



藥物治療

成人糖尿病患者血脂異常之處置
—— 2004 年美國糖尿病學會臨床執業建議

吳秋瑩、江吉文、蕭淑珍、李炳鈺
高雄長庚紀念醫院藥劑科

前言

糖尿病患者死亡原因中以心血管疾病佔第一位，包括冠狀動脈心臟病、腦血管疾病等。根據流行病學研究顯示，第二型糖尿病患者罹患心血管疾病的危險要比非糖尿病患者高出 2~4 倍。糖尿病患的血糖值與其罹患小血管併發症（例如：視網膜病變、腎病變）的關係極為密切，但是與罹患大血管併發症的關係則較低，意即有其它危險因子操控而造成糖尿病人易罹患心血管疾病，包括高血壓、血脂異常、吸煙等危險因子。另外，糖尿病患本身的代謝異常，如高血糖、高胰島素血症、胰島素抗性等，也會加速心血管疾病的發生。¹

為預防或降低糖尿病患心血管併發症的發生率，應鼓勵病人戒菸，並接受血壓與血脂異常的積極治療，如此不僅可改善糖尿病患的預後，更可降低此危及生命之疾病的健保醫療支出。

第二型糖尿病患者血脂異常之盛行率

第二型糖尿病患者最常見的血脂異常為三酸甘油脂 (triglyceride；以下簡稱 TG) 過高，高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoproteins-cholesterol；以下簡稱 HDL-C) 過低，低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoproteins-cholesterol；以下簡稱 LDL-C) 的平均濃度與非糖尿病患間則無顯著差異，但是第二型糖尿病患的 LDL-C 通常是體積較小且較緻密，此種粒子較容易氧化而導致動脈粥樣硬化，進而增加罹患心血管疾

病的風險。第二型糖尿病患者除了血糖或胰島素抗性 (insulin resistance) 造成血脂肪的影響外，其他如腎臟疾病、甲狀腺機能低下及基因等因素，亦會造成脂蛋白的異常，其中基因決定型脂蛋白疾病（例如：家族性混合型高脂血症、家族性高三酸甘油脂血症）更使得糖尿病患者產生嚴重的高三酸甘油脂血症，除此之外，飲酒和服用雌激素也會對糖尿病患者造成高三酸甘油脂血症。

降血脂藥物在糖尿病患的臨床試驗

近十年來已有數篇著名的糖尿病血脂異常之控制研究發表。根據 1987 年發表的「赫爾辛基心臟研究」(Helsinki Heart Study)，糖尿病患者以 gemfibrozil 治療可以改善血脂肪，降低糖尿病患罹患心血管疾病之危險，但是此研究結果未達統計上之顯著差異。² 根據 1994 年發表的「北歐素果存活率研究」(Scandinavian Simvastatin Survival Study；簡稱 4S)，受試者的 LDL-C 偏高且皆曾罹患心血管疾病，接受 simvastatin 治療追蹤 5 年後，發現 simvastatin 比安慰劑能顯著降低心血管疾病的發生率與總死亡率。³ 根據 1996 年發表的「膽固醇與反覆性發作」(Cholesterol and Recurrent Events；簡稱 CARE) 研究，pravastatin 可以有效降低糖尿病患罹患心血管疾病的危險。⁴ 根據 1999 年發表的榮民高密度脂蛋白膽固醇介入性試驗 (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial；簡稱 VA-HIT)，患有心血管疾病且 HDL-C 偏低 (40mg/dL 以下)，TG 偏高的糖尿病患者接受 gem-

fibrozil 治療後，可以降低 24% 心血管事件的發生。⁵ 根據 2003 年發表的心臟保護研究(Heart Protection Study)，40 歲以上且總膽固醇濃度高於 135 mg/dL 的糖尿病患者，接受 simvastatin 治療後，可以降低 22% 主要心血管事件的發生。⁶

以飲食治療和體能活動改變來改善脂蛋白

根據美國糖尿病學會 (American Diabetes Association；簡稱 ADA) 的建議，飲食治療與體能活動可同時進行，減重與增加體能活動可降低 TG 和 LDL-C，提升 HDL-C。^{7,8} 過重的糖尿病患者應減少攝取飽和性脂肪，改以碳水化合物或單元不飽和性脂肪來取代減少的飽和性脂肪。美國心臟學會 (American Heart Association；簡稱 AHA) 建議有心血管疾病的患者積極接受飲食治療，可以降低 LDL-C 約 15~25mg/dL，若欲下降的 LDL-C 大於 25mg/dL 以上時，則醫師對高危險群患者 (例如：曾罹患心肌梗塞或有冠心病危險因子的糖尿病患者) 在接受生活型態改變的同時，也應開始給予藥物治療，而非高危險群患者，醫師應定期評估生活型態改變的療效，再考慮是否給予病患藥物治療。⁹

脂蛋白治療目標

依脂蛋白濃度高低的不同，糖尿病患者罹患心血管疾病的危險程度就有不同 (表一)。由於糖尿病患者的血糖值與脂蛋白濃度經常變動，因此成人病患應每年至少檢測一次 LDL-C、HDL-C、total cholesterol 和 TG 的濃度，假如檢查結果是屬於低危險 (LDL-C 低於 100mg/dL、TG 低於 150mg/dL、HDL-C 高於 50mg/dL)，則每隔兩年再評估一次。根據美國國家膽固醇教育計畫 (National Cholesterol Education Program；簡稱 NCEP) 專家小組在兒童與青少年血中膽固醇監測的建議，兒童糖尿病患者應在兩歲之後開始監測脂蛋白濃度。¹⁰

成人糖尿病患者的 LDL-C 應控制在 100mg/dL 以下，HDL-C 應控制在 40mg/dL 以上 (女性的 HDL-C 目標值最好比男性高出 10mg/dL)，TG 應控制在 150mg/dL 以下。在 NCEP 報告中建議，糖尿病患者有

表一 成人糖尿病患者罹患心血管疾病之危險¹²

危險性	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
高	≥ 130	< 40	≥ 400
中	100-129	40-59	150-399
低	< 100	≥ 60	< 150

心血管疾病且 LDL-C 高於 100mg/dL 者，應同時以藥物治療與改變生活型態來控制血脂。¹¹ 根據 ADA 建議，無心血管疾病的糖尿病患者，若 LDL-C 高於 130mg/dL 時，則應開始接受藥物治療，治療目標為 LDL-C 小於 100mg/dL (表二)。若病患的 LDL-C 介於 100~129mg/dL 時，則應接受積極的飲食治療或藥物治療，例如使用 statin 類降血脂藥物。根據 2003 年發表的心臟保護研究試驗結果顯示，接受 statin 類藥物治療可降低 LDL-C 約 30%，而降低 LDL-C 對糖尿病的病人是有好處的。⁶ 因為糖尿病患者有較高的心血管疾病發生率，且一旦罹病後其死亡率也比一般人高，所以糖尿病患者不僅要嚴格地控制血糖，更應正視血脂的威脅。

表三列出糖尿病患者控制血脂的優先順序。根據 4S 和 CARE 的臨床試驗顯示，糖尿病患者使用 statin 類藥物可以有效降低罹患心血管疾病之風險，因此控制 LDL-C 被認為是首要治療目標。

TG 過高也是糖尿病患者罹患心血管疾病的一項危險因子。高三酸甘油血症的起始治療，以生活型態改變為優先，包括減重、限制飽和性脂肪的攝取、運動和戒酒。嚴重的高三酸甘油血症 (TG 大於或等於 1000mg/dL) 除了接受藥物治療外，必須更嚴格的限制脂肪攝取量 (小於攝取熱量的 10%)，以減低發生胰

表二 成人糖尿病患者低密度脂蛋白膽固醇治療原則¹²

	營養治療		藥物治療	
	起始治療濃度	治療目標	起始治療濃度	治療目標
合併冠心病或未梢血管疾病或心血管疾病	≥ 100	< 100	≥ 100	< 100
未合併冠心病或未梢血管疾病或心血管疾病	≥ 100	< 100	≥ 130	< 100

表三 成人糖尿病患者控制血脂的優先順序與治療原則¹³

- 降低 LDL-C
 - 第一選擇：生活型態改變
 - 第二選擇：HMG CoA 還原酶抑制劑 (statins)
 - 第三選擇：膽酸結合樹脂 (resin) 或 enofibrate 或 niacin
- 升高 HDL-C
 - 生活型態改變：減重、增加運動量、戒菸
 - Nicotinic acid (糖尿病患者應小心使用) 或 fibrates
- 降低 TG
 - 改變生活型態
 - 控制血糖
 - Fibrates 衍生物 (gemfibrozil, fenofibrate)
 - Niacin
 - 高劑量 statins (伴隨有 LDL-C 過高者)
- 混合型高脂血症
 - 第一選擇：改善血糖 + 高劑量 statin
 - 第二選擇：改善血糖 + statin + fibrate (gemfibrozil, fenofibrate)
 - 第三選擇：改善血糖 + statin + nicotinic acid (小心監測血糖)

臟炎的危險。單獨使用胰島素或與胰島素致敏劑合用可以有效降低 TG 的濃度，待血糖獲得最佳控制後，醫師再評估患者是否需要使用 fibrates 或 niacin。若 TG 介於 200~400mg/dL 之間時，需由醫師評估是否開始給予藥物治療，當 TG 高於 400mg/dL 以上時，建議必須接受藥物治療，以減低發生胰臟炎的危險性。

高劑量的 statin 可以降低高三酸甘油血症 (TG 大於或等於 300mg/dL 以上時) 患者的 TG 值，當糖尿病患者的 TG 和 LDL-C 值同時都升高，就不能只單獨使用 gemfibrozil。Fenofibrate 下降 LDL-C 的效果比 gemfibrozil 顯著，所以常和 statin 併用治療糖尿病患者伴隨混合型高脂血症。

HDL-C 濃度的高低可作為糖尿病患是否易罹患心血管疾病的預測因子。若未經適當的藥物治療，HDL-C 值難以提高。Nicotinic acid 可以升高 HDL-C，但是糖尿病患應小心使用，每日劑量應小於 2 公克以下，以免影響血糖的控制。fibrates 可以有效提高 HDL-C。生活型態改變 (包括減重、戒煙、增加體能活動) 亦有助於提升 HDL-C。

有些病患可能需要併用藥物來改善血脂肪，要特別注意的是當 statins 與 niacin 或 gemfibrozil 或 fenofibrate 併用時，易引發肌肉炎，尤其當腎病變患者併用 gemfibrozil 與 cerivastatin 時。併用 statin 和 niacin 雖然可以改善糖尿病患的血脂值，但是併用後會顯著的影響血糖的控制，因此建議使用低劑量的 niacin (每天以不超過 2 公克為限)，並時常監測病患的血糖值。

降血脂藥物

除了 statin 類有較多的藥物可供選擇外，其它類降血脂藥物大多只有 1~2 種藥物可選用 (表四)。醫師依據患者 LDL-C 的初始值及所欲達之目標值 (小於 100mg/dL) 來選用 statins，在高劑量下 statin 亦可降低

TG，因此可減少藥物的併用。高劑量的 statins 可使 LDL-C 降低約 50mg/dL，欲以高劑量的 statins (例如：simvastatin 80 毫克或 atorvastatin 40 或 80 毫克) 治療高三酸甘油血症，應該只限於 LDL-C 和 TG 濃度同時都很高的病患。在開始接受治療後，醫師應每隔 4~12 週監測一次病患的血脂，並根據監測結果適當調整使用的藥物或劑量。

結語

糖尿病患血脂異常應積極接受治療，以降低罹患心血管疾病的危險。主要治療目標是降低 LDL-C，使得 LDL-C 降至 100mg/dL 以下，LDL-C 高於 100mg/dL 以上時，應開始進行生活型態改變，起始藥物治療應使用 statins，若為達到 LDL-C 治療目標，可以併用 resin 或 niacin 或 fenofibrate。若 HDL-C 小於 40mg/dL 且 LDL-C 介於 100~129mg/dL 時，則建議使用 fibrates 或 niacin。TG 過高的起始治療應以改善血糖和生活型態為先，再考慮是否給予 fibrates 類藥物。LDL-C 和 TG 都過高的病患，可考慮使用高劑量的 statin。

參考文獻

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
2. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New Eng J Med* 317(20): 1237-45, 1987.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-9, 1994.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 335: 1001-9, 1996.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: Gemfibrozil for the secondary

表四 降血脂藥物對脂蛋白的影響¹²

	對脂蛋白的作用			臨床試驗
	LDL-C	HDL-C	TG	
第一線藥物				4S (simvastatin)
降低 LDL-C	↓↓	↔↑	↔↓	CARE (pravastatin)
HMG CoA reductase inhibitor				Heart Protection Study (simvastatin)
降低 TG	↔↓	↑	↓↓	Helsinki (gemfibrozil)
第二線藥物				
降低 LDL-C	↓	↔	↑	None
Bile acid binding resins				
降低 LDL-C 和 TG	↓	↑↑	↓↓	None
Niacin				

- prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
6. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003.
 7. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S36-S46, 2004.
 8. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27: S58-S62, 2004.
 9. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Smith SC, Washington R: When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation* 95: 1683-1685, 1997.
 10. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 89 (Suppl.): 525-584, 1992.
 11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
 12. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1): S83-S86, 2003.
 13. American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S68-S71, 2004.



藥物治療

癌症之化學治療原則

張怡婷、蘇芳玉、陳偉立
林口長庚紀念醫院調劑科

前言

我們是林口長庚化療藥師，有感於化學治療領域之特殊性，在一般藥事服務中不似其他領域之應用頻繁，希望透過藥學學報這片園地，將我們共同整理有關此領域之相關資訊，包含化學治療之原則、化療常見之副作用及處理、癌症病患相關之併發症、化療藥物調劑給藥之注意事項等主題，由各位藥師先進們給予指導，讓未接觸過此領域的藥師對化療或癌症治療有所認識。

癌症的生物學

自 1970 年起已經有人開始闡述癌症的生物學和發病原因，許多研究員提出了許多會導致惡性腫瘤的分子機轉；儘管牽涉到發展成惡性腫瘤的分子排列變化多端，但是一般與所有癌症相關聯的原因可歸類為下列二種：

1. 細胞生長失去控制

2. 細胞局部侵入組織及轉移的能力

在一般生長控制的生理學中平衡衰老細胞的死亡和新細胞的新生是相當複雜的；細胞死亡的過程叫作凋零(apoptosis)，而新細胞的形成前需經一連串的增生與分裂。細胞的數量是一個常數，細胞的增生和凋零須維持一平衡狀態，當體內平衡受到擾亂，細胞生長失去控制的狀況就會發生，無論是良性或是惡性腫瘤形原因都是細胞增生量的增加或是凋零量的減少，單純的細胞生長失去控制並不能定義為惡性腫瘤，必須還要同時有基因上的變異；就病理學來說具有局部入侵組織的能力和轉移的能力是發展成惡性腫瘤的重要條件。良性腫瘤則具有某種程度上的細胞生長失控，但並不會轉移。

細胞週期

細胞經歷過細胞週期(cell cycle)之後就會增生，而細胞週期是由有絲分裂期 (mitosis, 簡稱 M 期) 和間期(interphase)組成的；間期是介於細胞分裂的時期，

包括了 G1、S、G2 時期。

S 期時，開始合成細胞複製所需的 DNA，細胞內的 DNA 物質開始由 2n 變成 4n；G1 和 G2 期是細胞準備進入 S 期和分裂期的間隙，蛋白和 RNA 開始合成，但 DNA 的內容仍十分穩定。分裂期是細胞核和細胞質開始分離，分裂成兩個子細胞。未進入細胞週期的時期稱為 G0 期，此時細胞的代謝正常但不增生；細胞有可能在進入 G1 的早期便離開細胞週期而進入 G0 期，或有可能被刺激而離開 G0 期而回到 G1 時期。通常前一個細胞週期完整的結束之後才會再進入下一個週期；如此嚴謹的規則可確保複製正確，並可分離成二個相等的子細胞。圖(-)為細胞週期及化療藥物作用關係。而化學治療藥物對細胞週期的活性可分為：

A. 作用在特定時期的藥物(phase-specific agents)

1. 作用在 G1 期

細胞在此時合成蛋白質及 RNA，供特定的細胞機能使用，在 G1 期的晚期，大量的 RNA 及合成 DNA 所需的酵素開始被製造出來。作用在此時期的藥物如 asparaginase, anti-sense therapy。

2. 作用在 S 期

在此時細胞內 DNA 開始複製。作用在此時期的藥物如 procarbazine, antimetabolites, hydroxyurea, camptothecins。

3. 作用在 G2 期

DNA 的合成停止，繼續合成 RNA 和蛋白質，有

絲分裂的紡錘體的前驅物開始被製造出來。作用在此時期的藥物如 bleomycin, vinca alkaloids, taxanes。

4. 作用在 M 期

當染色體開始分裂而形成兩個子細胞時，蛋白質及 RNA 合成的速度驟然減慢，在完成分裂後，細胞將進入 G0 或 G1 期。作用在此時期的藥物如 vinca alkaloids, taxanes。

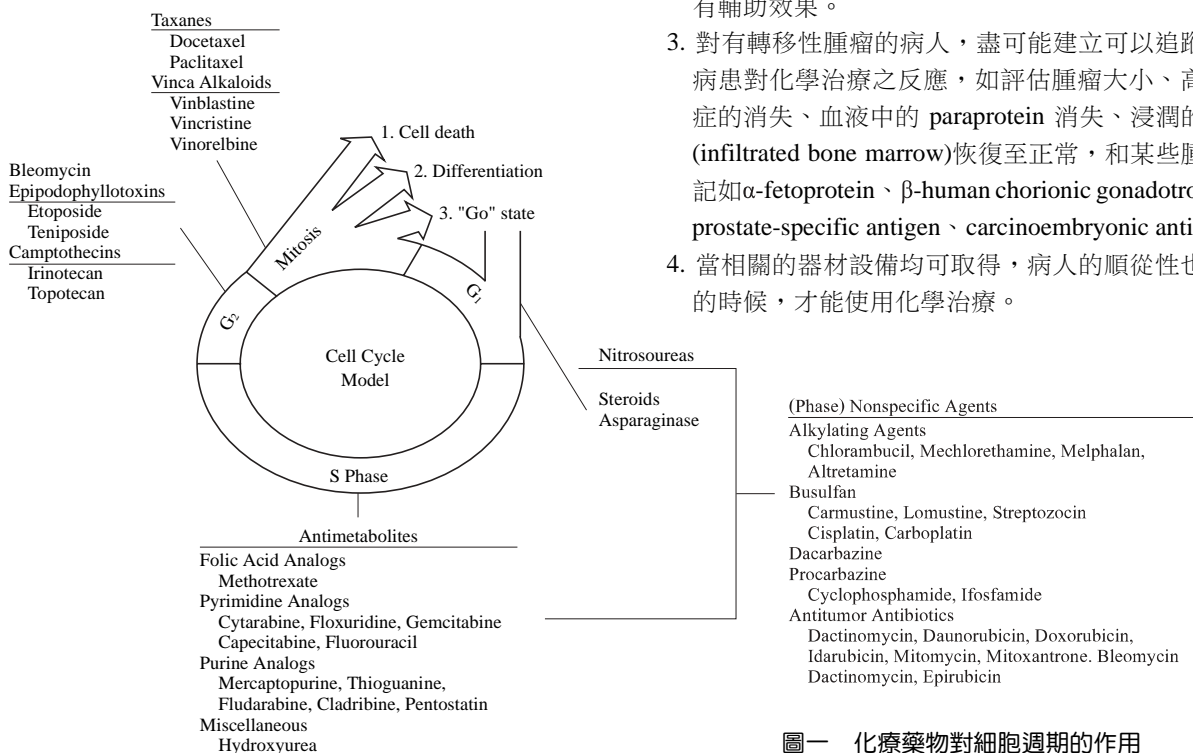
B. 非特定時期的藥物(phase-nonspecific agent)

作用在不特定時期的藥物可以殺死細胞週期中分裂的細胞（如 alkylating agents, platinum compounds, cell-signaling inhibitors），也可以殺死不處於細胞週期階段的細胞（如 antitumor antibiotics 除了 bleomycin）。所有作用在不特定時期的藥物之「劑量-反應曲線」(dose-response curve)常有線性關係的現象，即使用越大量的藥物，細胞被殺死的量越大。

使用化學治療的指導原則

臨床上，建立及觀察使用癌症化學療法的基本原則是重要的。通常會依照下列目的才會使用化學療法治療。

1. 當腫瘤細胞已被診斷出來，並有組織學的證據時，才能使用化學治療。
2. 確定此種化學治療是對這種癌細胞有反應，並經評估認為治療對病人有利，或對其手術或放射線治療有輔助效果。
3. 對有轉移性腫瘤的病人，盡可能建立可以追蹤觀察病患對化學治療之反應，如評估腫瘤大小、高鈣血症的消失、血液中的 paraprotein 消失、浸潤的骨髓 (infiltrated bone marrow) 恢復至正常，和某些腫瘤標記如 α -fetoprotein、 β -human chorionic gonadotropin、prostate-specific antigen、carcinoembryonic antigen。
4. 當相關的器材設備均可取得，病人的順從性也很好的時候，才能使用化學治療。



圖一 化療藥物對細胞週期的作用

5. 病患之 performance status 亦很重要

化學治療的角色

抗腫瘤治療最好是能早期發現早期治療。化學療法在抗腫瘤治療中會因腫瘤種類及分期不同而扮演不同的角色。

1. 使用化學療法合併其他療法可達到治癒癌症的目的，如下列癌症：
妊娠胚胎滋養層細胞癌(Gestational trophoblastic neoplasia)、何杰金氏病(Hodgkin's lymphoma)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、急性淋巴母細胞性白血病(Acute lymphoblastic leukemia)、急性骨髓性白血病(Acute myelogenous leukemia)、威爾姆斯瘤(Wilm's tumor)、依汶氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、骨肉瘤(Osteosarcoma)、乳癌(Breast cancer)、卵巢癌(Ovarian cancer)、慢性骨髓性白血病(Chronic myelogenous leukemia)、肛門上皮細胞癌(Epidermoid carcinoma of anus)、喉部上皮細胞癌(Epidermoid carcinoma of larynx)、子宮頸癌(Cervical cancer)。
2. 對更多種類的癌症，化療則主要僅扮演減輕病徵、延長病人生命的角色，如下列癌症：
小細胞肺癌(Small cell lung cancer)、結節性淋巴性白血病(Lymphocytic lymphoma, nodular)、慢性淋巴性白血病(Chronic lymphocytic leukemia)、攝護腺癌(Prostatic carcinoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、子宮內膜癌(Endometrial carcinoma)、腎上腺癌(Adrenal carcinoma)、膀胱癌(Bladder cancer)、神經母細胞瘤(Neuromatoma)、多發性骨髓瘤(Multiple myeloma)、軟組織肉瘤(Soft tissue sarcomas)、髮細胞型白血病(Hairy cell leukemia)、惡性黑色素瘤(Malignant melanoma)、食道癌(Esophageal carcinoma)、轉移性結腸直腸癌(Colorectal carcinoma)。
3. 對某些轉移或惡化的腫瘤，使用化學療法減輕病徵、延長病人生命，可能僅有微小的效果，如下列癌症：
不明原因的上皮細胞癌，如子宮頸癌、頭頸部癌 Epidermoid carcinomas of Cervix, Head and neck, Unknown primary origin
不明原因的腺癌，如胃癌、胰臟癌、肝癌、膽道癌 Adenocarcinoma of Stomach, Pancreas, liver, bile ducts, Unknown primary origin
甲狀腺癌 Thyroid carcinoma
腎癌 Renal Carcinoma
腦癌 Brain tumors

化學治療的分期

依據化學治療的使用時間點不同，可將化學治療區分為下列六大項：

1. 前導性的化學治療(Induction chemotherapy)

此種治療在血液科最常見，例如急性骨髓性白血病(Acute Myeloid Leukemia)以 cytosine arabinoside 及 anthracycline 藥物作為標準的前導性化療，期達到不正常(不成熟)白血球(白血細胞)數目降低或完全的消滅(remission)。

2. 鞏固或強化性的化學治療(Consolidation/intensification chemotherapy)

在病情減輕病情之後，再繼續給予和前導性化療相同藥物的治療(稱之為 consolidation)或是併用沒有交叉抗藥性的其它藥物(稱之為 intensification)。如急性淋巴母細胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia)或急性骨髓性白血病經前導性化療成功後，若停止治療，經過 1-2 個月甚至一年多，病仍會復發。故於前導性化學治療後，必須進行第二期的鞏固療法，把殘留的癌細胞消滅，可延緩疾病復發的時間和增加病人的總存活率(overall survival rate)。

3. 輔助型的化學治療(Adjuvant chemotherapy)

在局部性治療(手術或放射線治療)之後，給予之化學治療，其目的用以清除微量殘存的病源細胞，或用以預防局部或其它部位的復發。

4. 新型輔助性化學治療(Neoadjuvant chemotherapy)

在局部治療之前，所給與之化學治療，期能減少局部治療或手術的範圍及程度，或增加局部治療的效果。較常用在固態腫瘤(solid tumor)的病人。

5. 維持性化學治療(Maintenance chemotherapy)

長期的、低劑量之化學療法。常在病人出院後給予。目的包括延長病患之存活時間、改善生活品質，甚至達到治癒的療效。

6. 救援性的化學治療(Salvage chemotherapy)

在其它治療計劃失敗後(例如手術、放射線治療、或先前的化療)使用之化學療法，用以控制或緩和病情症狀。

合併性化學治療 (Combination chemotherapy)

單一的藥劑在標準劑量下有時並不能治癒癌症，合併的化學治療不只能在病患身體所能承受的劑量範圍內殺死較多的細胞，並使細胞的抗藥性減小，和減緩生成新的抗藥性細胞。

合併使用多種藥物的基本原因是為了避免細胞對單一化療藥物產生抗藥性。許多成功的合併治療計

劃，其發展都經歷許多測試和失敗，但都具備以下相同特性。

1. 有毒殺癌細胞特性的藥物才能加入合併治療中。
2. 加入合併治療的藥物需包含不同的作用機轉，以減少抗藥性的產生。
3. 通常會選擇不同毒性及副作用的藥物，如此才能在病人能承受的副作用下，給予病人接近足量的活性藥物。
4. 藥物需按照足夠的劑量及適當的間隔時間給予。
5. 給予化療藥物的週期間，不投予藥物的時間必需適中。其目的為了使正常細胞得以再生，並且使化療藥物在體內能維持毒殺癌細胞的有效濃度。

藥物劑量的選擇

在開始使用化療藥物時，劑量的選擇是重要的，須為病患量身訂做，須根據病患的年齡、身高、體重、營養狀況、先前做過的化療、放射線治療、病患的血球數、骨髓儲藏量(bone marrow reserve)、肝腎功能、病人本身的狀況來做劑量的選用。對於一位臨床醫師，為病人選用適當的化療藥物劑量是非常重要的，以避免治療不夠(undertreatment)或過度治療(over-treatment)，而造成治療失敗或毒性副作用產生。

效果評估

在評估固態腫瘤(solid tumor)的化學治療效果中最容易觀測也最重要的指標就是腫瘤的大小。以腫瘤最長徑為 A，直角相對之最長徑為 B，將 A 與 B 相乘就

是腫瘤面積，而治療後的腫瘤面積 $a \times b$ (治療後腫瘤之最長徑 a，與直角相對之最長徑 b)，依據治療後與治療前之腫瘤面積的比值來評估治療療效。

1. 完全反應 (complete response, 簡稱 CR) :
腫瘤完全消失並至少持續一個月。
2. 部分反應 (partial response) :
 $a \times b / A \times B$ 的比值小於 50%，且沒有產生新病灶，至少持續一個月。
3. 病情穩定 (stable disease) :
 $a \times b / A \times B$ 的比值介於 50% ~ 125%，且疾病沒有實質的惡化。
4. 疾病惡化 (disease progression) :
 $a \times b / A \times B$ 的比值大於 125%，或有新病灶的產生。

參考文獻

1. Charles M. Haskell. Principle of cancer chemotherapy. Cancer treatment. 5thEd. W.B. Saunder Company 2001; p.62-102.
2. Chris Papageorgio, Howard L. Mcleod. Chemotherapy: Principles and Pharmacology. The Washington Manual of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins 2002; p. 11-13.
3. 廖繼鼎：化學治療的目的。臨床腫瘤學。合記出版社 2003； p.18-21.
4. Celeste Lindley. Neoplastic disorders. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 7thEd. Lippincott Williams & Wilkins 2001; p.86-6.

臨床藥學

38th ASHP midyear meeting 會後心得報告

王郁青

高雄長庚紀念醫院藥劑科

第 38 屆全美醫療系統藥學年會在路易斯安那州的紐奧良市舉行，位於美國南部的紐奧良市擁有全美前三大的會議中心之一，是許多大型會議舉辦的良所。12 月的紐奧良市日夜溫差大但白天氣溫與台灣差不多，在連續飛行了 27 小時，替換了 4 班飛機之後，來自南台灣的我總算到達了這原本是沼澤地形以聚集有上萬隻短吻鱷而出名的城市。

今年的 ASHP 會議有將近 2 萬人參加，但在寬廣的會場中只見形色匆匆的與會人士朝著各自心儀的主題會場前進，卻不見凌亂不堪的擁擠或吵雜，不禁讓人佩服 ASHP 舉辦大型會議的功力，而 12/7 的開幕儀

式，更結合了現場大螢幕的實況轉播與齊聚聲光效果的舞台，除了以此歡迎第一次與會的藥師之外，也在同時表揚了許多表現傑出的藥界人士。在會場有許多令人貼心的服務，如每 10 分鐘一班的巴士來往於 20 多個飯店與會場之間，光是路線規劃就有 7 條之多；網路與科技的發達在這裡也可感受到：現場準備有約 40 台可上網的電腦供人免費使用，可方便開會期間與公司或醫院的業務聯絡，也有數台個人電腦可讓人留信息給其他與會人士作短期連繫之用；另提供有影印、寄物、寄送包裹等服務。

今年的一大研討主軸是討論某一類疾病的全程照

顧，由急性至慢性而至長期的居家及門診照顧，有系統的將藥物治療介紹給大家，這樣的方式，也滿足了來自各個階層與多種職業環境的藥師。我個人對疼痛控制較有興趣，這次也藉這個機會，將這個題目的重令我印象深刻的是美國藥師對藥物的選擇與劑量的調整有著高比例的主控權，在進行了一整天的疼痛控制講課之後，現場安排了 2 個小時的案例討論，結果發現，在案例討論中可能因國內訓練環境使然，個人對案例所選擇的藥物治療與劑量建議，在美國藥師眼中均是屬於高度保守的決定：安全性足夠但有失建設性。此結果雖令我意外，但放眼台灣目前的醫療環境，也就不難理解了。

此行的主要重點是張貼海報，本科這次有 2 張海報參展，個人負責的是“現場藥師對增進開方品質的評估”，海報內容只是將科內一年內的藥事建議作一簡單的分析，試著看看能否找出一些趨勢，以作為將來醫事與藥事人員教育訓練及院內業務執行改善的依據，原本認為這主題對美國藥師來說應是相當常見而沒有特別的吸引力，沒想到索取海報摘要的遠超過預期，在 40 份摘要被索取一空之後，又另外允諾了約 20 人以 E-mail 的方式將結果寄出。事後想想，可能是大家想比較一下對不一樣的職業環境所產生的藥事服務問題，是否也有著截然不同的差異，無論如何，在現場與其他藥師討論的同時，「時間」是大家一致同意的致命傷，在高度的工作負擔之下，想要額外且完整收集這些參考數字，實屬不易，在此，我也藉此機會謝謝現場的藥師，在百忙之餘，盡力將每天所接觸的案例真實呈報，而讓本科有機會了解院內第一線接處方藥師所面臨的問題。

「病人用藥安全」與「各級醫療疏失」是會中強調的重點也是國內近年來所致力改善的目標，課程介紹了『從作業流程一窺改善病人用藥安全的方法』、『如何避免看起來像與聽起來像的錯誤』、以及『從人類行為學來探討醫療及給藥的疏失』。對於這方面的問題，除了對科內藥師要求絕對專心的調配與核對藥物之外，新進的藥物外觀應盡力要求異於現有之藥品，以避免外觀的雷同而造成給藥的錯誤，另外，衛生署對新上市的藥物商品名應有一系統性的監視，若經多方面的評估而仍有令人混淆之疑慮時，應有公權力介入使其更改商品名，以維護病人用藥之安全。

「醫院評鑑」是藥局實務的一大重點，近年美國的醫院評鑑方式也在逐步改進中，今年會中也展示了未來將強調的評鑑方向與重點，與台灣相較之下，其實有著異曲同工之妙，未來將進入評估實際操作的時代，而不再只是評鑑委員的走馬看花，所有的藥師都將被要求展現現場執業的工作技能，同時評估藥事相

點與新資訊好好的溫故知新一番，在美國急症止痛與癌症疼痛控制方面已步上軌道，也培養了許多疼痛控制的專科藥師，目前一般的藥師較少涉略的部分是周邊神經痛的部分，故這次的主題也多朝這方面著墨。關服務項目的工作準則，以及藥物管理的依據與規定是否有符合要求。針對此點，將建議科內延續上一年度的藥師臨床服務之教育訓練計劃，以落實科內所有藥師執業的能力；另外應制定各項工作準則與各級藥物發放管理原則，以完全標準之管理流程來防範可能出現的管理漏洞與人為疏失。

個人非常感謝有這一難得的機會來參予這次的藥事盛會，希望這一些小心得能與科內的藥師一起分享，同時提供藥劑部對將來的行政方針之建議。

藥劑部藥品異動

一、93 年 1~3 月新進藥品

材料編號	藥名/商品名	規格	適應症與說明
PCC002P	Ampicillin + Sulbactam / Unasyn	1 gm +500 mg/vial	鏈球菌、葡萄球菌、大腸桿菌、克雷氏菌、流行感冒嗜血桿菌、吡啶陰性變形桿菌屬、檸檬酸菌屬、厭氧性細菌引起之感染症。
PCD002P	Amphotericin B / Amphocil	100 mg/vial	黴菌病性感染症，限用於侵入性黴菌感染(invasive fungal infection)，且腎功能不全患者。
PDA186P	Cladribine / Leustatin	10 mg/10ml/vial	髮狀細胞白血血病。
PHK004P	Iotrolan / Isovist-300	300 mg l/ml, 10 ml/vial	擬取代 PHK007P Iohexol (Omnipaque) 300mg l/ml, 10ml/vial。
PHK010P	Ferucarbotran inj / Resovist	1.4 ml/syringe	用於肝臟 MRI 的造影劑，檢查良性或惡性腫瘤。
PHK061P	Iopromide 370 / Ultravist	50 ml/bot	取代 PHK051P Iohexol (Omnipaque) 350mg。
PVG006E	Epinephrine soln / Bosmin	0.1%, 500ml/bot	取代 PVG004E Epinephrine soln 0.1%, 100ml/bot。
PZA135P	Human hemin / Normosang	250 mg/ 10ml/amp	血基質合成異常之紫質症：罕見用藥。
PZA136M	Bosentan / Tracleer	62.5 mg/tab	原發性肺動脈高血壓症：屬專案、罕見用藥。
PZA137M	Bosentan / Tracleer	125 mg/tab	原發性肺動脈高血壓症：屬專案、罕見用藥。

二、93 年 1~3 月取消或暫停使用之藥品

材料編號	藥名	規格	說明
PRA014P	Atracurium	25 mg/2.5 ml/amp	庫存已全部用完，即日起本品項刪除，敬請注意。
PCC170P	Gentamicin	20 mg/ 2 ml/vial	因廠商停產，庫存已全部用完，請停止開方。
PKE002M	Beta-galactosidase (Galantase)	0.5 g/ package	因廠商停產，庫存即將用完，用完本品項即刪除。
PWK028E	Whites tar oint	10 g/tube	因用量較少，經會專科評估後，同意刪除，目前庫存已全部用完，本品項即日起刪除。