



仁愛藥訊

九十九年九月出刊
季刊 Vol.15 Num.03

發行人：蘇志中
發行所：仁愛醫療財團法人
編輯：藥劑部 (04)24819900-1139

1. 專題- 氣喘治療 ----- 潘美如 藥師
 2. 新藥介紹- 憶必佳膜衣錠 10 毫克 ----- 蕭芳如 藥師
 - 3.
-
-

專題一 氣喘治療

潘美如 藥師

■ 前言

隨著時代的進步，人們享受著高科技便利生活之際，罹患氣喘的病人似乎有增無減。氣喘疾病不僅帶給許多兒童及老年人生活上的痛苦，也增加許多家庭照顧病人的負擔及困擾。在現今醫學上，對氣喘的病發原因已更趨清楚，治療方式也更加明確。只要病人及家屬願意與醫生充份配合治療，病人病情將可得到良好控制及治療。

■ 什麼是氣喘

氣喘是一種呼吸道慢性發炎反應。一般感冒或流行性感冒，大都是因細菌或病毒感染，引起的發炎反應，而這與氣喘的發炎反應，是完全不一樣的。氣喘大都因為個人體質在過敏原的刺激下，引發體內一連串的發炎機轉，包括一些發炎細胞或 mast cell 的進入呼吸道組織，分泌大量的過敏物質，如組織胺、血清素等，引起血管通透性的增加、上皮細胞的脫落、黏液分泌也會增加、呼吸道的肌肉發生收縮的現象，而導致呼吸道的狹窄、空氣量的進出減少，因而發生呼吸的困難等氣喘症狀。

■ 氣喘的症狀

氣喘病人常有間歇的呼吸困難、喘鳴、胸悶、以及咳嗽，尤其是在夜晚或凌晨時發作。其症狀常會因季節性而有不同變化，症狀有時會自然緩解，或經使用藥物後會獲得緩解。

■ 誘發氣喘之危險因子

□ 遺傳基因

若患者的父母有罹患氣喘時，小孩子氣喘的機率也會比一般人高。然而，氣喘並不像其他遺傳疾病一樣有必然的關係，可能會有氣喘體質，但不一定會發病，這也是為什

麼在同樣的家庭裡，兄弟姊妹中並非每個人都會有氣喘。

□ 環境

環境中溫度、溼度、空氣污染、使用各種化學物質等，都可能引起發炎反應。過敏原會因病人有所不同，患者應在自己工作及生活環境中，了解自身易誘發氣喘的因子，調整及改變生活習慣，儘可能避免環境中接觸這些物質。

生活中常見的誘發因子包括以下：

1. 汙染的空氣- 吸菸、二手菸、二氧化氮、臭氧、二氧化硫…等。
2. 微生物感染- 細菌、黴菌、病毒、黴漿菌、披衣菌、塵蹣…等。
3. 生理改變- 劇烈情緒變化、生活的壓力、月經、運動…等。
4. 藥物- 止痛藥(Aspirin)，乙型阻斷劑…等。
5. 食物- 核果類、有殼海鮮、食物中的添加物、冰品、油炸食物…等。
6. 其他- 動物皮毛、花粉、天氣變化、化學物質、密閉的空調、過多裝潢的環境…等。

■ 如何診斷

□ 病史

病人如曾有明顯之早上醒來或夜間咳嗽；曾經在運動後，出現咳嗽或喘鳴；當接觸到吸入型過敏原或空氣污染物後會出現咳嗽、胸悶或喘鳴；感冒超過十天又有痰或感胸悶；接觸有毛動物或花粉即感胸悶或喘鳴；服用阿斯匹林或乙型交感神經阻斷劑即感胸悶或喘鳴，則需考慮有氣喘的可能，可經專科醫師進一步診斷了解是不有氣喘。

□ 過敏原檢查

過敏原的皮膚測試及抽血測量血清中的 IgE，可以測出到底對哪些過敏原有反應，進而加以避免居家環

境的過敏原或避免食用含過敏原的食物，以減少氣喘的發作。

□ 肺功能檢查

氣喘要得到最適切的治療，需要有定期測量肺功能的數據，用以評估病情的嚴重度、監測治療的成效及使病患瞭解自己的病情並藉以鼓勵其做好自我照顧。

1. 肺量計—肺量計能準確測出一個人呼吸道通氣障礙的程度。
2. 尖峰呼氣流速監測—尖峰呼氣流速計對於病患自我監測很有幫助，但是在作為診斷工具，它的敏感度不如肺量計。
3. 每日變異—尖峰呼氣流速的每日變異可作為氣喘穩定性及嚴重度的指標。

■ 藥物治療

目前，治療氣喘的藥物可以分為兩大類：急性緩解藥物(氣管擴張劑)及長期控制藥物(抗發炎藥)，大部分的氣喘患者兩種藥物都要使用！使用緩解藥物的目的在於，出現不舒服的症狀或急性發作時，可以迅速解除症狀；使用控制藥物的目的，則在於做好平日的氣管保養、降低發炎、預防氣喘發作。

一、急性症狀緩解：

1. 短效型吸入式乙型交感神經促進劑 (Short acting inhaled β -agonists, SABA)：是用來緩解急性發作的主要藥物，如 albuterol。
2. 吸入式抗膽鹼藥物 (Inhaled anticholinergics)：如 ipratropium，對於無法忍受 SABA 副作用的患者可做為替代療法，但效果不如 SABA。

二、長期控制藥物

1. 吸入性類固醇 (Inhaled corticosteroids, ICS)：吸入性類固醇是目前主流的用藥，有抑制發炎的功效，有效控制症狀嚴重度、減少急性緩解藥物的使用、改善肺功

能、減少呼吸道過度反應、預防急性發作。長期使用雖有腎上腺抑制、骨質疏鬆等副作用的疑慮，但在建議劑量下並不常見。有研究指出：使用吸入性類固醇的氣喘患童短期內身高發展雖受到影響，但長期比較的結果並不亞於對照組，顯示生長抑制可能是暫時性並可逆的，同時氣喘長期未受良好控制也是阻礙身高成長重要的因素。

2. Cromolyn 複合物：有 cromolyn 和 nedocromil 兩種藥物，優點是安全性高，但因單獨使用效果不佳，往往只用於早期氣喘的替代藥物。
3. 白三烯受體拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonists, LTRA)：可改善自覺症狀和生活品質，對於肺功能改善較不顯著，安全性高，可做為替代性療法，特別是對年紀小、氣喘病史短、阿斯匹靈過敏型氣喘和運動引發的氣管收縮效果較好。
4. 茶鹼類：如 theophylline、aminophylline。可控制夜間症狀，但須定期檢驗血中藥物濃度，濃度過高可能發生癲癇等副作用，即使濃度在正常範圍，仍可能有胃腸不適、失眠等副作用。因治療效果有限，目前僅做為二線藥物使用。
5. 長效型吸入式乙型交感神經促進劑 (Long acting inhaled β -agonists, LABA)：這類藥品有 salmeterol、formoterol 等，可有效控制日間和夜間症狀的發生、改善肺功能、減少短效藥物的使用率。Formoterol 可用於 5 歲以上兒童，但這類藥品在 12 歲以下兒童使用的益處仍待後續研究證實。目前建議 LABA 不宜單獨使用，而應與吸入性類固醇合用，以避免長期使用下患者對 SABA 失效和因高劑量 LABA 造成的死亡率增加；目前已上市如：salmeterol 合併 fluticasone 適用於 4 歲以上、formoterol 合併 budesonide 也已核准用在 6 歲以上兒童。
6. 全身性類固醇 (Systemic corticosteroids)：在急性發作期可改

善症狀、減少氣喘罹病率及住院率，建議使用可控制症狀的最低劑量，以避免腎上腺抑制和骨質疏鬆等副作用。如 prednisolone, fluticasone。

7. 免疫球蛋白 E 抗體：Omalizumab 是重組單株抗體，美國於 2003 年核准上市，使用在 12 歲以上。

三、吸入性藥物

在目前氣喘的治療指引中，吸入性治療藥物是常被建議使用的，所以正確的選擇及使用對病人是很重要的。其吸入性藥物的選擇除依藥物的適應症為考量外，還應考慮吸入劑型器具的種類、使用的技巧性、溫度及溼度及藥物粒子大小…等，其藥物達到肺部的沉積率，目前常用的吸入性藥物依方法可分為：

1. 定量噴霧器(metered-dose inhaler, MDI)- 使用 MDI 需配合「吸入輔助器」(holding chamber)，藥物才能有效地進入呼吸道，否則治療效果將大打折扣。
2. 粉狀吸入劑 (dry powder inhaler;

DPI)- 目前市面各種不同的粉狀吸入劑，如：胖胖魚、Swinghaler、HandiHaler、Easyhaler 等。其優點體積小、攜帶方便、不需推進劑。但五歲以下的兒童虛弱的病人老年人心智有病者不宜使用。

3. 霧化器 (nebulizer) - 病人以正常的型態呼吸即可使用，對於年齡非常大或非常小、虛弱或痛苦的病人皆可使用，但需要有設備。

■ 結語

氣喘病人及其家人應注意環境中的過敏原，減少及避免病人與其接觸、與醫師充份溝通選擇適當的藥物，積極治療控制，尤其是外用吸入劑醫護人員一定要指導病人或家人能正確使用，才能確保藥效、配合肺功能檢查監測並維持良好治療控制、隨時評估治療控制的狀況及調整治療計劃。良好的氣喘的治療是要靠病人、家屬、醫師、衛教師及藥師…等多方配合及努力，氣喘病人將會獲得良好的生活品質。



新藥介紹- 憶必佳膜衣錠 10 毫克

蕭芳如 藥師

1. 藥品：Ebixa 10mg Film-Coated Tablets
2. 成份：主成份- Memantine hydrochloride 10mg
3. 臨床資訊：

- 3.1 適應症- 治療中重度至重度之阿茲海默症。
- 3.2 治療應由具診斷及治療阿茲海默型失智症經驗之醫師執行及監督。若有照護者可按時監督病人服藥始可給與治療，且應依現行準則診斷。Ebixa 應投予一天二次或一天一次，本品可與食物併服或單獨服用。

成人

劑量調整：

每日最大劑量為 20 毫克，為了降低副作用的風險，前三各星期應以每個禮拜 5 毫克往上增加如下，以達維持劑量。可利用其他含量之錠劑來調整劑量。

第一星期(第 1~7 天)：病患應每天服用半顆 10 毫克膜衣錠(5 毫克)達 7 天。

第二星期(第 8~14 天)：病患應每天服用一顆 10 毫克膜衣錠達 7 天。

第三星期(第 15~21 天)：病患應每天服用一又二分之一顆之 10 毫克膜衣錠(15 毫克)達 7 天。

第四星期起：病患應每天服用二顆之 10 毫克膜衣錠(一天一次，一次二顆或一天二次，一次一顆)。

維持劑量：

建議維持劑量為每天 20 毫克(10 毫克膜衣錠一天一次，一次二顆或一天二次，一次一顆)。

老年人：

根據臨床研究顯示，65 歲以上老人之建議劑量為每天 20 毫克(10 毫克膜衣錠一天一次，一次二顆或一天二次，一次一顆)，如上所述。

孩童及青少年：

因缺乏安全性及有效性之資料，Ebixa 不建議投予在小於 18 歲之兒童。

腎功能受損者：

輕微腎功能受損者(肌酸酐清除率 50-80 ml/min)，不須降低劑量。中度腎功能受損者(肌酸酐清除率 30-49 ml/min)及嚴重腎功能受損者(肌酸酐清除率 5-29 ml/min)之每日劑量應為 10 毫克。

肝功能受損者：

輕微或中度肝功能受損者(Child-Pugh A and Child-Pugh B)不須調整劑量。無 memantine 用於嚴重肝功能受損患者之資料，Ebixa 不建議投予在嚴重肝功能受損之患者。

3.3 交互作用

由於 memantine 的藥理活性和作用機轉，可能發生下列交互作用：

- 併用 NMDA-antagonist 如 memantine，會增加 L-dopa, dopaminergic agonists, 和 anticholinergica 的作用，而 barbiturates 和 neuroleptics 的作用則被降低。memantine 和 antispasmodic agents, dantrolene 或 baclofen 併用，會改變其作用，因此需要調整劑量。
- 由於藥毒性精神病症的風險，應避免和 memantine 併用，兩者的化合物在化學結構上和 NMDA-antagonist 相關，ketamine 和 dextromethorphan 亦

如此(參考 3.9 節)。已有一關於 memantine 和 phenytoin 併用可能產生危險的案例報告。

- 其他有效成份如 cimetidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine 和 nicotine 使用和 amantadine 相同的腎陽離子運輸系統(renal cationic transport system)，亦可能和 memantine 產生交互作用而導致血中濃度升高的潛在危險。
- 當 memantine 或其他藥物和 hydrochlorothiazide(HCT)併用時，可能會降低 HCT 的血清值。
- 在上市後經驗的各別案例中，曾報導在病人併用 warfarin 治療，其國際標準凝血時間比值(International Normalized Ratio, INR)增加。雖然因果關係未確立，病人併用口服抗凝血劑時，建議嚴密監測凝血原時間(Prothrombin Time)或 INR。

3.4 懷孕及授乳

無 memantine 用於孕婦之臨床資料。動物試驗指出，暴露於和人體一致或稍高的濃度下，會減緩胎兒之子宮內生長。使用於人體之潛在性風險未知，除非明確需要，否則 memantine 不應用於孕婦。並未知 memantine 是否會排泄至乳汁，但考慮到本產品的親脂性，此情況可能發生。因此服用 memantine 之婦女不應授乳。

3.5 駕駛和機械操作能力之影響

中重度至重度阿茲海默症通常會使駕車能力和機械操作能力受阻；此外，Ebixa 有可能輕微或中度減損駕車和機械操作能力，應提醒門診病人駕車或操作機械時需特別小心。

3.6 副作用

在若干個針對輕度至重度癡呆的臨床試驗，包括 1,784 位以 Ebixa 治療的病人及 1,595 位以安慰劑治療的病人，其副作用

發生的比例，兩者並未有所不同；通常，副作用發生的程度由輕度至中度。

Ebixa 治療組別與安慰劑組別相較下，Ebixa 治療組有較高發生率之副作用為：暈眩(6.3%比 5.6%)，頭痛(5.6%比 3.9%)，便秘(4.6%比 2.6%)，嗜睡(3.4%比 2.2%)及高血壓(4.1%比 2.8%)。以下表列之副作用是經由 Edixa 的若干臨床試驗中及上市之後累積統計而得。

心臟異常	不常見	心臟衰竭
神經系統異常	常見 不常見 非常罕見	暈眩 步態異常 癲癇發作
胃腸道系統障礙	常見 不常見 未知	便秘 嘔吐 胰臟炎
感染	不常見	黴菌感染
血管異常	常見 不常見	高血壓 靜脈的血栓形成/ 血栓性栓塞症
一般異常及投予位置情況	常見 不常見	頭痛 疲勞
精神異常	常見 不常見 未知	嗜睡 精神錯亂、幻覺 精神病反應

3.7 過量

症狀：比較大的過量(各別 200 毫克及 105 毫克達 3 天)，曾伴隨疲倦、虛弱或腹瀉或沒有症狀。在最大程度的過量案例(2000 毫克)，病人昏迷 10 天，稍後複視及激動，該病人於接受症狀治療及血漿置換後痊癒無永久後遺症。

治療：在過量事件中，治療應以緩解症狀為主，並無特定的解毒劑。

3.8 禁忌症：對主成分或其他賦形劑會產生高度過敏反應者。

3.9 特別警語和注意事項：

建議小心使用在患有癲癇、曾經有痙攣或有癲癇傾向的病人。應避免和 N-methyl-D-aspartate (NMDA)

-antagonists 如 amantadine, ketamine 或 dextromethorphan 併用，這些化合物與 memantine 作用於相同的受器系統，因此副作用反應（主要和中樞神經相關）可能更為頻繁或強烈。於大部分的臨床試驗中，排除最近患有心肌梗塞、非代償性鬱血性心衰竭（NYHA III-IV）或高血壓未控制之患者、本品之使用，可能與鬱血性心衰竭之發生有關，但其確切之因果關係仍未能建立。

因pH值升高(7-9)而降低。尿液鹼化可能由飲食習慣徹底改變，如肉食者改為素食者，或大量使用中和胃酸之鹼性緩衝劑所導致。

參考資料：藥品仿單

4. 藥理作用：

4.1 藥效動力學性質

藥物分類：抗失智劑，有更多的證據顯示：麩胺酸性神經傳導(glutamatergic neurotransmission)的官能障礙，尤其 NMDA 受器體過度刺激時，會促成神經退化性失智症的症狀表現及疾病進展。Memantine 為一電位調控型、中度親合力、非競爭性之 NMDA 受器拮抗劑，可阻斷因麩胺酸 (glutamate) 強度升高作用造成之神經障礙。

4.2 藥效動力學特性

吸收：memantine 的生體可用率近乎 100%， t_{max} 為 3 到 8 小時，食物不會影響 memantin 的吸收。

分佈：每日 memantine 20 毫克達成之穩定狀態血中濃度範圍為 70~150ng/ml(0.5-1umol),個體差異很大。當每日劑量為 5~30 毫克時，平均 cerebrospinal fluid(CSF)/serum=0.52, 擬似分佈體積約為 10 l/kg, 約 45% 的 memantin 和血漿蛋白結合。

排除：memantin 以單指數方式排除，及最終半衰期(terminal half-life)為 60~100 小時。腎功能正常之受試者，全身清除率(Cl_{tot})為 170ml/min/1.73m², 部分之總腎臟清除率來自於腎小管分泌作用。memantine 亦見有腎小管再吸收作用，可能經由陽離子運輸蛋白傳達。於鹼性尿液狀態下，memantine 之腎排除率會