



# 國泰藥訊

發行人：陳楷模 總編輯：林惜燕 主編：陳筱玫

中華民國八十一年七月一日創刊

## 本期要目

1. 類風濕性關節炎之新藥介紹
2. 氣喘病人懷孕期間之藥物治療
3. 標靶治療應用於轉移性大腸直腸癌
4. 第 33 次藥委會新進藥品公告

## 類風濕性關節炎之新藥介紹

住院調劑組 江劭倫藥師

類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一種全身性的自體免疫疾病，女性發病機率為男性之三倍。主要的表現為關節滑液腔的慢性發炎與細胞增生造成之關節破壞；發病部位有相當多的巨嗜細胞 (macrophages)、單核細胞 (monocytes) 堆積，分泌腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 及第一介白質 (interleukine-1, IL-1) 等細胞激素 (cytokines) 去誘發發炎媒介物產生，最後導致軟組織及骨骼傷害 (圖一)。而除了關節外，亦可能侵犯其他器官如心臟、肝臟、肺臟及淋巴腺

等，若無適當治療，將會導致病人行動不便甚至死亡。其診斷標準包括了：晨間僵硬超過一小時以上、同時有三個以上關節炎、手部關節炎、對稱性關節炎 (此四項至少需出現六週以上的時間)、類風濕結節、血清中類風濕因子陽性、有典型 X 光變化，而病人若符合七項中的 4 項即可診斷為此病。

關節骨骼及軟組織受損在發病初期即產生，且常是不可逆的，故最好能於發作後的 3 個月內開始治療。治療 RA 的藥物可分為三大類：非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs)、

皮質類固醇 (corticosteroids)、疾病調節抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)。NSAIDs 可減少部分的疼痛與關節僵硬，對於未確認診斷為 RA 的病人是相當有幫助的，但由於無法減緩 RA 之進程，長期治療時必須和 DMARDs 併用。Corticosteroids 可有效地抑制發炎反應，但長期使用具有相當多的副作用，因 DMARDs 藥效常在 3~4 個月後才顯現，故在此時期以低劑量的類固醇(如 prednisolone 低於 10 mg/day)作為橋樑。DMARDs 是指可以減緩或停止 RA 進程的藥物，可以單一或多種併用，methotrexate (MTX) 是 RA 的首選藥物，其優點為效果好、作用較快、副作用少及較便宜；極輕微的 RA，則會先使用 hydroxychloroquine 或 sulfasalazine，其它 DMARDs 有 azathioprine、cyclosporine、penicillamine、金製劑及 leflunomide 等，此外 DMARDs 近十多年來新增了生物製劑，是專門針對發炎反應所研發的，包含了 etanercept、infliximab、adalimumab 及 anakinra。

本文介紹下列新藥，有關藥理作用、劑量及監測項目可參考表一及表二。

### Leflunomide (Arava®)

Leflunomide 是個前驅藥 (prodrug)，在體內會轉為活性代謝物 A77 1726 而抑制 dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)，導致 T 細胞的嘧啶 (pyrimidines) 合成減少，藉由抑制 T 細胞增生來達成免疫調節的作用。有效性和 sulfasalazine 或中等劑量的 MTX 相似，速效劑量為 100 mg，一天一次，連續 3 天，維持劑量建議為 10~20 mg，一天一次。但因 100 mg 速效劑量常引起掉髮、口腔潰瘍及腹瀉等副作用，易使患者失去信心，因此許多專家建議直接以 10 或 20 mg 為起始劑量，並以之為維持劑量。

此代謝物蛋白結合率大於 99%，半衰

期長達 15~18 天，停藥後血中濃度仍會維持一段時間才消失，由於其會導致畸胎或胎兒死亡，婦女使用前須先確定沒有懷孕，也不能在懷孕前才停藥。若計畫懷孕，須以下列方式清除本藥物，即每天吃三次 8 克的 cholestyramine，連續 11 天後，做兩次檢測 (須隔兩星期)，確認血中濃度低於 0.02 mg/l，不論男女皆須進行此步驟。Leflunomide 的副作用中最需注意的是肝毒性，約有 2~4% 的病人 GOT、GPT 會上升 (停藥後通常會恢復)，但約 0.02~0.04% 的病人有肝細胞壞死的情況，因此原先即肝功能不正常、肝炎病毒感染或曾酗酒的病人，皆不可用。而 leflunomide 和 MTX 合併療法會比單獨使用 leflunomide 有更高的肝毒性，應密集監測肝功能。由於可能發生血壓上升和全血球減少症 (pancytopenia) 的情況，建議定期監測血壓及全血球計數。其它常見的副作用有：掉髮、不明原因的體重下降、腹瀉及支氣管炎等。

在交互作用方面，rifampin 會使 leflunomide 活性代謝物的濃度增加 40%，可能需調整劑量及密切注意其毒性。另外在離體實驗中 leflunomide 能抑制 cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)，同時曾有報告指出，leflunomide 可能會增加 warfarin 的抗凝血作用，而 warfarin 正好是 CYP2C9 的受質，因此併用時要小心。

### 生物製劑

由於 TNF- $\alpha$  及 IL-1 在發炎反應中占有重要的角色，若能抑制其作用，則可減少 RA 之傷害。

### Etanercept (Enbrel®)

Etanercept 是一種 TNF 的游離態受體，可和 TNF- $\alpha$  及 TNF- $\beta$  結合，干擾 RA 病人關節內的 TNF 和細胞表面受體結合而引發之發炎反應，是種非競爭性的抑制劑。經由皮下給予，吸收速度慢，半衰期約 4 天，可

一星期打一次，每次 50 mg 或者一星期兩次，每次 25 mg，效果是一樣的。

### **Infliximab (Remicade®) 及 Adalimumab (Humira®)**

Infliximab 及 adalimumab 是 TNF 的單株抗體，和 TNF- $\alpha$  有很高的親和力，因此可以阻礙 TNF- $\alpha$  和其受體結合，還可殺死表現 TNF- $\alpha$  受體的細胞。雖然單一給予 infliximab 也有效果，但人體常常會產生對抗 infliximab 的抗體，因此 FDA 只贊成 infliximab 和 MTX 併用，而非單獨使用，一般劑量為 3 mg/kg，於第 0、2、6 星期靜脈給予，接著每 8 星期給予一次。

Adalimumab 每兩星期皮下注射 40 mg。在不與 MTX 併用的情況下，可調整為每星期 40 mg。不建議和 anakinra 一起使用。

在副作用方面首先要注意的是感染，例如結核病 (tuberculosis)、組織漿菌病 (histoplasmosis)、麴菌病 (aspergillosis) 及非典型分枝桿菌感染 (atypical mycobacterial infection) 等，特別是前兩項。故使用 TNF 拮抗劑前應檢測是否具有潛伏的結核病，且不該用於活動性感染症之病患以及具高度感染機會的病患，包括了慢性腿部潰瘍之患者、過去 12 個月曾有感染性關節炎者、未除去人工關節前之人工關節感染者、頑固性或復發性的胸腔感染症以及具有留置導尿管者、正罹患或先前罹患過嚴重的敗血症者。而若服藥期間發生了嚴重的感染則必須停藥。

TNF 拮抗劑亦可能導致心衰竭及多發性硬化症 (multiple sclerosis)、脫髓鞘神經性疾病 (demyelinating neurologic disease) 之惡化，這些疾病患者應避免使用。此外懷孕或正在授乳之婦女、惡性腫瘤或具有癌症前兆 (pre-malignancy) 的病患以及免疫功能不全者，亦不適用。

另外較輕微的副作用有注射處常會些微發紅、發癢 (etanercept 及 adalimumab)；

在輸注過程中有噁心、頭痛的現象 (infliximab)，可服用抗組織胺 (antihistamine) 或減慢輸注速率以減少這些情況。

### **Anakinra (Kineret®)**

Anakinra 是 IL-1 的受體拮抗劑 (IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)，可抑制發炎關節內 IL-1 的作用。其半衰期較短，需每日皮下注射 100 mg，可單獨使用或與 MTX 併用，亦可使用於對 MTX、leflunomide 或 TNF 拮抗劑沒有反應、耐受力不好的病人。由於主要由腎臟排除，對於嚴重腎功能不全的病人，可能須調整為兩天給一次 100 mg。

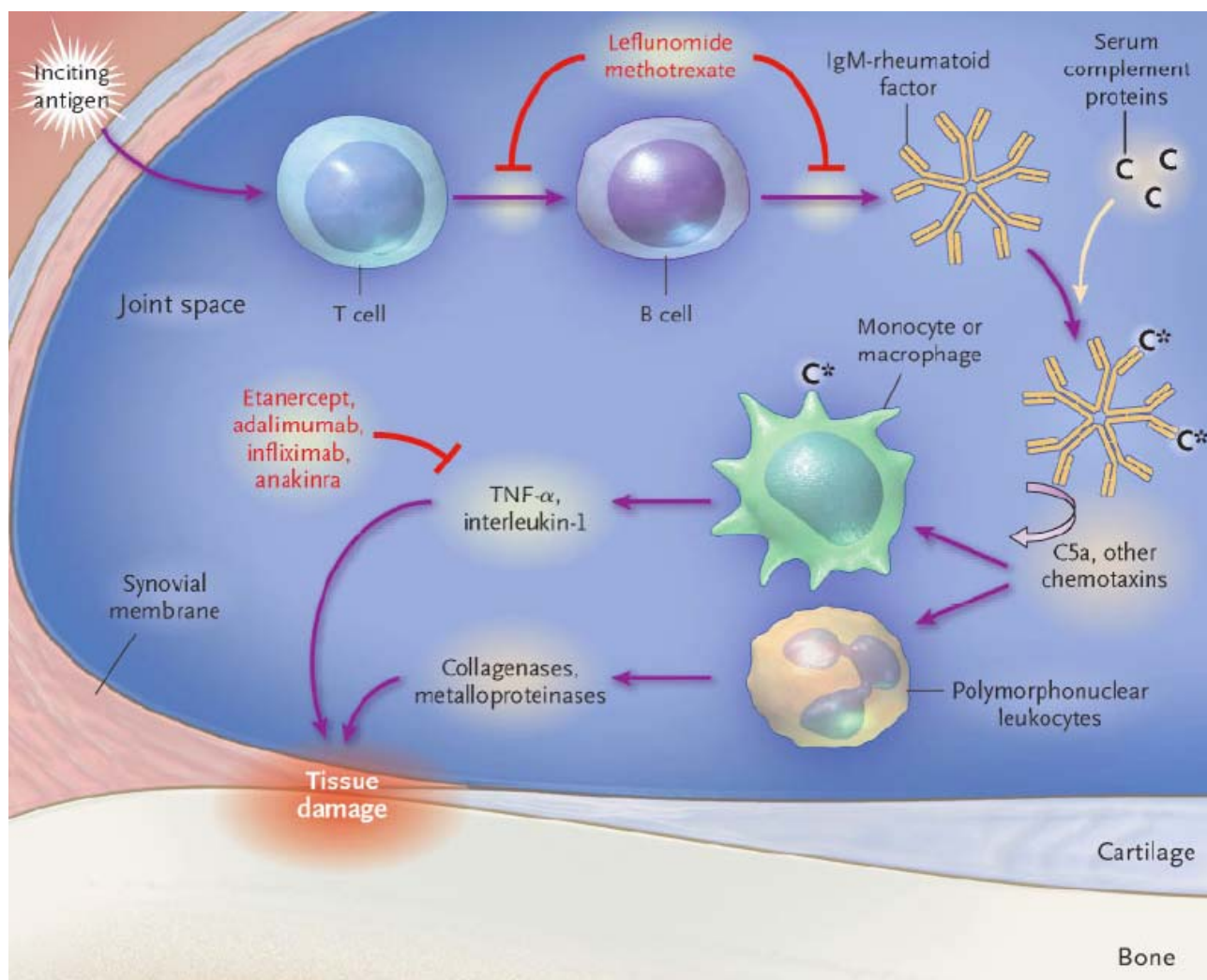
最常見的副作用是注射部位的輕微皮膚過敏，一般在數星期內會恢復。anakinra 和 TNF 拮抗劑一樣會增加感染的機率，因此這方面的注意事項是相同的，也因此二者不可併用。少部分的人會發生可逆性的嗜中性白血球減少症 (neutropenia) 及血小板減少症 (thrombocytopenia)，因此需監測全血球計數。由於 anakinra 和 MTX 皆會減少白血球的數目，若併用的話應定期監測白血球數。

### **結論**

上述新藥於 RA 治療中，在短、中期的安全性及效用方面，皆已看到不錯的表現，和傳統的藥物相比，具有作用快、作用較專一 (針對免疫反應)、可局部給予等優點，但由於目前仍缺乏長期使用的藥效及毒性數據，因此不作為第一線用藥。相信在經過更多的研究之後，其在 RA 治療中所扮演的角色會更加的明確，甚至在其他的自體免疫疾病中，也能找到一席之地。

參考資料

1. Olsen NJ and Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.
2. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2591-602.
3. 中華民國類風濕性關節炎之友協會  
<http://www.raag.org.tw/index2.php>
4. 中央健保局  
[http://www.nhi.gov.tw/information/bulletin\\_file/632\\_免疫製劑etanercept\(如Enbrel\)修正條文.doc](http://www.nhi.gov.tw/information/bulletin_file/632_免疫製劑etanercept(如Enbrel)修正條文.doc)
5. DrugDex under the title of Adalimumab Micromedex Inc. 2005, Vol 126.



圖一、類風濕性關節炎患者關節中的發炎反應及各種藥物之可能作用機轉

adapted from N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.

表一、治療類風濕性關節炎之新藥

藥物	作用	給藥途徑	常用劑量	半衰期
<b>Leflunomide</b>	抑制嘧啶(pyrimidine)合成	口服	速效劑量為100 mg/d，持續3天，接著10 mg/d或20 mg/d；或直接以10 mg/d或20 mg/d為起始劑量	2星期
<b>Etanercept</b>	和TNF- $\alpha$ 及TNF- $\beta$ 結合	皮下注射	50 mg/wk，可一次或分兩次投予	4天
<b>Adalimumab</b>	TNF- $\alpha$ 的抗體	皮下注射	每兩星期投予40 mg	2星期
<b>Infliximab</b>	TNF- $\alpha$ 的抗體	靜脈輸注	在第0、2、6星期投予3 mg/kg，接著每8星期投予一次 若反應不好，維持劑量可逐漸增加至最大劑量10 mg/kg	9天
<b>Anakinra</b>	IL-1的受體拮抗劑	皮下注射	100 mg/d	6小時

adapted from N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.

表二、監測項目之建議

藥物	監測建議
<b>Leflunomide</b>	用藥前需先測得病患全血球計數及GOT、GPT，用藥後每個月測一次直到穩定為止 臨床上一般每2~3個月會重複這些檢驗
<b>Etanercept</b>	注意是否有結核病(tuberculosis)、組織漿菌病(histoplasmosis)及其它感染之症狀
<b>Adalimumab</b>	同etanercept
<b>Infliximab</b>	同etanercept
<b>Anakinra</b>	用藥前需先測得病患全血球計數，用藥後的前3個月每月測一次，接著每三個月測一次

adapted from N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.

# 氣喘病人懷孕期間之藥物治療

門診調劑組 陳新言藥師

氣喘的盛行率在全世界一些相關的研究發現，有逐年上升的趨勢。氣喘若經正確的監測與使用藥品，是可被妥善控制的。大約有 7% 的懷孕婦女會受氣喘影響，而罹患氣喘的孕婦高達 1/3 會在懷孕期間增加氣喘發作的頻率。

在一些研究中顯示，罹患氣喘的婦女在妊娠期間若未妥善控制，除了增加母親氣喘發作的次數，還可能增加發生子癩前症、妊娠糖尿病、陰道出血及前置胎盤等疾病的機會。對胎兒來說亦可能引起早產或體重不足等狀況。這樣對胎兒的影響往往比孕婦在妊娠期間使用氣喘控制藥物引起的藥物副作用來得大。

氣喘的嚴重可分成輕度間歇性、輕度持續性、中度持續性以及重度持續性氣喘等四個階段(表一)，治療藥物也是依據不同的嚴重程度來選擇。美國哮喘教育和預防專案(National Asthma Education Prevention Program, NAEPP)在 2004 年發佈懷孕婦女氣喘治療指引(表五)與全球氣喘創議組織理事會(Global Initiative for Asthma, GINA)的治療指引在輕度或中、重度持續性氣喘的治療，建議先選用吸入型類固醇。若有其它因素，替代治療藥物會選擇緩釋型茶鹼(theophylline)。但對於孕婦而言，考量到茶鹼可能對胎兒所造成的影響，因此優先選用 cromolyn 或是 leukotriene receptor antagonists。2000 年美國婦產科醫學會(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)和美國哮喘、過敏暨免疫協會(American College of Allergy Asthma and Immunology, ACAAI)所制訂的治療指引則認為輕度持續性氣喘的治療，吸入型 cromolyn 為懷孕的氣喘婦女首選用藥，當無法有效控制時才選用吸入型類固醇

(inhaled corticosteroids, ICS)<sup>1</sup>。

氣喘的治療藥物主要分成控制型藥物(controllers)和急性發作症狀緩解藥物(relievers)兩類(表二)。其中控制型藥物在美國食品及藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)孕婦用藥安全分級都是 B 級或 C 級(表四)。

NAEPP 收集自 1990 至 2003 年 5 月共 226 篇回顧性的文獻，針對所有治療氣喘的藥物用在孕婦的經驗，以實證醫學的角度加以分析。

## 乙二型交感神經興奮劑 (Beta<sub>2</sub> - Agonists)

懷孕期間使用短效乙二型交感神經興奮劑(short acting  $\beta_2$ -agonist, SABA)及長效乙二型交感神經興奮劑(long acting  $\beta_2$ -agonist, LABA)使用於妊娠婦女是安全的。SABA (例如:albuterol; terbutaline)及 LABA (例如:formoterol; salmeterol)在大型的臨床研究中顯示常用劑量下，對於母體及胎兒的副作用很小且無致畸胎的現象。孕婦使用不會增加母體發生前置胎盤等的危險<sup>23</sup>。且在治療指引(表五)中  $\beta_2$ -agonists 大多與吸入型類固醇併用而非單獨使用，合併使用可減少兩類藥品各別的劑量。而且類固醇會提高  $\beta_2$  -agonists 接受體數量，減少對此類藥品產生所謂的耐受性(tachyphylaxis)<sup>4</sup>。

## 茶鹼 (Theophylline)

是一個爭議性較大的藥物。各項動物及臨床人體研究結果不盡相同<sup>1</sup>，甚至有互相矛盾的現象。NAEPP 2004 年發佈的治療指引中，指出若使用高劑量茶鹼時可能會對胎兒有不良的影響。但茶鹼血中的藥物濃度控制在 5-12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  氣喘病情的控制，與以 beclomethasone dipropionate 控制的病人狀

況類似。相對的使用茶鹼組的病人因副作用而停藥的機會較高。並且此組病人 FEV<sub>1</sub> 改善程度較少，並且還需額外監測血中的藥物濃度<sup>7</sup>。

藥物副作用方面，不論是子癇前症、早產、畸形胎或死胎，在不同的研究報告裡有截然不同的結果<sup>1</sup>。正因為沒有一致性的研究結果，所以茶鹼在治療指引中(表五)被放在較後線的選擇。

### 抗乙醯膽鹼 (Anticholinergics)

在現有的資料中，並沒有臨床實驗數據研究支持 anticholinergics 常規的使用於懷孕婦女氣喘治療。因此在懷孕婦女的氣喘治療指引中(表五)，並未列入此類藥物。

### 吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroids, ICS)

NAEPP 治療指引對於輕度持續性氣喘病人，建議使用吸入型 budesonide。由實證醫學的角度來看，氣喘病人在懷孕期間若使用 ICS 來控制，不但減少發作的機會，病人肺功能(FEV<sub>1</sub>)亦有明顯改善。

所有吸入型類固醇在 FDA 的孕婦用藥安全分類均屬於 C 級(表四)。目前仍缺乏大型人體研究支持 ICS 使用的安全性。但因為口服類固醇對孕婦及胎兒有許多不良影響，例如：胎兒體重不足、致畸胎等。Kallen 等人針對 1995 -1997 年出生的嬰兒研究，他們的母親在懷孕初期接受 budesonide 治療。結果發現產生畸胎的比率與對照組並無統計學上的差異。此項研究正可提供證據，budesonide 的孕婦使用安全分級由 C 級升為 B 級<sup>1</sup>。針對其他種類的吸入式類固醇只有少量的研究甚至無資料顯示可以使用於懷孕期間的氣喘病人。

### 全身性投與類固醇 (Systemic corticosteroids)

全身性類固醇的副作用對身體的影響

很大，這是眾所皆知。直到 1999 年的研究還顯示全身性類固醇會抑制動物的胎兒生長。也有很多臨床研究發現，懷孕前三個月若投予口服類固醇，胎兒產生唇裂伴隨顎裂的比例為 0.3% (對照組 0.1%)。在各項研究中由於樣本數少，因此對懷孕期間口服類固醇的使用時機、日數或劑量均無詳細的報告。懷孕期間口服類固醇，確實會增加子癇前症、早產或是胎兒體重不足的風險。現有的文獻資料中，很難釐清母親或胎兒的死亡是由口服類固醇造成的還是未善加好控制氣喘所致<sup>1</sup>。

### Cromolyn sodium

在過去的研究無論是動物或人體實驗，懷孕期間使用 cromolyn，對於致畸胎性都沒有直接的關係<sup>4</sup>。因此懷孕期間使用 cromolyn 是安全無虞。

### 白三烯調節劑 (Leukotriene modifiers)

白三烯調節藥物包括接受體拮抗劑 montelukast 與 zafirlukast 及酵素合成抑制劑 zileuton。觀察性人體研究發現可用於妊娠期間的氣喘病人，但數據不多。FDA 認為 montelukast 與 zafirlukast 可用於孕婦身上，但不包括 zileuton。

### 一般處置原則

氣喘治療藥物對懷孕婦女的安全性各論如上述。懷孕時期的用藥須特別謹慎，一般民眾都會有『藥物可不服用就盡量不用』的觀念。但對一位懷孕的氣喘病人來說，當氣喘未獲得良好的控制時，對胎兒的危害比控制遭受氣喘藥物的副作用還要大。因此 NAEPP 對於懷孕婦女治療的目標訂為：

- 減少日間或夜間的慢性症狀
- 減少急性發作
- 不影響日常活動
- 維持正常(或接近正常的)肺功能狀態
- 減少 LABA 使用次數與頻率

- 減少藥物造成的不良反應

## 要如何達到最好的治療及控制？

NAEPP 認為應該由以下幾點來著手：

- 一、評估及監測氣喘狀況。**病人本身應常使用尖峰呼氣流速計監測自己的肺功能。對於懷孕 32 週以上且氣喘控制不佳或是中、重度氣喘病人，最好能定期做超音波檢查，監測胎兒的狀況。急性發作後的病人，最好能做超音波檢查，監測胎兒狀況。
- 二、控制影響氣喘發作的因素。**減少過敏物質和刺激物質的接觸，降低氣喘發作的機會。
- 三、病人教育。**氣喘治療不僅需要靠醫療人員的照顧，病人自身的認知也是非常重要。尖峰呼氣流速計、吸入劑的正確使用，是病情監測與控制的關鍵。
- 四、階段式的藥物治療方式。**依病人症狀發作頻率以及尖峰呼氣流速(PEF)之每日變異度的分級(表一)，投予適當的藥物及劑量。

## 在各種疾病嚴重程度該如何選擇呢？

### 階梯式藥物治療

#### 第一階段：輕度間歇性氣喘

此階段並不需使用控制型藥物。只要隨身準備速效症狀緩解藥物—SABA 即可。Albuterol 為首選，因其對胎兒以及哺乳婦女是安全無慮。

#### 第二階段：輕度持續性氣喘

在這個階段時，必須每天使用長效控制藥物。最好的選擇是低劑量的吸入型類固醇 budesonide(表三)，它比其他的吸入型類固醇有更多臨床研究，顯示對胎兒或母體都是安全的。其他種類的吸入型類固醇，沒有報告顯示在懷孕期間不安全。因此，若在懷孕前已使用非 budesonide 之吸入型類固醇且控制良好，則建議繼續使用原控制藥物。

Cromolyn, theophylline, leukotriene receptor antagonists 這些藥物都只是替代用藥。Cromolyn 雖然非常安全，但效果比吸入型類固醇差。FDA 認可在懷孕期間使用 leukotriene receptor antagonists。但臨床數據有限，若病人未懷孕之前使用此類藥物，並受到良好的控制，在妊娠期間仍不建議作為首選症狀控制藥物。Theophylline 為一便宜又有效的藥物，但劑量、藥物交互作用以及對胎兒的毒性爭議較大。因此若必須使用時，基於安全考量要注意血中的藥物濃度須控制在 5-12  $\mu\text{g/mL}$ 。

#### 第三階段：中度持續性氣喘

可以使用低劑量吸入型類固醇再加上一種 LABA 或是單獨使用中等劑量的吸入型類固醇，亦或是中等劑量的吸入型類固醇加上 LABA。此二類藥物併用於懷孕婦女的效果及安全性，雖然臨床的研究並不多。但合併使用於一般婦女發現可減少吸入型類固醇的劑量，亦能將氣喘控制到良好。常用的 LABA 有 salmeterol 及 formoterol，但使用於孕婦的資料有限。其中 salmeterol，在美國被核准使用的時間較長，若必須選擇，可選此藥。

#### 第四階段：重度持續性氣喘

若病人已使用第三階段治療藥品，但仍常常發作。應先檢查病人使用藥物的技巧及對治療的遵從性。排除上述因素後，再將吸入型類固醇的劑量調成高劑量。若成效不彰，才再加入口服類固醇。

氣喘病人需要建立長期的藥物治療方案及分階處置計畫。氣喘的防制與治療過程中，每一個環結都是非常重要值得注意。病人教育在整個計畫裡是最重要的一部分。在懷孕期間的病人，對於氣喘的監測與控制需要格外謹慎。不能因為害怕副作用而不使用藥品，因為這樣反而會對母親或胎兒造成更大的危險。



## 參考資料

1. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 369-80.
2. Rosa F. Databases in the assessment of the effect of drugs during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: S360-1.
3. Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002; 45(1): 136-52.
4. Schatz M, Zeigler RS, Harden KM et al. The safety of inhaled  $\beta$ -agonist bronchodilators during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 301-6.
5. Graves CR. Acute pulmonary complications during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2002; 45(2): 369-76.
6. NAEPP Expert Panel Report Managing asthma during pregnancy : recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 34-46.
7. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R et al. Randomized trial of inhaled beclmethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004; 190(3): 737-44.
8. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93: 392-5.

表一、治療前氣喘之嚴重度分類

嚴重程度	症狀發作頻率		FEV <sub>1</sub> 或 PEF	
	日間	夜間	%預估值	%變異度
輕度間歇性	< 1 次/週	≤ 2 次/月	≥ 80	< 20
輕度持續性	≥ 1 次/週 < 1 次/天	> 2 次/月	≥ 80	20 - 30
中度持續性	≥ 1 次/天	≥ 1 次/週	60 - 80	> 30
重度持續性	連續	常常	≤ 60	> 30

表二、氣喘的控制型藥物及急性發作緩解型藥物

控制型藥物	急性發作緩解型藥物
吸入型類固醇	速效吸入型乙二型交感神經興奮劑
口服類固醇	口服類固醇
Cromones	抗乙酰膽鹼
緩釋型茶鹼	茶鹼
長效吸入型乙二型交感神經興奮劑	短效口服乙二型交感神經興奮劑
長效口服乙二型交感神經興奮劑	
白三烯受體拮抗劑	

表三、吸入型類固醇，成人每日劑量一覽表

藥品	低劑量 (µg)	中劑量(µg)	高劑量 (µg)
Beclomethasone-CFC	200 - 500	500 - 1000	>1000
Beclomethasone-HFA	100 - 250	250 - 500	> 500
Budesonide-DPI *	200 - 600	600 - 1000	> 1000
Budesonide-Neb inha- lotion suspension (1mg/UDV)	500 - 1000	1000 - 2000	> 2000
Flunisolide	500 - 1000	1000 - 2000	> 2000
Fluticasone※	100 - 250	250 - 500	> 500
Mometasone furoate	200 - 400	400 - 800	> 800
Triamcinolone acetonide	400 - 1000	1000 - 2000	>2000

\* Budesonide-MDI

Duasma Inhaler<sup>®</sup>: 200µg /puff; Symbicort<sup>®</sup>: 160µg /puff

※ Fluticasone

Seretide Evohaler<sup>®</sup>: 125µg /puff; 50µg /puff

表四、氣喘控制藥物 FDA 孕婦分級

FDA 孕婦用藥分級	氣喘控制藥物
<b>孕婦分級 B</b>	
吸入型類固醇	budesonide
肥大細胞穩定劑	cromolyn
白三烯酸受體拮抗劑	montelukast ; zafirlukast
<b>孕婦分級 C</b>	
吸入型類固醇	beclomethasone ; flunisolide ; fluticasone ; triamcinolone
茶鹼	theophylline
長效乙二型交感神經興奮劑	formoterol ; salmeterol

表五、懷孕及哺乳期間治療氣喘藥物使用的階梯式治療方式

	建議治療藥物	替代治療藥物
<b>急性發作 快速緩解治療</b>	速效支氣管擴張劑：需要時使用 2-4 下速效吸入型乙二型交感神經興奮劑 投予頻率，視發作嚴重程度：剛發作一小時內每 20 分鐘投予一次，或使用 氣霧吸入劑。 *當間歇性氣喘的病人，速效吸入型乙二型交感神經興奮劑每週使用超過 2 次，必須重新評估病人氣喘嚴重程度及擬定治療計畫。	
<b>第一階 輕度間歇性</b>	不需使用控制藥物	平時無症狀且肺功能正常，若遇急性嚴重發作，需要投予一個療程(約 5-7 天)口服類固醇。
<b>第二階 輕度持續性</b>	低劑量吸入型類固醇	Cromolyn 或白三烯受體拮抗劑 或緩釋型茶鹼 (血中濃度維持在 5-12 $\mu$ g/mL)
<b>第三階 中度持續性</b>	低劑量吸入型類固醇及 長效吸入型乙二型交感神經興奮劑  或中劑量吸入型類固醇  若病人具反覆性嚴重惡化 中劑量吸入型類固醇及 長效吸入型乙二型交感神經興奮劑	低劑量吸入型類固醇及 緩釋型茶鹼或白三烯受體拮抗劑  病情需要時改以 中劑量吸入型類固醇及 緩釋型茶鹼或白三烯受體拮抗劑
<b>第四階 重度持續性</b>	高劑量吸入型類固醇及 長效吸入型乙二型交感神經興奮劑  需要時可再加上口服類固醇 *一般投予劑量 2 mg/kg/day，最大劑 量 60 mg/day。 *口服類固醇待病情穩定後慢慢減 量，同時以高劑量吸入型類固醇持 續治療。	高劑量吸入型類固醇加 緩釋劑型的茶鹼 (血中濃度維持在 5-12 $\mu$ g/mL)

# 標靶治療應用於轉移性大腸直腸癌

化療組 謝一寧藥師

近年來在臺灣地區由於飲食習慣的改變，精緻食物的大量攝取，使得大腸直腸癌發生率有逐漸上升的趨勢，根據衛生署統計，民國九十四年臺灣地區大腸直腸癌已高居國人十大癌症死因第三位，僅次於肝癌及肺癌。

美國聯合癌症委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)及國際聯合癌症委員會(International Union Against Cancer, UICC)依據 TNM(T:代表原發性腫瘤。N:代表局部淋巴結。M:代表遠端轉移)系統的定義，將大腸直腸癌分為 0 期至四期。0 期就是所謂的原位癌( $T_{is}N_0M_0$ )。第一期為癌細胞已穿過腸道內側黏膜層，進入黏膜肌層及黏膜下組織( $T_{1-2}N_0M_0$ )。第二期為癌細胞已穿過大腸直腸壁，侵入附近組織，但未蔓延至附近淋巴結( $T_{3-4}N_0M_0$ )。第三期為癌細胞已延及附近淋巴結，但未波及身體其他組織( $T_{is-4}N_{1-2}M_0$ )。第四期為癌症已轉移至遠端器官( $T_{is-4}N_{0-2}M_1$ )。

早期大腸直腸癌的治療以手術切除為主，化療的角色為手術後的輔助性治療及無法進行手術切除的緩解性治療。輔助性化療用於病理報告為 IIIA 期以上的病患，而 IIB 期之病患，則需視腫瘤型態、分化狀況及病人本身的情形由醫師決定是否需接受化療。一般在大腸直腸癌的化療中，輔助性的化療以 5-FU 和 leucovorin 為主，治療至少 6 個月。轉移性大腸直腸癌的化療第一線用藥為以 5-FU 和 leucovorin 為主，並視病人情況配合 oxaliplatin 或 irinotecan 等藥物的複合式化療。

最近，美國食品及藥物管理局快速宣布

通過兩種使用於大腸直腸癌的標靶治療(targeted therapies)新藥，分別是 cetuximab (Erbix<sup>®</sup>, C-225) 和 bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) 做為轉移性大腸直腸癌的救援性藥物。這兩個藥物都沒有過去化療對於好壞細胞通殺的壞處，因此副作用也可減到最低，同時還可以延長生存期(>20 個月) (表一)。以下便針對此二種藥品作介紹：

## Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>, C-225)

是一個基因重組的單株抗體，作用於上皮生長因子的接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)。EGFR 是位於細胞膜表面的一種醣蛋白質，可將細胞外負責細胞生長分泌、繁殖以及凋亡的訊號傳遞到細胞內；這些受體普遍存在於正常細胞，但在某些特定腫瘤細胞上會有過度的表現。像這樣的過度表現和大腸直腸癌的預後不良有關，研究顯示 76% 的大腸癌的表皮細胞生長因子受體呈陽性反應，由於大腸直腸癌會製造上皮生長因子 EGFR 以刺激癌細胞生長，因此使用 cetuximab 可抑制大腸癌細胞的生長，並增強大腸癌對化學治療藥物的敏感性。

前臨床的研究顯示，cetuximab 和化療藥劑間有協同作用，這種協同作用同樣地發生在對 irinotecan 有抗藥性的腫瘤細胞上。依據 Saltz 等人之研究，給予 cetuximab 合併 irinotecan 於 121 個對 irinotecan 無效的大腸直腸癌病人上，19% 病人 X 光檢查時發現腫瘤縮小，而另外 60 個類似病人用 cetuximab 單獨治療，結果只有 10% 病人有明顯反應，顯示兩藥併用具有協同作用。

另外由 Cunningham 等人的研究有相同的結果(表二)，即合併療法可使平均腫瘤惡化時間由 1.5 個月延長為 4.1 個月，生存期由 6.9 個月延長為 8.6 個月。綜合以上研究結果，顯示將 cetuximab 與 irinotecan 合併使用，對於 irinotecan 治療無效的轉移性大腸直腸癌會比單獨使用 cetuximab 更為有效。

本品被美國食品及藥物管理局核准單獨使用或併用 irinotecan 於 EGFR 過度表現的轉移性大腸直腸癌，以及對 irinotecan 產生抗藥性或無法耐受之病人。給藥初劑量為  $400\text{mg}/\text{m}^2$  靜脈輸注 120 分鐘，維持劑量為  $250\text{mg}/\text{m}^2$ ，每週一次，如果病人第一次注射的耐受性不錯，靜脈注射時間可改為 60 分鐘；注射速率不可超過  $5\text{ml}/\text{min}$ ，完畢後 1 小時內，還需每隔 15 分鐘觀察是否出現嚴重之輸注反應，如支氣管痙攣、哮喘、沙啞、蕁麻疹、低血壓、發燒、畏寒或呼吸困難。對於曾發生這些反應的病人應停止給藥、降低給藥速率或給予抗組織胺劑如 diphenhydramine 50mg 預防之；一般過敏性輸注反應發生率為 3%，致死率低於 1/1000，適當的藥物治療包括 epinephrine、corticosteroids、antihistamines、bronchodilators 和氧氣。

治療期間除了須注意是否有嚴重的輸注反應外，還須注意是否有肺部毒性。間質性肺疾病(ILD)之發生率為 0.5%，會引起肺部的發炎結痂及纖維化，這些症狀通常發生在治療的第 4 到 11 次的劑量之間，當肺部症狀急性發作或惡化時應先停藥並確立診斷，若 ILD 被確定，則應中止治療及作適當的處置。皮膚毒性包括類似青春痘之紅疹、皮膚乾燥、龜裂、發炎反應、感染後遺症(如瞼緣炎、唇炎、蜂窩組織炎及囊腫)和日曬後皮疹。因此應注意防曬，發生時間通常在治療後 1-3 週，治療期間應監測皮膚之症

狀。若發生嚴重的皮膚毒性則應調整劑量，並考慮使用局部或口服的抗生素來治療，但局部的類固醇使用則不被建議。

### Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)

為一血管抑制的單株抗體，醫學研究已證實血管新生與腫瘤的成長有密切關係，主因在於腫瘤所需的養分與氧氣必須有血管供應，進而透過血液運送以達到腫瘤快速生長以及轉移。因此若能有效抑制癌細胞的血管新生，應可壓制癌細胞的生長，並減少轉移的現象。目前已經了解血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 為癌細胞的血管新生最主要的調控因子，而 bevacizumab 為 VEGF 之阻斷劑。Hurwitz 等人的研究顯示，將 bevacizumab 合併 IFL(irinotecan, fluorouracil 及 leucovorin) 治療，明顯增加療效，同時延長存活期達 4.7 個月。而 Kabbinavar 等人的研究顯示對於無法耐受 irinotecan 的病人給 bevacizumab, fluorouracil 及 leucovorin 可提高療效(表二)。因此美國食品及藥物管理局核准本品合併以 fluorouracil 為主之化學療法，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

Bevacizumab 的建議劑量為每 14 天以靜脈輸注的方式給予  $5\text{mg}/\text{kg}$ 。此品不可以靜脈推注或快速輸注的方式給藥，最初輸注時間應 90 分鐘以上，若病人的耐受性不錯，第二次可改為 60 分鐘，隨後維持 30 分鐘；靜脈輸注當中及輸注後需觀察是否出現嚴重輸注反應。其起始劑量應於化學治療後投予，之後的維持劑量於化學治療前後皆可。

治療期間須注意若有胃腸穿孔、嚴重出血(3-4 級出血)、腎病變(如 4 級尿蛋白)、高血壓危象、嚴重的動脈血管栓塞及咳血等應

立即終止治療；開刀患者應於重大手術後至少 28 天或手術傷口完全癒合後再開始進行治療；對於有心血管疾病的病人使用 bevacizumab 的安全性尚未確立。於 2005 年 1 月 Genentech 公司發布最新警訊，公告指出併用 bevacizumab 與化療會提高動脈血栓栓塞的風險，包括腦血管栓塞、暫時性腦缺血、心肌梗塞、心絞痛以及一些其他動脈血栓事件等，且有些事件因此致命。故曾發生過動脈血栓栓塞且年齡超過 65 歲的患者使用期間應小心謹慎。若有發生動脈血栓栓塞事件的患者應終止治療。

使用期間需監測凝血因子、血紅素以預防出血；對於蛋白尿>100mg/dl 的病人需再蒐集 24 小時的尿液，分析疾病嚴重度；每 2-3 星期需監測血壓，若已發生高血壓，則應更密集監測，若因而停藥，仍需定期監測血壓之變化；注射後需觀察是否出現嚴重的輸注反應，使用期間需紀錄是否有血栓性的栓塞(如胸或腳部疼痛、呼吸困難、視力改變、嚴重頭痛)或出血現象(如鼻出血)。

依據 95 年 2 月 13 日之外電報導，Avastin<sup>®</sup>作為手術後直腸癌預防復發之臨床試驗，因受試者有 14 位死亡案例（其中對照組有 4 位），故而美國食品及藥物管理局已經宣布該臨床試驗暫時停止收新案。因此用於預防的安全性還在審慎評估中。

## 結論

標靶治療無疑的提供了轉移性大腸直腸癌病人多一類之藥物選擇，且因其直接作用於癌細胞，所以少了傳統全身性化學治療對正常細胞之傷害。然而因為獨特之作用機轉，也衍生了新的副作用如血管栓塞等。因該類藥物仍屬監視中之新藥，所以使用時更須小心監測藥物不良反應，適時調整用藥。

## 參考資料

1. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. N Engl J Med 2005; 352: 476-87.
2. Product Information: Erbitux<sup>®</sup>, cetuximab. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, 2004.
3. Product Information: Avastin<sup>®</sup>, bevacizumab. Genentech, San Francisco, CA, 2005.
4. Med Watch-2005 Safety Information Alerts for Avastin (<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety0.5htm>)
5. DrugDex under the title of cetuximab Micromedex Inc. 2006, Vol 127.
6. DrugDex under the title of bevacizumab Micromedex Inc. 2006, Vol 127.
7. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004; 22:1209-14.

## 致謝

本藥訊之內容承蒙國泰醫學中心陳堃宏、徐志育及宋詠娟醫師惠賜意見，特申謝忱。

表一、各種治療對生存期之延長

參考資料	治療方式	生存期
Scheithauer et al	未給予化療	6 個月
Cochrane Database	只給予 Fluoropyrimidine	10-12 個月
Saltz et al and de Gramont et al	Fluoropyrimidine 合併 irinotecan Fluoropyrimidine 合併 oxaliplatin	14-16 個月
Goldberg et al	Fluoropyrimidine, irinotecan 及 oxaliplatin 合併或依序治療	大於 20 個月
Hurwitz et al	細胞毒性藥物合併標靶治療	大於 20 個月

adapted from J Clin Oncol 2004; 22: 1209-14.

表二、轉移性大腸直腸癌標靶治療之試驗

各研究之治療方式	研究型態	病人數	有效率 (%)	平均腫瘤惡化時間 (月)	平均生存期 (月)
<b>Cetuximab</b>					
<b>Saltz et al</b> Cetuximab 及 irinotecan	第二期	121	19	無數據	無數據
<b>Saltz et al</b> Cetuximab	第二期	57	11	1.4	6.4
<b>Cunningham et al</b> Cetuximab (註 2)	隨機 第二期	111	11	1.5	6.9
Cetuximab 及 irinotecan		218	23	4.1	8.6
<b>Bevacizumab</b>					
<b>Kabbinavar et al</b> Fluorouracil 及 leucovorin	隨機	36	17	5.2	13.8
Fluorouracil、leucovorin 及 bevacizumab	第二期	68	32	7.4	16.1 及 21.5(註 3)
<b>Kabbinavar et al</b> Fluorouracil 及 leucovorin	第三期	105	15	5.5	12.9
Fluorouracil、leucovorin 及 bevacizumab		104	26 (P=0.06)	9.2 (P<0.001)	16.6 (P<0.06)
<b>Hurwitz et al</b> IFL(註 1)	第三期	412	35	6.2	15.6
IFL 及 bevacizumab		403	45 (P=0.004)	10.6 (P<0.001)	20.3 (P<0.001)

adapted from N Engl J Med 2005; 352: 476-87.

註 1：IFL 為 irinotecan、fluorouracil 及 leucovorin。

註 2：當病人單獨使用 cetuximab，若病情惡化時可改以 cetuximab 合併 irinotecan 治療，共有 54 個病人採合併療法，其中有 3.6% 病人獲部分反應，35.7% 病人病情趨於穩定。

註 3：在這個試驗中，共有二組病人：一組給予 bevacizumab 10mg/kg，平均生存期為 16.1 個月；而另一組劑量為 5mg/kg，平均生存期為 21.5 個月。

## 第 33 次藥委會新進藥品-1

學名	商品名	規格	藥理分類	用法
amoxicillin/ clavulanate potassium	Augmentin syr	amoxicillin 400mg /clavulanate 57mg, 457 mg/5ml (7:1), 35ml/btl	Antibacterials -Penicillins	bid or q12h; <b>mild to moderate infection</b> : 2.5/3.6mg/kg/day; <b>severe infection</b> : 45/6.4mg/kg/day
ipratropium bromide +salbutamol sulfate	Combivent udv inh soln	ipratropium bromide 0.5 mg + salbutamol 2.5 mg /2.5ml/udv	Respiratory Drugs- Anticholinergics/ Bronchodilators	>= 12yr, 1dose tid-qid
domperidone	Wempty susp	1mg/ml, 60ml/btl	G-I motility stimulants	<b>adult&amp;children&gt;12yr</b> : 10ml; <b>6-12yr</b> : 5-10ml; <b>3-6yr</b> : 2.5-5ml; <b>1-3yr</b> : 1.25-2.5ml, tid-qid, ac
phosphoric acid dibasic sodium phosphate	Fleet PHOSPHO SODA	monobasic sodium phosphate 2.4g dibasic sodium phosphate 0.9g	Oral saline laxatives	1. <b>enema for examination</b> : 45ml diluted in 120ml water, then drink<=240ml water, repeat above procedure after 12 hrs. 2. <b>constipation</b> : >=12yr: 20-45ml; 10-11yr: 10-20ml; 5-9yr: 5-10ml, qdac or hs( diluted in 120ml water, then drink<=240ml water) 3. <5yr: do not use.
salmeterol + fluticasone	Seretide50 Evohaler	salmeterol 25mcg + fluticasone 50 mcg/dose, 120doses/btl	Bronchodilators/Antiinfla- mmatory	children >= 4yr, 2 doses bid
polyethylene glycol 400, propylene glycol	Systane	polyethylene glycol 400 (0.4%) propylene glycol (0.3%), 1.5ml/btl	Artificial tears	1-2drops prn
tiotropium	Spiriva	18mcg/inhalation powder hard capsule with Handihaler® device	Antimuscarinics/ Antisapsmodics	1dose qd



## 第 33 次藥委會新進藥品-2

學名	商品名	規格	藥理分類	用法
dipyridamole +acetylsalicylic acid	Aggrenox	dipyridamole 200mg +acetylsalicylic acid 25mg/MR cap	Antiplatelets	1 cap bid
aripiprazole	Abilify	10 mg/tab	Antipsychotics	<b>schizophrenia</b> : 10mg-15mg qd; <b>bipolar disorder</b> :(acute manic or mixed episodes): 30mg qd; max. 30mg/day
amoxicillin/clavulanate potassium	Augmentin 1gm	amoxicillin 875mg/ clavulanate 125mg, 1 g/f-c tab(7:1)	Antibacterials -Penicillins	1g q12h
bupropion hydrochloride	Wellbutrin	150mg/ SR tab	Antidepressants	150mg qd-bid; max.300mg/day; <b>max single dose</b> : 150mg
candesartan cilexetil	Blopress	8mg/tab	Antihypertensives-Angiotensin II Receptor Antagonists	8mg qd-bid; max. 16mg/day
cabergoline	Dostinex	0.5mg/tab	Anti-hyperprolactins	>=16yr, <b>prevent lactation</b> : 1mg on the first day after delivery; <b>stop lactation</b> : 0.25mg q12h for 2 days; <b>reduce prolactin level</b> : 0.25mg-0.5mg, qw-biw, max. 2mg/wk
calcium acetate	Caphos	667 mg/tab (calcium=169mg)	Metabolic and Nutrient Agents	hyperphosphatemia: 2-4 tabs tid with meals.
cyclobenzaprine HCL	Musgud	10mg/tab	Skeletal Muscular Relaxants	5 -10mg tid; max. 60mg/day
dutasteride	Avodart	0.5mg /soft cap gel	BPH Agents (5-alpha reductase inhibitors)	(men only) 0.5 mg qd
etodolac	Eric	600mg/sr tab	NSAIDs	600mg qd; max. 1200mg/day
montelukast sodium	Singulair	10 mg/ f-c tab	Antiasthmatics ( Antileukotrienes )	>=15yr, 10mg in the evening.
mizolastine	Mizollen	10mg/f-c tab	Antihistamines	>=12yr, 10mg qd

第 33 次藥委會新進藥品-3

學名	商品名	規格	藥理分類	用法
新寶納多孕補錠	New Prenatal	multivitamines & minerals/tab 30 tab/btl	Multivitamins & Minerals	one tab qd
olmesartan medoxomil	Olmetec	20mg/f-c tab	Antihypertensives-Angiotensin II Receptor Antagonists	20-40 mg qd; max. 40mg/day
conjugated estrogens/ medroxyprogesterone acetate	Premelle	conjugated estrogens 0.625 mg/ medroxyprogesterone acetate 2.5 mg/ tab	Estrogen/Progestin Replacement combinations	one tab qd
sirolimus	Rapamune	1mg/tab	Immunomodulators	>=13yr, >=40kg, loading dose: 6mg qd, maintenance dose: 2mg qd; >=13y, <40kg: loading dose: 3mg/m <sup>2</sup> /day, maintenance dose: 1mg/m <sup>2</sup> /day
tolterodine l-tartrate	Detrusitol SR	4mg/prolonged-release cap	Anticholinergics	4mg qd
theophylline	Xanthium	200mg/SR cap	Bronchodilators	qd; children <b>6-16yr</b> , 16-20mg/kg/day, <b>adult</b> >=17yr 6-10mg/kg/day
bevacizumab	Avastin	100mg/4ml/vial	Antineoplastic; Monoclonal antibody, VEGF antagonists	combination with 5-FU-based chemotherapy, 5 mg/kg q2wks, initial IV infusion over 90 mins.
choriogonadotropin alfa	Ovidrel	250 mcg/vial	Gonadotropins	infertility, female and reproductive technologies, assisted: SC, 250mcg one day following the last dose of follicle stimulating agent.
hepatitis A vaccine, inactivated	Vaqta	25u/0.5ml	Vaccines	IM in the deltoid region only. 18yr, 0.5 mL (25 U) one dose; <b>booster dose:</b> 6-18 months after the first dose
moxifloxacin	Avelox	400mg/250ml/btl	Antibacterials- Fluoroquinolones	adults>=18 yr, 400 mg qd for 5 -14days, IV infusion over 60 mins.
butenafine HCL	Mentax	10 mg/gm 1% /cream , 10g/tube	Antifungals-topical	>=12yr, <b>pityriasis versicolor, tinea corporis, tinea cruris:</b> apply topically to affected areas qd for 2 wks; <b>tinea pedis, interdigital:</b> apply topically to affected areas bid for 7 days or qd for 4wks.
metronidazole	Surol gel -vaginal	7.5mg/g, 25g/ tube	Antibacterials-vaginal	5g qd-bid for 5 days.