%, AUC 83%。其他的 CYP3A4 誘導劑(phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 或 St. John's wort)亦會降低 gefitinib 血中濃度。
3. Gefitinib 可能會增加 warfarin 的抗凝血作用及/或引起出血。
4. 高劑量 ranitidine 或 sodium bicarbonate (維持胃內 pH > 5)可能會降低 gefitinib AUC 44%。

臨床研究:

1. 5 個 Phase I 研究顯示 gefitinib 用於各種固定腫瘤(結腸癌、頭頸癌、卵巢癌及 NSCLC)的耐受性良好, 最高可耐受的間歇性劑量為 700mg/天(有的可耐受至 800-1000mg), 其與劑量相關的毒性為 grade 3 腹瀉。大部分對 gefitinib 有反應的為 NSCLC 患者, 使用的劑量為 150-700mg/天, 5 個研究共有 105 位 NSCLC 患者, 反應率為: 10.5%, 維持穩定疾病比率為: 14.3%。
2. 2 個 Phase II 研究已用過 platinum 為主的化療仍呈現局部進展或轉移的 NSCLC 患者, 使用 gefitinib 的療效及耐受性。兩者顯示 250 mg/天與 500mg/天的療效相當(表一), 但副作用以後者發生比率高, 因此 gefitinib 最適當的劑量定為 250mg/天。

表一: IDEAL - Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer

研究	劑量	RR	SD	PFS	OS	Symptom	
						RR	QOL
IDEAL 1	250mg/d	18.4%	36%	2.7month	7.6 month	40.3%	24%
	500mg/d	19%	32.4%	2.8 month	8 month	37%	22%
IDEAL 2	250mg/d	11.8%	31%	-	6.1 month	43%	34%
	500mg/d	8.8%	27%	-	6 month	35%	23%

RR- response rate, SD- stable disease, PFS- progression-free survival, OS- overall survival
QOL- quality of life

3. Gefitinib 與其他化療併用顯示: Phase I 研究顯示併用 gefitinib 可增進 platinum, taxanes 及 doxorubicin 抑制生長作用; 亦不會增加整體的毒性。但於兩個 phase III 研究顯示合併療法與安慰劑在病患的整存活率、反應率及至惡化所需的時間無明顯差異(表二)。因此治療 NSCLC 時, 並不建議併用 gefitinib 作為第一線療法。

表二: INTACT - Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment

研究	腫瘤型式	併用化療藥物	劑量	整體存活率
INTACT 1 (n=1093)	Stage III/IV NSCLC CT naive	Gemcitabine Cisplatin	Placebo	11.1 month
			Gefitinib: 250mg/d	9.9 month
			Gefitinib: 500mg/d	9.9 month
INTACT 2 (n=1037)	Stage III/IV NSCLC CT naive	Paclitaxel Carboplatin	Placebo	9.9 month
			Gefitinib: 250mg/d	9.8 month
			Gefitinib: 500mg/d	8.7 month

副作用:

研究顯示此藥耐受性可, 常見的第 1, 2 級副作用為皮疹(46-63%)、腹瀉(40-55%)、噁心(33-38%)、搔癢(30.1-34.9%)、嘔吐(23-34%)、皮膚乾燥(27.2-29.2%)及無力(22-44%), 大部分為短暫及輕微的; 第 3, 4 級副作用極少見, 且此藥並無累積性毒性, 通常副作用的發生率及嚴重程度與劑量相關連。

使用劑量:

Gefitinib 於 2003 年 5 月經 FDA 核准單獨用於經 platinum-based 及 docetaxel 治療失敗的局部進展性/轉移性非小細胞肺癌, 並未核准與其他化療藥物合併使用。劑量為每日口服一次 250mg, 若病患無嚴重副作用發生或併服 cytochrome P-450 (CYP3A4) 的誘導劑 (rifampin, phenytoin), 則劑量可增至 500mg/天。對於老年人、肝、腎功能不全的患者, 並不需要作劑量的調整。

結語:

每年有上千個對第一, 二線化療失敗的進展性 NSCLC 患者, 常伴隨著疾病的症狀(疲倦、體重減輕; 咳嗽、呼吸急促、咳血), 急需一個有效、可緩解疾病及低毒性的療法。Gefitinib 是一個具有獨特作用機轉且毒性低的藥物, 單獨治療可達反應率: 10%, 整體存活時間 6-8 個月及 40% 症狀的改善效果, 且這些反應最快可於治療的 10 天內產生, 平均可維持 5 個月之久。其特殊的優點包括: 口服投予(方便使用)、不必設靜脈路徑、不必常常來門診(不同於其他化療)、降低因化療毒性所需的治療費用、可改善疾病相關的症狀及生活品質。目前仍有一些 Phase II/III 研究在進行中, 期許這些研究可回覆一些尚待解決的問題(何時應開始使用 gefitinib、使用期限、長期使用的毒性如何等)。

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: 合併血管收縮素轉換酶抑制劑及血管收縮素 II 受體阻斷劑治療高血壓

英文標題: Combined ACE Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Hypertension

原文出處: Ann Pharmacother 2003; 37: 886-889

摘要內容:

血管收縮素轉換酶抑制劑(ACEIs)已證實可有效治療高血壓、心衰竭及腎病變，但長期使用後即使將劑量調升至最高使用劑量，仍有某些患者會失去部分的療效。許多理論可解釋此種現象，包括：疾病繼續進展、血管的耐受性降低或增加血管的阻力；而另外一種推論為：血管收縮素 II 逃脫(angiotensin II escape) - 體內一些替代的酵素(chymase, cathepsin G, tissue plasminogen activator) 開始合成 angiotensin II，故避開了 ACEIs 的作用；由於 ACE 尚可分解其他具降壓作用的 bradykinins 及各種血管活性的胜肽，因此 ACEIs 的使用者不會因 angiotensin II escape 現象而完全喪失血壓的控制效果。

血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARBs)可直接作用於受體部位，因此不受 angiotensin II escape 影響，但對 bradykinins 及其他胜肽無作用，其所造成的血液動力學變化與 ACEIs 相似，一般建議 ARBs 用於無法耐受 ACEIs 導致咳嗽的高血壓及心衰竭患者。

由於 angiotensin II escape 現象，學者假設併用 ACEIs 與 ARBs 可提供更佳的效果。ValHeFT (Valsartan Heart Failure Trial)顯示原使用 ACEIs 的患者加入 ARB 後，其罹病率及死亡率均有改善，但對原使用 ACEIs + β -blocker 的患者，ARB 的加入反而使罹病率及死亡率惡化。兩個小型研究顯示：糖尿病腎病變患者併用兩藥比單用藥物更能有效降低蛋白尿。以目前的證據，ACEIs + ARBs 用於治療心衰竭及糖尿病腎病變尚未確立。

本篇收集 Medline(1966 年至 2003 年 4 月)、IPA(1970 年至 2003 年 4 月)及 EMBASE(1974 年至 2003 年 4 月)的相關文獻評估併用 ACEIs + ARBs，是否能有效治療無法控制的高血壓，其併用的安全性如何？評估三篇研究顯示：併用 ACEIs + ARBs 可達統計學上有意義的中度降低血壓，藥物副作用方面併用與單一藥物亦相似。

結論：由於研究的缺陷（使用的藥物劑量不足、未與其他降壓藥物比較、研究時間太短及人數不多），無法評估其有效性、安全性及能否改善 angiotensin II escape，故 ACEIs + ARBs 的併用仍待研究來證實。
(曾碧萊總藥師)

中文標題: 懷孕期間過敏性鼻炎的治療

英文標題: Treatment of Allergic Rhinitis During Pregnancy

原文出處: Drugs 2003; 63 (17): 1813-1820

摘要內容:

過敏性鼻炎是懷孕期間常見的問題，一般過敏性鼻炎的處理包括：避免過敏原的接觸、藥物治療、特別的免疫療法及教育。

本篇介紹各類藥物(glucocorticosteroids, chromones (cromoglycate), antihistamines, anticholinergic agents 及 decongestants)對懷孕的影響，並將藥物作懷孕危險分級(表一)。至於特別的免疫療法(Specific immunotherapy- SIT): 是將過敏原的抽取物以逐步增加劑量的方式投予過敏患者，以期能減輕再次暴露於過敏原時所引起的症狀，目前 SIT 於動物並無致畸胎性報告，115 位孕婦的研究顯示 SIT 是安全的，所以懷孕並非繼續免疫療法的禁忌，但建議不要在懷孕期間開始 SIT 的治療。

WHO 將原使用之季節性及常年性過敏性鼻炎名詞重新定義為間歇性(每週症狀的持續少於 4 天或每年症狀的持續少於 4 週)及持續性(每週症狀的持續超過 4 天或每年症狀的持續超過 4 週)；並依症狀的嚴重程度及對生活品質的影響分為輕微的及中度/重度的過敏性鼻炎。其治療準則：輕微間歇性的過敏性鼻炎- 給予口服或鼻腔吸入性 antihistamines；口服或鼻腔吸入性 decongestants (後者每次使用不超過 10 天，每個月不可使用超過兩次療程)。中重度間歇性或輕微持續性的過敏性鼻炎- 給予口服或鼻腔吸入性 antihistamines；口服 antihistamines 及 decongestants；鼻腔吸入性 corticosteroids 及 chromones。中重度持續性的過敏性鼻炎- 鼻腔吸入性 corticosteroids 為首選藥物，如果鼻腔阻塞嚴重，可短期加入口服 corticosteroids (1-2 週)使用或鼻腔投予 decongestants (< 10 天)。至於懷孕期間過敏性鼻炎的治療仍如準則，但以避免過敏原的接觸為首選方式，另於餐前及睡前經鼻腔投予 saline drop 亦有幫助，對於中重度患者可安全使用的方式如表二。

表一：過敏性鼻炎治療藥物的 FDA 懷孕危險分級：

分級	分級描述	說明	過敏性鼻炎治療藥物
A	動物實驗及完整的人類研究無致畸胎性	無危險性	-
B	動物實驗無致畸胎性，但無完整的人類研究；動物實驗有致畸胎性，但完整的人類研究排除致畸胎性	無危險證據	Budesonide, Cetirizine, Cromoglycate, Dexchlorpheniramine, Diphenhydramine, Ipratropium, Loratadine, Nedocromil, Pseudoephedrine
C	動物實驗有致畸胎性或無動物實驗資料，亦無完整的人類研究；但藥物的好處超過其可能的危險性	不能排除危險性	其他的 corticosteroids, Azelastine, Brompheniramine, Fexofenadine, Hydroxyzine, 其他的充血解除劑
D	完整的人類研究具致畸胎性，但於某些狀況下，藥物的好處超過其危險性	有危險證據	-
X	完整的人類研究顯示增加致畸胎性，且危險性遠超過藥物的好處	使用禁忌	-

表二

抗發炎藥物	抗過敏方式
Cromoglycate; Beclomethasone; Budesonide Prednisone or prednisolone (極需時)	避免過敏原的接觸；使用 Cetirizine, Loratadine; 特別的免疫療法(SIT)

(曾碧萊總藥師)