



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年3月
第34卷第3期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品諮詢

Question & Answer

Ranolazine 慢性心絞痛病人的用藥新選擇

陳柏瑋

問：慢性心絞痛病人已使用乙型腎上腺素阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑後仍有症狀，想諮詢ranolazine使用時機及注意事項？

答：慢性心絞痛的病人若已使用乙型腎上腺素阻斷劑 (beta-blockers, BBs) 或鈣離子通道阻斷劑 (calcium-channel blockers, CCBs) 後，仍未能有效控制或無法耐受前述藥品時，可使用ranolazine 作為併用或替代藥品以改善症狀。慢性心絞痛為心肌氧氣供需失衡造成心肌缺血後的一種表現，常見症狀如胸悶、胸痛等，另於下巴、手臂或背部亦可能有不適感，症狀通常發生於心肌耗氧量突然增加時 (如運動、情緒劇烈起伏)，而在休息、使用硝酸鹽類藥物 (如舌下硝化甘油含片) 後獲得緩解。根據2019年歐洲心臟學會 (European Society of Cardiology, ESC) 慢性冠心病治療指引建議，慢性心絞痛第一線用藥為乙型腎上腺素阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑，後續依據病人病況轉換或併用後線藥品，而ranolazine屬於第二線用藥，詳細用藥建議請參照表一。

由於心肌缺氧時會造成遲發性鈉離子通道 (late sodium channel) 開啟，導致心臟舒張時細胞內鈉離子濃度過高，影響細胞膜上鈉鈣交換通道的離子運輸方向，造成舒張時期細胞內鈣離子濃度過高，因此心肌在舒張時期會維持收縮狀態，產生或加重心絞痛症狀，而ranolazine能抑制遲發性鈉電流 (late sodium current) 改善心肌舒張功能，達到心絞痛緩解效果。臨床研究顯示，ranolazine能明顯減少慢性心絞痛病人再發性缺血和心絞痛惡化等症狀。然而，在非ST段上升型心肌梗塞 (Non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI) 病人，此藥對於降低心血管死亡、心肌梗塞或再次缺血的結果，統計學上並未顯示出差異。因此，2019年ESC慢性冠心病治療指引僅建議ranolazine作為慢性心絞痛的二線藥物，並不建議作為急性心絞痛之治療藥品。

Ranolazine為口服給藥，起始劑量為500毫克、每日兩次，若仍有臨床症狀，可以根據需要增加至1000毫克、每日兩次。Ranolazine可與食物併服，為持續性藥效錠應整粒吞服，不可剝半或嚼碎，給藥後約2至5小時達到最高

血中濃度；其後會快速在腸道及肝臟中進行代謝，只有少於5%以原型藥物排除於尿液及糞便。Ranolazine主要經由CYP3A代謝，僅有少部分由CYP2D6代謝，而其藥物動力學不受年齡、性別或食物所影響。特殊族群方面，肝硬化病人禁用，重度腎衰竭病人宜謹慎使用或避免使用，懷孕或哺乳期間宜評估利弊後使用，又ranolazine會隨劑量增加使QTc間距延長，若有QT間距過長症候群病史或家族史者則應謹慎使用，並監測心電圖變化。另外服用CYP3A強效抑制劑者或CYP3A誘導劑者亦禁用，如病人同時併用CYP3A中度抑制劑如diltiazem、verapamil，則最高劑量不得超過500毫克、每日兩次。Ranolazine常見副作用包括暈眩 (6.2%)、

心搏過緩 ($\leq 4\%$)、頭痛 (5.5%)、便秘 (4.5%)、噁心 (4.4%) 等。

Ranolazine適應症為治療慢性心絞痛，若已使用第一線心絞痛用藥如乙型腎上腺素阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑後未能適當控制或無法耐受者，ranolazine可作為併用或替代治療以改善症狀。近期本院已進用此品項 (Rancad ER tab 500 mg)，惟此藥無健保給付，需自費使用。

參考文獻：

1. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407-77.
2. Ranolazine. Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc Available at: <https://online.lexi.com>. Accessed January 30, 2024.

表一、慢性心絞痛用藥選擇

	1 st step	2 nd step	3 rd step	4 th step
標準治療	BB 或CCB	BB + DHP-CCB	加上二線用藥	
心跳偏快 (如>80下/分鐘)	BB 或 non-DHP-CCB	BB + CCB	BB + ivabradine	
心跳偏慢 (如<50下/分鐘)	DHP-CCB	轉換成LAN	DHP-CCB + LAN	加上nicorandil、 ranolazine或trimetazidine
左心室功能障 礙或心衰竭	BB	BB + LAN或 BB + ivabradine	加上其他二線用藥	
低血壓	低劑量的 BB 或 低劑量的non-DHP- CCB	轉換成 ivabradine、 ranolazine或trimetazi- dine	合併使用兩種二線 用藥	

註：

BB = beta-blockers，乙型腎上腺素阻斷劑；

CCB = calcium-channel blockers，鈣離子通道阻斷劑；

non-DHP-CCB = non-dihydropyridine calcium-channel blockers，如diltiazem、verapamil；

DHP-CCB = dihydropyridine calcium-channel blockers，如長效nifedipine、amlodipine；

LAN = long-acting nitrates，長效硝酸鹽類藥物；

二線用藥 = LAN、nicorandil、ivabradine、ranolazine或 trimetazidine

藥物不良反應

Adverse Drug Reaction

二氫嘧啶脫氫酶 (DPD) 缺乏與 Fluorouracil類藥品不良反應之相關性

胡晉嘉

Fluorouracil (5-FU) 類藥品在抗腫瘤及抗真菌治療中應用廣泛，其相關成分藥品包括 capecitabine、tegafur、flucytosine等。5-FU可抑制腫瘤生長，化學結構近似於pyrimidine，本身並沒有活性，須在細胞內轉換成兩種活性代謝物 FdUMP及FUTP，FdUMP能抑制thymidylate synthetase，干擾DNA的合成；FUTP能嵌入RNA並干擾蛋白質的合成。Capecitabine及tegafur為5-FU之前驅藥品，經人體代謝後會轉換成5-FU；而flucytosine則經真菌細胞代謝後轉換成5-FU，進而抑制真菌合成DNA和RNA。

5-FU類化療藥品在臨床上廣泛用於治療消化系統之癌症 (胃癌、膽道癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌)、乳癌及頭頸癌 (食道癌、頸部癌)，儘管接受相同劑量之5-FU類藥品治療，但產生之副作用卻有個別差異，這是因為人體內80%的5-FU都需另外經由二氫嘧啶脫氫酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 代謝成二氫氟尿嘧啶 (dihydrofluorouracil, DHFU) 才能排出體外，若DPD活性不足就會造成5-FU在體內累積很高的濃度，可能導致病人發生嚴重不良反應，包括嗜中性白血球低下、神經毒性、嚴重腹瀉和口腔炎等。1985年Tuchman等人報導了一例乳癌病人接受5-FU化療後出現嚴重腹瀉、骨髓抑制、神經毒性、意識混亂等情形，經檢查病人血液及尿液中的5-FU濃度異常升高，且DPD活性低下，於是DPD活性低下導致5-FU代謝異常進而引起嚴重副作用的情形被發

現，陸續有研究指出約30%的人接受5-FU治療後因DPD活性不足出現嚴重腹瀉或骨髓抑制。

DPD廣泛存在人體大部份的組織，其中以肝臟的活性最高，而分佈在週邊血液單核球細胞 (peripheral blood mononuclear cell, pBMC) 的DPD與其在肝臟中的活性成正相關。DPD由DPYD基因來編碼，DPYD位於人類染色體1p22，包括23個基因共950kb，而造成DPD活性不足最常見的原因就是DPYD基因產生突變。目前有四種DPYD基因的遺傳突變最具臨床意義，且在統計上與5-FU類藥品的嚴重副作用有顯著關係，分別是：DPYD*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A)、c.2846A>T (rs67376798, D949V)、DPYD*13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S)、c.1236G>A (rs56038477, E412E, in haplotype B3)，其中以DPYD*2A最為常見。根據目前研究證據，這些DPYD雜合突變同位基因的攜帶者 (heterozygous carrier) 的DPD活性和未突變者相比都較低；其中c.2846A>T、c.1236G>A突變者的DPD活性平均下降約25%，DPYD*2A、DPYD*13則下降約50%。2018年荷蘭一項多中心前瞻性研究，從17家醫學中心共納入1103名跨腫瘤類別且曾接受過5-FU類藥品治療的病人，結果顯示相較於DPYD基因未突變的人，基因突變者發生5-FU類藥品副作用的機率較高。該研究也指出，DPYD基因型鑑定在臨床上可作為例行性的檢測，結果能作為醫師決定5-FU類藥品劑量的參考，並建議納為5-FU治

療新準則。2016年的另一項前瞻性研究，檢測了2038位接受5-FU治療病人的DPYD*2A，發現其中22位為雜合突變 (1.1%) 並進行5-FU減量治療。與之前沒有降低劑量的結果相比，3級毒性反應的發生率從73%降至28%；藥品導致的死亡率則從10%降至0%。

有鑒於DPYD基因突變與5-FU類藥品毒性之關聯性，美國臨床藥物基因體學研究組織 (clinical pharmacogenetics implementation consortium, CPIC) 建議DPYD*2A、DPYD*13和c.2846A>T雜合突變的病人其5-FU類藥品起始劑量須減量至少50%，並依據毒性反應及藥動學調整劑量；若是純合突變，則須選擇別的藥品治療。歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 也在2019年3月15日發佈5-FU及相關成份藥品用於體內DPD活性低下之病人，可能會導致5-FU血中濃度上升而增加嚴重副作用發生風險，將運用判別DPD活性之相關檢測方法偵測此類高風險病人。對此，我國食品藥物管理署表示，目前核准含該類成份藥品之部份中文仿單已於「副作用」或「特殊警語與注意事項」刊載「有報告指出，極少數的病人缺乏代謝fluorouracil的酵素DPD，當fluorouracil類藥品投與初期，可能會產生嚴重的副作用 (如口內炎、腹瀉、血液障害和神經病變)。」、「二氫嘧啶去氫酶 (Dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 缺乏症：少數和5-FU相關的非預期嚴重毒性 (例如：口腔炎、腹瀉、黏膜發炎、嗜中性白血球減少症和神經毒性)，被歸因於與DPD活性缺乏有關」等相關警語，並評估是否須進一步採取風險管控措施。

據研究指出DPD活性與DPYD基因突變型態有人種差異，就DPD活性而言，高加索人種中部份缺乏之機率約為3-5%，完全缺乏之機率為0.1%；亞洲人種中部份缺乏之比例佔0-0.7%；非裔美洲人中部份缺乏之比例為8%。就DPYD

基因突變型態而言，高加索人種中DPYD*2A突變的機率為1.0%、c.2846A>T突變的機率為1.1%、DPYD*13突變的機率為0.07-0.1%；非裔美洲人種中DPYD*2A和c.2846A>T突變的機率均為0.1%、DPYD*13突變的機率幾乎為0；至於亞洲人種，無論是DPYD*2A、c.2846A>T還是DPYD*13在中國、日本及韓國的研究中均沒有檢測到突變，反而是在2015年一項針對764名亞洲人的統合分析顯示DPYD*5在中國、韓國和泰國人的突變率均超過20%，DPYD*9A (85T>C) 在中國、日本和韓國人的突變率分別為7.04%、3.7%及2.5%。由以上研究得知，亞洲人DPYD基因突變的位點和高加索人或非裔美洲人明顯不同，根據目前的研究文獻，並無法斷定這些位點是否也會顯著影響DPD之活性，不像DPYD*2A若發生純合突變，會使DPD活性完全喪失；c.2846A>T突變則會使DPD活性降為59%；而DPYD*13突變也會使DPD活性大幅降為25%。

DPD在5-FU類藥品的使用上扮演重要角色，檢測其活性是以5-FU類藥品治療前的建議步驟，能避免病人產生嚴重不良反應。在歐美，前瞻性地檢測DPD活性及DPYD基因突變型態是腫瘤個體化治療的重要方向，但在亞洲仍需更多的研究證據才能在臨床上找出有效的預防方法。

參考文獻：

1. Henricks LM, Lunenburg CA, Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualization of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:1459-67.
2. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront genotyping of DPYD*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227-34.
3. Leung HW, Chan AL. Association and prediction of severe 5-fluorouracil toxicity with dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphisms: a meta-analysis. *Biomed Rep* 2015;3:879-83.